

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
Departamento de Farmacia Galénica



TESIS DOCTORAL

Influencia de temperatura y tiempo de almacenamiento de comprimidos en la velocidad de disolución

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Maria Julia Roncero Corrochano

DIRECTOR:

Rafael Cadórniga Carro

Madrid, 2015

TP
1984

142

María Julia Roncero Corrochano



* 5 3 0 9 8 6 6 5 3 X *
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

x-53-223704-7

INFLUENCIA DE TEMPERATURA Y TIEMPO DE ALMACENAMIENTO DE COMPRIMIDOS
EN LA VELOCIDAD DE DISOLUCION

Departamento de Farmacia Galénica
Facultad de Farmacia
Universidad Complutense de Madrid
1984



BIBLIOTECA

Colección Tesis Doctorales. Nº 142/84

© María Julia Roncero Córrochano
Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía
Noviciado, 3 Madrid-8
Madrid, 1984
Xerox 9200 XB 480
Depósito Legal: M-19184-1984

M^e JULIA RONCERO CORROCHANO

"INFLUENCIA DE TEMPERATURA Y TIEMPO DE ALMACENAMIENTO DE COMPRIMIDOS EN LA VELOCIDAD DE DISOLUCION"

Departamento: FARMACIA GALENICA
Facultad de : FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
1981

D. RAFAEL CADORNIGA CARRO, CATEDRÁTICO DE FARMACIA
GALENICA EN LA FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSI-
DAD COMPLUTENSE DE MADRID

CERTIFICO: Que la presente memoria experimental y
bibliográfica para optar al grado de
Doctor en Farmacia, elaborada por
M^{te} JULIA RONCERO CORROCHANO ,ha sido rea-
lizada bajo mi dirección ,en el laborato-
rio a mi cargo y se encuentra ya conclui-
da; por lo cual autorizo su presentación
a fin de que pueda ser juzgada por el tri-
bunal correspondiente.
y para que conste, expido y firmo la presen-
te en Madrid

I

Es mi deseo dedicar este trabajo, a quién, habiendo sido su inspirador, ha sido a su vez, su magistral director, el catedrático Prof. Dr. D. Rafael Cadórniga Carro quién con su extraordinaria capacidad científica y su gran humanidad me ha impulsado durante estos años y sin cuya inestimable ayuda no hubiera sido posible realizar esta obra.

II

Dedico esta obra a mis Padres, que con su ejemplo, consejos y ayuda moral, la han hecho posible.

A mi marido, compañero inseparable, que en todo momento me alentó a continuar y terminar la labor empezada y cuyo apoyo moral ha representado siempre para mí un gran estímulo.

A mis hijas María, Ana y Julia cuyo cariño me dió siempre ánimo para seguir.

III

I N D I C E G E N E R A L

PROLOGO

A.- Introducción	VII
B.- Motivos y plan de trabajo	XIII
C.- Bibliografía	XVI

PARTE GENERAL

CAPITULO 1º .

A.- Corticosteroides : estudio bibliográfico	1
1)Corticosteroides naturales	
a) Estructura química	3
b) Síntesis	
c) Biosíntesis y Metabolismo.....	5
2)Análogos sintéticos	13
3)Relaciones estructura química/actividad biológica.....	24

IV

4) Acciones farmacológicas.....	29
a) Reacción inflamatoria	32
B.- Bibliografía.....	40

CAPITULO 2º

A.- Análisis del corticosteroide aislado.....	46
1) Punto de fusión.....	47
2) Métodos espectroscópicos.....	52
3) Cromatografía.....	58
B.- Bibliografía.....	67

CAPITULO 3º

A.- Materiales y metódica general	70
1) Medicamento ensayado.....	70
a) Constitución y propiedades	
2) Forma de dosificación	75
3) Estudio de excipientes utilizados: caracteres generales.	88
4) Estudio de la velocidad de disolución.....	92
a) Fases del proceso de disolución.....	98
b) Factores que influyen.....	99
c) Ecuaciones que rigen el proceso.....	101
d) Métodos y aparatos para su determinación.....	108
B.- Bibliografía	138

CAPITULO 4º

A.- Biodisponibilidad	147
1) Determinación	160
a) Modelo monocompartimental.....	161
b) Modelo bicompartmental.....	162
B.- Caducidad biofarmacéutica	163
C.- Bibliografía	175

PARTE EXPERIMENTAL

A.- Introducción	178
B.- Comprimidos : fórmula y dimensión	180
C.- Técnicas de ensayo utilizadas.....	181
1) Variación de peso	182
2) Determinación de la dureza de los comprimidos.....	186
3) Determinación de la friabilidad.....	189
4) Ensayo de disgregación	191
5) Uniformidad de contenido.....	194
6) Velocidad de disolución	196
a) Formulación I	199
-Resultados	200
-Tratamiento de datos y su discusión	239
b) Formulación II	259
-Resultados	260

VI

-Tratamiento de datos y su discusión	303
c) Formulaci3n III.....	334
-Resultados.....	335
-Tratamiento de datos y su discusi3n.....	368
0.- Comentario final	395
1.- Conclusiones.....	401

VII

INTRODUCCION

El constante incremento en las inquietudes para poder disponer de medicamentos con un índice de calidad cada vez más elevado, constituye sin duda una de las características más sobresalientes de estos últimos años, tanto a nivel nacional como internacional como lo prueba la aparición de una abundante e importante normativa.

El comprimido, como toda forma de dosificación, debe reunir ciertos requisitos para que se considere satisfactorio o poseer un índice de calidad óptimo .

Todo buen comprimido debe cumplir con las siguientes exigencias:

- Precisión en la dosificación del principio activo.
- Máxima estabilidad del mismo.

VIII

-Adecuada disponibilidad fisiológica de la sustancia medicamentosa contenida en dicho comprimido para asegurar al máximo su eficiencia terapéutica .

Para que una sustancia medicamentosa , administrada en forma de comprimidos , pase a circulación general , es necesario que tengan lugar sucesivamente dos procesos:

- A) Liberación de la sustancia medicamentosa y posterior disolución
- B) Paso de la sustancia medicamentosa disuelta a través de las membranas biológicas y órganos hasta llegar a circulación general.

La cinética de disolución de los medicamentos es problema que ocupa un lugar primordial en la literatura farmacéutica , debido a las implicaciones que puede presentar en la absorción de sustancias medicamentosas.

En el caso de tratarse de comprimidos, como es el nuestro, el proceso de disolución es el factor que limita la rapidez de absorción; aunque este proceso de disolución puede ser modificable por diversos factores:

- Por los caracteres físicos y químicos de la propia sustancia medicamentosa: tamaño de partícula, polimorfismo, estado químico, solvatación, salificación, etc.
- Por las sustancias coadyuvantes empleadas: excipientes (diluyentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes) tensioactivos , etc.
- Por los factores tecnológicos de fabricación: tamaño del gránula-

IX

do , procedimiento de fabricación , fuerza de compresión,etc.

Como vemos el número de factores que pueden influir en la biodisponibilidad de formas sólidas de administración oral , es realmente muy variado.

La biodisponibilidad de un medicamento debe ser considerada como concepto cinético y como tal definirse a través de dos parámetros: tiempo y concentración.

Un criterio de esta naturaleza se puede apoyar en el hecho de que para conseguir un determinado efecto terapéutico no sólo es necesario alcanzar la concentración hemática suficiente , sino que ha de mantenerse el tiempo necesario para que se realice la distribución y el medicamento alcance su biofase a la concentración deseada.

En el momento actual, cuando se habla de caducidad de medicamentos en su forma de dosificación, se piensa exclusivamente en una caducidad química por alteración del medicamento incorporado a la forma farmacéutica mediante mecanismos sumamente diversos que es necesario analizar y cuantificar para evaluar el periodo de validez del medicamento considerado.

En el contexto de las ciencias biofarmacéuticas , se hace necesario la evaluación de otro tipo de caducidad , denominada por Cadorrniga y col. " caducidad biofarmacéutica" consistente en una modificación en la velocidad de liberación de la sustancia medicamentosa incorporada a la forma farmacéutica , sin alteración qui-

X

sica del principio activo, pero que origina una variación sustancial de la biodisponibilidad del medicamento.

En algunos ensayos previos se ha podido comprobar que la conservación de una forma de dosificación determinada a temperatura ambiente, durante periodos de tiempo comprendidos entre 6 y 14 meses, o a temperaturas relativamente más elevadas durante periodos de observación de días o semanas, originaba una modificación sustancial de parámetros de solubilidad que pueden ser condicionantes de la disponibilidad biológica del medicamento. Esta modificación de la biodisponibilidad puede ser debida a varias razones entre las cuales apuntamos dos fundamentales:

1.- Una evolución natural o por envejecimiento acelerado del sistema fisico-químico que constituye la forma de dosificación, sin que haya simultáneamente ninguna alteración ni química ni fisico-química del medicamento incorporado.

2.- Una modificación morfológica del medicamento que puede traer como consecuencia la variación en sus parámetros termodinámicos, su coeficiente de solubilidad y su velocidad de disolución.

Cualquiera de las variaciones apuntadas puede tener una clara repercusión en la disponibilidad del medicamento.

Se ha comprobado que formas farmacéuticas sólidas de administración oral con la misma sustancia medicamentosa e igual dosificación y que por tanto, debían comportarse de forma idéntica presen-

XI

tan diferente biodisponibilidad, es decir, son inequivalentes terapéuticos.

Existen numerosos ejemplos exponentes de esta inequivalencia: quizás uno de los más significativos fué el observado por CAMPAGNA y col. (1) en comprimidos de prednisona. Estos autores refieren el caso de un paciente sometido a una terapia por prednisona que se encontraba en fase de recuperación y al sustituir los comprimidos que tomaba por otros similares del mercado se interrumpe el proceso curativo. Se restituye la medicación primera y el paciente evoluciona favorablemente.

Resultados similares han sido observados por AGUIAR y col. (2) en cápsulas de cloranfenicol. LEVY(3) en comprimidos de ácido acetil salicílico y SEARL y PERNAROWSKI(4) en comprimidos de fenilbutazona existentes en el mercado canadiense. SMITH (5) aborda este problema e indica ocho ejemplos de sustancias medicamentosas que presentan inequivalencias.

WAGNER(6) en su obra "Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics" cita doce sustancias que administradas por vía oral, presentan inequivalencias terapéuticas.

Así mismo, el Boletín de Liverpool Regional del Hospital Board (7) menciona cuarenta y una sustancias medicamentosas en las que se ha comprobado la existencia del mencionado problema.

Todo lo anterior pone de manifiesto la necesidad de someter las formas farmacéuticas elaboradas a una serie de ensayos que indiquen su comportamiento bajo estos puntos de vista.

XII

En el caso concreto de comprimidos, los ensayos de disolución "in vitro" han demostrado ser los más adecuados, ya que la disolución constituye la primera etapa por la que ha de atravesar un medicamento antes de su absorción por lo que condicionará esta

En diversos trabajos ha sido constatada la existencia de una perfecta correlación entre la disolución y la absorción (8-23) . Todo ello ha hecho que los ensayos de disolución sean considerados en Biofarmacia como las únicas pruebas indicativas de la disponibilidad "in vitro" de los comprimidos y que hallan alcanzado gran importancia en los últimos años , hasta el punto de que la U.S.P en su última edición(24) recomienda este ensayo en un determinado número de comprimidos.

XIII

MOTIVOS Y PLAN DE TRABAJO

El objeto de nuestro trabajo es evaluar la caducidad biofarmacéutica en formas farmacéuticas sólidas de administración oral, por técnicas de envejecimiento natural y acelerado, utilizando como índice de evaluación el estudio de velocidad de disolución del medicamento incorporado a la forma farmacéutica objeto de estudio.

Las etapas en que se desarrollará el trabajo son las siguientes:

Etapas

Elección del medicamento y puesta a punto de la técnica analítica correspondiente. El medicamento seleccionado para el estudio pertenece al grupo de los corticosteroides de síntesis siendo, la prednisona el medicamento base objeto de nuestro estudio.

XIV

Estepa 2ª

Formulación del medicamento seleccionado en forma de comprimidos teniendo distinta tecnología y distintos tipos de excipientes . Se realizarán tres formulaciones , la primera en granulación por vía húmeda y las otras dos por compresión directa.

En cada caso se preparará un sólo lote de comprimidos en número suficiente para poder realizar sobre él todos los ensayos en el transcurso del tiempo que dure la experimentación total.

Estepa 3ª

Prueba a punto del método espectrofotométrico de valoración de la prednisona en solución acuosa.

Estepa 4ª

Valoración del contenido en principio activo de cada una de las formulaciones de comprimidos .

Estepa 5ª

Selección de los métodos correspondientes para la realización de todos los controles farmacotécnicos exigidos.

Estepa 6ª

Selección del método adecuado para la determinación de la velocidad de disolución , habiéndose consultado la bibliografía existente y adoptándose el que mejor se ajustaba a nuestras condiciones de trabajo.

Etapa 7ª

Sometidos los comprimidos a las temperaturas de envejecimiento de 40,50,60 y 70°C y tiempos de almacenamiento de 2,6,12,18 y 24 semanas ; se realizarán con todas las muestras una velocidad de disolución para evaluar los parámetros de solubilidad más significativos , como puede ser la pendiente de la línea representativa del logaritmo de la cantidad no disuelta en función del tiempo .

Etapa 8ª

Cálculo de los tiempos de disolución t_{25} t_{50} t_{60} t_{65} t_{75} t_{100}

Etapa 9ª

El tratamiento de los datos obtenidos ha sido desglosado para cada formulación de comprimidos , en su apartado correspondiente.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- CAMPAGNA F.A., CURETON G., MIRIGIAN R.A. y NELSON E.
J. Pharm. Sc., 52, 605 (1963)
- 2.- AGUIAR A.J., WHEELER L.M., FUSARI S. y ZELMER J.E.
J. Pharm. Sc., 57, 1844 (1968)
- 3.- LEVY G.,
J. Pharm. Sc. 50, 388 (1961)
- 4.- SEARL R.O. y PERNAROWSKI M.,
Can. Med. Assoc.J. 96, 1513 (1967)
- 5.- SMITH R.N.
Lancet, 528 (1972)
- 6.- WAGNER J.G.
"Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics", I ed.
Edit. Drug Intelling. Public., Illinois 1971 pàg. 167.
- 7.- Boletín del Liverpool Regional Hospital Board,
I., nº 4, Junio 1973
- 8.- JUNCHER H. y RAASCHOU P.
Antibiotic Med. Clin. Therapy., 4, 497 (1957) ref.: WAGNER
(6), pàg. 141.-
- 9.- SHENOY K.G., CHAPMAN D.G. y CAMPBELL J.A.
Drug Std., #7, 77 (1959)
- 10.- WIEGAND R.G. y TAYLOR J.D.
Biochem. Pharmacol., 2, 256 (1960)
- 11.- NELSON E.
Chem. Pharm. Bull. 10, 1099 (1962)

XVII

- 12.- MOROZOWICH W. CHULSKI T., HAMLIN W.E., JONES P.M.,
NORTHAN J.I., PURMALIS A., y WAGNER J.G.
J. Pharma. Sc. 51, 993 (1962)
- 13.- LEVY G., y HOLLISTER L.E.
J. Pharm. Sc. 53, 1446 (1964)
- 14.- LEVY G., LEONARDS J.R., y PROCKNALL J.A.
J. Pharm. Sc. 54, 1719 (1965)
- 15.- LEVY G.
Kinetics and Implications of Dissolution Rate Limited
Gastrointestinal Absorption of Drugs, Proceedings of the
3 rd International Pharmacological Meeting, July 24-30,
1966, Volumen 7, Physico-Chemical Aspects of Drug Actions
Pergamon Press, New York 1968, pàg. 33-62.ref.: WAGNER (6)
pàg. 145.
- 16.- WAGNER J.G. y NELSON E.,
J. Pharm. Sc. 52, 610 (1963)
- 17.- WOOD J.H.
Pharm. Acta Helv. 42, 129 (1967)
- 18.- KATCHEN B. y SYMCHOWICZ S.
J. Pharm. Sc., 56, 1108 (1967)
- 19.- DI SANTO A.R. y WAGNER J.G.
J. Pharm. Sc., 58, 1077 (1969)
- 20.- WAGNER J.G.
Can. J. Pharm. Sc., I, 55 (1966)
- 21.- CRESSMAN W.A., JANICKI C.A., JOHNSON P.C. DOLUISIO J.T.
y BRAUN G.
J. Pharm. Sc., 58, 1516 (1969)
- 22.- BATES T.R.
J. Pharm. So., 58, 1468 (1969)

XVIII

- 23.- OUDTSHOORN M.C. y POTGIETER F.J.
Pharm. Weekb., 105, 409 (1970)
- 24.- U.S.P. XVIII
"The United States Pharmacopeia" XVIII ed., Edit. Mack
Publishing Co., Easton 1970, pàg. 934.

CAPITULO 1º

CORTICOSTEROIDES : ESTUDIO BIBLIOGRAFICO

Los corticosteroides son hormonas esteroides sintetizadas y liberadas a nivel de la corteza suprarrenal. Se incluyen bajo esta denominación además, una amplia serie de esteroides de origen sintético que han sido obtenidos mediante la modificación química de la estructura básica de los corticosteroides naturales, siendo uno de ellos la prednisona, el medicamento base objeto de nuestro estudio.

Los esteroides sintéticos poseen diferencias cualitativas y cuantitativas importantes con respecto a los esteroides naturales y sobre todo por su efecto antiinfla-

laborio a cuyo estudio dedicaremos gran atención ya que la razón fundamental del uso clínico de los glucocorticoides estriba en su efecto antiinflamatorio.

Los corticoides naturales se sintetizan y liberan en la corteza adrenal y pertenecen a tres grupos:

-a) MINERALCORTICOIDES: Se denominan así por su intensa actividad sobre el equilibrio hidroelectrolítico. Pertenecen a este grupo la desoxicorticosterona y la aldosterona.

-b) GLUCOCORTICOIDES : Son esteroides con acción primordial sobre el metabolismo de hidratos de carbono, grasas y proteínas. Se incluyen aquí el cortisol o hidrocortisona y la cortisona.

-c) ESTEROIDES SEXUALES: A nivel de la adrenal se producen pequeñas cantidades de andrógenos y estrógenos. Su importancia en condiciones fisiológicas es mínima comparada con la de los esteroides sexuales producidos a nivel de las gónadas.

Sin embargo en determinadas situaciones patológicas , la adrenal es capaz de sintetizar grandes cantidades de esteroides sexuales que pueden dar lugar a cuadros de virilismo.

Cada grupo de esteroides es producido por una zona de la corteza adrenal:

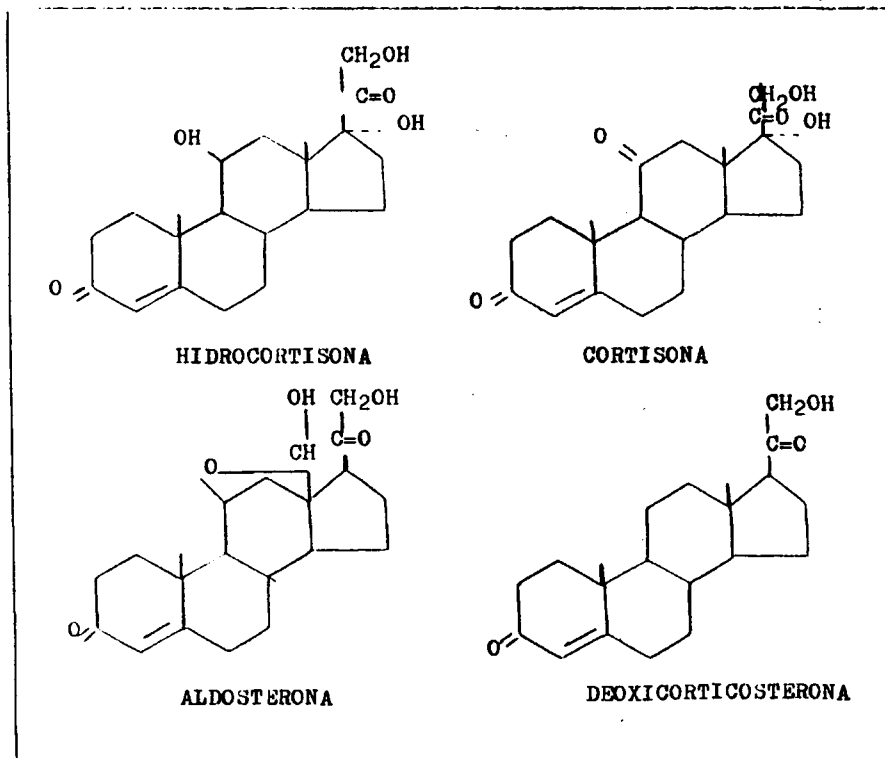
- los mineralcorticoides se sintetizan en la zona glomerular
- los glucocorticoides en la zona fasciculada
- los esteroides sexuales en la zona reticular

Fisiológicamente, la aldosterona es responsable del 95% de la actividad mineralcorticoide . El cortisol lo es del 95% de la actividad fisiológica de tipo glucocorticoide. De los esteroides sexuales , el de mayor importancia fisiológica es la dehidroepiandrosterona, dotado de una débil actividad androgénica.

ESTRUCTURA QUIMICA

Los corticosteroides : glucocorticoides y mineralcorticoides derivan del núcleo ciclopentanoperhidrofenantreno y se caracterizan por poseer:

- 1) Un anillo A insaturado(a nivel de los carbonos 4 y 5)
- 2) Un grupo cetónico o un oxhidrilo en posición 11. Los esteroides que poseen este grupo se denominan 11 oxisteroides y ello les confiere el carácter de glucocorticoides. El único mineralcorticoide que le posee es la aldosterona . A pesar de ello, su actividad glucocorticoide no tiene apenas significación fisiológica comparada con su potente acción mineralcorticoide.
- 4) Dos grupos metilo en posición 10 y 13
- 5) Una cadena $-CO-CH_2OH$ en posición 17. En este carbono, el cortisol y la cortisona llevan además un grupo hidroxilo que junto con la función cetónica o alcohólica en posición 11 confiere su actividad glucocorticoide.



CUADRO I: Corticosteroides naturales

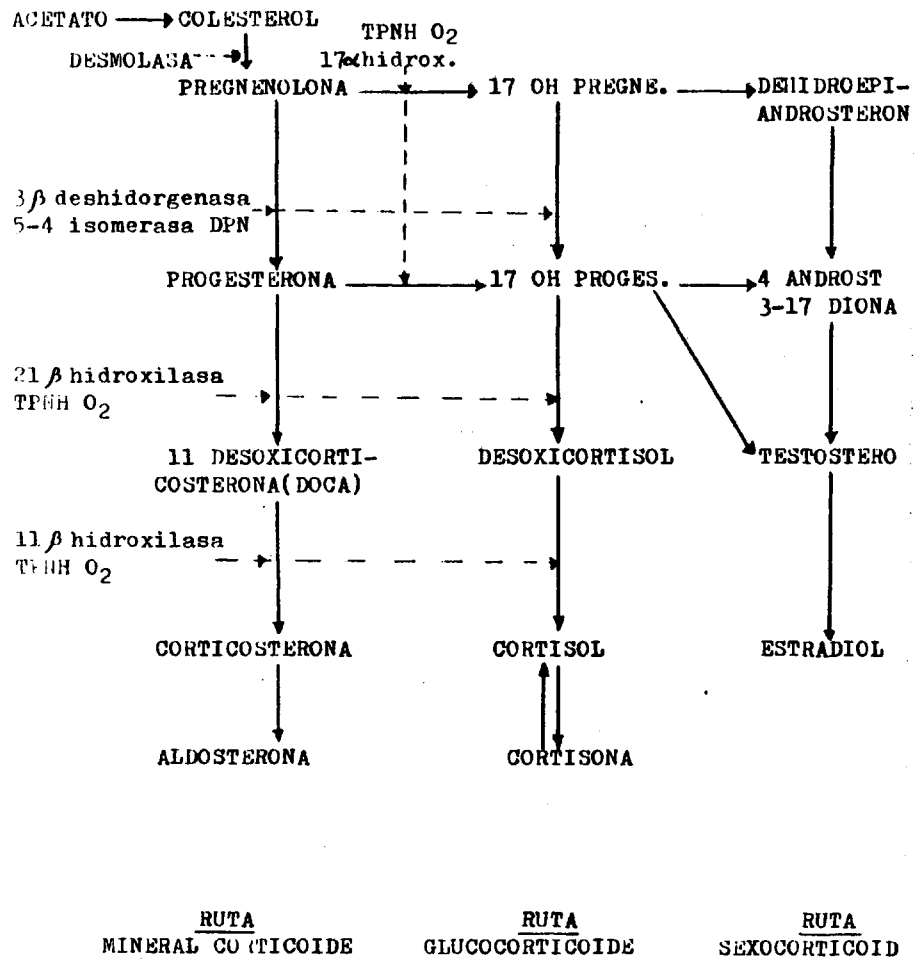
BIOSINTESIS DE LOS CORTICOSTEROIDES NATURALES

Los esteroides naturales se sintetizan a nivel de la corteza adrenal . Su precursor inmediato es el colesterol. Desde hace tiempo se sabe que el colesterol se utiliza en la biosíntesis de los corticosteroides . Se ha obtenido cortisol y también corticosterona a partir de colesterol marcado con C_{14} en C_4 mediante perfusión a través de la glándula aislada de vaca(1) , mediante incubación del sustrato con tejido de corteza adrenal de vaca (2) y con homogenato adrenal de perro(3) . Aunque la adrenal puede formar colesterol a partir del acetato , la mayor parte del colesterol utilizado para la síntesis de esteroides es de origen exógeno.

En la mayoría de los órganos secretores los productos de secreción se almacenan en gránulos o estructuras vesiculares . Sin embargo, estudios con microscopio electrónico no han revelado la existencia de estructuras que sirven para el almacenamiento de corticosteroides(4). Ello explica que la capacidad de la adrenal para almacenar esteroides sea pequeña.

Por esta razón los niveles plasmáticos de esteroides sólo pueden mantenerse dentro de los márgenes fisiológicos a expensas de la continuidad en el proceso de biosíntesis.

En el cuadro II representamos un esquema de la biosíntesis de hormonas adrenocorticales.



CAJRO LL .- Esquema de la biosintesis de hormonas adrenocortica

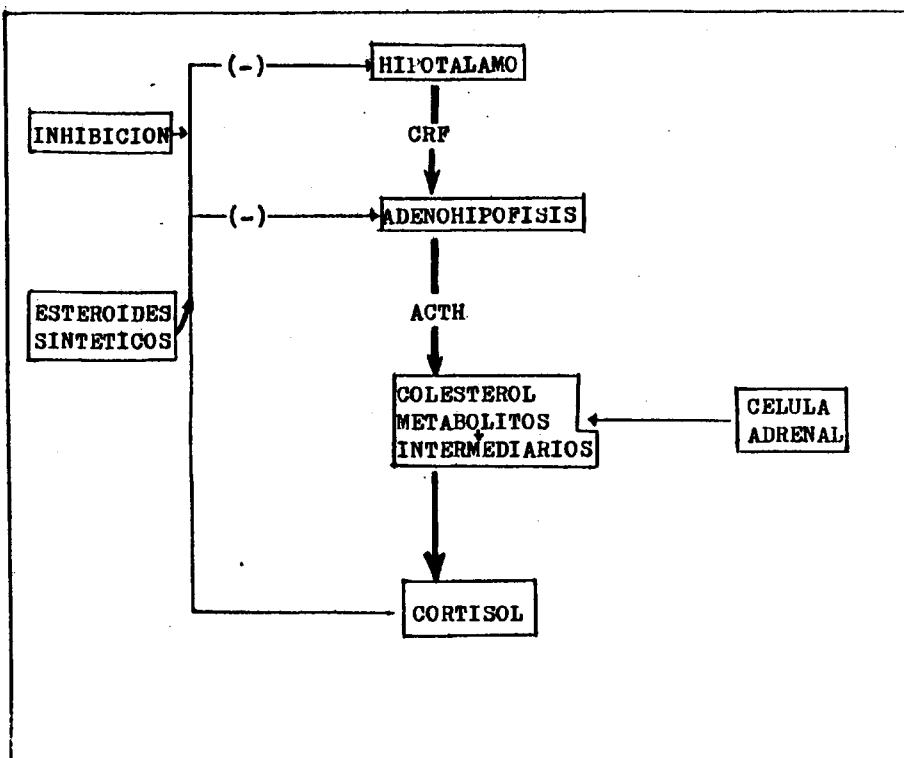
Observese el lugar de acción de ACTH , a nivel del paso colesterol-pregnenolona. Las líneas de trazo discontinuo indican los lugares donde actúan los enzimas que aparecen en el esquema.

El ACTH juega un papel importante en la degradación de la cadena secundaria del colesterol(5) . Los enzimas hidroxilantes convierten el colesterol en 20β hidroxicoolesterol y 20β 22 hidroxicoolesterol; ulteriormente y mediante una 20-22 desmolasa y NADPH_2 como cofactores, el ACTH estimula la producción de pregnenolona, esteroide que ha podido aislarse de las adrenales de cerdo(6).

El conocimiento de las etapas, imbricadas en la biosíntesis de los esteroides adrenales . tiene gran importancia, gracias a él han podido ser identificados y tratados satisfactoriamente una serie de trastornos patológicos secundarios debidos a déficits enzimáticos; al fallar el proceso de biosíntesis hormonal , disminuyen los niveles de cortisol en plasma y desaparece la inhibición que el cortisol ejerce normalmente sobre la hipófisis. Ello da lugar a un incremento de la liberación de ACTH y consecuentemente a la acumulación de los precursores esteroideos previos a la enzima en deficit. De esta forma la deficiencia de 21 hidroxilasa, origina un síndrome de virilismo sin hipertensión ni alteraciones electrolíticas, puesto que los precursores que se acumulan en este caso carecen de acción sobre el metabolismo hidrosalino.

Por el contrario, el déficit de 11-hidroxilasa da lugar a un cuadro de virilismo complicado con alteraciones hidroelectrolíticas e hipertensión.

La adrenal humana secreta diariamente de 20 a 25 mg de cortisol y la concentración de éste en el plasma oscila entre 5 y 30 mcg/ml (7) . La mayor parte del cortisol , se halla ligada a una proteína plasmática específica: la transcortina circulando en forma libre alrededor de un 5-10% . La forma libre puede salir del torrente circulatorio y actuar como hormona en el organismo (8-12) . El porcentaje de cortisol que circula en el plasma es consecuencia de la velocidad de biosíntesis y metabolismo; son muy interesantes los estudios con cortisol marcado del grupo GALLAGHER(13) del "Sloan-Ketering Institute for Cancer Research" demostrando que el esteroide se metaboliza rápidamente, siendo su vida media biológica de unas 1.5 horas aproximadamente.



CUADRO III

Representación esquemática de los mecanismos que regulan la biosíntesis y liberación de glucocorticoides. Los niveles plasmáticos elevados de cortisol o de esteroides sintéticos controlan a través de un sistema "feed-back" negativo(-) la actividad hipotálamo-hipofisaria.

La biosíntesis y liberación de glucocorticoides es controlada por el sistema hipotalámico-hipofisario. En condiciones fisiológicas el hipotálamo elabora un factor (CRF factor liberador de corticotrofina) que a través del sistema portahipofisario llega a la adenohipófisis y estimula la liberación de ACTH. El ACTH liberado bajo la influencia del CRF estimula la biosíntesis y liberación de glucocorticoides en la adrenal.

El mecanismo a través del cual el ACTH estimula la corteza adrenal parece depender al menos de dos factores:

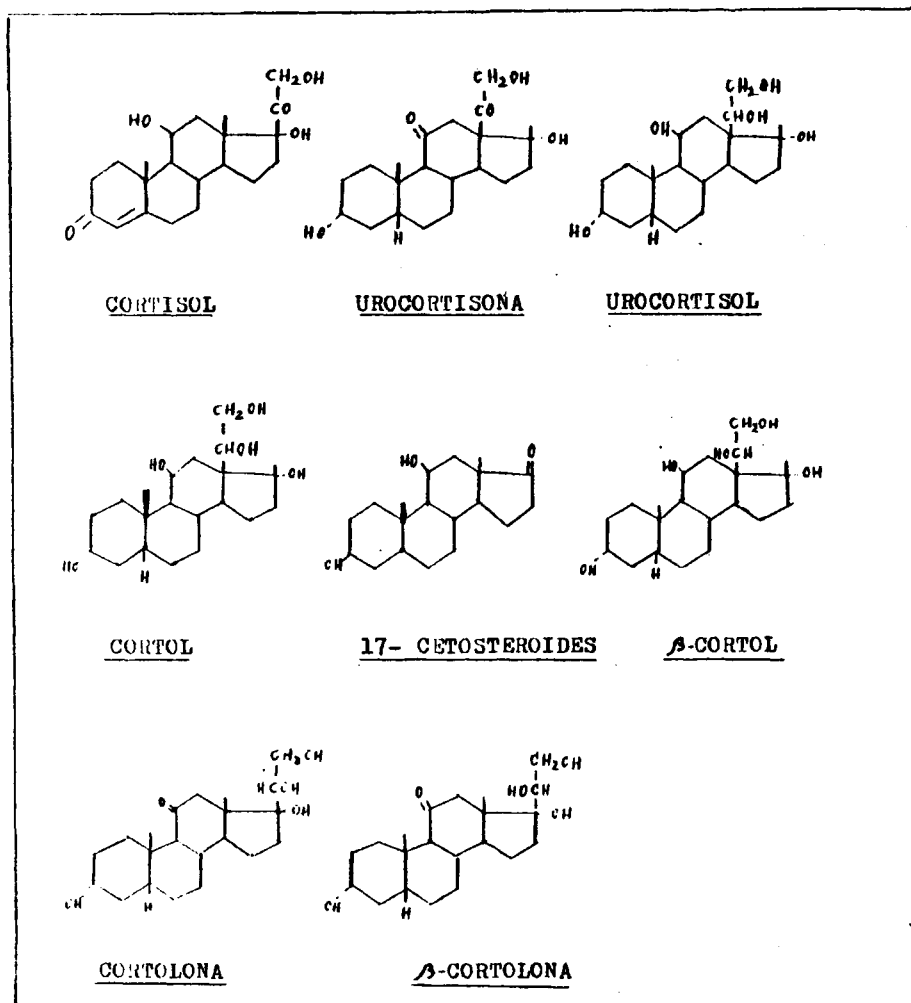
- 1) Del incremento de la permeabilidad de la membrana para la glucosa y algunos iones como el calcio(14)
- 2) De la activación de la adenil-ciclase

Ambas acciones son coordinadas e interdependientes. El 3'5'AMP cíclico formado a expensas de la activación de la adenil ciclase a través de una serie de pasos intermedios, activa una enzima: la desmolasa que representa un factor limitante para la biosíntesis esteroidea.(15) El ACTH origina una deplección de ac. ascórbico en la adrenal, aunque el mecanismo de este fenómeno no se conoce la deplección de ac. ascórbico cortical se utiliza para valorar la actividad del ACTH.

El hígado es el principal órgano responsable de la formación de conjugados hidrosolubles de los corticosteroides(16) y una gran parte del 14C-cortisol administrado al hombre se excreta en forma

de urocortisol y urocortisona conjugados como glucosiduronatos junto con los hexahidrometabolitos(17).

También hay una ruta metabólica menor, que comporta la eliminación de la cadena secundaria para dar origen a 17-cetosteroides . De los trabajos realizados, hasta puede concluirse que el cortisol se biotransforma en gran número de productos y que no existe ningún metabolito preferencial. La reducción del anillo A conduce casi exclusivamente a 5β pregna- 3α oles y los alcoholes saturados hallados en las adrenales son, con una sólo excepción, 5β pregna- 3α oles ; la excepción es "la sustancia C de REICHSTEIN" que es un 5α pregna 3α ol del que se han aislado pequeñas cantidades en la orina de personas sanas(18-19) y que evidentemente es un metabolito del cortisol, puesto que no aparece en la orina de pacientes adrenalectomizados o con enfermedad de Addison a menos que se les administre cortisol o cortisona. A continuación en el cuadro IV representamos la ruta metabólica de la hidrocortisona.



CUADRO IV .- Hidrocortisona y sus principales metabolitos

ANALOGOS DE LA HIDROCORTISONA

Tras el uso de la cortisona y de la hidrocortisona durante cierto tiempo en el tratamiento de la artritis reumatoide , se hicieron evidentes susefectos secundarios indeseables, especialmente en los tratamientos prolongados; retención de sodio, pérdida de potasio, balance nitrogenado negativo, acidez gástrica persistente e hiper-corticismo (síndrome de Cushing) entre otros más ocasionales o menos importantes.

Por ello se pensó que por manipulación molecular podía incrementarse la actividad antiinflamatoria con posible reducción de los efectos secundarios ya mencionados, y se encauzaron los esfuerzos hacia la obtención de nuevos compuestos, manteniendo siempre la estructura esteroidal básica.

SINTESIS

Hacia finales de 1952 , el panorama aparecia muy oscuro en este aspecto. La ausencia total de actividad antirreumática de la serie de acompañantes de la cortisona e hidrocortisona aislados de las adrenales puso de relieve un alto grado de especificidad estructural en cuanto a estos efectos. Compuestos relacionados y varios derivados se prepararon pero sin éxito:

- la adición de un doble enlace entre C_6 y C_7 demostró que la actividad glucocorticoide se reducía aproximadamente en la mitad(20)
- la trasposición del doble enlace entre C_4 C_5 , a la posición C_1 C_2 producía una pérdida excesiva de actividad(21).
- la oxidación del grupo hidroximetilo en C_{21} a aldehído produjo un compuesto tan activo como la cortisona, pero cuya actividad era debida a la propia cortisona(22) ; lo que se demostraba al incubarla con extracto de hígado de rata libre de células(23).

En investigaciones posteriores, se modificó prácticamente cada una de las posiciones de la molécula de la hidrocortisona, haciéndose preciso el desarrollo de nuevos procedimientos susceptibles de suministrar información acerca de la actividad de los nuevos compuestos.

Por desgracia, dicha información era, en la mayoría de los casos sólo un reflejo vago de la realidad, ya que los ensayos se realizaban con roedores y la extrapolación a clínica humana resultaba muy insegura. Los métodos que proporcionan una información más fidedigna son los que miden la deposición de glucógeno hepático en la rata(24) o la actividad antiinflamatoria en la rata (25) los ensayos clínicos en la especie humana basados en la determinación de la potencia eosinopénica e hipoglucémica de los distintos compuestos(26) se correlacionan infinitamente mejor con la actividad antirreumática en el hombre.(27)

Las modificaciones más interesantes logradas en la estructura de la hidrocortisona en el sentido de aumento de actividad antiinflamatoria y también en el de disminuir sus efectos secundarios han demostrado ser:

- la sustitución de un átomo de hidrógeno por un grupo halogenado
- la sustitución de aquel por un grupo hidroxilo o alcoholo
- la introducción de dobles enlaces

La adición del grupo funcional característico no resulta sencillo en la práctica, debido a la preexistencia de varios grupos funcionales de carácter muy reactivo (ceto, hidroxilo, doble enlace), de forma que la simple adición de uno más, resulta casi siempre químicamente muy complicada, especialmente en ciertas posiciones de la molécula o cuando se pretenden orientaciones determinadas.

Normalmente antes de llevar a cabo la adición, deben protegerse adecuadamente los grupos funcionales reaccionables ya existentes en la molécula.

9 α -fluoroderivados

El descubrimiento del primero de esta serie de análogos de la cortisona, provisto de notable actividad antiinflamatoria, se logró de forma absolutamente fortuita, en el transcurso de los trabajos de FRIED y SABO(28), uno de cuyos pasos consistía en transformar el epicortisol en hidrocortisona, en el que se obtuvo el

9 α bromo 11 β hidroxí derivado. Como prueba rutinaria de la orientación beta del grupo 11- hidroxilo , se sometió a este compuesto el ensayo del glucógeno hepático , comprobándose con sorpresa , que el compuesto , lejos de ser inactivo , poseía una tercera parte de la actividad del acetato de cortisona tomado como estándar. Se estudió inmediatamente la actividad del 9 α yodo-derivado y se comprobó que era una décima parte de la del estándar , en vista de lo cual se propusieron preparar y ensayar los dos análogos halogenados que faltaban : 9 α cloro y 9 α fluoro con objeto de establecer alguna relación entre actividad antiinflamatoria y sustitución por halógenos.

Pudieron comprobar así, que la actividad aumenta a medida que disminuye el tamaño atómico del halógeno incorporado , de forma que el 9 α fluorocortisol o " fludrocortisona" resultó poseer una actividad antiinflamatoria por lo menos 11 veces mayor que el acetato de cortisona. Por desgracia, la retención hidrosalina del acetato de fludrocortisona es 2-5 veces mayor que la que posee la desoxicorticosterona , ya de por sí elevada si se la compara con la del cortisol; por ello, este nuevo corticosteroide resultó de aplicación terapéutica limitada para administración sistémica.

Para lograr la introducción de un grupo 11 β hidroxilo en los corticosteroides no sustituidos en el anillo C y también para transformar el grupo 11-ceto en 11 β -hidroxí,

como paso previo para la introducción del grupo 9 α - fluoro , se puede hacer uso de ciertos microorganismos : por ejemplo Rhizopus nigrigans y Aspergillus nidulans(29-30).

6 α -fluoroderivados

También presenta interés la introducción de un átomo de fluor en la posición 6 α , pues multiplica la actividad antiinflamatoria de los compuestos de partida por un factor comprendido entre 10 y 20(31-33) . Se ha preparado también una serie de 6 α cloroderivados mediante métodos similares; estos compuestos han demostrado poseer propiedades biológicas interesantes: actividad antiinflamatoria sistémica elevada, marcada actividad en la excreción de sodio y otras(34) pero sus ventajas son inferiores, desde un punto de vista general, a las que poseen los derivados fluorados.

Otros fluoroderivados

Aparte de las citadas sustituciones por fluor en las posiciones 6 α y 9 α , se han intentado halogenaciones en otras posiciones, pero en ningún caso se hallaron compuestos con iguales o superiores ventajas . Una excepción sea quizá la 12 α halogenación , pues parece que aumenta la actividad glucocorticoide de forma análoga a la 9 α - sustitución en algunos casos.

La hidrocortisona, la prednisolona y sus 9 α -derivados han sido fluorados en la posición 15 β (35) pero los ensayos biológicos

realizados con estos compuestos han demostrado sólo un ligero aumento de la actividad antiinflamatoria conjuntamente con una reducción de la retención de sodio , lo que podría ser importante.

1-dehidroderivados

Después del descubrimiento de la mejora en la actividad antiinflamatoria condicionada por la introducción de un átomo de fluor en posición 9 α , el avance más significativo en el desarrollo de análogos sintéticos de la hidrocortisona fue el hallazgo de HERSHBERG en Schering(36) , de que los 1-dehidroderivados de la cortisona e hidrocortisona , conocidos como prednisona y prednisolona, poseen una actividad antiinflamatoria y antialérgica superior a la de sus precursores y menores efectos secundarios.

Dulin(37) comprobó que la actividad antiinflamatoria de estos compuestos se multiplicaba por 2-3 veces y Stafford (38) demostró que la actividad de deposición de glucógeno hepático aumentaba unas 4 veces con relación a los términos saturados . Los 1-dehidroderivados se obtienen fácilmente por métodos microbiológicos; en el trabajo de revisión de FRIED y BORMAN(39) se incluye una extensa lista de los más apropiados. Como ejemplo representativo puede citarse el de NOBILE y col. (40) que utilizan el Corynebacterium simplex : se adiciona una solución de sustrato(esteroide de partida) en metanol a un cultivo de 24 del

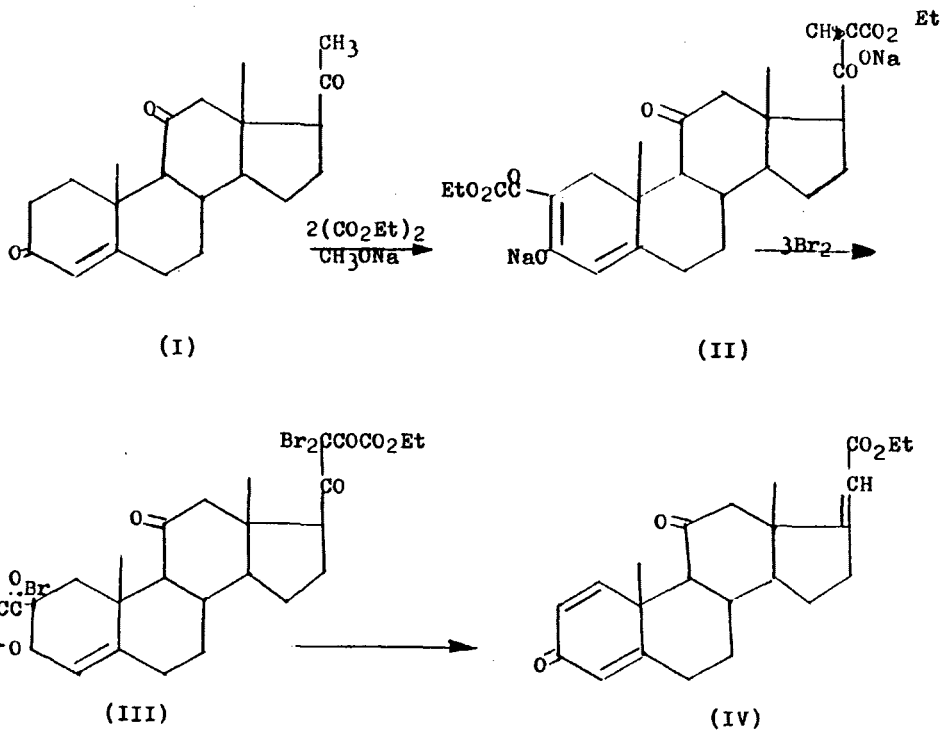
microorganismo a pH 7 , se agita la mezcla 3-34 horas a 28° y tras la extracción del caldo con cloroformo y cristalización del extracto a partir de una solución acetónica , se obtiene prednisona o prednisolona con un rendimiento excelente.

Se dispone asimismo de varios procedimientos químicos para introducir el doble enlace $C_1 - C_2$. El grupo de HERSHBERG(41) introducía los dos dobles enlaces(Δ^1, Δ^4) en el anillo A mediante el método clásico de la 2-4 dibromación de las 5 α y 5 β 3-cetonas y posteriormente deshidrobromación con colidina. Pese a ser muy bajo el rendimiento , este método se utilizó tanto en Merck(42) como en Squibb(43) para obtener la 9 α -fluoro prednisolona.

En cambio el grupo investigador de Upjohn(44) utilizaba la ruta esquematizada en el cuadro V (esquema parcial) que parte de la 11-cetoprogesterona (I) que se condensa con dos moles de oxalato de dietilo en presencia de metóxido sódico en ter-butanol para dar la sal (II) que se neutraliza con acético y se trata con seis moles de bromo en presencia de acetato sódico con lo que se obtiene el derivado (III) ; un tratamiento posterior con metóxido sódico en metanol produce el 2-bromo-cis-17-20-pregnen-21-oato, que deshidrohalogenado con colidina o cloruro de litio en dimetilformamida según el método de HOLYSZ (45) , produce el compuesto IV que posee ya el Δ^1 .

Conociendo el aumento de actividad glucocorticoide y antiinflamatoria que se consigue con la introducción de un átomo de fluor en 9α y un doble enlace en C_1-C_2 resulta lógico que se centrara el interés en el efecto combinado de ambas modificaciones estructurales. Los ensayos realizados con la fluprednisona y fluprednisolona, demostraron aditividad: ambos derivados son más potentes que los 9α fluoro o 1-dehidroanálogos pero, del mismo modo que ocurría con la fludrocortisona, poseen una actividad mineralcorticoide excesiva para su utilización en las enfermedades reumáticas y alérgicas.

Posen sin duda mucho más interés como antiinflamatorios tópicos.



CUADRO V .- Procesos parciales en la síntesis de la prednisona

16 α -hidroxiderivados

En 1955, el grupo investigador de PETROW(46) , en los laboratorios de la " British Drug Houses" y ALLEN y BERNSTEIN en los de Lederle(47) , prepararon la 16 α -hidroxicortisona . Más tarde BERNSTEIN y col.(48) sintetizaron la 16 α -hidroxi-9 α fluoro hidrocortisona y su correspondiente 1-dehidroderivado , conocido con el nombre genérico de triamcinolona.

También puede obtenerse por procedimientos microbiológicos siendo el preferido industrialmente el que usa Corynebacterium simplex o Mycobacterium rhodocrous(49).

Gracias a la presencia del grupo 16 α -hidroxilo , este corticosteroide sintético se halla casi desprovisto de la propiedad de retener sales.

Respecto a la hidroxilación de corticosteroides en otras posiciones distintas de la 16 , cabe citar que se ha obtenido el derivado 6 α ,7 α -dihidroxi de la cortisona, de la 9 α fluorohidrocortisona y de la prednisona , pero los correspondientes derivados pierden actividad timolítica y antiinflamatoria respecto a sus precursores(50).

Metil derivados

Los primeros metil derivados que se estudiaron fueron los 2 α me-

til sustituidos, preparados por el grupo investigador de Upjohn (51) . La 2 ω metilcortisona resultó inactiva, mientras que la 2 ω metilhidrocortisona y su derivado fluorado presentaban un aumento espectacular del efecto mineralcorticoide, de tal modo que la 2 ω metil-9 ω fluorohidrocortisona resulta ser el mineralcorticoide más potente que se conoce , sobrepasando a la aldosterona en su propiedad de retener sodio y excretar potasio(52-54) Se comprobó que la 6 ω -metilprednisolona era, en términos generales más satisfactoria, y fué puesta en el mercado con el nombre genérico de metilprednisolona.

Por su parte, el grupo investigador de Merck tras la observación de que las rutas metabólicas por las que se desactivan la cortisona y la hidrocortisona presuponen la reducción del grupo 20-ceto y la escisión de la cadena secundaria a 17-cetosteroides , demostró que la existencia de un sustituyente inerte en C₁₆ impedía ambos procesos y estabilizaba al compuesto frente a la degradación metabólica.

Este grupo investigador publicó poco tiempo después , un método de síntesis para obtener corticosteroides antiinflamatorios , entre los que figuraba la 16 ω metilprednisolona(55). El corticosteroide en cuestión es uno de los más completos que se conocen , ya que presenta una elevadísima activi-

dad glucocorticoide y antiinflamatoria y está exento de la propiedad de retención hidrosalina; lleva el nombre genérico de dexametasona.

También se preparó la 16 β metil 9 α fluoroprednisolona isómera de la anterior y conocida con el nombre genérico de betametasona . Sus propiedades parecen ligeramente superiores todavía (56-58) , por lo que su interés ha ido en aumento en los últimos tiempos, igualando e incluso superando al que posee la dexametasona.

RELACIONES ESTRUCTURA QUIMICA/ ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Desde que los químicos de síntesis empezaron a trabajar con esteroides, se han obtenido centenares si no millares de estos compuestos, que han debido valorarse clínicamente. En la actualidad se sabe algo, aunque en ciertos aspectos sea muy poco, acerca de la relación existente entre la actividad farmacológica de los corticosteroides antiinflamatorios y la estructura química de los mismos .

Como se ha demostrado los menores cambios de estructura en la molécula de la hidrocortisona pueden alterar en mayor o menor grado la actividad biológica del compuesto resultante. En el caso de ciertas modificaciones estructurales simples se conocen las causas

que motivan estos cambios de actividad; en otras no se conoce la causa sino sólo el efecto.

Se sabe, por ejemplo, que el Δ^1 produce un aumento de la actividad, que se explica, en parte por el hecho de que los esteroides que lo poseen se biotransforman más lentamente que sus homólogos saturados en $C^1 C^2$ (semivida de 120 minutos a 200 minutos aproximadamente).

Por otro lado, cuando las modificaciones no son simples sino múltiples, las causas de los efectos observados son todavía más difíciles de dilucidar, ya que la introducción de dos o más modificaciones no resulta en una alteración suma de las individuales, sino inferior o superior a lo previsible.

En relación a estos hechos es conveniente recordar que los esteroides que se emplean como agentes antiinflamatorios poseen cuatro actividades biológicas relevantes:

- lisis de proteínas
- hiperglucemia
- eliminación de la producción de ACTH
- actividad eosinopénica

Se ha comprobado en animales y en el hombre, que la modificación de la estructura química de un esteroide produce frecuentemente una alteración del equilibrio preexistente entre estas cuatro actividades, de modo que, en ciertos casos, se produce disociación

parcial de las mismas.

Los esteroides que carecen del grupo 21-hidroxilo muestran una disociación de varias de sus actividades biológicas y todos los 21-desoxicorticosteroides son menos potentes que sus análogos 21-hidroxilados respecto a sus actividades biológicas: la actividad supresora de la producción de ACTH disminuye relativamente poco, pero la eosinopénica y la hiperglucémica sufren un gran descenso. El factor negativo de estas disociaciones reside en el hecho de que los compuestos que las muestran no pueden ya, por lo general, utilizarse como agentes antiinflamatorios.

Con absoluta precisión no es posible hoy en día, predecir el efecto de las modificaciones estructurales sobre la actividad de un corticosteroide determinado, ya que el resultado no es casi nunca la simple suma de los efectos de cada sustituyente individual. Sin embargo no es posible deducir con carácter muy general, algunas aproximaciones en este sentido, principalmente en lo que se refiere a la halogenación.

La 9 α -fluoración que junto con la 1-dehidrogenación, es una de las modificaciones más interesantes desde el punto de vista biológico aumenta profundamente la actividad antiinflamatoria.

FRIED y BORMAN(59) han propuesto algunas hipótesis para explicar el hecho; estos autores comprobaron que, en las series halogenadas, cuanto menor es el tamaño atómico del sustituyente adicionado,

mayor es la actividad del esteroide resultante. El efecto estérico pues, podría ser un factor determinante.

Sin embargo un factor estérico basado únicamente en el tamaño atómico del halógeno no explicaría totalmente la relación estructura actividad: así, el derivado 9α hidroxilado (con un grupo $-OH$ semejante en tamaño a un grupo $-F$) sólo tiene $1/50$ de la actividad que presenta el derivado fluorado y, por otra parte el grupo $-OCH_3$ con un tamaño intermedio entre el del cloro y el del bromo, tiene actividad aún menor.

Por ello se ha propuesto posteriormente la hipótesis de que la electronegatividad de los sustituyentes debería, por su propensión a sustraer electrones consolidar la actividad de un grupo cercano al 9α -fluoro que resultaría esencial para la actividad corticoide: según todos los indicios este grupo clave, sería el $11\beta-OH$ que resultaría indispensable para la fijación del esteroide a las proteínas en la biofase o lugar de acción.

El fluor presenta características especiales con relación a los restantes halógenos. Su átomo es el más pequeño y se trata del halógeno más reactivo. Pese a ello, el enlace $F-C$ es extraordinariamente estable y, una vez adicionado a un carbono, el fluor se comporta en la mayoría de los casos, como un hidrogeno mayor y más inerte.

Parece pues, que el efecto neto de la fluoración sobre la acti-

vidad esteroideal podría ser la suma de varias alteraciones complejas , estéricas y electrónicas que influyen de algún modo sobre la reactividad del esteroide en el interior del organismo.

Sea cual fuere la biofase (lugar de un receptor, enzima, proteína, cofactor catabólico o efector....) su conocimiento es hoy insuficiente y la respuesta queda para futuras investigaciones.

ACCIONES FARMACOLOGICAS

Al margen de sus propiedades fisiológicas, los corticosteroides están provistos de una amplia , variada y potente actividad farmacológica.

1.- Acciones metabólicas

Los corticosteroides, por su acción glucocorticoide, afectan profundamente el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas,

a) Metabolismo de los hidratos de carbono. Los glucocorticoides estimulan la neoglucogénesis y favorecen la acumulación de glucógeno en el hígado(60-61) . Además los glucocorticoides disminuyen el aprovechamiento periférico de la glucosa.Como consecuencia de estas acciones es corriente que aparezca hiperglucemia , glucosuria y disminución de sensibilidad a la insulina . En pacientes con reserva de insulina baja,y que reciben dosis altas y continuadas

de esteroides puede inducirse un estado diabético permanente.

En el efecto neoglucogénico inducido por los esteroides están involucrados dos factores:

-el primero de ellos reside en la capacidad que poseen los corticosteroides para incrementar el catabolismo de las proteínas y liberar aminoácidos a nivel del tejido muscular. Los aminoácidos posteriormente son captados por el hígado y transformados en glucosa y glucógeno.

-el segundo factor, depende de la propiedad que tienen los esteroides de estimular la síntesis de novo de los enzimas, envueltos en el proceso neoglucogénico.

La administración de puromicina o actinomicina, medicamentos que bloquean la síntesis proteica, inhiben el efecto de los corticosteroides sobre neoglucogénesis.

b) Metabolismo proteico

Los corticosteroides incrementan el catabolismo proteico (acción antianabólica) y disminuyen la utilización periférica de los aminoácidos, incrementando la concentración de los mismos en sangre (62). Los aminoácidos son aprovechados por el hígado en el proceso neoglucogénico. (63)

c) Metabolismo de las grasas

En dosis altas y continuadas, los corticoides alteran la distribución de las grasas en el organismo. Las grasas se depositan so-

bre todo en cara y cuello y ello da un aspecto característico a los enfermos bajo tratamiento esteroideo (cara de luna llena y cuello de búfalo).

Los esteroides son además necesarios para que la adrenalina ejerza su acción lipolítica.

2.- Equilibrio hidroelectrolítico

Los mineralcorticoides alteran el equilibrio hidroelectrolítico pero no debe olvidarse que el cortisol y otros glucocorticoides, provistos de acción mineralcorticoide, también le afectan aunque en menor medida.

Los esteroides con acción mineralcorticoide incrementan la reabsorción renal de: sodio, aniones y agua a nivel del túbulo distal túbulo colector y quizá en parte también a nivel de asa de Henle. La eliminación renal de potasio e hidrogeniones aumenta. Estos efectos no se limitan al riñón, aparecen también a nivel de las glándulas sudoríparas y digestivas.

Como consecuencia de estas acciones, los corticosteroides dan lugar a hipernatremia acompañada de alcalosis hiperkalémica, retención de líquidos, aumento del volumen sanguíneo, hipertensión, edemas y en casos extremos insuficiencia cardíaca.

Los efectos descritos son útiles cuando los mineralcorticoides se emplean como terapéutica sustitutiva en el tratamiento de la in-

insuficiencia suprarrenal. Sin embargo cuando los esteroides se emplean con otros fines(por ejemplo como antiinflamatorios) los efectos sobre equilibrio hidrosalino son perjudiciales. De ahí que se haya desplegado un gran esfuerzo para obtener esteroides con actividad antiinflamatoria, pero desprovistos de acción mineralcorticoide.

3.- Acción antiinflamatoria

La razón fundamental del uso clínico de los glucocorticoides estriba en su efecto antiinflamatorio.

La administración inhibe la vasodilatación, el incremento de la permeabilidad vascular , la exudación y la proliferación celular que aparecen en los procesos inflamatorios , independientemente de que el agente desencadenante sea de tipo químico, físico o infeccioso .

El efecto es más intenso sobre la fase tardía , proliferativa, de la inflamación.

El mecanismo implicado en la acción antiinflamatoria no está claro . Aunque existe cierta correlación entre los efectos metabólicos de los esteroides y su acción antiinflamatoria, la significación de este hecho se desconoce(64) ; en la actualidad y a raíz de los trabajos de De Duve (64), se ha podido demostrar que la ruptura de los lisosomas da lugar a la liberación de sustancias

(bradiquina y otros péptidos) , que causan vasodilatación incremento de la permeabilidad vascular, de la exudación y de la proliferación celular; en otras palabras, sustancias que inducen y mantienen la inflamación. A este respecto Weissman y Thomas(65) han demostrado que los corticosteroides antagonizan algunos de los efectos tóxicos inducidos por la vitamina A que son debidos a disrupción de las membranas lisosómicas .

Esta y otras observaciones hacen pensar que la acción antiinflamatoria de los corticosteroides está relacionada con su poder estabilizador de los lisosomas.

4.- Acción antialérgica

Los glucocorticoides previenen el shock anafiláctico en el cobayo No modifican, sin embargo, la síntesis de histamina ni previenen la reacción antígeno anticuerpo.

Se piensa que el efecto antialérgico de los glucocorticoides es secundario a la supresión inespecífica de la respuesta inflamatoria consecutiva a la reacción antígeno anticuerpo.

5.- Elementos formes de la sangre

La administración de glucocorticoides da lugar a disminución o desaparición de leucocitos eosinófilos y de los linfocitos y a incremento de los hematies y de los neutrófilos.

En el hombre, a pesar de la administración continuada de esteroides, la linfocitopenia puede no ser sostenida.

6.- Efecto inmunodepresor

Los glucocorticoides, ocasionan atrofia del tejido linfóide, Aunque en algunas especies animales se ha podido detectar una disminución en la síntesis de anticuerpos(66-67) en el hombre esto no ha sido posible. El mecanismo del efecto inmunodepresor no se conoce.

El déficit de los fenómenos inmunitarios inducido por los glucocorticoides explica el agravamiento de las enfermedades infecciosas que se observa en enfermos tratados con estos medicamentos.

7.- Piel y tejido conjuntivo

Los glucocorticoides, en dosis elevadas y en tratamiento continuado, producen atrofia de la piel y dan lugar a la aparición de estrías rojo-purpúreas en abdomen, muslos, senos, etc

El número de fibras colágenas se reduce y disminuye la proliferación de fibroblastos, tanto en cultivo de tejidos como en animales intactos. La velocidad de cicatrización de las heridas también disminuye.

8.- Sistema músculo esquelético

Los glucocorticoides, mejoran la debilidad muscular presente en

Los animales adrenalectomizados y en pacientes aldisonianos. Administrados en dosis elevadas pueden dar lugar también a debilidad muscular , debido a la pérdida de potasio y a su acción antianabólica.(68)

Además alteran el metabolismo del calcio, reduciendo su absorción y facilitando su eliminación. La eliminación de fosfato también se incrementa . El mecanismo de la reducción en la absorción de calcio parece debido al antagonismo de los corticosteroides y la vitamina D.

La administración continuada de glucocorticoides retrasa la consolidación de las fracturas, en parte como consecuencia de sus efectos sobre metabolismo del calcio y en parte debido a sus acciones antianabólicas.

9.- Aparato digestivo

Los glucocorticoides, aumentan la producción de ClH y pepsina y reducen la barrera protectora de moco a nivel de la mucosa gástrica.

Cuando se utilizan terapéuticamente es frecuente la aparición de úlcera gástrica. Por esta razón deben manejarse con prudencia en pacientes con historia previa de padecimientos gástricos.

En casos extremos, una complicación hemorrágica puede acabar con la vida del paciente.

10.- Sistema nervioso central

En pacientes tratados con esteroides suele observarse euforia, insomnio, intranquilidad e incremento de la actividad motora y del apetito. Estos efectos en parte se deben a la mejoría que experimentan.

En algunos casos los corticosteroides pueden originar convulsiones y por esta razón deben manejarse con precaución en enfermos epilépticos. Woodbury(69) sugiere que ello puede ser debido a que disminuyen los niveles de GABA cerebral. La deoxicorticosterona, que por el contrario incrementa los niveles de GABA, disminuye la excitabilidad cerebral.

TOXICIDAD Y EFECTOS COLATERALES

Los efectos tóxicos y colaterales de los esteroides adrenales son frecuentes y aumentan a medida que lo hacen las dosis o la duración del tratamiento. Los más corrientemente observados se describen a continuación:

- Dependientes de sus efectos metabólicos:

Por alteración del metabolismo de los lípidos, el paciente adquiere un aspecto cushingoide con alteración en la distribución de las grasas que se localizan en la cara y parte superior del

tronco(cara de luna llena y cuello de búfalo).

Por sus acciones a nivel del metabolismo de los hidratos de carbono puede aparecer diabetes o agravarse la ya existente. La sensibilidad a la insulina disminuye. Por consiguiente estos medicamentos deben manejarse con prudencia en pacientes diabéticos.

A nivel del sistema muscular puede aparecer debilidad y un cuadro conocido como miopía esteroidea , debido al efecto antianabólico de los esteroides y en parte a cambio en los niveles de potasio.

Por trastornos en el metabolismo del calcio y fosforo se incrementa el riesgo de fracturas y se dificulta su consolidación.

En tratamientos largos puede aparecer osteoporosis.

-Dependientes de su efecto sobre equilibrio electrolítico

Con cierta frecuencia, aparece hipertensión y edema por retención hidrosalina . En casos extremos, puede desencadenarse una insuficiencia cardiaca congestiva. Las pérdidas excesivas de potasio ocasionan alcalosis hipokalémica.

Los nuevos glucocorticoides sintéticos , desprovistos de acción mineralcorticoide , no dan lugar, en general, a este tipo de alteraciones.

-Alteraciones digestivas

El riesgo de úlceras gastroduodenales es elevado en tratamientos

lucos. La primera manifestación puede ser una hemorragia gástrica en pacientes con síntomas previos prácticamente inapreciables.

-Sistema nervioso central

Con el uso de glucocorticoides, suele aparecer euforia y excitación. En individuos predispuestos, pueden originar convulsiones psicógenas y tendencia al suicidio. Por esta razón, la administración de corticosteroides en epilépticos o enfermos psicóticos, debe hacerse con precaución.

-Agravación de las enfermedades infecciosas

El uso de corticosteroides, puede agravar el curso de enfermedades infecciosas, tales como tuberculosis, candidiasis, infecciones víricas... y, además en ciertos casos, enmascararlas, debido a la acción antiinflamatoria y antipirética, produciendo una engañosa sensación de bienestar a los enfermos.

-Inhibición hipofisaria

La administración continuada de dosis elevadas de esteroides al inhibir la secreción de ACTH, da lugar a un cuadro de atrofia e insuficiencia adrenal que remite al suspender la administración del esteroide.

-Trastornos oculares

Los esteroides, aplicados tópicamente o por vía general, en tratamientos largos, puede dar lugar a la aparición de úlceras corneales y cataratas y aumentar la presión intraocular.

-Otros efectos

Ocasionalmente, se han observado casos de hemorragias cutáneas y trastornos tromboembólicos en pacientes tratados con dosis masivas de esteroides.

La administración intermitente de los esteroides adrenales en dosis elevadas día si día no, en vez de su uso diario, parece que disminuye los riesgos de toxicidad y efectos secundarios.

Es conveniente tener presente que la toxicidad de los corticosteroides no es nada despreciable, y como certeramente dice Mills (70-71) "¿Que se gana con que el paciente se vuelva asintomático de su artritis reumatoide si despues se muere de una hemorragia gastrica inducida por el tratamiento esteroideo?"

BIBLIOGRAFIA

- 1.- ZAFFARONI A., HECHTER O., PINCUS G.
Ibid., 73, 1390 (1951)
- 2.- HAYANO M., SABA N., DORFMAN R.I., HECHTER O.
Recent Prog. Hormone Research, 12, 79 (1956)
- 3.- HEARD R. D. H. et al.
Ibid., 45
- 4.- BLOODWORTH J.M.B. y POWERS K.L.
J. Anat. 102, 457 (1968)
- 5.- HETCHER O.
en "Cholesterol", Academic Press, Nueva York 1958, pàg.337
- 6.- NEHER R., WETTSTEIN A.
Acta endocr. Copenh., 35, 1 (1960)
- 7.- OERTEL G.W.
en "Chemische Bestimmung von Steroiden in menschlichen Plasma", Springer Verlag, Berlin 1952, pàg. 52
- 8.- BUSH I.E.
Ciba Found. Coll. Endocr., 11, 263 (1957)
- 9.- DAUGHADAY W.H.
Physiol.Rev., 39, 885 (1959)
- 10.- DAUGHADAY W.H.
J. Clin. Invest. 37, 519 (1958)
- 11.- MULDOON T.G., WESTPHAL U.
J. Biol. Chem. 242, 5636 (1967)
- 12.- SLAUNWHITE Jr. W.R., SANDBERG A.A.
J. Clin. Invest., 38, 384 (1959)

- 13.- GALLAGHER T.F.
Harvey Lectures, 52, 1 (1958)
- 14.- JAANUS S.D., ROSENSTEIN M.J. y RUBIN R.P.
J. Physiol, 209, 539 (1971)
- 15.- SAYERS M.A., SAYERS G., y WOODBURY L.A.
"Endocrinology" 42, 379 (1948)
- 16.- STEVENS W., BERLINER D.L., DOUGHERTY T.F.
Endocrinology, 68, 875 (1961)
- 17.- FUKUSHIMA D.K. et al.
J. Biol. Chem., 235, 2246 (1960)
- 18.- ROMANOFF L.P., SEELYE J., RODRIGUEZ R., PINCUS G.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 17, 434 (1957)
- 19.- BUSH I.E., WILLOUGHBY M.
Biochem. J., 67, 689 (1957)
- 20.- MATTOX V.R., WOROCH E.L., FLEISHER G.A., KENDALL E.C.
J. Biol. Chem., 197, 261 (1952)
- 21.- WILSON E., TISHLER M.
J. Am. Chem. Soc., 74, 1609 (1952)
- 22.- ROGERS E.F., LEANZA W.J., CONBERE J.P., PFISTER III K.
J. Am. Chem. Soc. 74, 2947 (1952)
Ibid., 76, 1691 (1954)
- 23.- SCHNEIDER J.J.
Ibid. 75, 2024 (1953)
- 24.- PABST M.L., SHEPPARD R., KUIZENGA M.H.
Endocrinology, 41, 55 (1947)
- 25.- SINGER F.M., BORMAN A.
Proc. Soc. exptl. Biol. Med. 92, 23 (1956)

- 26.- WEST K.M.
Metabolism. 7, 441 (1958)
- 27.- RINGLER I., WEST K., DULIN W.E., BOLAND E.W.
Ibid. 13, 37 (1964)
- 28.- FRIED J., SABO E.F.
J. Am. Chem. Soc. 75, 2273 (1953); Ibid., 76, 1455 (1954)
- 29.- FRIED J. et al.
Ibid. 74, 3962 (1952)
- 30.- PETERSON D.H. et al
Ibid. 74, 5933 (1952)
- 31.- ELKS J., PHILLIPPS G.H., y WALL W.F.
J. Chem. Soc., 4001 (1958)
- 32.- TANNHAUSER P., PRATT R.J., JENSEN E.V.
J. Am. Chem. Soc. 78, 2658 (1956)
- 33.- BOWERS A., RINGOLD H.J.
Tetrahedron, 2, 14 (1958)
- 34.- RINGOLD H.J. et al.
J. Am. Chem. Soc. 80, 6464 (1958)
- 35.- AYER D.E.
J. Med. Pharm. Chem. 6, 608 (1963)
- 36.- HERZOG H.L. et al.
Science, 121, 176 (1955)
- 37.- DULIN W.E.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 90, 115 (1955)
- 38.- STAFFORD R.O., BARNES L.E., BOWMAN B.J. y MEINZINGER M.M.
Ibid. 89, 371 (1955)
- 39.- FRIED J. y BORMAN A.
Vitams. Horm. 16, 303 (1958)

- 40.- NOBILE A. et al
J. Am. Chem. Soc. 77, 4184 (1955)
- 41.- HERZOG H. L. et al.
Ibid. 4781
- 42.- HIRSCHMANN R.F. et al
Ibid. 3166
- 43.- FRIED J. et al.
Ibid., 4181
- 44.- HOGG J.A. et al.
Ibid., 4438
- 45.- HOLYSZ R.P.
Ibid., 75, 4432 (1953)
- 46.- FRIED J. et al.
J. Am. Chem. Soc., 77, 4181 (1955)
- 47.- ALLEN W.S., BERNSTEIN S.
Ibid., 78, 1909 (1956); Ibid., 77 , 1028 (1955)
- 48.- BERNSTEIN S. et al.
Ibid., 78, 5693 (1956)
- 49.- THOMA R.W., FRIED J., BONANNO S., GRABOWICH P.
Ibid., 79, 4818 (1957)
- 50.- ZDERIC J.A., CARPIO H., DJERASSI
J. Org. Chem.24, 909 (1959)
- 51.- HOGG J.A., LINCOLN F.H., JACKSON R.W., SCHNEIDER W.P.
J. Am. Chem. Soc., 77, 6401 (1955)
- 52.- BYRNES W.W., BARNES L.E., BOWMANN B.J., DULIN W.E., MORLEY
E.H. y STAFFORD R.O.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 91, 67 (1956)

- 53.- LIDDLE G.W.
J. Clin. Endocr. Metab. 557.(1956)
- 54.- DULIN W.E., BOWMAN B.J., STAFFORD R.O.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 94, 303 (1957)
- 55.- ARTH G.E. et.al.
Ibid. 80, 3160 (1958)
- 56.- OLIVETO E.P. et al.
Ibid. 4431; Ibid., 6688
- 57.- TAUB D., HOPFSOMMER R.D., SLATES H.L., KUO C.H., WENDLER N
L.
Ibid., , 4435 ()
- 58.- TAUB D., HOPFSOMMER R.D., SLATES H.L., KUO C.H. y WENDLER
N.L.
Ibid., 82, 4012 (1962)
- 59.- FRIED J., BORMAN A.
Vitam. and Horm., 16, 303 (1958)
- 60.- CHRISTENSEN H.N.
en "Metabolic effects of Adrenal. Hormones" (A. Ciba Found
tion Study Group) Ed. by Wolstenholme G.E.W.; and O'Connor
;. Little Brown Co. Boston, 1961.
- 61.- LONG C.N.H., KATZIN B. y FRY E.G.
"Endocrinology" 26, 309 (1940)
- 62.- BOONDY P.K., INGLEDD.J., y MEEK R.G.
"Endocrinology", 55, 354 (1954)
- 63.- NOALL M.W.; RIGGS T.R., WALKER L.M. y CRISTENSEN H.N.
"Science" 126, 1002 (1957)
- 64.- DEDUVE C.
"The interaction of drugs and subcellular components in
animal cells" Ed. by Campbell P.M.; J.B. Churchill Ltd.
London, 115 (1968)

- 65.- WEISSMANG; y Thomas. L " Recent Progressin Hormone Research"
20: 215,1964.
- 66.- FISCHER, E.E " Inflammation and diseases of connective
tissue" Ed. by Mills L.C , and Moyer, , J.H. Saunders Co.
Philadelphia, 478,1961
- 67.- Raffel, S : Immunity: Immediate hipersensitivities . Ed. A
Appleton- Century- Crofts Inc. New York, 1961
- 68.- FALUDIG ; MILLS L.C y CHAYES Z.# " Steroid myopathy" En
" Inflammation and diseases of connective tissue". Phi-
ladelphia , 818, 1961
- 69.- WOODBURY D.M. " Pharmacol Rev" 10: 275,1958
- 70.- MILLS L.C " Drill' s Pharmacology in Medicine" Ed. by Di
Palma . Mc. Graw - Hill Book Co. New York 1526,1971
- 71.- MILLS I.H SCHEDL, H.P. CHEN P.S (Jr) y BARTTER , F.C " J.
Clin. Endocr. , Metab", 20: 515,1960.

CAPITULO 2º

ANALISIS DEL CORTICOSTEROIDE AISLADO

En este capítulo se tratará de los procedimientos físicos, físico-químicos y químicos aplicables al análisis cualitativo y cuantitativo de corticosteroides.

Debemos consignar que no se trata de una simple revisión bibliográfica, puesto que algunos de los datos que se incluyen han sido determinados experimentalmente por nosotros.

Mediante las técnicas en cuestión, es posible establecer y comprobar detalles estructurales de los corticosteroides que permiten la caracterización y valoración de los mismos. La utilización de dichos métodos presupone disponer de los compuestos puros o previamente aislados, de modo que, no pueden aplicarse, a la de-

terminación de los esteroides cuando se encuentran en mezclas naturales o sintéticas.

Centraremos nuestra atención en las determinaciones generales y en los métodos ópticos, polarográficos y espectroscópicos, estos últimos en todas sus posibles variantes utilizadas hasta la fecha.

Punto de fusión e índice de refracción

Los corticosteroides, a pesar de su carácter de compuestos químicos definidos, no presentan, por lo general, un punto de fusión neto, de modo que la determinación de esta constante física, no posee el valor analítico que presenta en otra serie de esteroides (andrógenos, estrógenos, etc.).

Por otra parte, la zona de fusión de los compuestos aquí estudiados, que normalmente es muy amplia, alcanza temperaturas elevadas, lo que lleva, en la mayoría de los casos, a la descomposición total o parcial de la sustancia, al tiempo que impide la determinación del índice de refracción de la sustancia fundida, que es también una constante de gran interés para la identificación de compuestos químicos definidos.

Pese a estas circunstancias adversas, analíticamente hablando, en la mayor parte de los textos oficiales y los trabajos experimentales y monografías que hemos consultado, se cita el interva-

lo de fusión de los mismos como punto de referencia de su pureza. En 1965, KUHNERT-BRANDSTATTER y col.(1) pusieron en práctica una técnica analítica termomicroscópica y espectrofotométrica que resulta de interés para la identificación de estos compuestos cuando se encuentran aislados y al estado de gran pureza.

La técnica se basa en la observación microscópica de los compuestos en el ámbito de fusión y a temperaturas inferiores muy próximas, y en el comportamiento posterior del compuesto fundido durante su enfriamiento. Estas observaciones, junto con la determinación de la temperatura de fusión de varios eutécticos y los máximos de absorción al ultravioleta, índice de refracción de los compuestos fundidos (siempre que no se descompongan apreciablemente durante la fusión) y otros datos descritos por los autores en un trabajo anterior(2), permiten identificar muchos de los compuestos estudiados.

Así, se puede comprobar que, frecuentemente, pares de sustancias que presentan puntos de fusión y temperaturas de eutécticos similares, presentan asimismo máximos al ultravioleta y coeficientes de extinción muy semejantes, pero, en cambio, los índices de refracción de las sustancias fundidas presentan diferencias sustanciales. Sin embargo, el corticosteroide que nos interesa funde con descomposición lo que impide utilizar esta técnica con fines de

identificación.

El trabajo experimental, lo realizamos mediante el empleo de un termomicroscopio Reichert , tipo "Kofler" encontrando que el intervalo de fusión de nuestro esteroide es de 225-230°.

Rotación específica

Los datos obtenidos mediante esta técnica analítica, se disponen, generalmente, en una gráfica , tomando en abcisas la longitud de onda de la luz incidente y en ordenadas la rotación. De este modo se obtienen espectros más o menos característicos para cada compuesto.

Las sustancias que no absorben luz dentro de la zona examinada presentan curvas de absorción suaves denominadas "planas" y en ellas la rotación molecular aumenta en magnitud cuanto menor es la longitud de onda; la curva no presenta máximos ni mínimos.

En cambio, los compuestos que absorben luz, producen curvas más complejas , que, normalmente, presentan uno o más máximos y mínimos pronunciados , son las curvas que los anglosajones denominan de "cotton-effect".

Los máximos y mínimos se denominan , respectivamente, "picos y senos" , denominándose las curvas positivas y negativas según que en las ondas de menor longitud exista un pico o un seno.

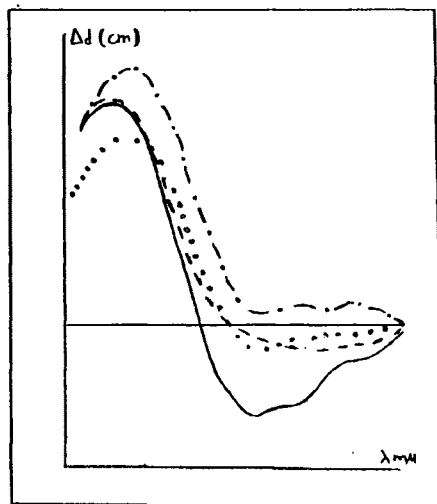
Dicroísmo circular

Es una técnica analítica relativamente frecuente y reciente, que permite medir la diferencia de absorción que existe entre la parte derecha y la parte izquierda de un haz de luz polarizada circular, tras haber atravesado una sustancia de molécula asimétrica y cierto poder rotatorio.

En el caso concreto de los corticosteroides, son interesantes los trabajos de WELLMAN y DJERASI(3) sobre la conformación de la cadena secundaria, para lo cual se utilizan conjuntamente esta técnica y la dispersión rotatoria anteriormente citada.

En la figura 1, tomada de (4) se muestran, superpuestos, los espectros de los corticosteroides: hidrocortisona y prednisolona junto con otro par íntimamente relacionado con el anterior: cortisona y prednisona.

BARTOS(4) ha publicado en fecha relativamente reciente un excelente trabajo de revisión en el que se exponen las aplicaciones del dicroísmo circular al análisis de varios medicamentos, entre ellos los corticosteroides.



— HIDROCORTISONA
..... CORTISONA
----- PREDNISOLONA
-.-.-. PREDNISONA

FIGURA 1.-

Curvas de absorción discroica de los cuatro corticosteroides que se indican , intimamente relacionados.

Métodos espectroscópicos

Las técnicas espectroscópicas constituyen una ayuda valiosísima para la determinación cualitativa y cuantitativa de los corticoides. Los métodos basados en la medida de la absorción al ultravioleta (productos puros o, más frecuentemente, derivados por reducción previa) y de la fluorescencia de compuestos derivados de los mismos, tienen interés sobre todo para fines cuantitativos.

Los restantes procedimientos se aplican principalmente a la caracterización de los corticosteroides (análisis estructural y grupos funcionales), siendo en este sentido el más versátil y asequible la espectroscopia infrarroja, que puede considerarse imprescindible para su identificación, razón por la cual le hemos dedicado una atención especial desde el punto de vista experimental, incluyéndose en este trabajo el espectro estudiado obtenido experimentalmente por nosotros.

Espectroscopia ultravioleta

La absorción al ultravioleta se determina normalmente, en el caso de los esteroides, a partir de soluciones etanólicas de los mismos, pero también se han utilizado el metanol, el éter y el cloroformo como disolventes.

Aunque los espectros U.V resultan muy poco resolutivos para fines de identificación, existen publicaciones que intentan correlacionar la estructura química de estos compuestos con las bandas de absorción que producen, de forma que ya, en 1953, se hizo una recopilación de la literatura existente sobre el tema(5) habiéndose publicado más recientemente una nueva revisión(6).

El grupo 4-3-ceto , común a la mayoría de los esteroides biológicamente activos , absorbe fuertemente en el ultravioleta(longitud de onda máxima alrededor de 240 mn) lo que hace que esta técnica sea útil para la determinación cuantitativa de los compuestos que poseen este grupo, si bien el máximo de absorción que presentan prácticamente el mismo para todos el mismo no permite la identificación individual y mucho menos, su diferencia cuando se encuentran en mezcla.

En nuestro caso hemos determinado la absorción al ultravioleta a partir de soluciones acuosas, encontrándose nuestra longitud de onda máxima en 243 mn.

Espectro de absorción en ácido sulfúrico concentrado

Esta técnica , se ha mostrado útil para el establecimiento de la identidad, pureza y concentración de esteroides. En 1950, apareció ya una extensa revisión de los mencionados espectros y otra, tam-

bién muy completa, en 1963(7-8).

La técnica de referencia, es la de los espectros de absorción de los esteroides en el seno de ácido sulfúrico concentrado sin calentamiento. Existen, multitud de variantes (adición de un exceso de trióxido de azufre, agua y alcoholes, etc.) combinados con tiempos y temperaturas de calefacción especiales y, también para ciertos esteroides, resultan interesantes las técnicas que utilizan sulfúrico del 65% u otros ácidos también concentrados, como fosfórico, perclórico, fórmico, etc. No obstante, todas las variantes en cuestión se han usado mucho menos que la original, basada en disolverlos en ácido sulfúrico concentrado(8).

El interés de los mencionados espectros se centra en cuatro puntos principales:

- 1.- Identificación de esteroides desconocidos a partir de los espectros
- 2.- Reconocimiento de ciertos rasgos estructurales de la molécula
- 3.- Homogeneidad y pureza de los esteroides
- 4.- Análisis cuantitativo de mezclas de esteroides.

En realidad, el uso más frecuente de la técnica que se estudia, estriba en la identificación de pequeñas cantidades de esteroides aislados de productos biológicos, que ha sido asimismo el aspecto

más explotado por los investigadores en Bioquímica y Endocrinología.

La técnica usual, ha sido descrita por varios autores(9-12) y consiste, en general, en disolver el esteroide puro, o un extracto del mismo llevado a se quedad en ácido sulfúrico reactivo, para conseguir una concentración final de 5-50 mc/ml , según el esteroide de que se trata y la intensidad de la absorción que se produzca. La solución sulfúrica se deja en reposo a temperatura ambiente.

Espectroscopia al infrarrojo

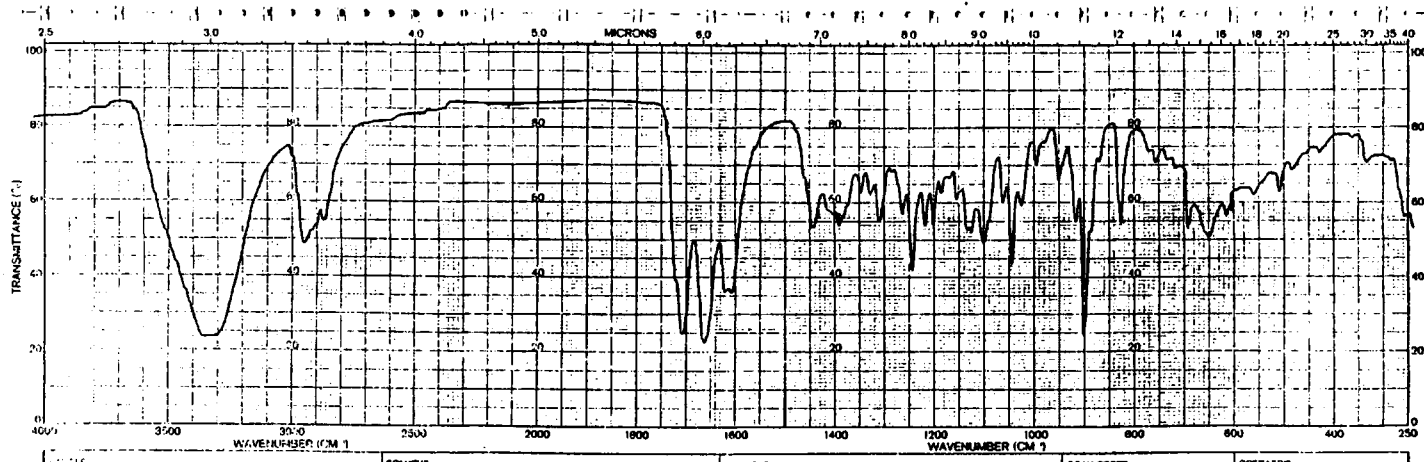
Es una técnica analítica, que se ha utilizado ampliamente en el campo de los esteroides. Como se sabe, el espectro de absorción al infrarrojo es uno de los que mejor caracterizan una molécula; los menores cambios en la estructura química o la configuración estereoquímica de un compuesto alteran de un modo significativo su espectro infrarrojo. En la región denominada de las " huellas digitales que corresponde al número de onda comprendido entre 1.200 y 700 cm^{-1} , el espectro I.R es, con contadas excepciones específico para cada compuesto.

Con los modernos aparatos I.R , la cantidad de muestra que se precisa para cada determinación es muy pequeña , ventaja que se

complementa por el hecho de que la muestra permanece inalterada después del análisis y puede conservarse para exámenes posteriores. Los compuestos a analizar pueden encontrarse en solución (disueltos en sulfuro de carbono, cloroformo, etc.) ó en estado sólido (conglomerados con bromuro potásico) pero, en principio, se prefieren los espectros obtenidos a partir de soluciones, puesto que los sólidos pueden complicarse en su interpretación debido a la existencia de enlaces de hidrógeno intermoleculares y por efectos polimórficos(13-14) ; por otra parte, los espectros I.R obtenidos a partir de soluciones admiten tratamiento cuantitativo. Existen tablas con las frecuencias características de las bandas de absorción de la mayoría de los esteroides conocidos y de sus derivados(15-17).

La espectrometría infrarroja es particularmente útil para la detección de grupos funcionales que contengan oxígeno en diversas posiciones del núcleo esteroideal y también para distinguir hidroxilos y otros grupos funcionales equatoriales y axiales(18).

Las técnicas espectroscópicas facilitan información acerca de la naturaleza de una molécula y, frecuentemente, combinando las informaciones conseguidas, es posible deducir la distribución relativa de los grupos funcionales existentes y determinar la



SOLVENT CONCENTRATION CELL PATH REFERENCE	REMARKS	SCAN SPEED _____ SLIT _____	OPERATOR _____ DATE _____
		PART NO. 457 - 5001	REF No _____

57

Espectro de absorción al infrarrojo de la Prednisona (muestra al estado sólido, conglomerada con Br K)

estructura del compuesto.

De todas estas técnicas, la espectroscopia I.R presenta la ventaja de que su espectro es como se ha indicado anteriormente único y característico de cada molécula, con lo que resulta fácil identificar un compuesto dado; debe compararse únicamente el espectro obtenido con el de una muestra de referencia.

Esta identificación directa no se consigue por ningún otro procedimiento excepto la espectroscopia de masas, sobre la que se presenta la nada despreciable ventaja de su precio considerablemente menor.

Cromatografía en capa fina

Procedimiento: Sobre un soporte adecuado (placas de vidrio, hojas de aluminio o de plástico) se extiende o se rocía, manualmente o mediante un aparato automático o semiautomático una suspensión ("papilla" en el argot usual de los analistas) del sustrato, generalmente acuosa con el fin de obtener una capa fina y homogénea del mismo, cuyo espesor varía normalmente entre 200 y 1000 micras.

La capa de sustrato, que en muchos casos puede llevar incorporada cierta cantidad de un agente aglutinante y también un indicador fluorescente a la luz ultravioleta, se seca al aire o mediante un

flujo de aire caliente , secándose luego frecuentemente en estufa a 100-120°C durante unos 30-60 minutos("activación"). Hasta el momento del uso , suelen guardarse las placas en un desecador que contiene gránulos de gel de sílice con indicador cúprico de humedad(silicagel azul en la terminología corriente).

Los solutos que deben cromatografiarse, previamente disueltos en un disolvente apropiado, se disponen, mediante una micropipeta y una plantilla especial ("template" en la literatura anglosajona) sobre una capa del sustrato elegido, en forma de mancha y una línea hipotética de partida (origen del desarrollo) , situada a unos dos - cuatro cm del borde inferior de la placa cromatográfica. Si deben cromatografiarse varios problemas y patrones por separado en la misma placa, cada uno de ellos debe disponerse suficientemente distanciado de los demás y ^{de} los bordes laterales para que, concluido el desarrollo, no exista posibilidad de confusión en la identificación de cada mancha ni de estas con el borde de la placa; la distancia mínima aconsejada es de 1.5 cm .

Una vez secas las manchas, se introduce la placa en la cámara cromatográfica, recipiente de tamaño adecuado saturado de los vapores de la fase móvil procedentes del líquido de desarrollo que se encuentra en el fondo de la cámara hasta una

altura de 1 cm aproximadamente. La tapa se cierra inmediatamente.

El disolvente sube por capilaridad de modo que , normalmente, a los 20-60 minutos de haberse iniciado el desarrollo, el frente de disolvente ha recorrido unos 10-15 cm

En el momento en que se considera finalizado el desarrollo (por lo general, cuando el disolvente ha llegado a la altura de una línea previamente trazada mediante un objeto punzante que produce una discontinuidad en la capa y detiene el flujo del disolvente) se destapa la cámara se saca la placa, dejándola secar al aire o estufa y luego, de ser necesario (lo es en el caso de los esteroides) se rocía con una solución más o menos volátil de un reactivo adecuado que hace visible las manchas por coloración , fluorescencia, carbonización, etc.

Con el fin de lograr la máxima reproducibilidad en los resultados, la cámara debe hallarse perfectamente saturada de los vapores de la fase móvil (es decir, la equilibración debe ser completa), en especial cuando sus componentes poseen puntos de ebullición muy bajos; ello se consigue manteniendo la cámara bien cerrada en todo momento y, frecuentemente, disponiendo en su interior papel de filtro recubriendo dos o tres de sus paredes con lo cual, al embeberse del líquido situado en el fondo, satura muy rápidamente el interior del recipiente.

Es conveniente asimismo, realizar la cromatografía, a temperatura, lo más constante posible, aún cuando ello no es absolutamente imprescindible si los desarrollos son cortos y no debe hacerse una comprobación rigurosa de los valores R_f hallados.

En este sentido cabe observar en principio, que resulta más fácil, obtener condiciones estrictamente reproducibles en cromatografía en columna, que en cromatografía en capa fina, dado que la movilidad de los solutos cromatografiados depende en gran parte del efecto causado por la evaporación de los disolventes, que es mayor en la última técnica. Sin embargo, esta desventaja de la cromatografía en capa fina queda sobradamente compensada por la posibilidad que ofrece de desarrollar paralelamente cantidades muy pequeñas de varias sustancias en puntos diferentes de la misma placa y en muy poco tiempo, lo que conduce, en definitiva, a resultados frecuentemente reproducibles. En efecto, tanto los patrones como los problemas se encuentran, en cada desarrollo, sometidos a las mismas condiciones, sean estas o no estandarizables. De acuerdo con BRENNER Y COL. (19) las características del desarrollo cromatográfico en capa fina depende principalmente de los siguientes factores:

- A) Calidad y actividad del sustrato (adsorbente)
- B) Espesor de la capa de sustrato, dentro de ciertos límites

- C) Saturación de la cámara cromatográfica(equilibración)
- D) Calidad de los disolventes
- E) Técnica empleada para el desarrollo, distancia de inmersión de la placa y distancia recorrida por el disolvente.
- F) Cantidad de problema cromatografiado dentro de determinados límites.
- G) Temperatura del desarrollo

De los factores enumerados figura como más importante A,C,D,y E aparte de que , en cada caso particular , la contribución de cada uno de ellos pueda ser diferente.

Sustratos y adsorbentes

La cromatografía en capa fina deriva de la cromatografía de adsorción en columna (del mismo modo, que la cromatografía en papel deriva de la cromatografía de reparto en columna).

Por ello se utilizan preferentemente sustratos muy activos que actúan como verdaderos adsorbentes y la sinonimia entre los dos términos ("sustrato" y "adsorbente") resulta aquí total.

Debe a ello, y, por el hecho de que la cromatografía en columna de celulosa, equivale a la cromatografía en papel, también pueden utilizarse en capa fina, sustratos que no actúan propiamente co-

mo adsorbentes, con los que es posible realizar cromatografía de reparto siempre que se utilicen disolventes apropiados.

En general, las sustancias utilizadas como sustratos en cromatografía en capa fina deben hallarse finamente divididas, con un tamaño de partícula no inferior a las 60 micras de diámetro, mostrar propiedades capilares y poseer además cierta resistencia química y mecánica.

Los adsorbentes más usados en cromatografía en capa fina de esteroides, son los siguientes:

Acido silícico (silicagel)

Se recomiendan los productos fabricados estandarizados y comercializados para la técnica que comentamos, de un tamaño de partícula entre 5 y 25 micras y un pH cercano a 7, que normalmente contienen un cierto porcentaje de sulfato cálcico calcinado como aglutinante. También se ha utilizado almidón para este fin, pero salvo el de maíz quizás (20), no ha obtenido el éxito alcanzado por el yeso debido a sus reacciones secundarias con los reactivos de revelado más o menos agresivos. Existen también preparaciones sin aglutinante alguno.

Oxido de aluminio

Sulfato cálcico

Celita

Celulosa

Para esteroides muy polares , la celulosa, es aconsejable principalmente para las cromatografías de reparto, pudiéndose utilizar para ello los sistemas disolventes típicos de la cromatografía papel o ligeras variantes de los mismos.

Poliámida

Se han usado diferentes tipos de poliámidas como sustrato para cromatografía en capa fina de esteroides, predominando los que contienen grupos fenólicos en su molécula (por ejemplo los estrógenos), pero también se ha usado para corticosteroides y mineralcorticoides (21-24).

En términos generales, puede afirmarse que el ácido silícico o silicagel es el sustrato que se usa con mayor frecuencia para cromatografía en capa fina de esteroides , ya sea para cromatografía de adsorción en disolventes más o menos anhidros , o para cromatografía de reparto.

Hay dos métodos de detección ya señalados para la cromatografía papel, que no pueden aplicarse en capa fina: la visualización directa del cromatograma a la luz ultravioleta y la fluorescencia alcalina, debido, en ambos casos, a la fuerte absorción de los sustratos , especialmente la alúmina y el silicagel , a 360 mμ.

Aparte de ello, todos los reactivos de revelado de la cromatografía papel de esteroides pueden aplicarse normalmente por pulverización directa "spray" del reactivo sobre el cromatograma.

La relación de los reactivos adecuados están bien documentados en la literatura(25).

En cromatografía en capa fina, existen también otros métodos de detección, aplicables a esteroides y otros solutos incoloros, basados en principios diferentes de los de las reacciones de coloración.

Así, por ejemplo, es posible visualizar las manchas de las sustancias que absorben a longitudes de onda de 254 y 366 mμ mediante adición previa al adsorbente de indicadores fluorescentes, que proporcionan el suficiente contraste (26) al aparecer tonos oscuros sobre el fondo. Por otra parte, los solutos no sufren ninguna alteración, lo que permite, el tratamiento posterior mediante el método más adecuado.

La adición, puede hacerse en el momento de preparar la papilla, pero actualmente las casas comerciales, suministran el adsorbente con el agente fluorescente incorporado o no, a elección, en muchos de los casos.

En el cuadro 1 se exponen los sistemas disolventes más adecuados para cromatografía en capa fina de esteroides y los Rf correspondientes así como el revelador utilizado experimentalmente por nosotros.

<u>SISTEMA DISOLVENTE</u>			<u>R_f</u>
Cloroformo	-	Acetona	0,08
90		10	
Cloroformo	-	Acetona	0,17
80		20	
Ciclohexano	-	Cloroformo - Acido acético glacial	0,18
70		20 10	
Cloruro de metileno	-	Acetona	0,18
80		20	
Cloroformo	-	Acido acético glacial	0,16
90		10	
Cloruro de metileno	-	Acido acético glacial	0,12
90		10	

REVELADOR: Acido ortofosfórico/H₂O volumen a volumen

CUADRO 1 SISTEMAS DISOLVENTES Y REVELADOR ADECUADO

BIBLIOGRAFIA

- 1.- KUHNERT-BRANDSTÄTTER M., JUNGER E., KOPLER A.
Microchem. J., 2, 105 (1965)
- 2.- KUHNERT-BRANDSTÄTTER M., HOFFMANN R., SENN M.
Ibid., 7, 357 (1963)
- 3.- DJERASSI C., WELLMAN K.M.
J.Am.Chem.Soc., 87, 60 (1965)
- 4.- BARTOS J.
Prod.Probl. Pharm., 79 (
- 5.- DORFMAN L.
Chem.Rev., 53, 47 (1953)
- 6.- DUSZA J.P., HELLER M., BERNSTEIN S.
en "Physical Properties of Steroid Hormones", ENGEL L.L.,
editor, Pergamon Press, Oxford 1963
- 7.- ZAFFARONI A.
J.Am.Chem.Soc., 72, 3828 (1950)
- 8.- SMITH L.L., BERNSTEIN S.
en "Physical Properties of Steroid Hormones", op.cit.
- 9.- BERNSTEIN S., LENHARD R.H.
J. Org.Chem., 18, 1146 (1953)
- 10.- ERIKSSON S., SJOVALL J.
Ark. Kemi, 8, 303 (1955)
- 11.- KALANT H.
Biochem.J., 69, 79 (1958)
- 12.- ZAFFARONI A.
Recent. Progr. Hormone Res., 8, 51 (1953)

- 13.- CALLOW R.K., KENNARD O.
J. Pharm. Pharmac., 13 , 723 (1961)
- 14.- DICKSON D.H.W., PAGE J. E., ROGERS D.
J. Chem. Soc., 443 (1955)
- 15.- JONES R.N., SANDORFY C.
en "Technique of Organic Chemistry", WEISSBERGER A., edit
Vol. IX, Wiley-Interscience, Nueva York 1956
- 16.9 NEUDERT W., ROPKE H.
"Atlas of Steroid Spectra"
Springer-Verlag, Berlin 1965
- 17.- ROBERTS G., GALLAGHER B.S., JONES R.N.
en "Infrared Absorption Spectra of Steroids; An Atlas"
DOBRINER K. et al., editores, Vol. II,
Wiley-Interscience, Nueva York 1958
- 18.- CASPI E., SCRIMSHAW G.F.
en "Steroid Hormone Analysis", CARSTENSEN H., editor
Vol. I, Marcel Dekker Inc., Nueva York 1967
- 19.- BRENNER M., NIEDERWIESER A., PATAWIG, FA HMY A.R.
Experientia, 18, 101 (1962)
- 20.- SMITH L.L., FOELLTH.
J. Chromatog. 9., 339 (1962)
- 21.- PREIMUTH H.U., BUCHNER M., WEIBELD.
Mittteilungsbl. Chem. Ges. DDR, 12, 280 (1965)
- 22.- PREIMUTH U., BUCHNER M. ZAWTA B. HUBL.W., WEIBELD. Dtsch.
Gesundheitswes. 21, 2039 (1966)
- 23.- HUBLW.
Z. Chem., 6, 225 (1966)
- 24.- EDWARDS R.W.H.
en "Chromatographic and Electrophoretic Techniques"
Vol. I, 3ª edición L. SMITH Ed. William Heinemann Medical
Books Ltd., Bath 1969

25.- NEHER, R.

Steroid Chromatography 2ª edición. Elsevier Amsterdam 1964

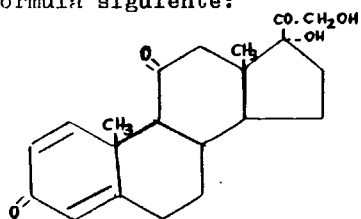
26.- KIRCHNER J.G. MILLER J.M. KELLER G.J.

Anal. Chem. 23,420(1951)

CAPITULO 3ºMATERIALES Y METODICA GENERAL1) Medicamento ensayado: constitución y propiedades

El medicamento utilizado en nuestro estudio es la prednisona, se trata de un corticoide sintético cuyo Pm es de 358 y que responde

a la fórmula siguiente:



17 alfa, 21 dihidroxipregna, 1,4 dien 3,11,20 triona.

$C_{21}H_{26}O_5$

Descripción: Polvo blanco, cristalino que funde alrededor de los 230° con descomposición. Rotación específica al 1% en solución de dioxano 167°-175°.(E.G.Clarke "Isolation and Identification of drugs")

Solubilidad. Casi insoluble en agua, soluble una parte en 190 de etanol y 200 de cloroformo.

Extracción. La prednisona es extraída de soluciones neutras , recientemente obtenidas de etil acetato.

Cromatografía. En papel

-para prednisona , sistema p13 -Rf 0,55(reactivo solución de DPST violeta amarillo)

-para acetato de prednisona, sistema p14 Rf 0,74 (reactivo solución de DPST violeta - amarillo).

Cromatografía en capa fina

-para prednisona , sistema t19 Rf 1,21 (reactivo solución de DPST spray)

-para acetato de prednisona, sistema t18 Rf 0,79 (igual reactivo que se utiliza para prednisona.)

Test de color.

Se disuelven 0,2 mg en 1 ml de ac. sulfúrico- amarillo , después de dejarlo durante 5' la solución presenta color verde pálido en luz ultravioleta.

Espectro de absorción ultravioleta. La prednisona en etanol presen-

ta un máximo a 240 mμ (E 1%, 1cm 430) ; el acetato de prednisona en etanol presenta un máximo a 240 mμ (E1%, 1cm 360 a 400).

Espectro de absorción infrarrojo.

Pastilla de BrK. Los principales puntos de altura son: A1668, B 1707 , C 912.

Metabolismo.

La prednisona es un glucocorticoide sintético utilizado como agente antiinflamatorio y antialérgico. La prednisona es rápidamente convertida en el hígado a prednisolona; además no hay una significativa diferencia entre los efectos de las dos sustancias.

Dosis.

La dosis es normalmente de 100 mg diarios.

ACETATO DE PREDNISONA

Polvo blanco cristalino, con punto de fusión alrededor de 240° con descomposición (E.G.Clarke "Isolation of Identification of drugs") . Rotación específica al 1% en dioxano 183°-190°.

Solubilidad.

Casi insoluble en agua, soluble 1 en 120 de etanol y en 6 de cloroformo.

Almacenamiento.

Debe ser protegida de la luz(British Pharmaceutical Codex 1973)

Comprimidos de prednisona. (U.S.P XVIII)

Los comprimidos de prednisona contienen no menos del 90% y no más

de 110% de la cantidad etiquetada de $C_{21}H_{26}O_5$.

Identificación.

Se pulveriza una cantidad de comprimidos equivalente alrededor de 50 mg de prednisona y se pone en contacto con 25 ml de cloroformo durante 15'. Filtrar la mezcla y evaporar el filtrado en baño hasta un volumen de 2 o 3 ml y a continuación evapórese hasta desecarlo con sólo la ayuda de una corriente de aire.

Lavar el residuo dos veces con 10 ml de hexano caliente, decantar el líquido sobrenadante cada vez y eliminarlo. Digerir el residuo con 25 ml de alcohol deshidratado calentando ligeramente durante 15', filtrar la solución en caliente y evaporar el filtrado hasta un volumen de 2 o 3 ml. Añadir el hexano hasta que la mezcla llegue exactamente hasta turbidez y a continuación enfriar hasta que se produzca el efecto de cristalización.

Recoger los cristales y desecarlos a 60° durante una hora. Los cristales responden al test de identificación A y C bajo prednisona.

Disolución.

El tiempo requerido para un 60% de una cantidad etiquetada de prednisona hasta disolverse no debe ser superior a 20' debiendo rotarse el medio que lo contiene a 100 r.p.m y entonces la cantidad en solución debe ser determinada en porciones filtradas del medio de disolución y a continuación valoradas con un adecuado espectro-

fotómetro a una longitud de onda de 242 mμ en comparación con una solución de concentración conocida de standard de prednisona de U.S.P

Esteroides extraños relacionados.

Preparación del standard.- Se prepara como se especifica en la preparación standard bajo el ensayo total de esteroides utilizando la referencia de prednisona de la U.S.P

Preparación del test:

Se toman 10 ml de extracto de cloroformo de los comprimidos obtenidos como se ha especificado anteriormente en esta monografía y se completa con cloroformo hasta un volumen total de 100ml .

Una vez perfectamente mezclado se toman 10 ml de la solución, evaporándose el cloroformo en un baño de vapor hasta su desecación.

Enfriar y disolver el residuo en 20 ml de alcohol.

El contenido total de esteroides extraños no tiene que exceder del 4% del contenido de $C_{21}H_{26}O_5$ encontrado en el ensayo.

FORMA DE DOSIFICACION

COMPRIMIDOS.

Son preparaciones farmacéuticas de consistencia sólida , forma variada, generalmente cilíndrica o lenticular , obtenidas agregando por medio de presión, varias sustancias medicamentosas secas , pudiendo o no encontrarse envueltos por revestimientos especiales tomando, en ese caso, la denominación de grageas.

La farmacopea portuguesa, designa esta forma farmacéutica por el nombre latinizado de " tabletæ compresæ" , más en armonía con las designaciones adoptadas en varios países.

Efectivamente, los ingleses y norteamericanos llaman " tablets" o " compressed tablets" a los comprimidos tal y como los concebimos.

En Bélgica el término "tabletes" es el normalmente empleado para designar a los comprimidos y, asimismo en Francia, el nombre oficial es "comprimés" también denominados vulgarmente "tabletes comprimés".

En Alemania la designación corriente es "tabletten" , en cuanto que en Italia prefieren el término "compresse".

Estas diferencias de terminología se prestan a confusiones con las

pastillas, esta confusión es a menudo mayor, porque, en ciertos casos, los comprimidos pueden presentar aspecto semejante a las pastillas. De hecho las pastillas se obtienen por molde, en cambio los comprimidos se obtienen por compresión; la literatura británica diferencia por ello las pastillas de los comprimidos, usando los términos de "molded tablets" o "compressed tablets".

El 8 de diciembre de 1843, BROCKEDON registró en Inglaterra(1) su país natal, una patente para obtención de minas de grafito por presión entre dos punzones, a las que dió el nombre de "tablets" y a él se debe el mérito de aplicarlo posteriormente a la Farmacia. La elaboración de comprimidos ha estado, durante mucho tiempo, apoyándose en gran número de directrices un tanto empíricas o estudiadas superficialmente. Más, cada día, se aportan nuevos estudios que contribuirán a despejar totalmente las dudas existentes en este campo. El elevado nº de variables que intervienen en un proceso completo de elaboración de comprimidos dificulta enormemente el perfecto conocimiento de la física de la compresión.

Por otra parte, no siempre el Galénico posee total libertad para la elección de la formulación y características de unos nuevos comprimidos, existiendo, en muchos casos, condicionamientos previos (peso final del comprimido, forma del mismo, etc.) que puede

limitar su acción y quizás aumentar las dificultades iniciales.

Podemos distinguir dos partes bien diferenciadas:

- a) preparación de los granulados destinados a la elaboración de comprimidos.
- b) elaboración de los comprimidos propiamente dicha.

Preparación de los granulados.-

Aunque la técnica de compresión directa de un polvo aporta muchas ventajas, en cuanto a la eliminación de algunas operaciones, es preciso, por lo general, obtener un granulado previo con el fin primordial de alcanzar unos niveles de deslizamiento aptos y unas características de compresibilidad favorables.

Un deslizamiento defectuoso es una de las características más acusadas de los polvos; ello dificulta el correcto llenado de las matrices de las máquinas de comprimir, y constituye un factor negativo para una compresión correcta.

Como características más importantes de los granulados y polvos para comprimir podemos citar:

- Densidad aparente
- Densidad verdadera
- Porosidad
- Friabilidad
- Granulometría
- Capacidad de deslizamiento.

Todos estos factores, presentan una interrelación más o menos estrecha, de manera que no se deben tomar sus valores de un modo individual y absoluto: sólo en su conjunto y tomando en consideración sus influencias mutuas, aportarán elementos valiosos de juicio.

Deberán tenerse en cuenta, asimismo, otros factores que condicionarán las características anteriormente citadas, tales como:

- Agentes aglutinantes
- Sistemas de amasado
- Sistemas de granulación
- Sistemas de secado

Densidad aparente y densidad verdadera.-

Entendemos como volumen total (bulk/volume) el espacio total ocupado por un granulado, teniendo en cuenta, por lo tanto, los espacios inter e intragranulares. Con este valor se obtiene la densidad referida al volumen total (bulk density), equivalente a la densidad aparente aunque algunos autores emplean este último término para denominar a la densidad granular(2). La densidad referida al volumen total, depende de la distribución del tamaño de las partículas, de su forma, de su agregación.

La densidad así expresada, proporciona una orientación de la compresibilidad de un polvo o granulado, por cuanto puede indicar

un determinado grado de empaquetamiento de las partículas. Afecta también a la capacidad de deslizamiento, pues una mayor densidad puede representar una mayor facilidad de deslizamiento frente a un mismo coeficiente de rozamiento. KRISTENSEN (3) establece la existencia de una relación entre la densidad aparente y la capacidad de deslizamiento. En algunos casos, la razón de un aumento de la velocidad de deslizamiento de un polvo o granulado puede ser debida al empleo de sustancias que provocan un aumento de la densidad aparente.(4).

El valor de la densidad verdadera puede calcularse mediante el desplazamiento de líquidos, utilizando un picnómetro ordinario, aunque proporcionaría mayor exactitud la utilización de un gas como fluido de desplazamiento que penetrara en todos los poros de la sustancia.

La densidad aparente y la densidad verdadera puede calcularse mediante el desplazamiento de líquidos como hemos citado y son datos que podremos utilizar para la determinación de la porosidad (2), valor relacionado con el tiempo de disgregación y con la velocidad de disolución de los comprimidos. La porosidad e_t , comprende el espacio vacío inter e intra-particular y puede determinarse mediante la relación:

$$e_t = \left(1 - \frac{\rho_{vt}}{\rho} \right) 100$$

en que ρ_{vt} es la densidad aparente y ρ la densidad verdadera. El resultado vendrá expresado en tanto por ciento.

Friabilidad.-

El concepto de friabilidad de los comprimidos puede aplicarse también a los granulados para comprimir. Este parámetro puede ser orientativo de la "dureza" de un granulado y por ello de interés en la física de la compresión. Marks(5) constata en sus experiencias, que el grado de friabilidad es inversamente proporcional al tamaño del granulado.

Granulometría y capacidad de deslizamiento.-

La granulometría de un granulado, es decir la distribución porcentual de los distintos tamaños de gránulos es una característica relacionada íntimamente con las demás ya citadas y en particular, con la capacidad de deslizamiento de dicho granulado.

DELONCA(6) relaciona la granulometría de los granulados con la homogeneidad de la dureza de un lote de comprimidos estableciendo la granulometría ideal entre 0,630mm y 0,400mm para un granulado de sulfatiazol, si bien no aporta ningún dato sobre la compresión. Con granulados de gluconato cálcico, EGOROVA(7) alcanza la mayor dureza con gránulos de tamaño comprendido entre 0,500 y 0,200 mm. CLERC(8), para unos granulados de fenobarbital destinados a la elaboración de comprimidos elige los tamaños

comprendidos entre 0,400 y 0,315 mm.

Al estudiar la relación, entre el tamaño de los gránulos y la homogeneidad de peso de los comprimidos DELONCA(9) tratando de relacionar la capacidad de deslizamiento con la uniformidad de peso de los comprimidos, establece, que cualquiera que sea la dimensión de la matriz, los comprimidos presentan una correcta uniformidad de peso para una granulometría de 0,800 a 0,250 mm.

AUGSBURGER(4) afirma, empleando polvos para compresión directa que la simple determinación del peso de los comprimidos es un reflejo de la capacidad de deslizamiento del polvo en el interior de la matriz de una máquina de comprimir.

RIDGWAY(2) establece que el coeficiente de variación de llenado de la matriz aumenta respecto al tamaño de partícula, cuando su forma es variable; partículas de diámetro medio de 0,805 mm presentan un coeficiente de variación de 0,76 y con partículas de 0,213mm el coeficiente de variación es 0,34.

La capacidad de deslizamiento de un polvo o granulado depende primordialmente de :

- La granulometría
- La forma de las partículas
- Del estado de las partículas o granos que originará un determinado rozamiento.

Las fuerzas de rozamiento de un polvo granulado pueden medirse mediante el ángulo de reposo(2) , definible como el mayor ángulo posible que puede formar la superficie de un montón de polvo granulado con el plano horizontal sobre el cual se apoya. El coeficiente de rozamiento μ que existe entre las partículas equivale a la tangente del ángulo de reposo: ψ

$$\mu = \operatorname{tg} \psi$$

Métodos para la determinación práctica del citado ángulo de reposo han sido descritos por NELSON(10) y PILPEL(11).

El ángulo de reposo expresa la fracción estática interparticular, mientras que la velocidad de flujo es dinámica y simula aproximadamente , las condiciones reales de producción.

Por otra parte, DANISH y col. (12) observan que la velocidad de flujo aumenta por adición de lubricantes; para granulados de lactosa y de cloruro sódico alcanza valores máximos cuando las concentraciones de lubricantes son iguales o inferiores al uno por ciento y el tamaño de las partículas es de 0,213 mm. La adición de lubricantes ya sea por su acción deslizante antiadhesiva o antiestática , aportan modificaciones a la distribución de los tamaños de partícula y a las densidades.

Se puede observar, la estrecha dependencia que existe entre la distribución del tamaño de partículas de un polvo

granulado, y su capacidad de deslizamiento, todo lo cual, afecta al llenado de las matrices de las máquinas de comprimir, y por tanto, a la homogeneidad de peso de los comprimidos, aunque en dicha homogeneidad, puede influir en mayor grado el tamaño de partícula, que, la capacidad de deslizamiento(13).

Todas las características hasta ahora citadas, pueden ser modificadas durante la elaboración del granulado.

Ciertos aglutinantes (14) provocan un notable aumento en las velocidades del flujo de granulado: almidón (10%) metil celulosa (2%) polivinilpirrolidona(10%) gelatina (10%), mencionados en orden decreciente.

Elaboración de comprimidos.-

Se podría definir el proceso de compresión como la transformación de la energía desarrollada por la máquina de comprimir en energía acumulada en el comprimido, que provoca y mantiene unas fuerzas de unión entre las distintas partículas y que confiere al comprimido características específicas.

Entre tales características físicas propias de un comprimido citaremos:

- Dureza
- Porosidad
- Friabilidad
- Tiempo de disgregación

- Velocidad de disolución

La energía suministrada en la compresión sería igual a la suma de la energía perdida en forma de calor y de la energía retenida en el comprimido en forma de incremento de la energía superficial (15).

En una máquina de comprimir de tipo excéntrico, la fuerza desarrollada en la compresión por el punzón superior se distribuye entre el punzón inferior (que origina otra fuerza de igual dirección en sentido contrario) y la pared de la matriz (fuerza que se transmite radialmente y en dirección normal, a la provocada por el punzón superior) (16-18).

Según NELSON(18) la fuerza de unión entre los gránulos de un comprimido, respecto a planos paralelos y normales a la dirección de compresión, no sería siempre la misma. Estas diferencias podrían ser proporcionales, a las diferencias existentes, entre la presión ejercida sobre el punzón inferior y sobre la pared de la matriz.

Todo ello, puede ocasionar distorsiones en la forma de los gránulos y, por tanto, irregularidades en la estructura del comprimido que afectará, por ejemplo, a los ensayos de dureza.

En la relación de todas estas fuerzas influyen la dureza del cristal, la fricción interparticular y/o la forma del cristal(19).

El comportamiento de los gránulos sometidos a compresión, varia según el grado de presión aplicada. Shotton y col. (20) encuentran que cuando la presión es baja, los gránulos conservan su configuración inicial y sus intersticios , pero cuando aquella aumenta , los gránulos se van deformando , eliminándose los intersticios superficiales. Las partículas sometidas a una elevada fuerza de compresión pueden comportarse, (21) fragmentándose y, por tanto, disminuyendo la porosidad o deformándose si dichas partículas son resistentes a la citada fuerza de compresión.

Según Higuchi y col. la densidad aparente, es directamente proporcional al logaritmo de la fuerza de compresión, mientras que la porosidad lo es inversamente(22).

Por otra parte, una medida de la efectividad de un aglutinante, pudiera ser la disminución que experimentará la porosidad debida al incremento de la fuerza de compresión.

EXFOLIACION DE LOS COMPRIMIDOS

Una de las causas de la exfoliación de los comprimidos, puede ser una excesiva dureza de los gránulos, al dificultarse la formación de las distintas fuerzas de enlace intergranulares.

La elasticidad de las sustancias (23) puede ser otra causa de exfoliación , dado que dicha característica , actua en forma negativa , con respecto a las fuerzas de unión del comprimido.

Las sustancias de elevada elasticidad , presentan dificultades de compresión frente a sustancias, cuyo módulo de elasticidad es bajo.

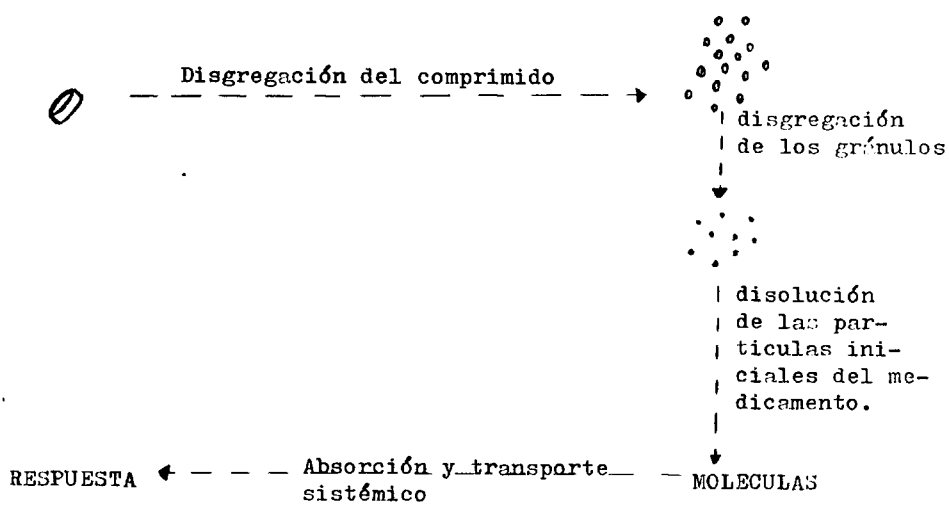
La presencia de aire , en el interior de la matriz en el momento de la compresión , puede originar comprimidos exfoliados. Los conjuntos de punzones y matrices deben construirse , con unas tolerancias , que permitan , su expulsión al penetrar el punzón superior en la matriz.

El lubricante, provoca un descenso en la fricción interparticular y tiende a igualar la distribución de la presión en los gránulos sometidos a compresión; es decir, favorece la transmisión de fuerzas en la compresión(18) . Así pues, los lubricantes disminuirían las fuerzas de reacción que aparecen en las paredes de la matriz, y facilitarían, la transmisión de la fuerza ejercida por el punzón superior al inferior(17) . Al incrementarse la eficacia del lubricante , disminuye la fuerza de expulsión del comprimido, existiendo una relación directa entre dicha fuerza y la fuerza perdida en la pared de la matriz(18,24).

La preocupación actual, para obtener formas farmacéuticas no sólo totalmente estables , sino capaces de asegurar a las sustancias medicamentosas en ellas contenidas, una adecuada disponibilidad fisiológica, obliga a disponer de ensayos "in vitro" que pongan de manifiesto dicha disponibilidad.

Para este objeto se utiliza el tiempo de disgregación de un comprimido. Sin embargo este ensayo no es lo suficientemente demostrativo, ya que la disgregación rápida de los comprimidos, no es indicio de que la sustancia medicamentosa esté disponible fisiológicamente(25) , dado que la disgregación, es un paso intermedio hasta llegar a la disolución del medicamento, estado a partir del cual se iniciará la absorción.

En el esquema siguiente, se representan las etapas existentes desde la administración del comprimido hasta la aparición de la respuesta (E.L.Parrott)



Aunque el tiempo de disgregación, parece que sólo puede tomarse como valor comparativo , entre varios lotes de un mismo producto , no se debe dejar de tener en cuenta , que dicha disgregación, puede ser y de hecho es, en muchos casos, un proceso intermedio hasta llegar a la disolución de la sustancia medicamentosa . De aquí, que el estudio del mecanismo y de los factores que afectan a la disgregación de los comprimidos, presente un elevado interés.

El almidón, es una de las sustancias utilizadas con mayor profusión como disgregante. El mecanismo de acción del almidón (26) se debe al aumento de volumen que sufre al absorber agua, provocando una presión en el interior del comprimido que causa su rotura.

El tiempo de disgregación, no es afectado, en principio por la variedad del almidón utilizado , ni por el hecho, de que el almidón se incorpore al granulado, en forma seca o antes de efectuar la granulación.

Gaularton y col. (27) se inclinan también, por el modo de acción citado anteriormente.

Fraser y col. (28) al estudiar la velocidad de penetración de agua en los comprimidos , encuentra que es algo mayor cuando se incorpora el almidón antes de efectuar la granulación "almidón interno" , para dicho autor, una concentración del 10% de almidón

como disgregante y una porosidad del 28% del comprimido parece ser la combinación mejor respecto a la disgregación para comprimidos de carbonato magnésico.

El riempo de disgregación, aumenta rapidamente si la porosidad total del comprimido adquiere valores inferiores al 0,7%. Cuando estos valores son próximos al 0% el tiempo de disgregación, continua aumentando al incrementarse la presión(29).

Para Ganderton y col. (27) un incremento de la presión, tiene pequeño efecto sobre la velocidad de penetración del agua en los comprimidos, aunque aparece una marcada disminución en la permeabilidad; ello es indicativo, de grandes cambios en la estructura del poro.

Levy(30) destaca que el aumento de almidón contenido en los gránulos provoca un aumento en la velocidad de disolución, pero pone de manifiesto, que el método utilizado para su determinación tiene singular importancia. Un aumento en la velocidad de disolución, aparece cuando se incrementa la fuerza de compresión, debido a la fragmentación de los gránulos y partículas del medicamento. Paralelamente, habia observado, un aumento de la velocidad de disolución, al disminuir el tamaño del granulado, aunque no con una estricta proporcionalidad(31).

Los lubricantes, por lo general hidrófobos

dan lugar a descensos apreciables en la velocidad de disolución, al reducir el area de la interfase entre las particulas del medicamento y el disolvente.(32)

Como aglutinantes, se han venido usando numerosas sustancias, teniendo todas ellas como característica común la de poseer una larga cadena y emplearse generalmente en solución coloidal y, de entre ellas, los almidones y las harinas han ocupado un lugar de preferencia bajo forma de engrudo, pues, aunque no poseen una propiedad ligante muy fuerte, tiene la ventaja de disminuir el tiempo de disgregación, de los comprimidos elaborados, por lo que son preferidos a otras sustancias. (33).

Numerosos trabajos (34-43) hacen referencia al tema, pues tratan del empleo de engrudos de almidón, a diversas concentraciones como aglutinante, ofreciendo en muchos casos, un estudio comparativo del poder aglutinante, de engrudos fabricados, con almidones de diversas procedencias, o bien comparándolo frente a otras sustancias con este fin. No es infrecuente, encontrar también casos de asociaciones de almidón con otros aglutinantes, para reforzar su poder, y, aunque con menos frecuencia se observan trabajos, sobre el empleo de derivados del almidón o bien del almidón soluble, en solución.

En el caso de una granulación en seco,

con un almidón que presenta un elevado contenido en agua puede resultar nocivo para la buena conservación del p.a del comprimido; y un desecamiento excesivo puede conducir a un granulado de almidón con insuficiente cohesión en la mezcla final.

En el caso de granulación por vía húmeda la excesiva humedad del almidón traería como consecuencia la pérdida de peso del granulado, perjudicando la precisión de la dosificación del medicamento, en la preparación.

La temperatura de desecación del almidón, no debe superar los 50°C, ya que al sobrepasar esta temperatura hay una alteración en cuanto a su propiedad como agente disgregante se refiere.(33).

La lactosa es un buen diluyente, pero en virtud de su poder aglutinante, fácilmente confiere dureza al comprimido, necesitando la incorporación de un agente disgregante.

Excelente mezcla es la formada por almidón-lactosa muy útil en comprimidos que contengan sustancias higroscópicas.

El empleo de lactosa, en presencia de ciertas sustancias puede ser un obstáculo, por la capacidad de reacción de su función aldehídica. Por ejemplo, en comprimidos conteniendo compuestos arsenicales la lactosa puede reducir el compuesto arsenical a arsénico metálico confiriendo un color característico al comprimido.

VELOCIDAD DE DISOLUCION

En 1961 LEVY propone el nombre de BIOFARMACIA a una disciplina, que como su denominación indica, (bios= vida, pharmakon = medicamento), trata de la vida del medicamento en el organismo. Se ha propuesto por diversos autores , varias definiciones, pero la que parece más completa es la que la define como " la disciplina que describe, en forma cuantitativa, la variabilidad de la respuesta en función de una mejor o peor formulación del medicamento."

Esta disciplina, nace como consecuencia lógica, de la observación de que un mismo medicamento, administrado de una manera semejante puede producir una respuesta distinta, desde el punto de vista cuantitativo, es decir, que la identidad química (cualitativa y cuantitativa) de un medicamento, en dos formas de dosificación similares, no determina necesariamente que ambas formas tengan igual eficacia terapéutica.

Creemos que el efecto terapéutico de un medicamento va a depender fundamentalmente de dos factores:

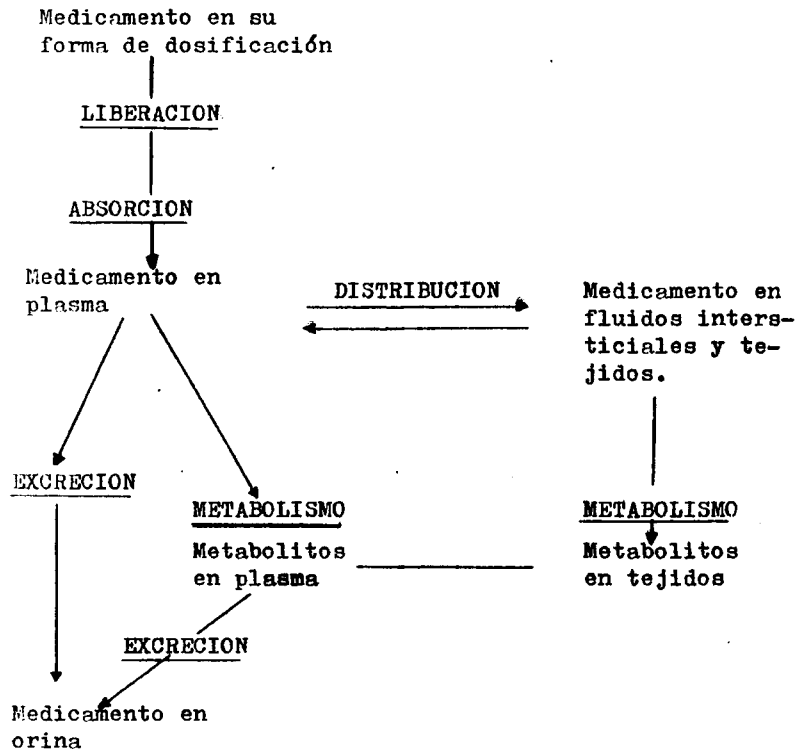
- Sustrato biológico

- Forma de dosificación
- Propiedades fisico-químicas inherentes al medicamento

Para que la respuesta farmacológica, se produzca, será necesario que el medicamento se administre en forma tal, que se libere, se absorba y llegue a los lugares donde debe actuar o "biofase" en un determinado nivel y permanezca en ella el tiempo necesario.

Por todo esto, es necesario, el estudio del medicamento después de su administración, liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción, parte de la que se ocupa la "Farmacocinética" así como de determinar la velocidad con que se producen los mismos.

En el cuadro 1 exponemos un esquema elemental representativo del tránsito del medicamento, a través del organismo mostrando la serie de procesos, que en Biofarmacia se designan mediante el anagrama Ladme (Liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción) formado con las iniciales de dichos procesos. No vamos a detenernos en el estudio detallado de cada proceso individual; si haremos hincapié en el proceso de LIBERACION ya que es condicionante del proceso de disolución y este a su vez es el factor que limita la rapidez de absorción.



La LIBERACION , la podemos considerar dividida en tres subprocesos:

Disgregación en el caso de formas sólidas agregadas por vía oral.

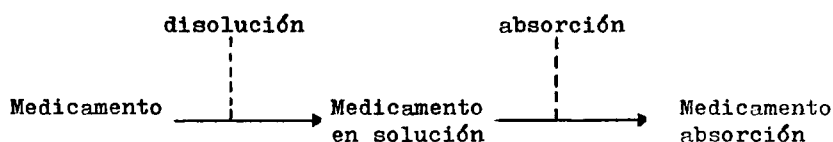
Disolución del medicamento (la más importante)

Difusión del soluto hacia las membranas biológicas absorbentes

(este paso es poco significativo cuando el volumen de fluido presente es muy pequeño).

Cuando un medicamento se administra oralmente , ya sea en forma de cápsulas, comprimidos, suspensión o intramuscularmente como

comprimidos de implantación, encontramos que la velocidad de absorción está controlada por la velocidad de disolución del medicamento , en los líquidos de la zona de absorción puesto que la velocidad de disolución es un factor fisico-químico de interés máximo en la absorción de formas medicamentosas.



En los últimos años ha quedado plenamente demostrado, que en las formas de dosificación las exigencias farmacotécnicas habituales: aspecto, peso, dureza, disgregación, friabilidad , etc. son imprescindibles y necesarias pero no son suficientes , ya que no garantizarían la equivalencia clínica y biológica , por ello, se han desarrollado nuevos ensayos de control , entre los cuales destaca por su importancia capital, la determinación de la velocidad de disolución.(44)

Se ha comprobado, que formas farmacéuticas sólidas de administra-

ción oral, con la misma sustancia medicamentosa e igual dosificación y que, por tanto, debían comportarse de forma idéntica presentan diferente biodisponibilidad, es decir, son inequivalentes terapéuticos.

En el caso concreto de comprimidos, los ensayos de disolución "in vitro" han demostrado ser los más adecuados, ya que la disolución constituye la primera etapa por la que ha de atravesar un medicamento antes de su absorción por lo que condicionará ésta.

En diversos trabajos, ha sido comprobada la existencia de una correlación entre la disolución y la absorción, todo ello ha hecho que los ensayos de disolución sean considerados en Biofarmacia como las únicas pruebas indicativas de la disponibilidad "in vitro" y que hallan alcanzado gran importancia en los últimos años, hasta el punto de que la U.S.P en su última edición(45) recomienda este ensayo, en un determinado número de comprimidos.

Como puede observarse, son numerosos los trabajos realizados sobre velocidad de disolución en comprimidos, tratando de hacer en muchos de ellos un estudio comparativo entre tipos comerciales que contienen la misma sustancia medicamentosa, y de esta forma comprobar si presentan alguna modalidad de inequivalencia.

Bajo este punto de vista han sido múltiples las sustancias medicamentosas estudiadas. En el cuadro 2 se recogen varias de ellas junto a los autores de los trabajos.

<u>Sustancia activa</u>	<u>Autor</u>	<u>Referencia bibliográfica</u>
Ac. Acetilsalicílico	LEVY	(46) (47)
Fenilbutazona	SEARL y PERNAROWKI	(48)
Hidroclorotiacida	COOK, CHANG y MAINWILLE	(49)
Clorpromacina	POTTER	(50)
Sulfato de Quinidina	Mc ALEESE y MARSDEN	(51)
Prednisona	DOREY y MARSDEN	(52)
Tolbutamida	BORST y WALD	(53)
Prednisona y Prednisolona	SANCHEZ M., CEREZO y SUÑE	(54)
Dexametasona	SANCHEZ M., CEREZO y SUÑE	(55)

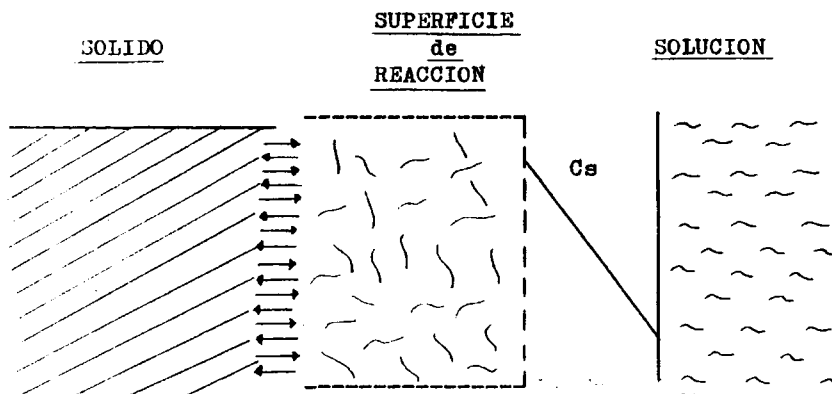
Mención especial merecen los trabajos de HOSSIE y col. (56) que determinan la velocidad de disolución de todos los preparados comerciales del mercado canadiense, que, tanto la U.S.P XVIII (45) como el N.F XIII(57) perceptuan deben ser sometidos a esta prueba , asi como el de KRISTENSEN y col. (58) que efectuan un estudio similar con quince lotes de comprimidos , sujetos, al ensayo de disolución.

PROCESO DE DISOLUCIONFases:

- 1) Intercambio de partículas en la superficie de reacción.
- 2) Paso del estado sólido al estado líquido.
- 3) Transferencia de productos de reacción al seno de la solución.

La velocidad global, es la suma neta de todos los efectos mencionados.

Cuando las etapas sucesivas , son función una de otra , el proceso se rige por la fase más lenta , que suele ser el paso de los productos de reacción, al seno de la disolución . El proceso , se dice entonces que está controlado por difusión y por tanto sometido a las leyes de la cinética de difusión(59).



FACTORES QUE AFECTAN A LA VELOCIDAD DE DISOLUCION DESDE EL PUN-
TO DE VISTA BIOFARMACEUTICO

A) Factores relacionados con las propiedades fisicoquimicas
del medicamento

1) Factores que afectan a la solubilidad

Polimorfismo

Estado amorfo y solvatación

Base libre, ácido libre o forma salina

Complejación soluciones sólidas y eutécticas

Tamaño de partícula

Tensoactivos

2) Factores que afectan al área disponible para disolución

Tamaño de partícula

Variables de fabricación

B) Factores durante la disolución

Intensidad de agitación , velocidad y tipo de flujo de los
fluidos

Gradientes de concentración

Composición del medio de disolución(pH, fuerza iónica)

Temperatura de disolución del medio(suele ser constante y de 37°C).

C) Factores relacionados con la composición y método de fabricación.

Tipo de fabricación empleada

Cantidad y tipo de diluyente y otros coadyuvantes

Tamaño de partícula y distribución de tamaños

Cantidad y tipo de disgregante y método de incorporarlo

Cantidad y tipo de tensoactivo y método de incorporarlo

Cantidad y tipo de aglutinante y método de incorporación

Fuerza de compresión y velocidad de compresión

D) Factores ambientales

Humedad durante la fabricación

Condiciones de almacenaje

Edad de la forma de dosificación. (Envejecimiento)

ECUACIONES QUE RIGEN EL PROCESO DE VELOCIDAD DE DISOLUCION.-

NOYES y WHITNEY (60) , suponen a la velocidad de disolución proporcional al gradiente de concentraciones al cabo de un tiempo t.

$$-\frac{dc}{dt} = K(C_s - C) \quad (1)$$

siendo:

dc/dt = velocidad de disolución

C_s = concentración de saturación

C = concentración al cabo de un tiempo t.

K = constante de velocidad de disolución (T^{-1}).

HIGUCHI (61) , con su modelo de barrera interfacial (la interfase sólido/liquido es un factor limitante , con respecto al transporte y si este es rápido, se debe a que ha tenido lugar a través de una capa estática de liquido), supone que debido a la elevada energía de activación necesaria , en el transporte interfacial , la difusión a través de la interfase es muy inferior a la

difusión a través de la película de difusión del modelo de Nernst y Brunner(62-63).

$$G = K_1 (C_s - C) \quad (2)$$

siendo:

G= velocidad de disolución por unidad de área

K₁= constante de velocidad de disolución

C_s y C= concentración de saturación y concentración al cabo de un tiempo t. respectivamente.

NERNST y BRUNNER (62-63) , introducen su teoría o modelo denominado de capa o película de difusión , que indica que cuando no existe velocidad relativa entre la superficie sólida y el movimiento del disolvente , el transporte se realiza por transporte molecular y regido por la ley de Fick.

$$\frac{dc}{dt} = \frac{DS}{Vh} (C_s - C)$$

(3,4)

$$K = \frac{DS}{Vh}$$

siendo:

D= coeficiente de difusión

V= volumen del líquido de disolución

h= espesor de la capa de difusión

HIXON y CROWELL (64) , con su ecuación introducen el factor de superficie a la ecuación de NOYES y WHTNEY=

$$\frac{dW}{dt} = -KS (C_s - C) \quad (5)$$

siendo:

dW/dt = pérdida de peso o velocidad de disolución

K = constante de velocidad de disolución (LT^{-1})

Aportando mucho al estudio de la velocidad de disolución, ya que a partir de ella se pueden deducir expresiones aplicables directamente a los datos experimentales, que esquemáticamente serían así:

$$\begin{array}{l} \text{no condiciones} \\ \text{de "sink"} \end{array} \quad \log (V C_s - W) = \log V C_s - \frac{K t}{2,303} \quad (6)$$

Superficie constante

$$\begin{array}{l} \text{condiciones de} \\ \text{"sink"} \end{array} \quad W = K S C_s t$$

Las condiciones de "sink" suponen que la concentración de la solución está muy alejada de la concentración de saturación.

$$W_0 = W_s \quad K_1 = V (W_0^{-2/3} - W^{2/3}) \quad (8)$$

$$\begin{array}{l} \text{Superficie variable} \\ C_s - C = \text{cte.} \end{array} \quad K_2 = W_0^{1/3} - W^{1/3} \quad (9)$$

(ley raíz cúbica)

siendo:

V = volumen de disolución

K = constante de disolución (T^{-1})

W = masa de soluto disuelto al tiempo t .

W_0 = peso del soluto al tiempo $t=0$

W_s = peso del sólido necesario para saturar V .

K_1 = constante de disolución (LT^{-1})

K_{11} = constante de disolución ($L^3 MT^{-1}$)

K_2 = constante de disolución (MT^{-1})

Introducen la ley de la raíz cúbica, que supone las siguientes condiciones:

- 1) No existe cambio del sólido en su forma durante la disolución
- 2) La disolución tiene lugar en una dirección normal a la superficie del sólido
- 3) La agitación es igual para todos los puntos de la superficie
- 4) No existe ningún punto muerto en la solución.

DANCHEWERTS (65) : introduce su modelo de renovación o de penetración, que supone la existencia de elementos de líquido que al ponerse en contacto absorben soluto siguiendo las leyes de la difusión y que

una vez cargados son reemplazados continuamente por otros elementos del solvente.

$$G = P^{1/2} D^{1/2} (C_s - C) \quad (10)$$

siendo:

P= valor medio de la producción de una nueva superficie

WAGNER (66) , en la ecuación

$$S = S_0 e^{-Ks(t-t_0)} \quad (11)$$

siendo:

S= superficie del sólido al tiempo t

S₀= superficie del sólido al tiempo t₀ en que comienza la disolución exponencial.

K_s= constante de velocidad de disolución

supone que en condiciones de "sink" t cuando el area superficial varia con el tiempo , se puede admitir que durante la fase de disolución , según una cinética de primer orden , la superficie útil para la disolución disminuye exponencialmente con el tiempo.

Sustituyendo esta ecuación en la de Hixon

y Crowell se llega a la siguiente expresión.

$$\log \frac{W_\infty - W}{W_\infty} = \log M - \frac{K}{2,303} (t - t_0) \quad \text{para } t > t_0 \quad (12)$$

siendo:

W= cantidad disuelta a tiempo infinito

$M = (K/K_s) C_s S_0$, tiene dimensiones de masa

S y S_0 = son las superficies expuestas a la disolución a tiempos t y t_0 respectivamente.

Si suponemos, que la superficie expuesta al medio de disolución S a cualquier tiempo t es proporcional a la cantidad de principio activo sin disolver tendremos la expresión:

$$S = K (W_{\infty} - W) \quad (13)$$

que substituida en la ecuación de Hixon y Crowel nos da las siguientes ecuaciones deducidas por Wagner (67) Gibaldi(68) y Felman(68).

condiciones de

"sink"

$$\log(W_{\infty} - W) = \log W_{\infty} - \frac{K}{2,303} t$$

condiciones de

"non sink"

$$W_{\infty} - W = \frac{W}{1 - Kt}$$

HIGUCHI (69) : Propone, que la velocidad de cesión de una sustancia , desde matrices plásticas inertes , es decir, desde la superficie de una materia insoluble al liquido de disolución , esta regida por la ecuación:

$$Q = \left\{ \frac{D E C_s}{V} (2A - E C_s) t \right\}^{1/2} \quad (15)$$

Siendo:

Q= gramos de sustancia cedida por unidad de superficie en el tiempo t

ϵ = porosidad de la matriz

γ = tortuosidad de la matriz

A= concentración de la sustancia en la matriz

De la expresión anterior LAPIDUS y LARDI (70) derivan la siguiente expresión para matrices hidrofílicas.

$$\frac{W_r}{t^{1/2}} = W_0 \left(\frac{S}{V} \right) \sqrt{\frac{DK C_s}{\gamma} (2 - K C_s)} \quad (16)$$

en la que:

W_r y W_0 = cantidades de medicamento cedido a tiempo t y 0 , respectivamente.

V' = volumen efectivo de la matriz.

MÉTODOS Y APARATOS PARA DETERMINAR LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN

Una disgregación rápida de un comprimido, no indica necesariamente que la sustancia medicamentosa esté disponible fisiológicamente, ya que tanto la absorción de la sustancia medicamentosa como su disponibilidad fisiológica dependen en gran manera de la cantidad de medicamento en estado disuelto.

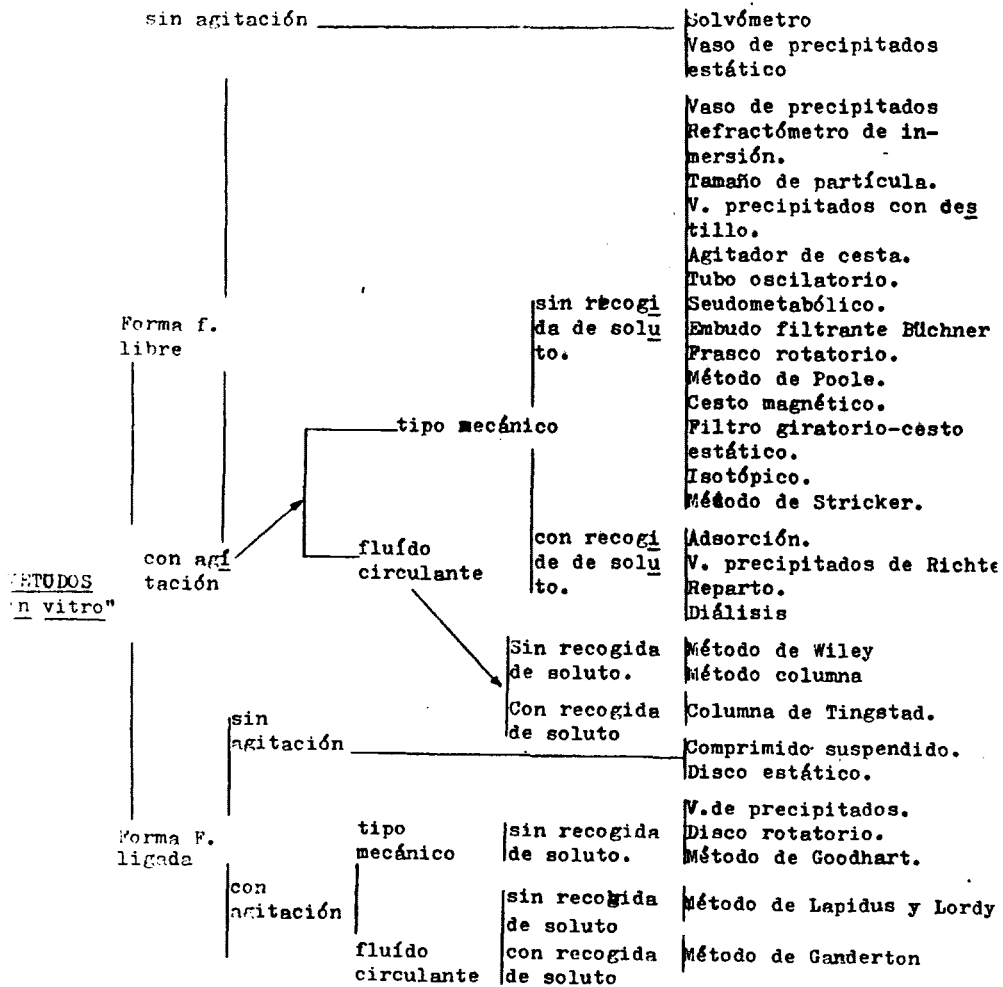
Debido a ello, y a partir de la aparición de las normas de la U.S.P XVIII(1970) , se tiende a sustituir los ensayos de disgregación por los ensayos de disolución que nos permiten obtener de forma rápida la biodisponibilidad "in vitro" de los comprimidos.

Dada la gran cantidad de métodos de disolución existentes , es necesario hacer una clarificación de los mismos . Para ordenar los métodos de disolución encontrados en la bibliografía tenemos en cuenta los siguientes factores:

- 1.- Tipo de velocidad medida con el ensayo: si la forma de dosificación está adherida por una de sus caras a un soporte especial , el valor de la medida obtenida , corresponde a la "velocidad real o intrínseca de disolución" mientras que si la forma de dosificación está libre obtenemos "la velocidad total de disolución".
- 2.- Presencia o no de agitación: podemos distinguir entre "métodos estáticos y "métodos dinámicos" , y en el caso de estos últimos la agitación puede ser de tipo mecánico o producida por el fluido circulante.
- 3.- Recogida o no de soluto: el líquido de disolución se puede enriquecer progresivamente en soluto " métodos sink condition" en contraposición con los "métodos sink condition" en los que el soluto se va separando del medio en forma continua. Estos últimos métodos , son aconsejables para aquellos principios activos poco solubles.
- 4.- Grado de automatismo del método: atendiendo a la forma automática, semiautomática o no automática en que se realice la toma y el análisis de las muestras.

Según estas consideraciones , en el esquema 1 , se recogen los métodos más importantes para determinar este control.

ESQUEMA I. CLASIFICACION DE LOS DISTINTOS METODOS PARA EVALUAR LA VELOCIDAD DE DISOLUCION EN FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS.-



A) Medida de la velocidad total de disolución:

Se obtiene por aquellos métodos en los cuales la forma farmacéutica expone todas sus caras al medio de disolución.

I.- Métodos estáticos:

Método del solvómetro: descrito por Klein(71) y utilizado por Elliot(72).

El solvómetro consiste en una varilla, uno de cuyos extremos recorre una escala graduada, mientras que el otro está constituido por un platillo sobre el que se coloca el comprimido y que se introduce en el medio de disolución. El fundamento del método consiste en registrar la pérdida de peso del comprimido, debida a una disgregación - disolución conjunta (figura 1).

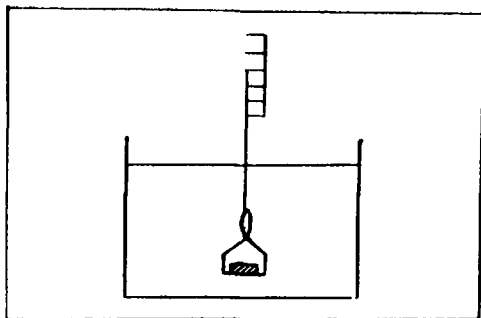


FIGURA 1 .- Método del solvómetro(Klein 1932)



Método del vaso de precipitados estático:

Es el método más sencillo que existe . Consiste en colocar el comprimido a ensayar dentro de un vaso de precipitados, que contiene el líquido de disolución . A intervalos determinados de tiempo, se procede a la toma y posterior análisis de las muestras.

II. Métodos dinámicos:

II.-1. Movimiento producido por agitación mecánica.

II. 1a. Sin recogida de soluto(" non sink condition")

Método del vaso de precipitados: Descrito por Edwards(73)

aunque fue actualizado por Levy y Hayes(74) por lo que se atribuye a dichos autores. Consta de un vaso de precipitados que contiene el medio de disolución a temperatura constante , y en cuyo interior se coloca la forma a ensayar. La homogeneidad del medio, se asegura mediante un agitador tipo hélice. la toma de muestras, se realiza a través de un filtro de inmersión a intervalos determinados de tiempo . Existen numerosas versiones automáticas.

Debido a su sencillez , ha sido utilizado por numerosos autores, que han introducido modificaciones en el volumen del vaso y en las condiciones de agitación .

Para que el ensayo sea reproducible , es necesario que la agitación sea pequeña y que el agitador esté siempre en

igual posición con respecto al comprimido. El principal inconveniente radica en que la forma farmacéutica queda demasiado libre:

En la figura 2 exponemos un esquema del método citado.

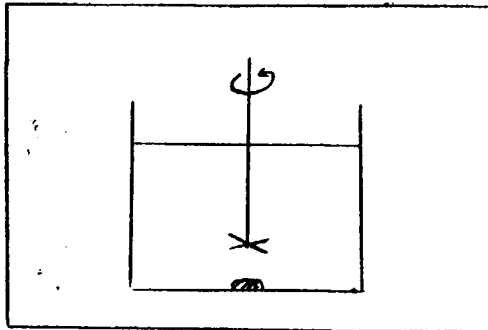


FIGURA 2.- Método del vaso de precipitados (Levy y Hayes ,1960)

Método del refractómetro de inmersión: Es una derivación del método de Levy y Hayes (74) que difiere, en que la valoración del principio activo se realiza directamente en el líquido de disolución mediante un refractómetro de inmersión. Su uso está limitado a aquellos principios activos cuya valoración puede determinarse con el refractómetro.

En la figura 3 representamos un esquema del aparato.

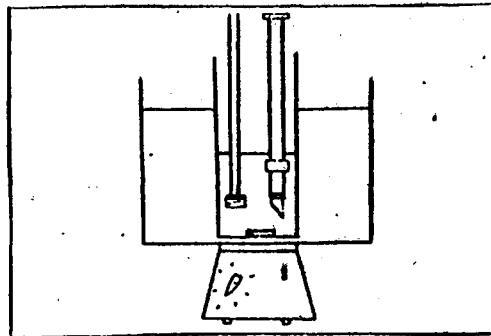


Figura 3 .- Método del refractómetro de inmersión(Matiz,1967)

Método del tamaño de partícula: Deriva del método de Levy y Hayes (74) y en él la valoración no es de tipo químico sino que lo que se mide, es el cambio en el tamaño de las partículas, mediante un contador Coulter. Es necesario una agitación vigorosa para que las partículas estén en suspensión.

Método del vaso de precipitados con cestillo: Descrito por Cook y col.(75); para superar el inconveniente de la excesiva libertad del comprimido en el medio de disolución, cuando se utiliza el método del vaso de Levy y Hayes.

La innovación radica, en que la forma de dosificación se coloca

en el interior de un cestillo cilindrico, formado por una rejilla de acero inoxidable, lo que permite su utilización para estudios de disolución de capsulas(figura 4)

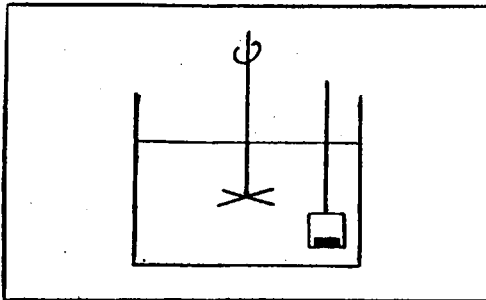


FIGURA 4.- Método del vaso de precipitados con cestillo

(Cook y col.1966)

Método del agitador de cesta:

Constituye el método oficial de la U.S.P XIX (76) y está basado en el método descrito por Pernarowski y col.(77).

El aparato consiste, en un frasco de 1.000cc con cuatro aberturas en la parte superior y que contiene 900 cc de liquido de disolución. Por una de las aberturas se introduce el sistema cesto- agitador constituido por un cesto de malla metálica de forma cilíndrica, que contiene el comprimido a ensayar.

El cesto va unido por una varilla a un motor que le permite un régimen de giro entre 25 y 200 r.p.m y una vez introducido en el medio queda a una altura de 2 cm del fondo del vaso. Por las aberturas restantes se controla la temperatura y se procede a la toma de muestras. El conjunto va introducido en un baño que mantiene una temperatura constante de 37°C . En la figura 5 se expone un esquema del aparato.

El N.F XIV(78) incluye este método entre los oficiales para el control de la velocidad de disolución.

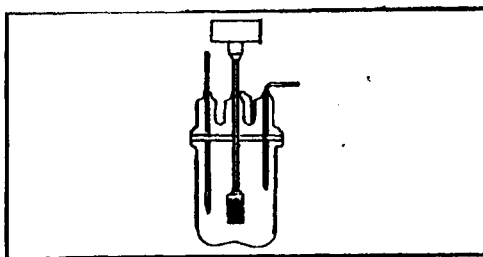


Figura 5.- Método del agitador de cesta U.S.P XIX(1965)

Numerosos autores , Pernarowski y col(77) (figura 6) Beyer y Smith(79); Shag(80) ; Johnson y col(81) proponen versiones automáticas aplicables a este método.

Otros autores han estudiado la influencia que determinados factores ejercen sobre la reproductibilidad del método: Beyer y Smith analizan la influencia de la vibración sobre el tiempo de disolución de comprimidos. Rosolia y col. (82) estudian el efecto que tiene sobre la disolución la forma de vaso propuesto en el ensayo.

Mattok y col. (83) observan que determinados medios de disolución producen una corrosión del cestillo que puede alterar los resultados del ensayo.

Haringer y col. (84) efectuando estudios comparativos, con diferentes tipos de cestos aplicados a este método.

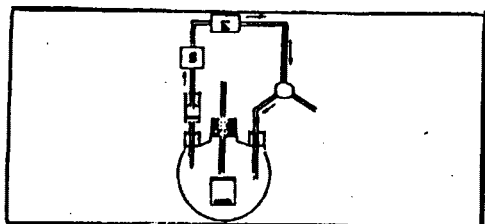


FIGURA 6. Método del agitador de cesta automático

(Pernarowski y col. 1963)

Método vertical o del tubo oscilatorio: Deriva del método de disgregación del mismo nombre y ha sido adoptado como método oficial para los ensayos de disolución por el N.F XIV. Está basado en el aparato de Gershberg y Stoll(85) . En esencia consiste, en seis tubos cuyo extremo inferior está cerrado mediante una malla de luz variable . Una vez colocados los comprimidos en los tubos , estos se introducen en el medio de disolución , describiendo un movimiento oscilatorio de arriba a abajo.

Tiene la ventaja de mantener constantes durante todo el ensayo las mismas condiciones. Se puede medir de forma simultánea la disgregación total y la disolución.

Método pseudometabólico: Descrito por Broadvent y col. (86) . El fundamento del método consiste en someter a la forma objeto de ensayo, a una serie de movimientos semejantes a las sacudidas originadas en el tubo digestivo.

Delonca y col. (87) utilizan el aparato de disgregación Erweka tipo VZ 4, colocando una malla de 0,1 mm de luz en la cestilla de disgregación . La cestilla, se somete a un movimiento de 60 oscilaciones por minuto, a un ritmo de 9 lentas y una rápida . El mismo método fué seguido por Kristoferson(88) . Tiene las mismas ventajas e inconvenientes que el método del tubo oscilatorio (figura 7).

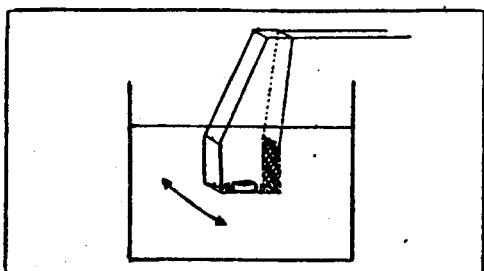


FIGURA 7.- Método pseudometabólico(aparato Erweka VZ 4)

Método del embudo filtrante Buchner: Ideado por Nash y Marcus(89)

La forma farmacéutica se coloca junto con 400 cc de líquido de disolución en un embudo filtrante Buchner' de 600cc de capacidad provisto de un disco filtrante de porosidad media, el embudo va montado sobre un kitasato especial y el medio se agita mediante un agitador tipo hélice . Las muestras se extraen por succión mediante vacío, recogiéndose en el kitasato para su posterior análisis.

Puede ser utilizado bajo condiciones "sink" por cambio total del medio de disolución(figura 8).

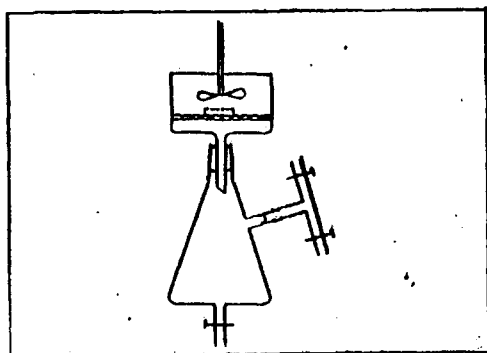


FIGURA 8.- Método del embudo filtrante Buchner(Nash y Marcus 1960)

Método del frasco rotatorio

Consiste en someter a una serie de frascos que contienen el líquido de disolución y las formas a ensayar , a un movimiento de rotación . El movimiento rotatorio lo proporciona un disco o dispositivo análogo y es variable, aunque se prefieren velocidades de giro pequeñas . Los frascos son de forma variada y van introducidos en un baño termostatzado . A intervalos de tiempo determinados se detiene el aparato y se procede a la toma y valoración de las muestras.

Gibaldi y Weintraub(90) utilizan un aparato de este tipo , que consta de una esfera de vidrio suspendida dentro de un baño a temperatura constante y en cuyo interior se colocan

las formas a ensayar. La esfera gira alrededor de un eje que coincide con su diametro a diferentes velocidades y posee una abertura lateral para la toma de muestras que se realiza mediante un filtro de inmersión.(figura 9)

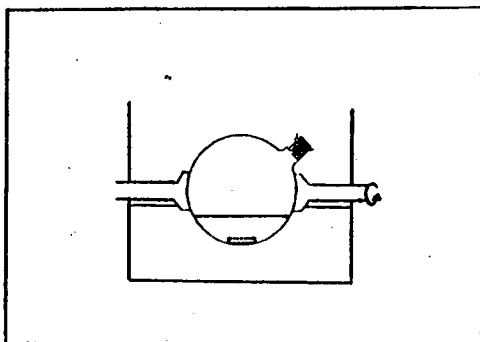


FIGURA 9.- Método del frasco rotatorio(Gibaldi y Weintraub 1970)

Método de Poole: Fue descrito por Poole (91) y es una variante del vaso de precipitados de Levy y Hayes.

Consiste en un matraz de tres bocas , de 1000c.c de capacidad en cuyo interior lleva un agitador formado por una porción de círculo delimitado por dos cuerdas de 77 y 42mm . respectivamente . La distancia entre la cuerda pequeña y el fondo del vaso debe ser de 25 ± 2 mm . La velocidad de giro es de 50 ± 2 r.p.m

El muestreo se puede realizar tanto de forma manual como automática.

Es un método muy apropiado para la realización de ensayos de rutina . A continuación exponemos una figura detallada del mismo (figura 10).

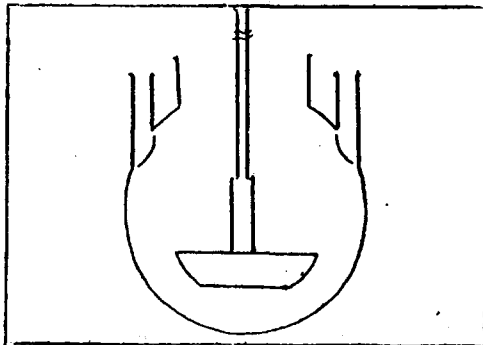


FIGURA 10.- Método de Poole(1969)

Método del cesto magnético: Diseñado por Shepherd y col.(92) consiste en un vaso de 800 ml que contiene en su interior un cestillo cilíndrico provisto de un mecanismo que permite la colocación de manera precisa y reproducible de la forma de dosificación a ensayar(figura 11).

La colocación exacta del cesto , se asegura uniendo una barra magnética al fondo del vaso y colocando un segundo imán en la malla del cesto, cuya finalidad es orientarlo automáticamente cada vez que se coloca dentro del vaso . El diámetro interior del cesto no debe ser grande ya que en ese caso no se obtendrían resulta-

dos reproducibles para cápsulas , al poder adoptar más de una posición. Los cestos utilizados, poseen ocho aberturas y un tabique central que permite el ensayo simultáneo de dos formas farmacéuticas.

La muestra a ensayar, se coloca en el cesto seco y este , unido al mecanismo magnético se introduce en el medio de disolución. Gracias al imán , el cesto se orienta y adopta una posición que permite que el ensayo sea reproducible.

Se ha comprobado, que es el mejor método para la obtención de cinéticas de disolución , ya que es el único que tiene un sistema hidrodinámico reproducible.

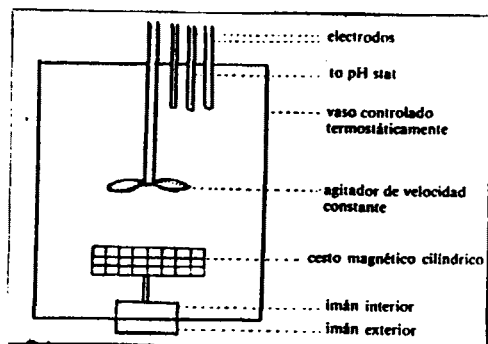


FIGURA 11.- Método del cesto magnético (Sheperd y col.1972)

Método del filtro giratorio-cesto estático: Propuesto por Shag (93) pudiendose utilizar tanto para condiciones "sink" como "non sink" (94) .Consiste en un vaso de vidrio destinado a contener el medio de disolución , introducido dentro de otro vaso de mayor sección , y entre los cuales circula agua para mantener el medio a 37°C(figura 12).

El primer vaso, contiene en su interior un cesto con la muestra objeto de ensayo, de forma semejante al usado en el ensayo U.S.P XVIII, pero a diferencia de este , no está sometido a movimiento. En el centro, el vaso contiene un filtro cilindrico sometido a una rotación de 6 r.p.m mediante un agitador de tipo magnético . El medio de disolución, penetra a través de un filtro y la muestra se bombea hasta un espectrofotómetro donde se valora y posteriormente se devuelve al vaso.

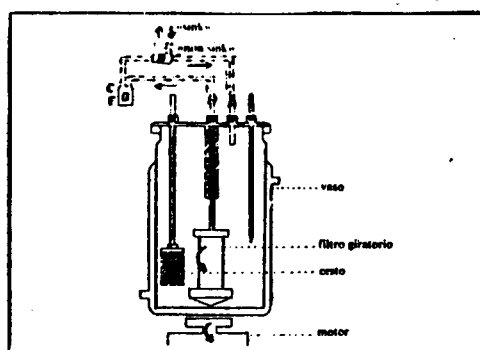


FIGURA 12.- Método del filtro giratorio-cesto estático(Shah y col 1973).

Se trata de un método automático con las siguientes ventajas :
La agitación del líquido es laminar y suave , la filtración puede ser continua o intermitente , el desgaste por efecto mecánico de la muestra es mínimo , y permite determinaciones simultáneas del grado de disgregación - disolución de comprimidos y cápsulas .
Nelson y Shag (95) sustituyen el cesto por una placa metálica a la que va adosada la forma objeto de estudio , lo que permite conocer la influencia que la geometría de la forma tiene sobre la solubilidad.

Método de Stricker: figura 13 (1969)

Consiste en un aparato automático diseñado por el mismo (96) y que consta de una cámara de disolución que contiene la forma a estudiar junto con 100ml de líquido de disolución y 170 g de bolitas de vidrio

Por su agitación suave y las bolitas de vidrio , el aparato simula las contracciones del tubo digestivo.

El líquido extraído se reemplaza constantemente por cantidades iguales procedentes de un recipiente de reserva.

Método isotópico Es un método automático , que se caracteriza por la técnica de valoración utilizada, ya que emplea comprimidos marcados con isótopos , que detecta en el líquido de disolución obteniendo de esta forma la velocidad de disolución.

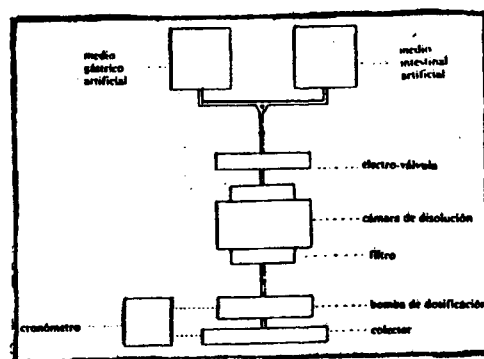


FIGURA 13.- Método de Striker(1969)

II . 1.b Con recogida de soluto ("sink condition")

-Método de absorción: Basado en el método del vaso de Levy y Hayes difiere de él , en que el medio de disolución se añade una sustancia adsorbente cuya finalidad es ir retirando la sustancia medicamentosa de la solución a medida que se va liberando.

El inconveniente del método radica en que la adición de sustancias adsorbentes modifica la velocidad de disolución.

- Método de reparto: Basado en el fenómeno de reparto , se puede considerar una derivación del vaso de precipitados . Consiste en colocar encima del líquido de disolución y en contacto con él

una fase orgánica de menor densidad que el medio , y en la cual la sustancia medicamentosa objeto de estudio debe ser muy soluble.

- Método de dialisis : el fundamento del método es conseguir una separación continua de soluto mediante el fenómeno de dialisis.

Patel y Kostenbauder (97) describen una célula de disolución giratoria , separada en dos partes por una membrana de dialisis.

En la figura 14 se representa un esquema del aparato.

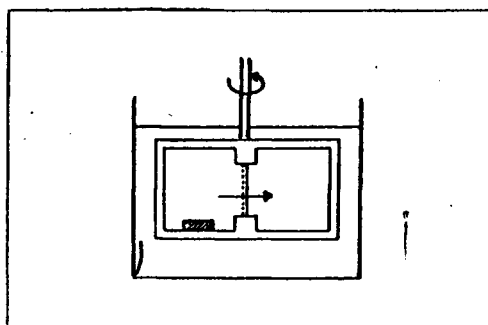


FIGURA 14.- Método de dialisis(Patel y Kostenbauder,1958)

Otros dispositivos, se basan en los aparatos oficiales de disgregación de movimiento vertical, en los que se sustituye la célula de disgregación por una diálisis(Krogerus y col.)(98)

-Método del vaso de precipitados de Richter: Es un método automático descrito por Richter y col(99) y que consiste en dos cilin-

dros de vidrio comunicados entre si por la parte inferior. Una bomba, manda el liquido de disolución desde un recipiente independiente a uno de los cilindros que mantiene siempre la misma cantidad de liquido mediante un sistema de sifón. De ahí, el liquido pasa de manera continua al otro cilindro , donde se encuentra la forma a ensayar y un agitador. Una segunda bomba, succiona el liquido de este último cilindro, y previo filtrado lo lleva al espectrofotómetro.

II.2.- Movimiento producido por el fluido circulante

II.2a.- Sin recogida de soluto("non sink condition")

Método de Wiley(100): Es un método semiautomático que consiste en un depósito de reserva de donde el liquido se bombea a la cámara de disolución , formada por un tubo cilindrico de vidrio cerrado por un filtro de lana de vidrio y con una abertura lateral por donde el fluido vuelve al depósito de reserva.

Los comprimidos se colocan sobre el filtro separándolos unos de otros por capas de lana de vidrio . La cantidad de fluido circulante es de 100 c.c

-Método de columna: Deriva del método semiautomático de Wiley.

La célula de disolución es un cilindro de vidrio cerrado por sus extremos por dos telas o membranas filtrantes y que contiene la

forma a ensayar . El liquido penetra por la parte inferior y sale por la superior. No existe más agitación que la producida por la circulación del liquido .

Este método ha sido utilizado por numerosos autores (Baun y Walker (101) ;Langenbucher(102) ;Armand y col. (103) ;Brossard(104); Otros autores han propuesto versiones automáticas como Ripie y Johnson (105) (figuras 15 y 16).

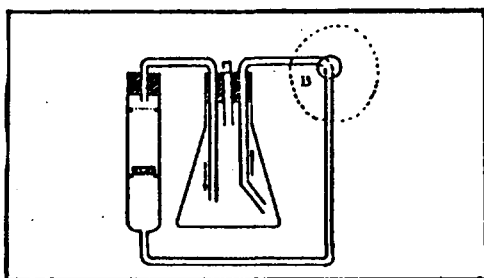


FIGURA 15.- Método de Baun y Walker (1969)

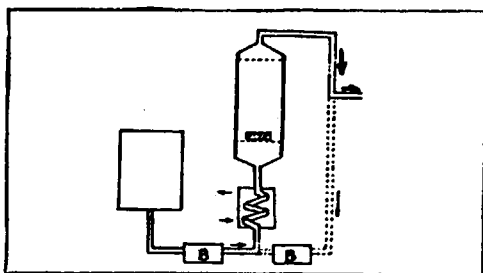


FIGURA 16.- Método de Lagenbucher(1969)

Es un método, que puede ser utilizado para formas farmacéuticas muy diversas a excepción de microcápsulas y algunos tipos de comprimidos que provocan alguna oclusión del filtro superior originando un cambio en las condiciones operatorias(104). El esquema se recoge en la figura 17.

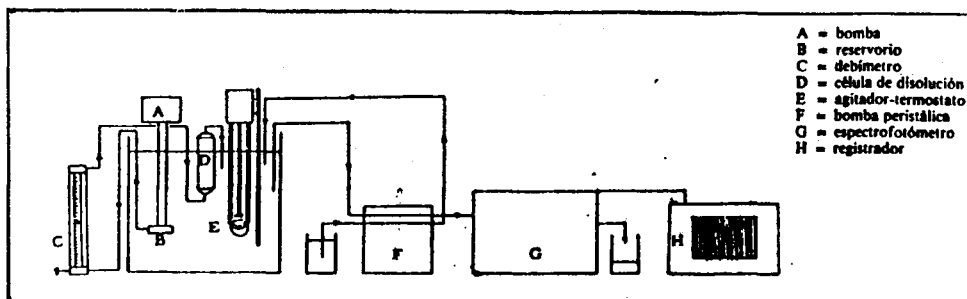


FIGURA 17.- Esquema del montaje de Brossard(1977), tipo columna

II. 2b. Con recogida de soluto("sink condition")

Método de columna de Tingstad y Riegelman(106)

Se caracteriza porque el líquido de disolución, una vez analizado no vuelve a la célula de disolución sino que se recoge, consiguiéndose así una separación continua de soluto. La célula utilizada es un tubo de vidrio cerrado en sus extremos por dos embudos filtrantes Millipore (R). El líquido de disolución penetra por la parte inferior saliendo por la superior.

La Manna y col.(107) proponen un método de disolución semejante cuya diferencia radica en que el líquido de disolución penetra por la parte superior y sale por la inferior . Existen versiones automáticas Armand y col.(108) (figura 18).

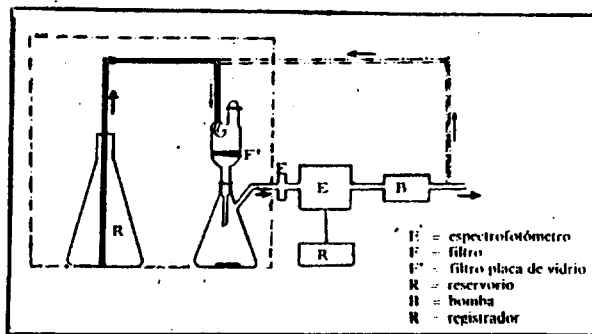


FIGURA 18.- Método de disolución por flujo continuo

La Manna (1972)

B. Medida de velocidad real o intrínseca de disolución: Se obtiene por aquellos métodos en los cuales la forma farmacéutica va sobre un soporte especial de manera que solo expone al líquido de disolución una cara.

I. Métodos estáticos:

-Método del comprimido suspendido: Introducido por Nelson (109)

consiste en una balanza en la que de un brazo pende una cinta de aluminio a la que se adhiere el comprimido a ensayar. La cinta con el comprimido, se introduce en el medio de disolución y a intervalos determinados de tiempo se anotan los pesos del comprimido que se corresponderán en su disolución.

El inconveniente es que se produce simultáneamente una disgregación y disolución conjunta.

- Método del disco estático: Descrito por Levy (110) consiste en unir el comprimido objeto de ensayo, por una de sus caras a un soporte acrílico que posteriormente se introduce dentro de un vial de 25 c.c que contiene el líquido de disolución. El vial se coloca invertido en un baño termostático a 37°C y a intervalos de tiempo se recoge el vial y se analiza el contenido en p.a (figura 19).

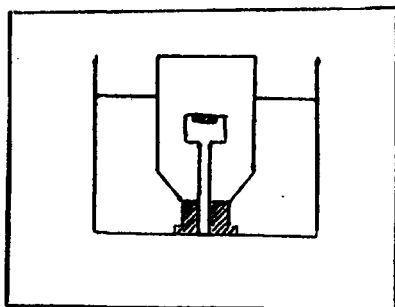


FIGURA 19.- Método del disco estático (Levy, 1963)

II. - Métodos dinámicos

II.1.- Movimientos producidos por agitación mecánica.

II.1a.- Sin recogida de soluto("non sink condition")

Método del vaso de precipitados : es una modificación del método de Levy y Hayes(47) con objeto de medir la velocidad real o intrínseca de disolución . La variación consiste en que el comprimido, en vez de estar libre , se encuentra pegado al fondo del vaso o unido a un soporte de manera que sólo exponga una de sus caras a la disolución.

-Método del disco rotatorio : Propuesto por Levy y Sahli (111) consiste en un frasco de disolución de tres bocas y fondo redondo, con una capacidad de 500c.c y con 200c.c de líquido de disolución a 37°C .

El comprimido , se une por una de sus caras a un soporte y el conjunto una vez introducido en el medio se somete a movimiento rotatorio de 555r.p.m

La velocidad de rotación ha sido modificada posteriormente por otros autores Gibaldi y Weintraub(112) Singh y col.(113).

- Método de Goodhart y col.(114) El aparato consiste en un vaso que contiene 600c.c de líquido de disolución , el cual va introducido dentro de otro de mayor sección y entre los dos círculos agua que mantiene la temperatura del ensayo constante . En el fon-

do del vaso va colocada una plataforma cilíndrica con unas depresiones donde se pueden introducir varias muestras de manera que sólo presenten al líquido de disolución una de sus caras . Un agitador tipo hélice a 75 r.p.m garantiza la homogeneidad del medio. La toma de muestras puede ser manual o automática. Un esquema del aparato se recoge en la figura 20.

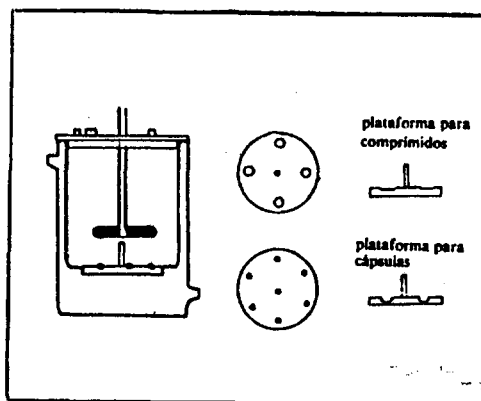


FIGURA 20.- Método de Goodhart(1973)

II.2. Movimiento producido por el fluido circulante

II.2a.- Sin recogida de soluto("non sink condition")

Método de Lapidus y Lordy(115) : Es un método de flujo continuo automático . La célula de disolución está formada por un ensanchamiento del tubo de circulación que contiene un soporte

sobre el que va adosado el comprimido . El liquido de disolución se bombea a un flujo de 75 ml/min y despues de bañar al comprimido llega a un espectrofotómetro con registrador automático volviendo a iniciarse el recorrido anterior(figura 21)

El volumen de fluido circulante es de 155c.c . La única agitación es la producida por la circulación del liquido. El medio se mantiene a 37°C.

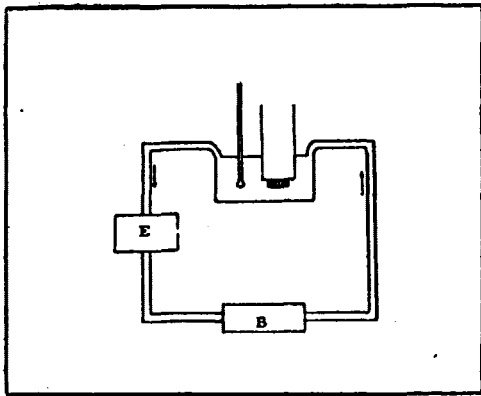


FIGURA 21.- Método de Lapidus y Lordy(1966)

II.2b. Con recogida de soluto("sink condition")

Método de Ganderton (116) : Ganderton y col. utilizan un recipiente cilindrico de plástico dividido por una tela metálica

cóncava en la que se coloca el comprimido a examinar, que se mantiene sujeto a ella mediante una barra de acero que puede subirse o bajarse .

El líquido de disolución llega por el centro de la base de la célula con orientación radial para evitar que choque directamente con el comprimido y después de bañarlo sale por la parte superior reuniéndose para su posterior análisis espectrofotométrico (figura 22).

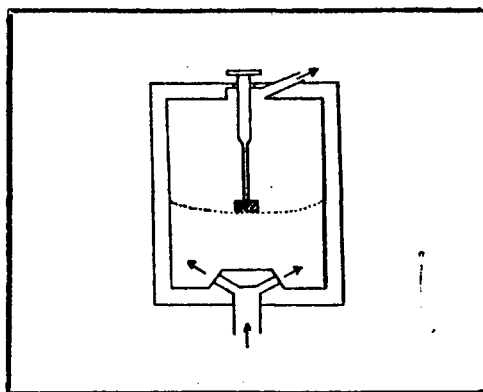


FIGURA 22.- Método de Ganderton (1967)

Hemos detallado una serie de procedimientos para la determinación de la velocidad de disolución de comprimidos y algunos de ellos pueden ser utilizados para otras formas de dosificación.

En nuestro caso para determinar la velocidad de disolución hemos utilizado un método de agitación .

En la parte experimental queda detallado el aparato utilizado por nosotros para la determinación de la velocidad de disolución y cabe destacar que si las condiciones de agitación , temperatura , longitud del vástago ,etc. no son observadas con todo rigor los resultados no son reproducibles.

BIBLIOGRAFIA.-

- 1.- Noqueira L. y Correira A. Vol 1 Edit. Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa 1967.
- 2.- A.N. Martin " Physical Pharmacy" Lea y Febiger, Filadelfia 1960, pag 584.
- 3.- H.G. Kristensen y V.G. Jensen : Dansk Tidsskr. Farm. 43, 205,1969.
- 4.- L.C. Augsburger y R.F. Shangraw: J.Pharm. Sci 55 ,418,1966
- 5.- A. M.Marks y J.J. Sciarra J. Pharm. Sci 57,497,1968.
- 6.- H. Delonca A. Puech y J.youakim:J.Pharm., Belgique 23, 265, 1968.
- 7.- V.I. Egorova y U.N Slavyanov: Med. Prom. URSS 18,33,1964.
- 8.- J. Clerc , D. Duchene y F. Puisieux: Ann. Pharm Françaises 28,719,1970.
- 9.- H. Delonca A. Puechy J. Youakim y G. Segura Pharm. Acta Helvetiae 44,461,1969.
- 10.- E. Nelson J. Am. Pharm. Ass. Sci. 44, 435,1955.
- 11.- N. Pilpel. J. Pharm. Pharmac 16,705,1964.
- 12.- E.Q. Danish y E.L Parrott J.Pharm. Sci.60, 752, 1971.
- 13.- H. G. Kristensen :Dansk Tidsskr. Farm 45, 114,1971.
- 14.- G. Gold. R.N.Duvall B.T.Palermo y J.G.Slater :J.Pharm.Sci 57,667,1968.
- 15.- T.Hiruchi y T.Arnold,S.J.Tucker y L.W.Busse J.Am.PharmSci

Ass.Sci 41,93,1952.

- 16.- S.Leig, J.E.Carless y B.W.Burt J.Pharm.Sci 56,888,1967.
- 17.- E. Nelson, S.W.Naqvi L.W.Busse y T. Higuchi J.Am.Pharm Ass.Sci. 43,596,1945.
- 18.- E. Nelson J.Am.Pharm.Ass. Sci 44,494, 1955.
- 19.- J.J. Windheuser J.Misra S.P.Eriksen y T. Higuchi J.Pharm. Sci. 52,767, 1963.
- 20.- E.Shotton y D.Ganderton J.Pharm.Pharmac.12,suppl.93T,1960.
- 21.- L.N. Elowe t.Higuchi y L.W.Busse J.Am.Pharm.Ass.Sci. 43,718 1954.
- 22.- T.Higuchi L.N.Elowe y L.W Busse J.Am.Pharm.Ass.Sci.43, 685,1954.
- 23.- B.L.Seth. y P.Speiser :Pharm. Acta Helvetiae 41,385,1966.
- 24.- C.J.Lewis y E.Shotton :J.Pharm.Pharmac.17. Suppl. 713 1965.
- 25.- E.L.Parrott " Pharmaceutical Tecnology" Burgess Publishing. Co. Minneapolis 1970 pag.85.
- 26.- H. Burlison y C. Pickering : J. Pharm. Pharmac. 2,630,1950
- 27.- D. Ganderton y D.R.Fraser :J.Pharm.Pharmac 22,Suppl.953 1970.
- 28.- D.R.Fraser y D. Ganderton J.Pharm.Pharmac. 23, Suppl. 183 1971.
- 29.- J.T. Ingram. y N. Lowenthal :J.Pharm. Sci 57, 393 1968.
- 30.- G. Levy :J.Pharm. Sci 52,1039 1963.
- 31.- G.Levy ,J.M.Antrowiak J.A. Frockmal y D.C. White J.Pharm. Sci 52, 1047, 1963.
- 32.- G.Levy y R.H. Gumtow :J.Pharm Sci 52,1139,1963

- 33.- Rotteglia E. "Comprese Farmaceutiche" 2ª ed. Edit. Soc. Editoriale Farmaceutica Milano 1966. pag 14 y 16.
- 34.- Ritschel W.A. "Die Tablette" Edit Cantor Kg. Aulendorf Württ 1966, pag 98.
- 35.- Munzel K. Buchi J. y Schultz. O. "Galenisches Praktikum" Stuttgart 1959 pag. 302 Ref. Ritschel W.A. (ver34) pag 98.
- 36.- Little A. y Mitchel K.A. "Tablet Macking" 2ª edid. Edit. The Northern Publishing Co. Ltd. Liverpool 1963 pag. 49.
- 37.- Burlinson H. "Tablets and Tableting " Edit WH. Medical Book Ltd. London 1968. pag 7.
- 38.- Nogueira L. y Correia A. "Tecnica Farmacéutica e Farmacia Galénica" Vol 1. Edit Fundação Calouste.Gulbenkian Lisboa 1967, pag 721.
- 39.- Vid. (34) pag 93.
- 40.- Trichot M. Gattefosc H. y Guillot B. Prod. et Prob. Pharm. 21,445 1966.
- 41.- Gelbrecht H. "Neue Betrachtungen zur Tabletten herstellung" Edit. Govi - Verlag , Frankfurt am Main 1956 pag 55.
- 42.- Krebs J. Leyton C. Aldea A. y Medrano C. Cátedra de Farmac Galénica e Industrial.
- 43.- Lerchman G.P. y Skauer D.W. Boll. chim. Farm. 98. 58. 1959

- 44.- R. CADORNIGA, I. ARIAS (1973)
- 45.- U.S.P. XVIII
United States Pharmacopea" 1970 pàg. # 934.
- 46.- LEVY G.,
J. Pharm. Sc. 57, 1844 (1968)
- 47.- LEVY G., y HAYES B.A.
New Eng. J. Med., #62, 1053 (1960)
- 48.- SEARL R.O. y PERNAROSWIKI M.
Can. Med. Assoc. J., 96, 1513 (1967)
- 49.- COOK D., CHANG H.S., y MAINVILLE C.A.;
Can. J. Pharm. Sc., I, 69 (1966)
- 50.- POTTER S.R.
J. Hosp. Pharm. 29, 339 (1971)
- 51.- McALEESE G.A. y MARSDEN D.
J. Hosp. Pharm. 30, 240 (1972)
- 52.- DOREY S.R. y MARSDEN D.
J. Hosp. Pharm., 30, 207 (1972)
- 53.- BORST S.I. y WALD W.
Can. J. Pharm. Sec., 7, 18 (1972)
- 54.- SANCHEZ-MORCILLO, J.,
"Disgregación/Disolución de comprimidos como factores condicionales de su actividad terapéutica" Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Granada 1973
- 55.- SANCHEZ-MORCILLO, J., CEREZO A., y SUÑE, J. M.
Boll. Chim. Farm., En prensa.
- 56.- HOSSIE R.D., MCGILVERAY I.J., MATTON G.L. y MAINVILLE C.A.
Can. J. Pharm. Sc., 8, 37 (1973)
- 57.- N.F. XIII
"The National Formulary " XIII ed., Edit. Am. Pharm. Assoc. Washintong, 1970 pàg., 802.
- 58.- KRISTENSEN A.K., DUCHLEITER L., BENTHIN M. MYHRE B., FINHLOT P., SMHIT A., PEDERSEN A.O., WIESE C.F. y WULFF O.
Arch. Pharm. Chem. Sci. Edi. I, 21 (1973)

- 59.- TAWASHI, R., BISAILLON S.
Pharm. Acta. Helv. 245 n° 5 Montreal 1973
- 60.- NOYES A., WINHEY W.
J. Am. Chem. Soc., 19, 930 (1897)
- 61.- HIGUCHI W.I.
J. Pharm. Sci., 56, 315 (1967)
- 62.- HERST W.Z.
Physik Chem. 47, 56 (1904)
- 63.- BRUNNER E.Z.
Physik Chem. 47, 56 (1904)
- 64.- HIXSON A.W., DROWELL E.H.
Ind. Eng. Chem. 23, 923 (1931)
- 65.- DANCKWERTS P.V.
Ing. Eng. Chem. 43, 1460 (1951)
- 66.- WAGNER J.G.
J. Pharm. Sci., 58, 1253 (1969)
- 67.- WAGNER J.G.
Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics
Hamilton Press, Illinois, p.120 (1971)
- 68.- GILBALDI M., FELMANS
J. Pharm. Sci. 56, 1238 (1967)
- 69.- HIGUCHI T.
J. Pharm. Sci., 52, 1145 (1963)
- 70.- LAPIDUS H., LORDI N.G.
J. Pharm. Sci., 55, 840 (1966)
- 71.- KLEIN L. BULL. BIO
Pharms., 273 de Hersey, J.A. (1969)

- 72.- ELLIOT, G.H.
Pharm. J., 131, 514 (1933)
- 73.- EDWARDS L.J.
Trans. Farady. Soc. 47, 1191 (1951)
- 74.- LEVY G., HAYES B.A.
New England. J. Medi 262, 1053 (1960)
- 75.- COOK, D., CHANG. H.S., MAINVILLE C.A.
Can. J. Pharm. Sci. I. 69, (1966)
- 76.- U.S.P. XIX
"The United States Pharmacopeia" XIX
Ed. The United States Pharmacopeial Convention Inc.
- 77.- PERNAROWSKI M.
Searl R.O.J. Pharm. Sco., 52, 236 (1963)
- 78.- N.F. XIV
"The National Formulary XIV" Ed. American Pharmaceutical Association.
- 79.- BEYER W.F., SMITH D.L.
J. Pharm. Sci., 60, 496 (1971)
- 80.- SHAG A.C.
J. Pharm. Sci. 60, 1564 (1971)
- 81.- JOHSON J.B., KENNEDY P.G. RUBIN S.H.
J. Pharm. Sci. 63, (1931, 1974)
- 82.- ROSOLIA A.M., O'CONNELL, J.R., BAVITZ J.F., RESTAINO, P.A.
SHWARTZ, J.B.
J. Pharm. Sco. 61, (1638, 1972)
- 83.- MATOK G.L., MCGILVERAY, J.J., HOSSIE R.A.
J. Pharm. Sci. 61, 460 (1972)
- 84.- HARINGER G., POOLSEN B.J., HAVEMEYER R.N.
J. Pharm. Sci., 62, 130 (1973)

- 85.-GERSHBERG S., STOLL F.D.
J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed. 35, 248 (1946)
- 86.-BROADBENT J.F., MITCHEL A.G., O'KELLY W.J.
Austral J. Pharm., 47, 692 (1966)
- 87 .DELONGA H., PUECH A.,YOU ARIM J., JACOB M.J.
Mond. Pharm. II, 9 (1968)
- 88 .BRISTOFFERSON E.
Farm. Nostisbl. 78, 183 (1969)
- 89 .NASH R.A., MARCUS A.D.
Drug. Std. 28, 1, (1960)
- 90 .GIBALDI M.
Weintraub H. J.Pharm. Sc. 59, 725 (1970)
- 91 .POOLE J.N.
Drug. Inf. Bull, 3, 229 (1969)
- 92 .SHEPHERD R.E. PRICE J.C., LUZZI L.A.
J. Pharm. Soc. 61, 1152 (1972)
- 93 .SHAG, A.C., PETO C.B., OCHS J.F.,
J. Pharm. Sci. 62, 671 (1973)
- 94 .SHAG, A.C., OCHS J.F.
J. Pharm.Sci.,63, 110 (1974)
- 95 .NELSON K.G., SHAG D.C.
J. Pharm. Sci 64, 610, (1975)
- 96 .STRICKER H.
Bull. Techn.Sartorius, Aparato de disolución tipo SM,167 SI, A(19
- 97 .PATEL N.K., KOSTENBAUDER H.B.
J. Am. Pharm.Assoc.Sc. Ed. 47, 289 (1958)

- 98 .-KROGERUS V.E., KRISTOFFERSON E., KAHELA P.
Farm. Nostisbl,76, 122 (1967)
- 99 .-RICHTER A., MYHRE B., KHANNA S.C.
J. Pharm. Pharmacol. 21, 409 (1969)
- 100 .-WILEY F.
Comunicación personal distribuida por el Combined Pharmaceutical
Contact Committee y el Adma y Apma.
- 101 .-BAUN D.C., WALKER G.C.
J. Pharm. Sci., 58, 611 (1969)
- 102 .-LANGENBUCHER L.
J. Pharm.Sco., 58, 207 (1969)
- 103 .-ARMAND H., JEANNIN C., y VERAIN A.
J. Pharm.Bel. 20,59 (1975)
- 104 .-BROSSARD D.
Sci. Techn. Pharm. 5, 353 (1976)
- 105 .-RIPPPIE E.G., JOHNSON J.R.
J. Pharm. Sci., 58, 428 (1969)
- 106 .-TINGSTAD J.E., RIEGELMAN S.XI
J. Pharm. Sci. 59, 692 (1970)
- 107 .-LA MANNA y col.
"International Symposium on Criteri de scelta delle forme farmaceu
tiche per via orale". Abst. of papers. pág. 36.
- 108 .-ARMAND H., LEMARIE J.M., GRAHAM G.P., JEANNIN C., VERAIN A.
J. Pharm. Belg. 30, 159 (1975)
- 109 .-NELSON E.
J. Pharm. Sci, 47, 297, (1958)
- 110 .-LEVY G.
J. Pharm. Sci.,52, 1039 (1963)

- 111.- LEVY G., SAHLI B.A.,
J. Pharm. Sci., 51, 58 (1962)
- 112.- GIBALDI M., WEINTRAUB H.
A. Pharm. Sci., 57, 832 (1968)
- 113.- SINGH P. y col.
J. Pharm. Sci., 57, 959 (1968)
- 114.- GOODHART F.N., MCCOY R.M., NINGER F.G.
J. Pharm. Sci. 62, 304 (1973)
- 115.- LAPIDUS H., LORDY N.G.
J. Pharm. Sci., 55-840 (1966)
- 116.- GANDERTON D., HADGRAFT J.W., RISPIN W.T., THOMPSON A.G.
Pharm. Acta Helv. 42, 152 (1967)

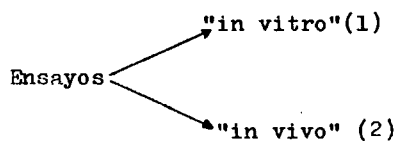
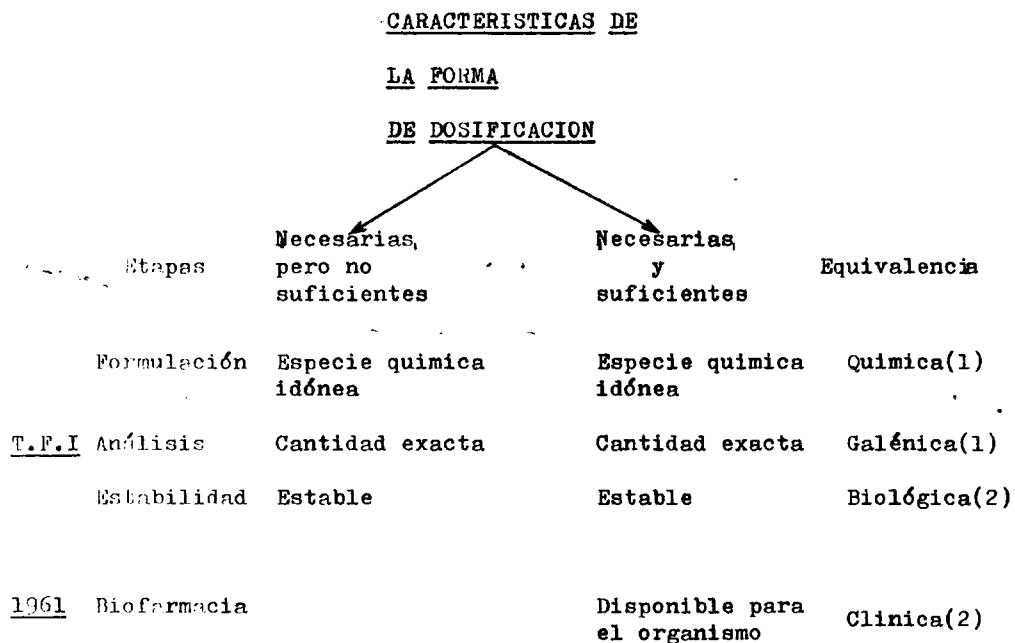
CAPITULO 4ºBIODISPONIBILIDAD

El desarrollo adquirido por la Biofarmacia en el marco general de las Ciencias Farmacéuticas , obliga a modificar las condiciones exigibles a una forma de dosificación. Ya no es suficiente, aunque si necesario, la tipificación rigurosa de la especie química dotada de actividad terapéutica , que el medicamento sea estable en su forma de dosificación , y que esta responda a los criterios farmacotécnicos convencionales de la forma farmacéutica considerada . Es preciso, que el medicamento se libere del sistema físico químico que constituye la forma de dosificación, en condiciones adecuadas para su posterior absorción .

En otros términos, el medicamento debe ser

"disponible" para el organismo.

Este conjunto de condiciones, así como el tipo y naturaleza de los ensayos que debe satisfacer, vamos a detallarlos a continuación.



Hasta el año 1945 se admitía, casi como un postulado terapéutico que dosis administrada = dosis absorbida , y en este postulado se basaban los criterios posológicos en la terapéutica clínica. Es Oser, en 1954(1) quién establece por primera vez el concepto de "disponibilidad fisiológica" , como cantidad de medicamento o metabolito excretado por orina en un periodo de tiempo determinado cuando se administra en una forma de dosificación dada, con respecto a otra, de igual dosis, tomada como referencia.

Otros autores, definen la disponibilidad fisiológica (2) como la fracción o porcentaje de dosis que la forma de administración pone a disposición del organismo en condiciones óptimas de absorbibilidad.

Casi simultáneamente tres organismos de solvencia científica:

La O.M.S ; F.D.A y la Academia de Ciencias Farmacéuticas de U.S.A dan una definición casi coincidente de biodisponibilidad que vendrá caracterizada por: " la cantidad de medicamento que alcanza la circulación sanguínea general así como por la velocidad con la cual se alcanza" , pasándose así del concepto meramente cuantitativo de Oser a un concepto cinético más justificable y susceptible de generalización en el campo de la farmacocinética clínica.

En nuestra opinión (3) es preciso diferenciar dos conceptos que

habitualmente se confunden o se utilizan como sinónimos , sin un análisis suficientemente detallado y profundo de su significación y alcance.

Estos son:

-Absorbabilidad

-Biodisponibilidad

La absorbabilidad, es el porcentaje de dosis administrada que se absorbe y depende de varios factores fundamentales:

-Medicamentos

-Formulación

-Dosis y mecanismo de absorción

En cuanto al medicamento, su configuración estructural , pK y coeficiente de reparto son , probablemente , los condicionantes básicos de su absorbabilidad.

Habitualmente, la disponibilidad se expresa en función del área bajo la curva nivel hemático - tiempo , y ello puede introducir errores muy significativos, si previamente, no se han evaluado en el individuo objeto de experimentación los parámetros farmacocinéticos fundamentales del medicamento objeto de estudio.

Ello se debe a que, no sólo debe considerarse la cantidad de medicamento que alcanza la circulación general , sino también el tiempo durante el cual se mantiene una concentración eficaz.

En el año 1972 , CADORNIGA y col. establecen el concepto de DISPONIBILIDAD TERAPEUTICA definido como "Area - tiempo (mg-minuto) bajo la curva nivel hemático-tiempo , cuyos puntos cumplen con la condición de

$$\frac{M}{ME} > 1 > \frac{M}{MT}$$

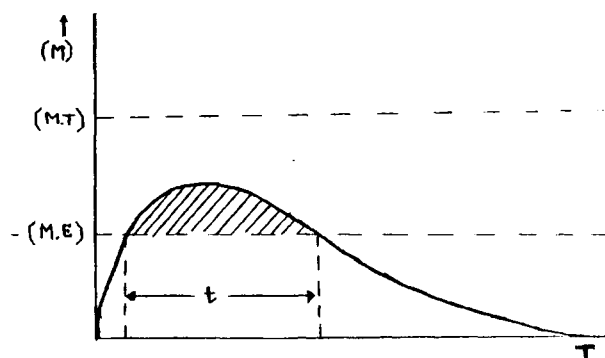
después de administrar a un organismo una dosis determinada".

M= Concentración hemática de medicamento

ME= Concentración hemática mínima eficaz

MT= Concentración hemática máxima tolerable

Según esta definición , la disponibilidad terapéutica vendría definida para cada forma de dosificación por dos números, que serían los mg. correspondientes al área rayada de la figura 1 y los minutos correspondientes a t en la misma figura.



La biodisponibilidad de un medicamento debe ser considerada pues como concepto cinético, y como tal definirse a través de dos parámetros: tiempo y concentración. Un criterio de esta naturaleza se debe apoyar en el hecho de que para conseguir un determinado efecto terapéutico, no sólo es necesario alcanzar la concentración hemática suficiente, sino que ha de mantenerse el tiempo necesario para que se realice la distribución y el medicamento alcance su biofase a la concentración deseada.

Evidentemente ni la concentración sola, ni el tiempo sólo, son capaces de darnos una idea exacta del proceso; tiene que ser la combinación de los dos tal como podemos comprobar en las figuras 2 y 3.

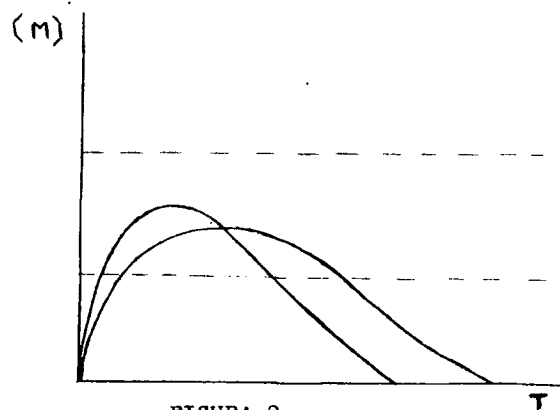


FIGURA 2

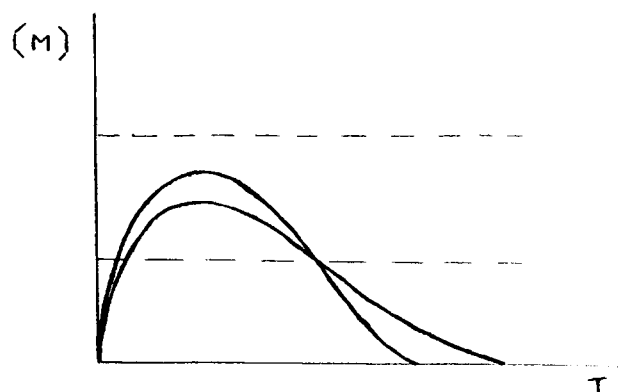


FIGURA 3

En el primer caso los tiempos son iguales , pero el nivel hemático alcanzado es sensiblemente diferente; en los tres casos la disponibilidad fisiológica sería del 100%.

De acuerdo con este criterio, la Disponibilidad Terapéutica , al igual que la Fisiológica , vendría dada por dos números , el primero de los cuales representa los miligramos adsorbidos por encima de la dosis umbral para objetivación de la respuesta , y el segundo , el tiempo durante el cual se mantienen niveles terapéuticos de medicamento.

Es únicamente la combinación de las dos condiciones exigibles a todo medicamento , eficacia y seguridad las

que pueden permitir una evaluación ponderada de los índices que se proponen para expresar la Disponibilidad Terapéutica.

Los conceptos de Disponibilidad Fisiológica y Disponibilidad Terapéutica se nos presentan como dos procesos secuenciales con factores intercondicionantes . La Disponibilidad Fisiológica , queda condicionada , y en cierto modo definida , por las fases de liberación , disolución y absorción , en sus aspectos absolutos y cinéticos .

La Disponibilidad Terapéutica, condicionada a la Fisiológica en su fase inicial (en cuanto a concentración umbral se refiere) va a verse afectada en cuanto al factor tiempo por la cinética de transformación y excreción , así como fijación selectiva a proteínas plasmáticas y tisulares.

Como, en condiciones normales, es decir, en ausencia de problemas de interacciones , estados patológicos que afectan a parámetros farmacocinéticos , o manifestaciones farmacogenéticas , el comportamiento del individuo en cuanto cinética de fijación , transformaciones y excreción fluctuará dentro de los límites estadísticos de una distribución normal, la disponibilidad terapéutica aparecerá condicionada a la disponibilidad fisiológica. Tanto la disponibilidad terapéutica , como la fisiológica , podrían expresarse, en cuanto al factor cantidad , en porcentaje

de dosis administrada , en lugar de cantidades absolutas.

Este criterio, que puede ser más expresivo al enjuiciar biofarmaceuticamente una forma de dosificación, enmascararía la idea de cantidad absoluta , en la que se asienta la eficacia terapéutica de la formulación.

Cuando en la curva nivel hemático-tiempo la ordenada no alcanza nivel mínimo eficaz (concentración mínima eficaz) , los dos parámetros absolutos de disponibilidad terapéutica son cero y el relativo de % carece de significación. Nos encontramos ante un caso de ineficacia de una formulación. Si ocurre lo contrario, que existen valores de ordenada superior a la concentración máxima tolerable ya no puede hablarse de disponibilidad terapéutica , de acuerdo con la definición propuesta, puesto que

$$\frac{M}{MT} > 1$$

Desde el punto de vista terapéutico cualquiera de las dos es inutilizable , aunque realmente el motivo es distinto , pues mientras en un caso la concentración alcanzada es ineficaz , en el otro es tóxica.

Estas reflexiones quedan recogidas en la figura 4.

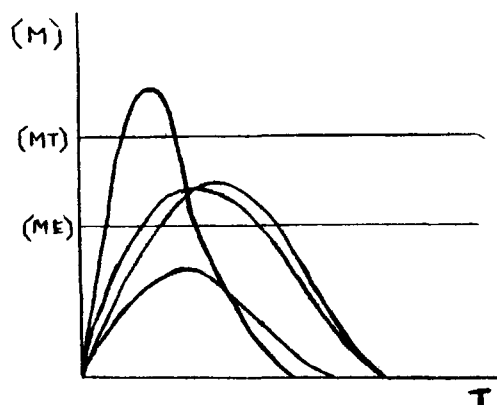


FIGURA 4

Hay muchos factores que pueden afectar la biodisponibilidad . Algunos son debidos a las características de la forma farmacéutica y otros inherentes a las condiciones fisiológicas del organismo(4-5). La tabla 1 contiene una lista de los principales.

1.- Características del medicamento:

- Solubilidad
- Coeficiente de reparto
- pKa
- Tamaño de partícula
- Forma cristalina

- Tipo de polimorfo
- Tipo de sal
- Hidrato o solvato
- Inactivación en tubo gastrointestinal
- Absorción incompleta
- Biotransformación presistémica

2.- Características de la forma farmacéutica:

a)-Proceso de manufactura

- Método de granulación
- Método de compresión
- Excipientes
- Recubrimiento
- Otros tratamientos

b)-Tiempo de disgregación

- Velocidad de disolución

3.- Factores fisiológicos del tubo gastrointestinal

a)-Características del líquido G.I

- pH
- Tensión superficial
- Agentes complejantes
- Acción de bilis y mucus

b)-Otros factores en el tubo G.I

- Velocidad de vaciamiento gástrico

- Motilidad
- Interacción con alimentos
- Interacción con otros medicamentos
- Ciclo enterohepático
- c)-lugar de absorción
 - Area
 - Permeabilidad
 - Flujo sanguíneo
 - Tipo de transporte

4.- Características del enfermo

- Factores genéticos
- Absorción deficiente
- Disfunción hepática
- Factores hemodinámicos
- Cambios de los factores señalados en el apartado 3 provocados por estado de enfermedad.

Las formas farmacéuticas sólidas o que contienen el medicamento en forma de partículas sólidas , requieren que este se disuelva antes que se inicie el proceso de absorción . En algunos casos la disolución puede ser incompleta o muy lenta, y el medicamento se absorbe sólo parcialmente , excretándose el resto en las heces si el producto se ha administrado por vía oral.

Aun cuando el medicamento , sea liberado totalmente por la forma de dosificación , puede que no todo llegue en forma intacta a la circulación general . Cuando la administración se hace por vía oral , algunos medicamentos pueden ser inactivados en el tracto gastrointestinal por degradación química o por procesos de biotransformación producidos por enzimas y/o microorganismos de la flora normal de los distintos tramos del aparato digestivo(6).

Existen en la actualidad evidencias , que indican que algunos medicamentos pueden experimentar biotransformaciones en su paso a través del epitelio gastrointestinal(7), lo que puede modificar profundamente la cinética con que el medicamento ingresa a la circulación hepatoportal.

Hay medicamentos, que experimentan una importante eliminación hepática y cuando se administran por una vía que los lleva al hígado antes de alcanzar la circulación general, pueden experimentar una eliminación sistémica de significación. La vía de administración tiene, por lo tanto, gran importancia en la disposición general de los medicamentos en el organismo (4,8-10).

Los medicamentos que se administran mediante inyección subcutánea , intramuscular o intravenosa en una vía periférica o por vía sublingual entran directamente en la circulación general. Por otra parte, los que se administran por vía oral o por inyección

intrapéritoneal llegan a la circulación general pasando previamente por el sistema hepatoportal. Lo mismo ocurre, con los medicamentos que se administran por vía rectal y se absorben a través de las hemorroidales superiores. La eliminación por biotransformación en el hígado, durante este efecto de primer paso puede en algunos casos, comprometer una parte sustancial de la dosis administrada, si el medicamento tiene un alto clearance hepático o clearance intrínseco(11). Este fenómeno que se denomina "efecto del primer paso" puede, en algunos casos, ser de tal magnitud que un medicamento pueda presentar una muy baja o nula disponibilidad fisiológica, no obstante que su absorción sea rápida y completa.

El propranolol, la lidocaina, la nortriptilina, la oxifenbutazona y varios otros, son ejemplos de medicamentos en los cuales se ha comprobado un pronunciado efecto de primer paso por el hígado (4,8).

DETERMINACION DE LA BIODISPONIBILIDAD.

Por definición, la disponibilidad fisiológica de un medicamento administrado por vía intravenosa, es el cien por cien, pero en el caso que esta sea impracticable se toma como referencia una forma de dosificación patrón de características conocidas en la que,

el medicamento se encuentra en forma libre y fácilmente accesible, hablándose en éstas condiciones de disponibilidad relativa.

1) Modelo monocompartimental

Las ecuaciones que rigen la disponibilidad necesitan de la determinación del área bajo la curva de nivel plasmático y los resultados:

$$D_{fa} = \frac{A_p}{A_i} \quad (\text{Dosis iguales})$$

$$D_{fa} = \frac{A_p}{A_i} \frac{D_i}{D_p} \quad (\text{Dosis distintas})$$

siendo:

D_{fa} = Disponibilidad fisiológica absoluta

A_p = Area bajo la curva correspondiente a la forma de dosificación problema.

A_i = Area bajo la curva correspondiente a la administración intravenosa.

Si hablamos de disponibilidad fisiológica relativa, las ecuaciones serian:

$$D_{fr} = \frac{A_p}{A_s}$$

$$D_{fr} = \frac{A_p}{A_s} \frac{D_s}{D_p}$$

siendo:

D_{fr} = Disponibilidad fisiológica relativa

A_p = Area bajo la curva de la fórmula problema

A_s = Area bajo la curva de la fórmula standard

D_s = Dosis standard

D_p = Dosis problema

2) Modelo bicompartimental

Los cálculos se basan en las ecuaciones siguientes:

$$A_i = \int_0^{\infty} C \, dt = \frac{C_0}{K_{13}}$$

$$A_i = \int_0^{\infty} C \, dt = \frac{A_0}{K_{13}} \frac{B_0}{K_{13}}$$

El cálculo puede hacerse por el método de WAGNER(12)

$$D_f = \frac{V C K_{13} \int_0^{\infty} C \, dt}{D}$$

ó por el de LOO y RIEGELMAN(13)

$$A^{\infty} \cdot VC = D$$

$$\frac{A^{\infty} \cdot VC}{D} = 1$$

$$D_f = \frac{A^{\infty} \cdot VC}{D}$$

CADUCIDAD BIOFARMACEUTICA

Se define como "caducidad biofarmacéutica" (14) el periodo de tiempo al cabo del cual, se modifica significativamente la biodisponibilidad del medicamento, incorporado a una forma de dosificación sin alteración química perceptible, o significativa del componente activo de la formulación.

Esta modificación de la biodisponibilidad, puede ser debida a varias razones entre las cuales apuntamos dos fundamentales:

- a) Una evolución natural o por envejecimiento acelerado del sistema fisico-químico que constituye la forma de dosificación, sin que haya simultaneamente, ninguna alteración ni química ni fisico-química del medicamento incorporado.
- b) Una modificación morfológica del medicamento, que puede traer como consecuencia la variación en sus parámetros termodinámicos su coeficiente de solubilidad y su velocidad de disolución.

Cualquiera de las variaciones apuntadas

puede tener una clara repercusión en la disponibilidad fisiológica del medicamento.

Dada la situación de las Ciencias Farmacéuticas , al emitir un juicio sobre una forma de dosificación, los criterios puramente farmacotécnicos deben supeditarse a los biofarmacéuticos ; ya que de poco vale, que una determinada forma farmacéutica satisfaga las exigencias farmacotécnicas convencionales , que aunque necesarias no son suficientes , si el medicamento que a ella se incorpora no se libera a la velocidad, tiempo y cuantía precisa para obtener la respuesta terapéutica deseada.

Existen numerosas referencias en la literatura farmacéutica , algunas ya comentadas , sobre influencia de formulación y factores tecnológicos en niveles hemáticos, biodisponibilidad, eficacia, etc.

En el caso de suspensiones cristalinas puesto que la velocidad de disolución es factor condicionante de la velocidad de absorción y la velocidad de disolución de sólidos cristalinos es función de su superficie específica , la magnitud granulométrica del sólido suspendido condiciona la velocidad de absorción.

A título de ejemplo, podemos citar el estudio realizado por Atkinson y col. sobre los niveles hemáticos de griseofulvina administrada en forma de suspensión con diferentes granulometrias en

los que obtiene los resultados que se recogen en la tabla 2.

La griseofulvina constituye uno de los ejemplos clásicos de comercialización de un medicamento antes de su estudio biofarmacéutico completo, lo que obligó a un posterior reajuste de la posología, inicialmente propuesta, condicionándola a la superficie específica del sólido suspendido.

TABLA 2

NIVELES HEMATICOS DE GRISEOFULVINA, EN FUNCION DEL TAMAÑO DE PARTICULA Y DE LA FORMA DE DOSIFICACION.

(Atkinson y col. Antib-Chemother 1963)

S. Especifica m ² /g	Dosis g	Niveles hemáticos al cabo de 4 horas (mcg/ml)	
		Suspensión	Comprimidos
0,41	0,5	0,70	0,64
0,41	1	1,07	0,88
1,56	0,25	0,83	0,68
1,56	0,5	1,60	0,97

Queda claro, el valor absoluto mayor de los niveles hemáticos cuando, a igualdad de dosis, aumenta la superficie específica del sólido. La relación entre superficie específica y absorción relativa se refleja, de forma elocuente.

La atenuación de la velocidad de disolución

y por ende de absorción, se manifiesta no sólo por niveles hemáticos más bajos, sino por una mayor persistencia del depósito cristalino en el lugar de administración, si este se hace intramuscular, con lo que se obtiene la mayor duración de efecto, tal como se expresa en la tabla 3 tomada del "Precis de Pharmacodynamie" de G. Valette.

DURACION DEL EFECTO DE UNA DOSIS UNIFORME (40 mg) DE DESOXICORTI-COSTERONA, ADMINISTRADA BAJO FORMA DE CRISTALES DE TAMAÑO CRECIENTE .

Suspensiones de cristales	0,05	a	0,15mm	10 dias
" " "	0,15	a	0,25mm	26 dias
" " "	0,30	a	0,43mm	44 dias

Uno de los problemas, que presentan las suspensiones microcristalinas, es la modificación de la superficie específica del sólido por aumento progresivo de la magnitud media de los cristales suspendidos.

El aumento del tamaño de los cristales en sus suspensiones, en que la fase externa contiene soluto a saturación procedente de la fase dispersa, es una consecuencia del equilibrio dinámico de disolución-deposición, y esto se realiza sobre núcleos de cristalización preexistentes. La existencia de factores de heterogeneidad física en el sistema o de condiciones ex-

trinsecas cambiantes , favorece la evolución de la fase dispersa, desplazando en sentido ascendente la moda de la curva de distribución de frecuencia de tamaños. En otras palabras, aumenta el tamaño medio de las partículas y disminuye su superficie específica.

Entre las condiciones extrínsecas que afectan más poderosamente a la estabilidad física del sistema , la más importante es, sin duda alguna la existencia de saltos térmicos . Dada la relación que existe entre coeficiente de solubilidad y temperatura la elevación de 8 ó 10°C de la temperatura del sistema lleva consigo una solubilización parcial del componente sólido hasta alcanzar la saturación en vehículo dispersante . El retorno a la temperatura primitiva origina situaciones de sobresaturación y depósito del soluto en exceso sobre la fase sólida que actúa como núcleo de cristalización, con muy ligero aumento del tamaño de los cristales. La repetición del mismo fenómeno acelera la evolución del sistema. Al cabo, de un periodo de tiempo variable , en el cual la muestra ha experimentado múltiples variaciones térmicas , el diametro medio de partícula puede haber sufrido tal variación que la absorción relativa puede haber experimentado modificaciones significativas con clara repercusión en eficacia terapéutica . El sistema, aunque químicamente no haya experimentado

variaciones que desaconsejen su uso , desde el punto de vista biofarmacéutico si lo ha experimentado. Y si la variación en la respuesta es mayor que los márgenes de tolerancia atribuibles a variaciones inter-individuales podremos pensar que el sistema ha rebasado su límite de caducidad biofarmacéutica(18).

Entre los factores intrínsecos modificadores potenciales de la homogeneidad en el grado de dispersión , vamos a referirnos a tres que el farmacotécnico debe conocer y prever:

- Sistemas polidispersos: diferencias acusadas en diámetro equivalente de los cristales en suspensión.
- Utilización de mezclas de polimorfos
- Mezclas de formas cristalinas y amorfas en la fase dispersa.

SISTEMAS POLIDISPERSOS.

Son fácilmente diferenciables mediante las curvas de distribución de tamaños.

$$\frac{S}{S_{\infty}} = e^{-\frac{2\gamma M}{r\rho RT}}$$

en que S y S_∞ representan velocidades de distribución de partículas esféricas de radio r e infinito , respectivamente , y γ la tensión interfacial , M el peso molecular , ρ densidad y R la constante de los gases.

Suponiendo constantes todos los valores menos el radio, obtenemos una relación entre velocidad de disolución y radio de partícula. En realidad, y en suspensiones farmacéuticas, γ tampoco puede ser constante, ya que no se trata de cuerpos esféricos, y según el sistema cristalino, la tensión interfacial sólido-líquido tiene distinto valor para cada cara del cristal.

La relación de S a S_0 para distintos radios, suponiendo en la fórmula anterior que:

TABLA 4

$M= 500$	$\gamma =30 \text{ dinas/cm}$	$\rho =1$
<u>r</u>	<u>S</u>	
0,01	7S	
0,10	1,12S	
1,0	1,01S	
10,0	1,001S	

A partir de estas expresiones, se podría calcular la velocidad con la que desaparece, por solubilización partículas de un tamaño determinado. Si de las condiciones isotérmicas pasamos a situaciones de salto térmico, el fenómeno se agrava, siendo más precoz la caducidad biofarmacéutica del sistema.

Los otros dos casos citados, son mucho más fá-

cilas de interpretar. La temperatura de fusión los calores latentes de fusión los valores de disolución y coeficientes de solubilidad de los distintos morfos de una misma especie química son diferentes entre si. Después de su puesta en suspensión, se disolverán con más rapidez las formas de menor estabilidad termodinámica y cuando se produzca su cristalización sobre los núcleos del morfo más estable se originarán cristales de mayor magnitud con la forma cristalina de núcleo que los orienta, que es, precisamente el de más lenta velocidad de disolución, con absorción atenuada con respecto a la mezcla heterogénea inicial. Lo mismo podríamos decir de la mezcla amorfo-cristalizado, de la utilización de clatratos o de cualquier tipo de aductos que modifiquen la solubilidad.

Los demás ingredientes de la formulación (humectantes, suspensores, etc.) modificadores también, de la estabilidad física del sistema, tienen también una influencia decisiva en la caducidad biofarmacéutica de las suspensiones.

Los supositorios, constituyen una forma de dosificación en la que la absorción del medicamento incorporado es errática y variable. La variación y erratitud en la respuesta es debida, probablemente, más a alteraciones del plexo hemorroidal que al sistema físico-químico que constituye la forma de dosificación. Pero

también el sistema tiene una influencia decisiva , El problema se hace más complejo porque , salvo muy raras excepciones , los excipientes no corresponden a especies químicas definidas , sino a mezclas de complejidad variables que se tipifican por su punto de fusión, temperatura de ablandamiento , índice de yodo , de hidroxilo , de acidez, de saponificación , etc. De forma que, en cada formulación que se realice habrá que efectuar una cuidadosa selección de los excipientes en busca del más adecuado al fin perseguido.

Pero hay que compatibilizar la velocidad y cuantía de la cesión con la estabilidad física del sistema, de tal forma que al cabo de cierto tiempo de almacenamiento , en condiciones definidas, no se obtengan variaciones significativas en la biodisponibilidad del medicamento.

MOES(15) ha demostrado, al estudiar en el hombre la absorción rectal de paracetamol incorporado a Masa Estearinum A, que la cantidad excretada al cabo de un tiempo fijo disminuía muy significativamente con el tiempo de conservación.

Es de observar la acusada disminución de la biodisponibilidad que experimenta el paracetamol después de nueve meses a temperatura ambiente . El estudio , en paralelo, de un parámetro físico como es el tiempo de liquefacción , determinado por el método de

Krowczynski, pone de relieve diferencias igualmente significativas : 12 minutos para supositorios recién preparados y 110 minutos después de transcurridos nueve meses.

Un ensayo análogo realizado por Jaminet(16) le conduce a resultados prácticamente superponibles a los obtenidos por NOES ;en este caso el periodo de envejecimiento es de un año, y la diferencia de biodisponibilidad evaluada en función de la excreción renal , es de análogo orden.

En ambos casos se ha utilizado como excipiente la Masa Estearinum A , cuyo punto de fusión varia con el tiempo como consecuencia de la evolución hacia la forma estable de la mezcla mórfica que constituye el excipiente. El desplazamiento ascendente del punto de fusión puede conducir a un valor tal que sea superior a la temperatura rectal del individuo a que se aplica , y no se logre la fusión total de la masa.

La evolución de la temperatura de fusión depende en gran medida, de la temperatura de almacenamiento. Jaminet da para la masa estearinum A los siguientes valores de punto de fusión después de diferentes tiempos de conservación de la muestra a temperatura constante.

TABLA 5

VARIACIONES DE LA TEMPERATURA DE FUSION DE LOS EXCIPIENTES EN
 FUNCION DE LA DURACION DE ALMACENAMIENTO A 30°C.

0	24h	48h	72h	96h
34.47°	36.02°	36.52°	36.80°	36.80°
34.60°	35.87°	35.97°	36.52°	36.85°

Los capilares con la muestra se mantuvieron 24 horas a 6°C y 24 horas a 20°C antes de termostatarlos a 30°C , tiempo 0 del ensayo.

Una elevación en la temperatura de fusión de 2°C es suficientemente significativa como para repercutir en la biodisponibilidad del medicamento. Aunque otros excipientes muestran en idénticas condiciones una elevación menos acusada del punto de fusión se puede afirmar , en términos generales , que todos los excipientes de supositorios experimentan una evolución de su punto de fusión por efecto del envejecimiento, y que a esta evolución puede contribuir la cantidad y naturaleza del medicamento que se incorpore .

En los comprimidos la influencia del envejecimiento sobre la velocidad de disolución , ha sido estudiado por diversos autores. Es previsible que si se atenúa la velocidad de disolución de un medicamento en forma de comprimidos se puede afectar seriamente

su disponibilidad biológica , y que la rápida liberación del componente activo , inmediatamente despues de su preparación no se mantenga por envejecimiento de la forma farmacéutica.

Por razones de economía y de agilidad se recurre al perfil de solubilidad "in vitro" como forma de estimación comparativa de la biodisponibilidad . En general se admite que si el perfil de solubilidad "in vitro" no se modifica por envejecimiento , no sufre alteraciones sustanciales la disponibilidad "in vivo".

La influencia del envejecimiento sobre las propiedades físicas del comprimido y el perfil de solubilidad dependen, en gran medida del tipo de excipiente utilizado , y no siempre los valores son correlacionables entre si.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- OSER
- 2.- J.M PLA DELFINA y col. Manual de Iniciación a la Biofarmacia. pag 114 (1974)
- 3.- R.CADORNIGA . Facultad de Farmacia de Barcelona(1975)
- 4.- RIEGELMAN S. y ROWLAND M. " Effect of Route of Administration on Drug Disposition" en " Pharmacology and Pharmacokinetics" Editado por Teorell T. Dedrick R.L y Condliffe P.G. Plenum Press New York 1975 pag 87.
- 5.- BENET L. Z . Editado por Mc. Mahon F.G Vol III , Pharmacokinetics, Drug Metabolism and Drug Interactions Futura Publishing Company Mount Kisco N.York 1974 pag 9.
- 6.- SCHELIN R R J.Pharm.Sci. 57.2021 (1968)
- 7.- BARR.W.H y RIEGELMAN S. Ibid. 58, 164 (1970)
- 8.- GIBALDI M y FELDMAN S Ibid 58 , 1477(1969)
- 9.- ROWLAND M Ibid 61 ,70 (1972)
- 10.- GIBALDI M y BOYES R N y FELDMAN S Ibid 60,1338(1971)
- 11.- WILKINSON G R y SHAND D G Clin. Pharmac . Ther. 18,377, (1975)
- 12.- WAGNER J G y NELSON G J.Pharm. Sci. 53, 1392, (1964)
- 13.- LOO JCK y RIEGELMAN S J. Pharm. Sci. 57,918 (1968)
- 14.- CADORNIGA .R y ARIAS I. " Unconcepto a definir" . El monitor de la Farmacia Abril 1971 pag 129-132.
- 15.- MOES A . Estudio de la influencia del excipiente sobre la biodisponibilidad del N-acetil p-aminofenol administrado por via rectal. J=Pharm. Bel. 4,319-332 (1974)

- 16.- JANINET F. Excipientes y biodisponibilidad de medicamentos
Pharmakon 29, 25-52 (1977)
- 17.- CADORNIGA R. "Caducidad biofarmacéutica" . Symposium de Tecnología Farmacéutica. Bratislava 13-15 Febrero (1980).

P A R T E E X P E R I M E N T A L

I N T R O D U C C I O N

El medicamento elegido para la realización de nuestra Tesis Doctoral , ha sido la Prednisona.

Hemos realizado los ensayos farmacotécnicos inherentes a la forma de dosificación del medicamento: Peso, Dureza, Friabilidad, Disgregación que aunque no suficientes , son necesarios para garantizar una buena formulación.

Hemos estudiado la influencia que ejercen distintos excipientes sobre la velocidad de disolución de dicho medicamento.

Posteriormente hemos efectuado un estudio acelerado , para determinar la caducidad biofarmacéutica de dicho medicamento, utilizando como parámetro de evaluación la velocidad de disolución del medicamento.

Nuestro tratamiento de datos ha ido encaminado al logro de una ecuación que nos relacione los tiempos de almacenamiento de la forma de dosificación con temperaturas de envejecimiento acelerado a que ha sido sometida y tiempos de disolución correspondientes.

COMPRESIDOS: FORMULA y DIMENSION

Se han preparado tres formulaciones , cuya fórmula por elemento es la siguiente:

FORMULACION I

PREDNISONA.....20 mg
Almidón35 mg
Lactosa35 mg
Talco 4 mg
E. magnésico..... 6 mg

FORMULACION II

PREDNISONA.....20 mg
Avicel PH 101.....70mg
Talco 4mg
E. magnésico..... 6mg

FORMULACION III

PREDNISONA.....20mg
Avicel PH 101.....67mg
Bagazo de limón..... 3mg
Talco..... 4mg
E. magnésico..... 6mg

TECNICAS DE PREPARACION DE COMPRIMIDOS.-

La técnica empleada en la preparación de la formulación I ha sido granulación por vía húmeda, utilizando como agente aglutinante la Polivinil pirrolidona de Pm 4.000 , al 10% en etanol.

En los otros dos casos la técnica empleada ha consistido en pesar y tamizar los distintos componentes , y una vez mezclados los polvos , se han sometido a compresión directa.

En el caso de la formulación III, hemos citado como excipiente en la proporción de un 3% el bagazo de limón liofilizado , como posible aplicación del bagazo liofilizado como disgregante de comprimidos y exaltador potencial de la velocidad de disolución de medicamentos incorporados a esta forma sólida de administración oral, por su repercusión en la biodisponibilidad de medicamentos.

TECNICAS DE ENSAYO UTILIZADAS.-

Los ensayos realizados con las tres formulaciones de comprimidos son los siguientes:

VARIACION DE PESO

FUNDAMENTO

Este ensayo , establece los limites para las variaciones tolera-

bles en los pesos de las unidades de dosificación considerados individualmente. En la mayoría de las farmacopeas existen diferentes límites y procedimientos, para el caso de los comprimidos que es el nuestro , seguiremos las especificaciones establecidas en la USP XIX, pág 671.

APARATOS

- Balanza SARTORIUS WERKE COTINGEN

TECNICA

Pesar individualmente 20 comprimidos y calcular el peso medio:

Como máximo, se tolera que 2 comprimidos tengan un peso que difiera del medio , tanto por exceso como por defecto , en el tanto por ciento de la tabla adjunta, cumpliéndose siempre que ninguno rebase el doble de este porcentaje.

TABLA.- Tolerancia de variaciones de peso en comprimidos(USP XIX)

<u>Peso medio de los comprimidos(mg)</u>	<u>Diferencia (%)</u>
130 ó menos	10
De 130 a 324	7,5
Más de 324	5

Los resultados obtenidos quedan recogidos en las tablas 1,2,3 para cada formulación respectivamente.

TABLA Nº1

<u>Ensayo nº</u>	<u>Peso en gr</u>	<u>Ensayo nº</u>	<u>Peso en gr</u>
1	0,104	11	0,102
2	0,104	12	0,103
3	0,115	13	0,104
4	0,114	14	0,104
5	0,103	15	0,115
6	0,102	16	0,114
7	0,113	17	0,121
8	0,115	18	0,114
9	0,114	19	0,114
10	0,121	20	0,113

Peso medio

0,110

Desviación respecto teórico

5%

TABLA Nº 2

<u>Ensayo nº</u>	<u>Peso en gr</u>	<u>Ensayo nº</u>	<u>Peso en gr</u>
1	0,113	11	0,118
2	0,112	12	0,122
3	0,113	13	0,113
4	0,122	14	0,112
5	0,118	15	0,113
6	0,113	16	0,113
7	0,113	17	0,112
8	0,115	18	0,114
9	0,112	19	0,115
10	0,111	20	0,110

Peso medio

0,114

Desviación respecto teórico

7%

TABLA N° 3

<u>Ensayo n°</u>	<u>Peso en gr</u>	<u>Ensayo n°</u>	<u>Peso en gr</u>
1	0,109	11	0,109
2	0,108	12	0,113
3	0,113	13	0,112
4	0,107	14	0,112
5	0,112	15	0,116
6	0,113	16	0,108
7	0,112	17	0,107
8	0,114	18	0,113
9	0,116	19	0,114
10	0,113	20	0,113

Peso medio

0,111

Desviación respecto teórico

5,5%

DETERMINACION DE LA DUREZA DE LOS COMPRIMIDOS.-FUNDAMENTO

Los comprimidos deben tener la suficiente consistencia para mantenerse inalterados durante la elaboración, acondicionamiento, transporte, etc. En Tecnología Farmacéutica se asigna el término "dureza" para medir la consistencia de los comprimidos, y puede afectarse por diversas causas, tales como el tamaño y consistencia del granulado, presión ejercida durante la compresión, tipo de máquina de comprimir, tamaño y forma de comprimidos, etc.

APARATOS

Los dispositivos empleados para medir la dureza se basan en la cuantificación de la presión de ruptura; es decir, el valor de la presión ejercida por un dinamómetro sobre un comprimido en el momento de su ruptura.

En el laboratorio disponemos de dos tipos diferentes:

-Durómetro Monsanto

-Durómetro ErweKa

TECNICA

En ambos aparatos, se fija inicialmente el comprimido apoyado sobre la superficie lateral. En el Durómetro Monsanto, la presión se ejerce manualmente, girando un tornillo que presiona un muelle que obtiene el resultado en unidades de una escala graduada grabada sobre el aparato.

El Durómetro Erweka ejerce una presión creciente sobre el comprimido y se detiene automáticamente cuando este se rompe. El valor de la dureza en Kg se lee en una escala graduada horizontal situada en la parte superior del aparato.

Cuando la determinación se efectúa a pie de máquina, se realiza el ensayo sobre uno de los comprimidos utilizados en el control de peso.

Al final de la operación de compresión se toman 10 comprimidos al azar y se realiza el ensayo sobre cada uno de ellos: Ningún valor estará fuera de los límites admitidos.

Los resultados quedan recogidos en la tabla nº 4, incluyéndose los resultados de las tres formulaciones así como los de la dureza media.

TABLA Nº 4

Dureza en Kg

<u>Ensayo nº</u>	<u>Formulación I</u>	<u>Formulación II</u>	<u>Formulación III</u>
1	2,100	6,750	6,500
2	3,750	7,500	6,250
3	4,100	5,250	6,750
4	4,100	5,000	4,250
5	3,750	4,000	4,000
6	2,500	4,750	3,750
7	3,250	7,250	3,250
8	1,700	7,000	3,000
9	5,200	6,500	4,750
10	4,500	6,500	5,250

Dureza media

Formulación I	3,495 Kg/cm ²
Formulación II	6,050 Kg/cm ²
Formulación III	4,775 Kg/cm ²

DETERMINACION DE LA FRIABILIDADFUNDAMENTO

Este ensayo mide la resistencia del comprimido a la erosión por rotación. En la práctica, es un complemento del ensayo de dureza y nos va a indicar si el comprimido se puede manipular sin riesgos durante el acondicionamiento, donde frecuentemente están situados en platos y tolvas vibratorias.

APARATOS

- Friabilómetro ERWEKA: Consiste en un tambor de metacrilato de 30 cm de diametro, que gira sobre un eje central a una velocidad de 25 vueltas por minuto. Uno de los lados es desmontable, para permitir la introducción de los comprimidos.

TECNICA

Se introducen en el dispositivo 20 comprimidos con un peso M_o . Se mantienen girando durante 4 minutos (100 vueltas) y se pesan de nuevo (sea su peso M_f). La pérdida de peso expresada en porcentaje, es la medida de la friabilidad.

CALCULOS

$$\text{Pérdida de peso} = 100 \frac{M_o - M_f}{M_o}$$

El limite superior normalmente admitido es de 0,8%

TABLA Nº 5Perdida de peso en tanto por ciento

	<u>1ª experiencia</u>	<u>2ª experiencia</u>	<u>3ª experiencia</u>
Formulación I	0,15%	0,10%	0,12%
Formulación II	0,20%	0,10%	0,15%
Formulación III	0,24%	0,31%	0,17%

Friabilidad media

Formulación I0,12%
Formulación II0,15%
Formulación III0,24%

ENSAYO DE DISGREGACION

FUNDAMENTO

Este ensayo no implica la completa disolución del comprimido o de sus principios activos . Es simplemente una garantía de que estos se encontrarán rápidamente en forma dispersa , facilitándose así su disolución en los medios digestivos. Se considera que la disgregación ha sido completa cuando no queda ningún residuo del comprimido sobre la malla del aparato, o bien permanece sobre la misma una masa blanda sin núcleo firme al realizar una ligera presión.

Son numerosos los aparatos empleados en el ensayo de disgregación. En nuestro caso, utilizaremos el indicado en la USP XIX.

Aparatos

Esencialmente, el aparato consiste en un cestillo especial, un vaso de precipitados (preferiblemente de 1 litro) , conteniendo un fluido de inmersión , un termostato para mantener el fluido entre 35 y 39°C y un dispositivo mecánico para sumergir el cestillo con una frecuencia constante a una velocidad de 28 a 32 ciclos por minuto , recorriendo una distancia no inferior a 5 cm y no mayor de 6 cm .

El volumen del líquido en el vaso debe ser tal que en el punto

Más alto, la malla del cestillo permanezca sumergida al menos 2,5 cm debajo de la superficie del fluido y no menos de 2,5 cm sobre el fondo del vaso.

El cestillo consiste en 6 tubos de vidrio de $7,75 \pm 0,25$ cm de longitud y 2,5 mm de diámetro interior, abiertos por la parte superior y con una malla de acero inoxidable de 10 mallas nº 23 (2mm de luz) en el extremo inferior.

Cada uno de los tubos va provisto de un disco cilíndrico de $9,5 \pm$ mm de espesor y $20,7 \pm 0,15$ mm de diámetro y están construidos en material plástico con una densidad entre 1,18 y $1,20 \text{g/cm}^3$.

TECNICA

Se coloca un comprimido en cada uno de los seis tubos del cestillo. Se añade un disco en cada tubo y se pone en marcha el aparato, empleando agua a 37°C , como fluido de inmersión salvo que en la monografía se indique otro fluido.

Los resultados del ensayo quedan recogidos en la tabla nº 6 para las tres formulaciones respectivamente.

TABLA N°6Tiempo de disgregación

<u>Ensayo n°</u>	<u>Formulación I</u>	<u>Formulación II</u>	<u>Formulación III</u>
1	1'39"	1'3"	45"
2	1'48"	1'1"	28"
3	1'37"	1'5"	25"
4	1'50"	59"	28"
5	1'13"	1'3"	23"
6	1'37"	1'5"	23"
7	1'37"	1'2"	45"
8	1'39"	1'5"	25"
9	1'48"	1'1"	57"
10	1'37"	1'5"	55"
11	1'13"	59"	57"
12	1'50"	1'2"	55"

Tiempos medios de disgregación

Formulación I	1'37"
Formulación II	1'2"
Formulación III	39"

UNIFORMIDAD DE CONTENIDOVALORACION DEL CONTENIDO EN PRINCIPIO ACTIVO DE LAS TRES FORMULACIONES DE COMPRIMIDOS

FUNDAMENTO

Este ensayo es de especial aplicación en las formas de dosificación que contienen medicamentos muy activos, dosificados en muy pequeña cantidad. En estos casos, no es suficiente garantía el ensayo de desviación de peso y se hace necesario conocer las variaciones que el contenido en principio activo presentan las unidades de dosificación, consideradas individualmente.

Para los comprimidos, adoptaremos las especificaciones descritas en la USP XIX.

APARATOS

- Espectrofotómetro Perkin Elmer 204

TECNICA

Para determinar la cantidad real de principio activo existente en las distintas formulaciones que hemos estudiado, se ha realizado una valoración por espectrofotometría directa, a una longitud de onda de 243 nm.

Para ello en matraz aforado de 100ml se disuelve el comprimido en agua destilada , se filtra la solución y se toma de ella 1 ml que se diluye con agua destilada hasta 100ml .

Posteriormente se valora por espectrofotometria directa , empleando como blanco agua destilada. Las concentraciones encontradas en todas las experiencias realizadas con las distintas formulaciones , han sido comunes para todas ellas, resultando ser 31,6 mg/ml de prednisona ; es decir un 11,6% más de p.a de la cantidad teórica puesta.

VELOCIDAD DE DISOLUCIONFUNDAMENTO

Hasta hace pocos años, los ensayos típicamente galénicos se limitaban a determinar dureza, friabilidad y tiempo de disgregación. Si esta última prueba resultaba positiva, se consideraba que los principios activos se encontraban en situación óptima para ser absorbidos. Posteriormente, se descubrió que la velocidad de disolución era un factor de mayor importancia que la simple evidencia de una buena disgregación y que era ésta la que en definitiva regulaba la mejor o peor absorción del medicamento.

APARATOS

- Motor tipo HEILDOLPH ELECTRO KG KELHEIM, velocidad de giro 1.5 r.p.m

TECNICA

Para determinar la velocidad de disolución, hemos empleado un método de agitación, que consiste, en un baño termostático, que mantiene en el interior del vaso la t° de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,1^{\circ}\text{C}$; dicho vaso de precipitados contiene el fluido de ataque, en nuestro caso agua destilada.

El aparato se completa con un motor , el cual imprime al cestillo , en el que va depositada la muestra , el movimiento rotatorio , con una velocidad de 125 r. p. m

Para realizar este ensayo , hemos empleado comprimidos de 20 mg de prednisona y excipiente c. s. p 100 mg.

Se han realizado tres experiencias cada una con un sólo comprimido , el cual va introducido en el cestillo que hemos descrito anteriormente y todo ello sumergido en el vaso termostaticado a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,1^{\circ}\text{C}$, conteniendo 200 ml del fluido de ataque.

Periodicamente se han ido tomando muestras de 1 ml , a diferentes tiempos :

- con intervalos de 5' la primera media hora
- de 10' la segunda media hora
- de 15' la hora siguiente
- de 30' hasta finalizar la experiencia.

Este ml recogido se filtra a vacío y se lleva a matraz aforado de 10 ml completando el volumen con agua destilada.

Para valorar las concentraciones de prednisona existentes en las distintas muestras tomadas a lo largo de toda la experiencia , hemos elegido el método espectrofotométrico , habiendo encontrado en nuestras condiciones experimentales , que el máximo de absorción de la prednisona es a 243 nm y el $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ es de 373.

Primeramente se ha realizado el estudio con comprimidos mantenidos

temperatura ambiente y posteriormente con comprimidos que han sido sometidos a distintas temperaturas de envejecimiento acelerado , siendo estas temperaturas de 40,50,60 y 70°C.

Los tiempos de almacenamiento de los comprimidos a estas temperaturas citadas son :2,6,12,18 y 24 semanas.

Los valores encontrados por este método de valoración, para la primera de las tres formulaciones estudiadas quedan recogidos en las tablas 7-26 , en estas tablas va incluida la ecuación de la recta semilogarítmica correspondiente. Sus representaciones gráficas en las figuras I-XVII.

FORMULACION I

PREDNISONA.....	20 mg
Almidón	35 mg
Lactosa	35 mg
Talco	4 mg
B. Magnésico	6 mg

TABLA nº 7VELOCIDAD DE DISOLUCION DE LOS COMPRIMIDOS A T AMBIENTE yL. cero

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Gmg/100ml</u>	<u>$Q_{\infty}-(Q+\Delta Q)$</u>	<u>$\log Q_{\infty}-(Q+\Delta Q)$</u>
5'	0,160	4,2	6,7	0,8260
10'	0,240	6,4	4,5	0,6532
15'	0,270	7,2	3,7	0,5682
20'	0,298	8,0	3,0	0,4771
25'	0,317	8,5	2,5	0,3979
30'	0,335	8,9	2,0	0,3010
40'	0,370	9,9	1,0	0,0000
50'	0,385	10,3	0,6	-0,2218
60'	0,395	10,5	0,4	-0,3979
75'	0,410			

ecuación de la recta semilogaritmica:

b= 0,9181

a= -0,0221

c= -0,9970

COMPRESOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 40°C , DURANTE

2 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>
5'	0,155	4,1	6,8	0,8325
10'	0,223	6,0	4,9	0,6901
15'	0,255	6,8	4,1	0,6127
20'	0,280	7,5	3,4	0,5314
25'	0,298	8,0	2,9	0,4623
30'	0,320	8,6	2,3	0,3617
40'	0,358	9,6	1,3	0,1139
50'	0,375	10,0	0,9	-0,0457
60'	0,395	10,5	0,4	-0,3979
75'	0,410			

Ecuación de la recta semilogarítmica:

$$b = 0,9475$$

$$a = -0,0210$$

$$r = -0,9931$$

TABLA nº 8

TABLA nº 9

COMPRIMIDOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 40°C , DURANTE6 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>
5'	0,149	4,0	6,9	0,8388
10'	0,216	5,8	5,1	0,7075
15'	0,253	6,8	4,1	0,6127
20'	0,272	7,3	3,6	0,5563
25'	0,298	8,0	2,9	0,4623
30'	0,313	8,4	2,5	0,3979
40'	0,339	9,1	1,8	0,2552
50'	0,361	9,7	1,2	0,0791
60'	0,380	10,2	0,7	-0,1549
75'	0,391	10,5	0,4	-0,3979
90'	0,410			

Equación de la recta semilogaritmica:

$$b = 0,9009$$

$$a = -0,0171$$

$$r = -0,9978$$

TABLA nº 10

COMPRIMIDOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 40°C, DURANTE12 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>
5'	0,149	4,0	6,9	0,8388
10'	0,216	5,8	5,1	0,7075
15'	0,242	6,5	4,4	0,6434
20'	0,261	7,0	3,9	0,5910
25'	0,280	7,5	3,4	0,5314
30'	0,298	8,0	2,9	0,4623
40'	0,328	8,8	2,1	0,3222
50'	0,343	9,2	1,7	0,2304
60'	0,358	9,6	1,3	0,1139
75'	0,373	10,0	0,9	-0,0457
90'	0,385	10,3	0,6	-0,2218
105'	0,390	10,4	0,5	-0,3010
120'	0,410			

Ecuación de la recta semilogaritmica:

b= 0,8186

a= -0,0113

r= -0,9951

TABLA nº 11

COMPRIMIDOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 40°C, DURANTE18 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>Q_∞-(Q+ AQ)</u>	<u>logQ_∞-(Q+ A)</u>
5'	0,141	3,8	7,1	0,8512
10'	0,208	5,6	5,3	0,7242
15'	0,234	6,3	4,6	0,6627
20'	0,253	6,8	4,1	0,6127
25'	0,268	7,2	3,7	0,5682
30'	0,283	7,6	3,3	0,5185
40'	0,305	8,2	2,7	0,4313
50'	0,320	8,6	2,3	0,3617
60'	0,335	9,0	1,9	0,2787
75'	0,350	9,4	1,5	0,1760
90'	0,361	9,7	1,2	0,0791
105'	0,373	10,0	0,9	-0,0457
120'	0,387	10,4	0,6	-0,2218
150'	0,410			

Ecuación de la recta semilogaritmica:

b=0,8001

a= -0,0083

r= -0,9937

TABLA nº 12

COMPRIMIDOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 40°C, DURANTE24 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Gmg/100ml</u>	<u>$Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>
5'	0,119	3,2	7,7	0,8864
10'	0,179	4,8	6,1	0,7853
15'	0,205	5,5	5,4	0,7323
20'	0,223	6,0	4,9	0,6901
25'	0,238	6,4	4,5	0,6532
30'	0,257	6,9	4,0	0,6020
40'	0,276	7,4	3,5	0,5440
50'	0,294	7,9	3,0	0,4771
60'	0,313	8,4	2,5	0,3979
75'	0,328	8,8	2,1	0,3222
90'	0,350	9,4	1,5	0,1760
105'	0,361	9,7	1,2	0,0791
120'	0,373	10,0	0,9	-0,0457
150'	0,387	10,4	0,6	-0,2218
180'	0,410			

Ecuacion de la recta semilogaritmica:

b= 0,8515

a= -0,0073

r= -0,9969

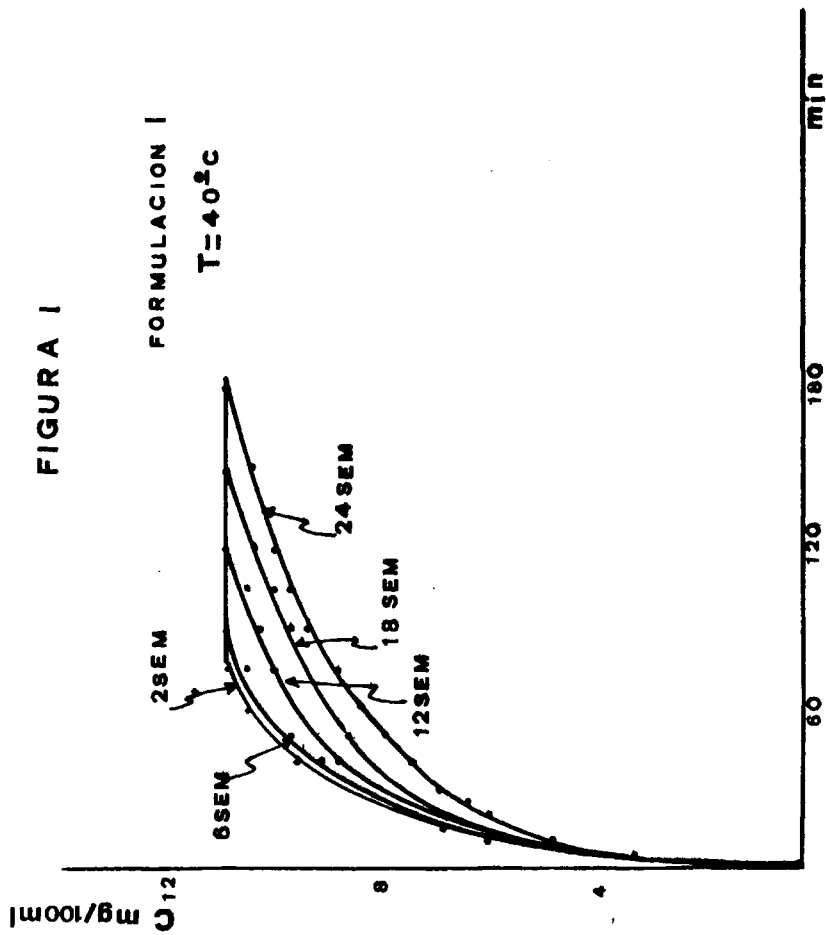


FIGURA II
FORMULACION I
T = 40°C

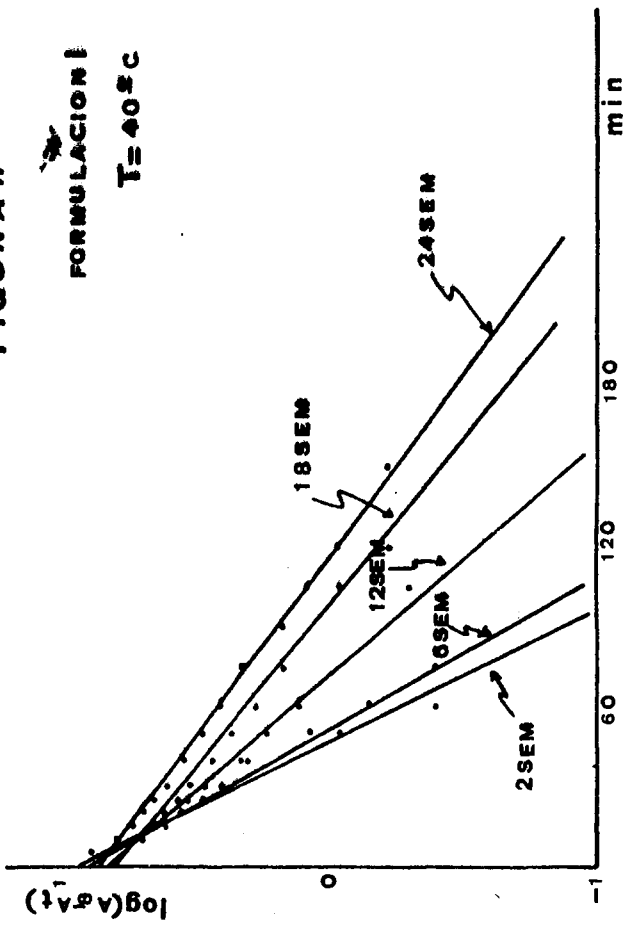


TABLA nº 13

COMPRIMIDOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 50°C, DURANTE2 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>
5'	0,141	3,8	7,1	0,8512
10'	0,212	5,7	5,2	0,7160
15'	0,242	6,5	4,4	0,6434
20'	0,268	7,2	3,7	0,5682
25'	0,290	7,8	3,1	0,4913
30'	0,309	8,3	2,6	0,4149
40'	0,335	9,0	1,9	0,2787
50'	0,361	9,7	1,2	0,0791
60'	0,384	10,3	0,6	-0,2218
75'	0,395	10,6	0,3	-0,5228
90'	0,410			

Ecuación de la recta semilogarítmica:

b= 0,9540

a= -0,0189

r= -0,9938

TABLA n°14COMPRIMIDOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 50°C, DURANTE6 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q_{\infty} - (Q + A Q)$</u>	<u>$\log Q_{\infty} - (Q + A Q)$</u>
5'	0,130	3,5	7,4	0,8692
10'	0,201	5,4	5,5	0,7403
15'	0,231	6,2	4,7	0,6720
20'	0,249	6,7	4,2	0,6232
25'	0,272	7,3	3,6	0,5563
30'	0,290	7,8	3,1	0,4913
40'	0,313	8,4	2,5	0,3979
50'	0,343	9,2	1,7	0,2304
60'	0,365	9,8	1,1	0,0413
75'	0,387	10,4	0,5	-0,3010
90'	0,399	10,7	0,2	-0,6989
105'	0,410			

Ecuación de la recta semilogaritmica:

b=0,9815

a= -0,0170

r= -0,9873

TABLA nº 15

COMPRESOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 50°C, DURANTE
12 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>
5'	0,105	2,8	8,1	0,9084
10'	0,160	4,2	6,7	0,8260
15'	0,185	4,9	6,0	0,7781
20'	0,216	5,8	5,1	0,7075
25'	0,235	6,3	4,6	0,6627
30'	0,265	7,1	3,8	0,5797
40'	0,290	7,8	3,1	0,4913
50'	0,313	8,4	2,5	0,3979
60'	0,331	8,9	2,0	0,3010
75'	0,358	9,6	1,3	0,1139
90'	0,369	9,9	1,0	0
105'	0,385	10,3	0,6	-0,2218
120'	0,395	10,5	0,4	-0,3979
150'	0,410	10,9		

Ecuación de la recta semilogaritmica:

$$b = 0,9396$$

$$a = -0,0109$$

$$r = -0,9987$$

TABLA nº 16

COMPRIMIDOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 50°C, DURANTE18 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>
5'	0,093	2,5	8,4	0,9242
10'	0,138	3,7	7,2	0,8573
15'	0,171	4,6	6,3	0,7993
20'	0,197	5,3	5,6	0,7481
25'	0,220	5,9	5,0	0,6989
30'	0,238	6,4	4,5	0,6532
40'	0,264	7,1	3,8	0,5797
50'	0,287	7,7	3,2	0,5051
60'	0,305	8,2	2,7	0,4313
75'	0,324	8,7	2,2	0,3424
90'	0,343	9,2	1,7	0,2304
105'	0,358	9,6	1,3	0,1139
120'	0,373	10,0	0,9	-0,0457
150'	0,387	10,4	0,5	-0,3010
180'	0,410	10,9		

Ecuación de la recta semilogaritmica:

b= 0,9214

r= -0,9978

a= -0,0080

TABLA nº 17

COMPRESOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 50°C, DURANTE
24 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log Q - (Q + \Delta Q)$</u>
5'	0,078	2,1	8,8	0,9444
10'	0,119	3,2	7,7	0,8864
15'	0,153	4,1	6,8	0,8325
20'	0,171	4,6	6,3	0,7993
25'	0,190	5,1	5,8	0,7634
30'	0,205	5,5	5,4	0,7323
40'	0,231	6,2	4,7	0,6720
50'	0,253	6,8	4,1	0,6127
60'	0,276	7,4	3,5	0,5440
75'	0,298	8,0	2,9	0,4623
90'	0,320	8,6	2,3	0,3617
105'	0,339	9,1	1,8	0,2552
120'	0,354	9,5	1,4	0,1461
150'	0,373	10,0	0,9	-0,0457
180'	0,391	10,5	0,4	-0,3979
210'	0,410	10,9		

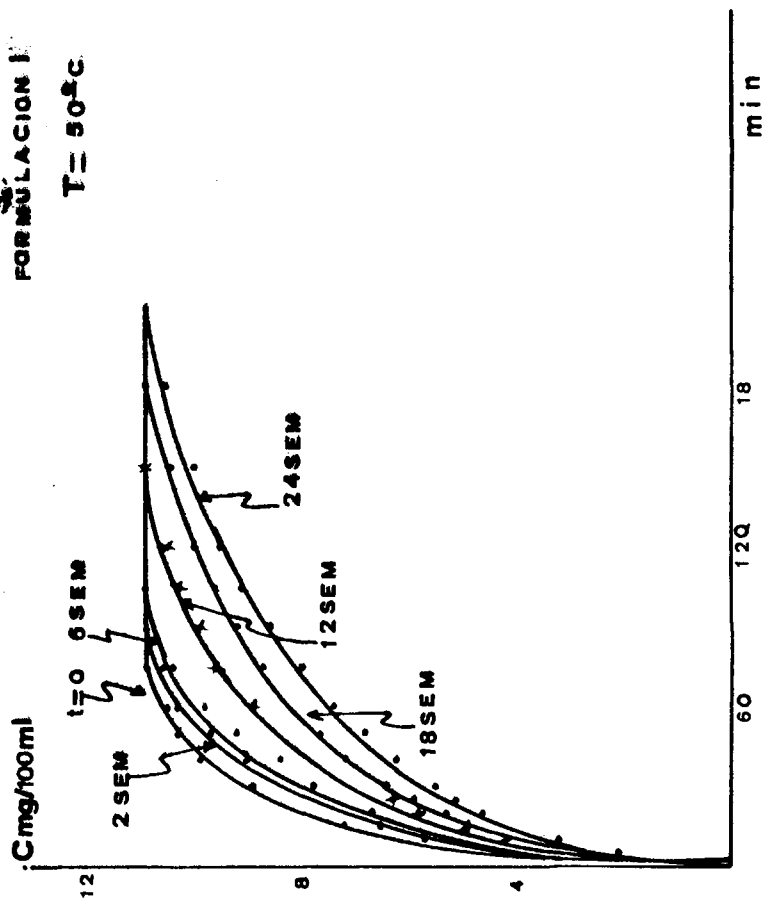
Ecuación de la recta semilogarítmica:

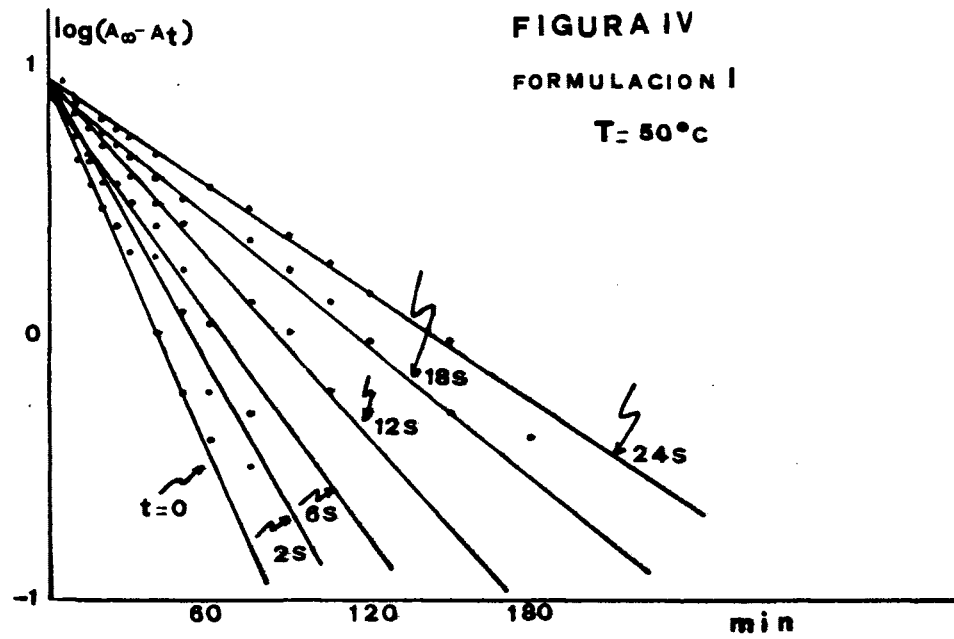
$$b = 0,9612$$

$$r = -0,9957$$

$$a = -0,0070$$

FIGURA 111
FORMULACION I
T = 50°C





24h

TABLA nº 18COMPRIMIDOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 60°C , DURANTE2 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>
5'	0,130	3,5	7,4	0,8692
10'	0,197	5,3	5,6	0,7481
15'	0,227	6,1	4,8	0,6812
20'	0,253	6,8	4,1	0,6127
25'	0,276	7,4	3,5	0,5440
30'	0,298	8,0	2,9	0,4623
40'	0,324	8,7	2,2	0,3424
50'	0,350	9,4	1,5	0,1760
60'	0,369	9,9	1,0	0,0000
75'	0,384	10,3	0,6	-0,2218
90'	0,391	10,5	0,4	-0,3979
105'	0,410	10,9		
120'				

Ecuación de la recta semilogaritmica:

b= 0,9143

a= -0,0148

r= -0,9989

TABLA N° 19

COMPRIMIDOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 60°C, DURANTE6 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q_{05} - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$1 \lg Q - (Q +$</u>
5'	0,108	2,9	8,0	0,9030
10'	0,175	4,7	6,2	0,7923
15'	0,205	5,5	5,4	0,7323
20'	0,227	6,1	4,8	0,6812
25'	0,246	6,6	4,3	0,6334
30'	0,265	7,1	3,8	0,5797
40'	0,290	7,8	3,1	0,4913
50'	0,313	8,4	2,5	0,3979
60'	0,328	8,8	2,1	0,3222
75'	0,346	9,3	1,6	0,2041
90'	0,365	9,8	1,1	0,0413
105'	0,384	10,3	0,6	-0,2218
120'	0,391	10,5	0,4	-0,3979
150'	0,410	10,9		

ecuación de la recta semilogaritmica:

b= 0,9150

a=-0,0104

r=-0,9946

TABLA nº 20

COMPRESOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 60°C, DURANTE
12 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log_{10} [Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)]$</u>
5'	0,080	2,1	8,8	0,9444
10'	0,120	3,2	7,7	0,8864
15'	0,145	3,8	7,1	0,8512
20'	0,160	4,2	6,7	0,8260
25'	0,180	4,8	6,1	0,7853
30'	0,195	5,2	5,7	0,7558
40'	0,220	5,8	5,1	0,7075
50'	0,240	6,4	4,5	0,6532
60'	0,260	6,9	4,0	0,6020
75'	0,285	7,6	3,3	0,5185
90'	0,300	8,0	2,9	0,4623
105'	0,325	8,7	2,2	0,3424
120'	0,345	9,2	1,7	0,2304
150'	0,365	9,7	1,2	0,0791
180'	0,385	10,3	0,6	-0,2218
210'	0,395	10,5	0,4	-0,3979
240'	0,410	10,9		

Ecuación de la recta semilogaritmica:

$$b = 0,9673$$

$$a = -0,0062$$

$$r = -0,9965$$

TABLA Nº 21

COMPRIMIDOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 60°C, DURANTE
18 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log Q - (Q + \Delta Q)$</u>
5'	0,070	1,9	9,0	0,9542
10'	0,104	2,8	8,1	0,9084
15'	0,123	3,3	7,6	0,8808
20'	0,138	3,7	7,2	0,8573
25'	0,149	4,0	6,9	0,8388
30'	0,160	4,3	6,6	0,8195
40'	0,175	4,7	6,2	0,7923
50'	0,190	5,1	5,8	0,7634
60'	0,205	5,5	5,4	0,7323
75'	0,223	6,0	4,9	0,6901
90'	0,246	6,6	4,3	0,6334
105'	0,268	7,2	3,7	0,5682
120'	0,287	7,7	3,2	0,5051
150'	0,313	8,4	2,5	0,3979
180'	0,343	9,2	1,7	0,2304
210'	0,373	10,0	0,9	-0,0457
240'	0,387	10,4	0,5	-0,3010
270'	0,410	10,9		

Ecuación de la recta semilogaritmica, correspondiente a los datos
de la tabla anteriormente expuesta:

$$b=0,9501$$

$$a=-0,0037$$

$$r=-0,9958$$

TABLA nº 22

COMPRIMIDOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 60°C, DURANTE
24 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Gmg/100ml</u>	<u>$Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log -(Q + \Delta$</u>
5'	0,048	1,3	9,6	0,9822
10'	0,078	2,1	8,8	0,9444
15'	0,097	2,6	8,3	0,9190
20'	0,112	3,0	7,9	0,8976
25'	0,123	3,3	7,6	0,8808
30'	0,134	3,6	7,3	0,8633
40'	0,145	3,9	7,0	0,8450
50'	0,160	4,3	6,6	0,8195
60'	0,175	4,7	6,2	0,7923
75'	0,194	5,2	5,7	0,7558
90'	0,208	5,6	5,3	0,7242
105'	0,227	6,1	4,8	0,6812
120'	0,246	6,6	4,3	0,6334
150'	0,268	7,2	3,7	0,5682
180'	0,298	8,0	2,9	0,4623
210'	0,324	8,7	2,2	0,3424
240'	0,354	9,5	1,4	0,1461
270'	0,384	10,3	0,6	-0,2218
300'	0,410	10,9		

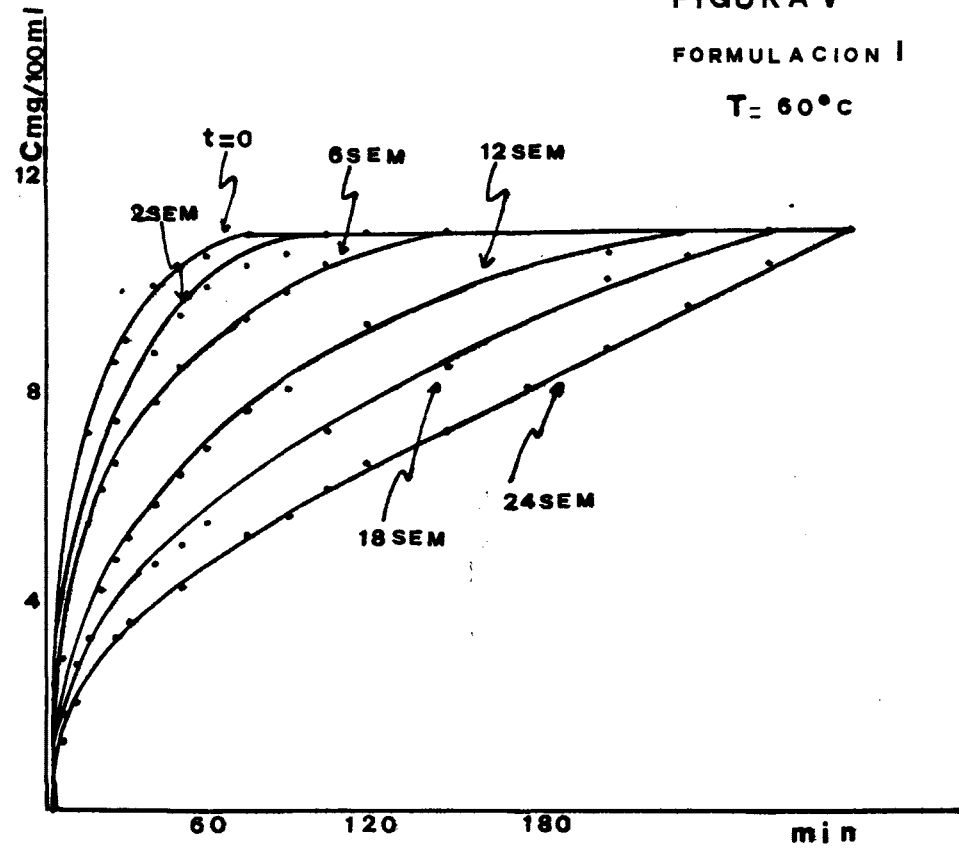
Ecuación de la recta semilogaritmica, correspondiente a los datos
de la tabla anteriormente expuesta:

$$b=0,9618$$

$$a=-0,0027$$

$$r=-0,9961$$

FIGURA V
FORMULACION I
T = 60°C



222

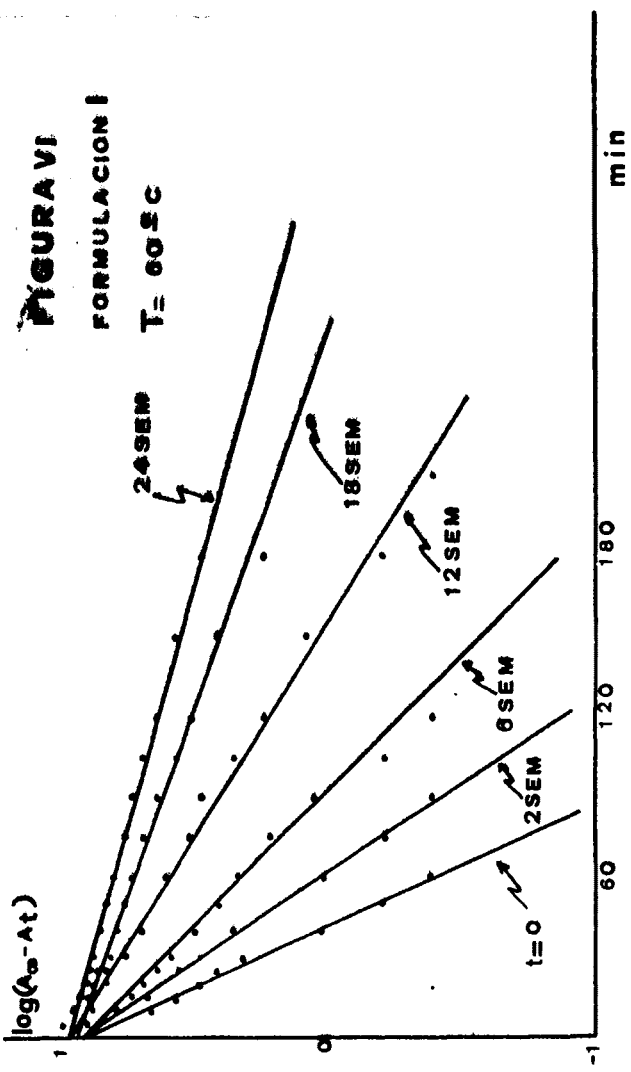


TABLA n°23COMPRIMIDOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 70°C, DURANTE4 DIAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>log $-(Q + \Delta Q)$</u>
5'	0,153	4,1	6,8	0,8325
10'	0,231	6,2	4,7	0,6721
15'	0,261	7,0	3,9	0,5910
20'	0,287	7,7	3,2	0,5051
25'	0,309	8,3	2,6	0,4149
30'	0,328	8,8	2,1	0,3222
40'	0,358	9,6	1,3	0,1139
50'	0,376	10,1	0,8	-0,0969
60'	0,391	10,5	0,4	-0,3979
75'	0,410	10,9		

Equación de la recta semilogaritmica:

b= 0,9266

a= -0,0211

r=-0,9964

TABLA n°24

COMPRIMIDOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 70°C, DURANTE1 SEMANA

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Gmg/100ML</u>	<u>$Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>
5'	0,153	4,1	6,8	0,8335
10'	0,216	5,8	5,1	0,7075
15'	0,250	6,7	4,2	0,6232
20'	0,280	7,5	3,4	0,5314
25'	0,298	8,0	2,9	0,4624
30'	0,317	8,5	2,4	0,3802
40'	0,339	9,1	1,8	0,2552
50'	0,362	9,7	1,2	0,0791
60'	0,376	10,1	0,8	-0,0969
75'	0,395	10,6	0,3	-0,5228
90'	0,410	10,9		
105'				

Ecuación de la recta semilogaritmica:

b= 0,9136

a=-0, 0178

r=-0,9928

TABLA nº 25

COMPRESOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 70°C , DURANTE
SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A'</u>	<u>Chg/100ml</u>	<u>$Q_{00} - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log Q_{00} - (Q + \Delta Q)$</u>
5'	0,140	3,7	7,2	0,8573
10'	0,190	5,1	5,8	0,7634
15'	0,223	6,0	4,9	0,6901
20'	0,253	6,8	4,1	0,6127
25'	0,279	7,5	3,4	0,5314
30'	0,298	8,0	2,9	0,4623
40'	0,320	8,6	2,3	0,3617
50'	0,343	9,2	1,7	0,2304
60'	0,365	9,8	1,1	0,0413
75'	0,380	10,2	0,7	-0,1549
90'	0,391	10,5	0,4	-0,3979
105'	0,410	10,9		

ecuación de la recta semilogaritmica:

$$b = 0,9111$$

$$a = -0,0143$$

$$r = -0,9988$$

TABLA nº 26

COMPRIMIDOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 70°C, DURANTE3 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A'</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q'_0 - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log_{10} - (Q + \Delta Q)$</u>
5'	0,131	3,5	7,4	0,8692
10'	0,160	4,3	6,6	0,8195
15'	0,190	5,1	5,8	0,7634
20'	0,223	5,9	5,0	0,6989
25'	0,243	6,5	4,4	0,6434
30'	0,270	7,2	3,7	0,5682
40'	0,293	7,8	3,1	0,4913
50'	0,320	8,5	2,4	0,3802
60'	0,350	9,4	1,5	0,1760
75'	0,368	9,8	1,1	0,0413
90'	0,381	10,2	0,7	-0,1549
105'	0,391	10,4	0,5	-0,3010
120'	0,410	10,9		

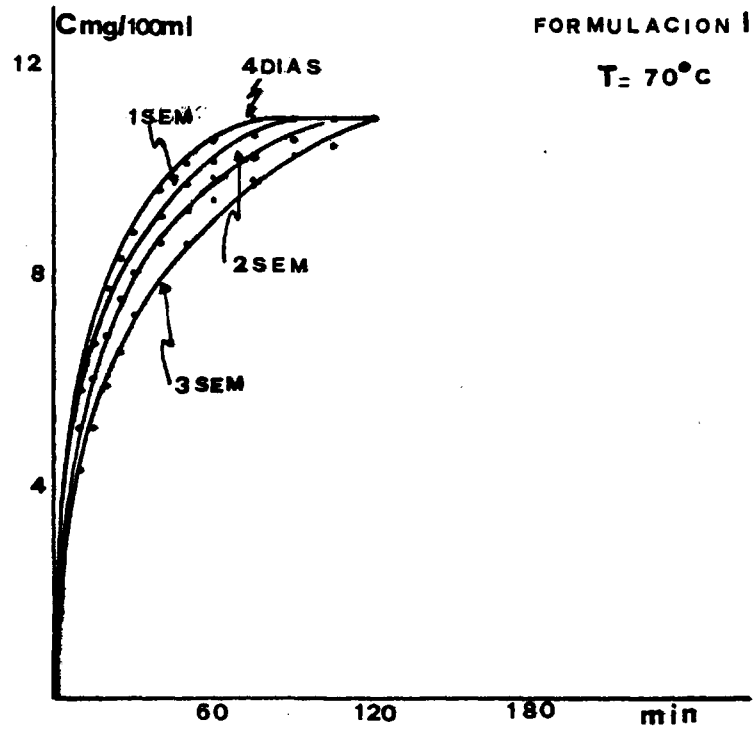
Ecuación de la recta semilogaritmica:

b= 0,9398

a=-0,0119

r=-0,9984

FIGURA VII
FORMULACION I
T = 70°C



228

FIGURA VIII
FORMULACION I
t: 2 semanas

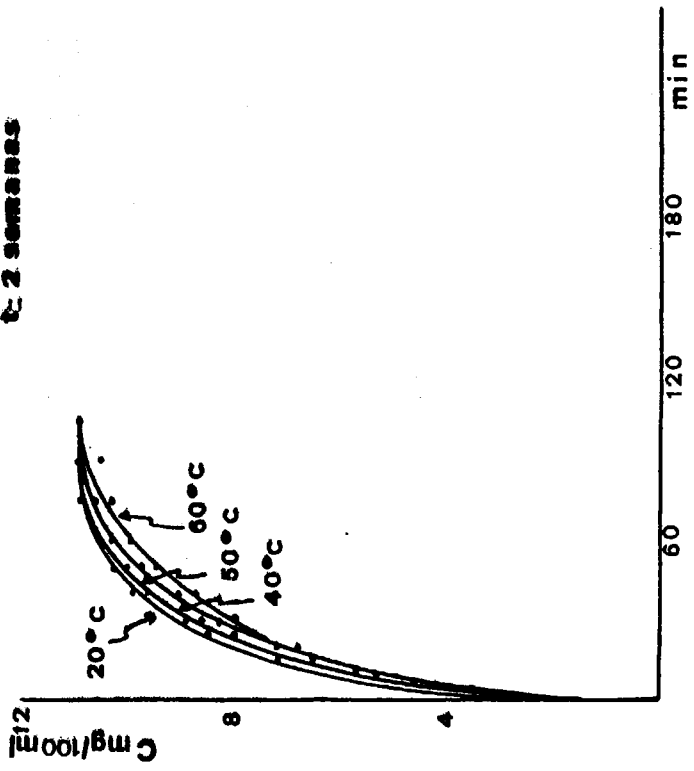


FIGURA IX
FORMULACION I
t = 2 semanas

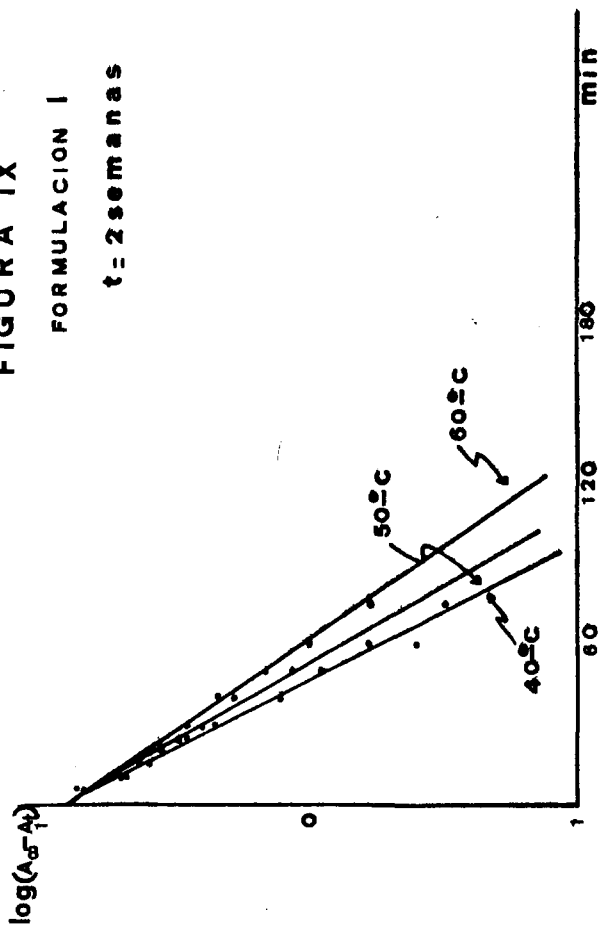


FIGURA X

FORMULACION I

t = 6 semanas

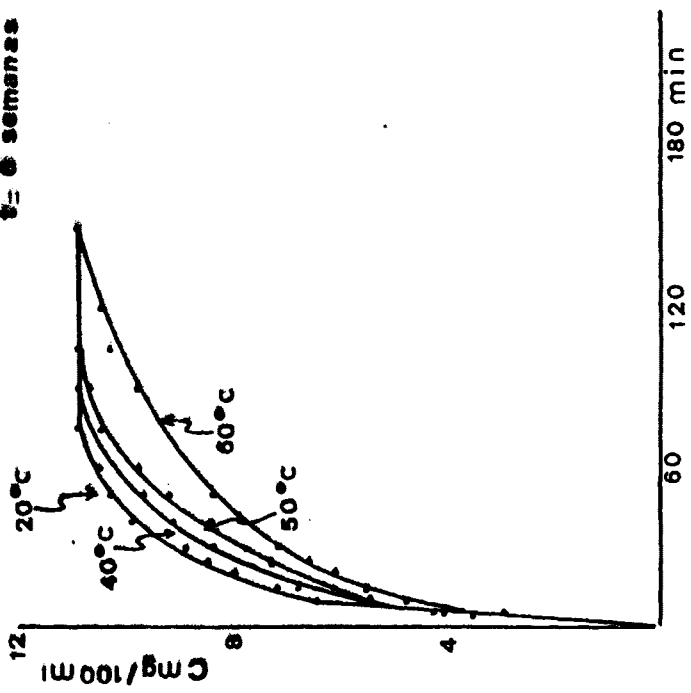


FIGURA XI
FORMULACION I
t = 6 semanas

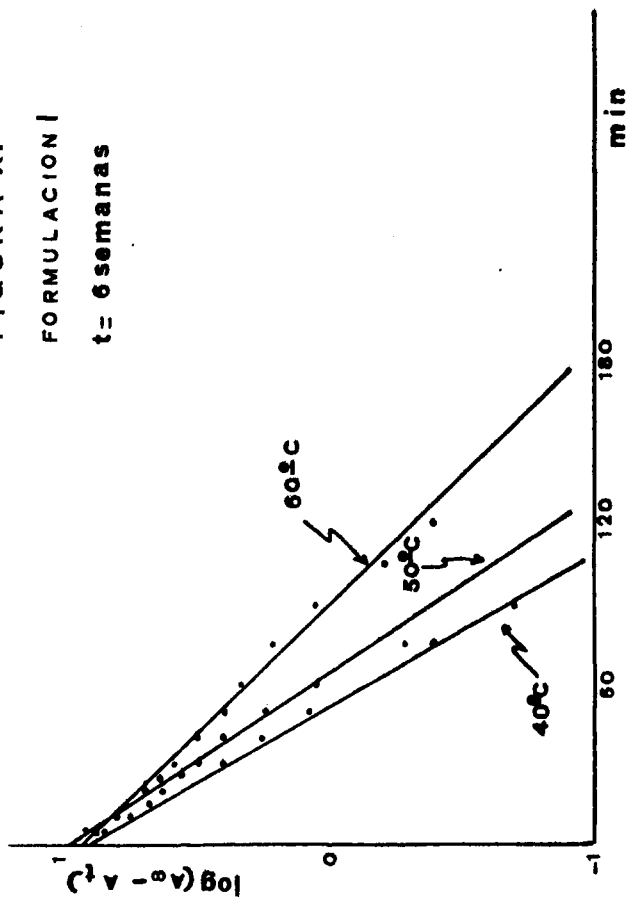


FIGURA XII
FORMULACION I
12 SEMANAS

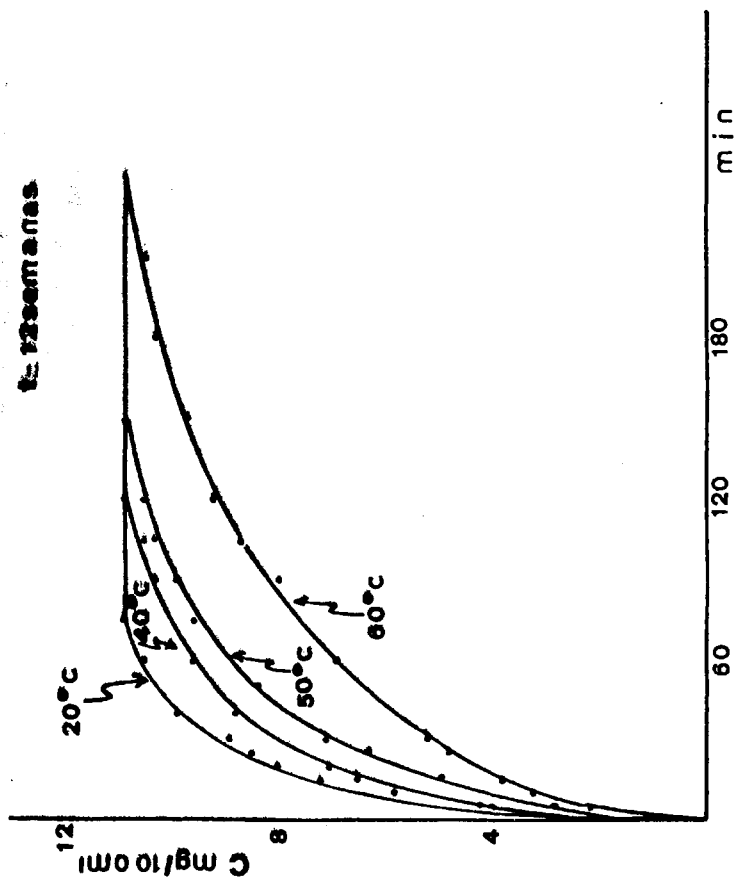


FIGURA XIII

FORMULACION I

t = 18 semanas

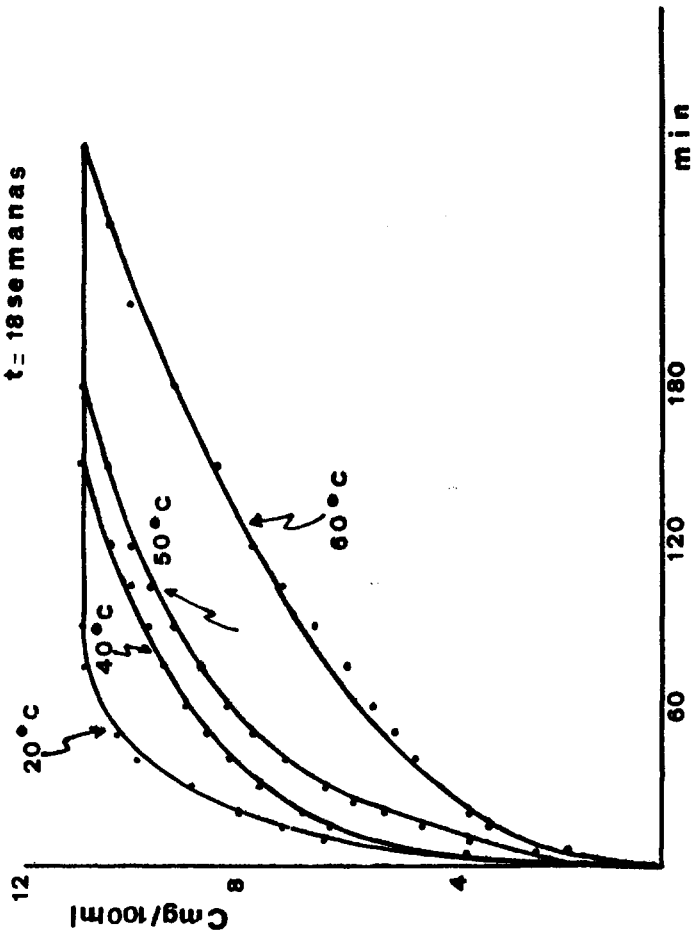


FIGURA XIV

FORMACIÓN I

t = 24 semanas

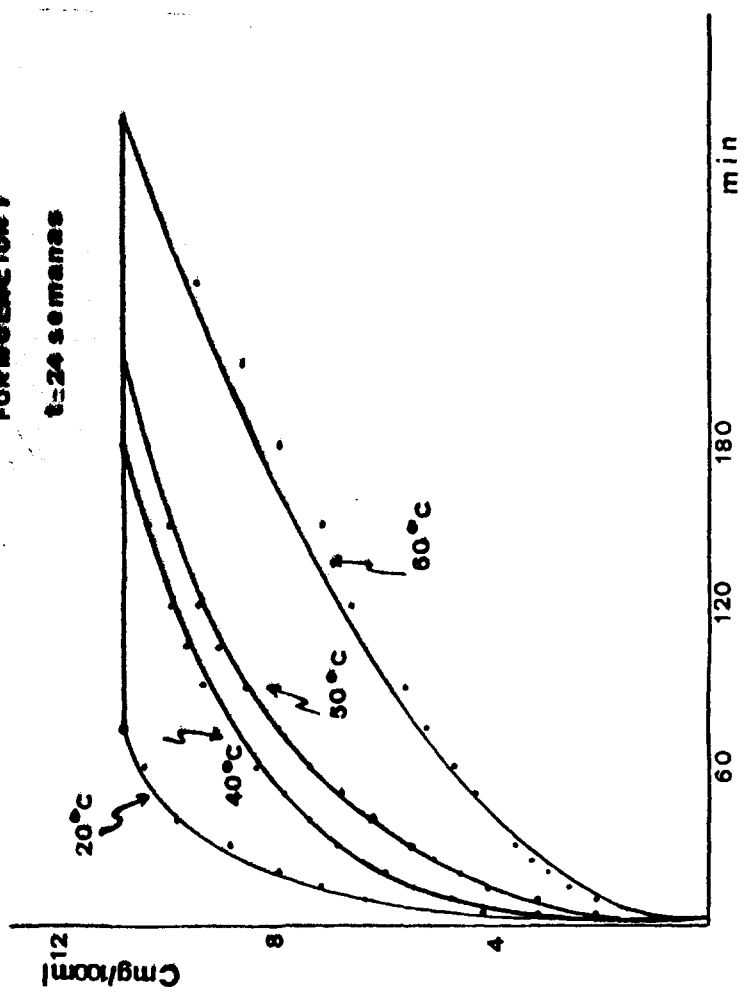
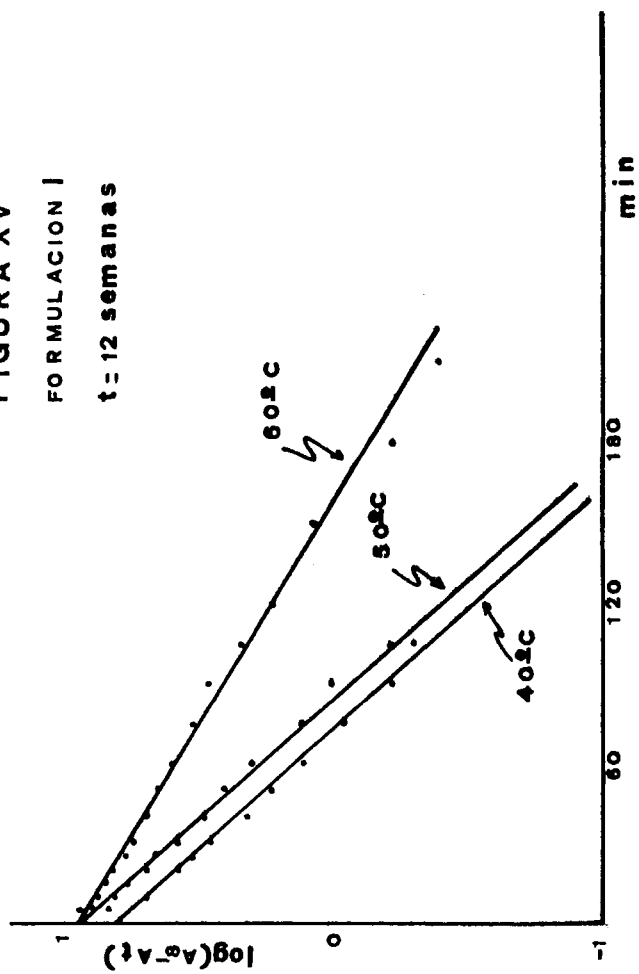


FIGURA XV
FORMULACION I
t = 12 semanas



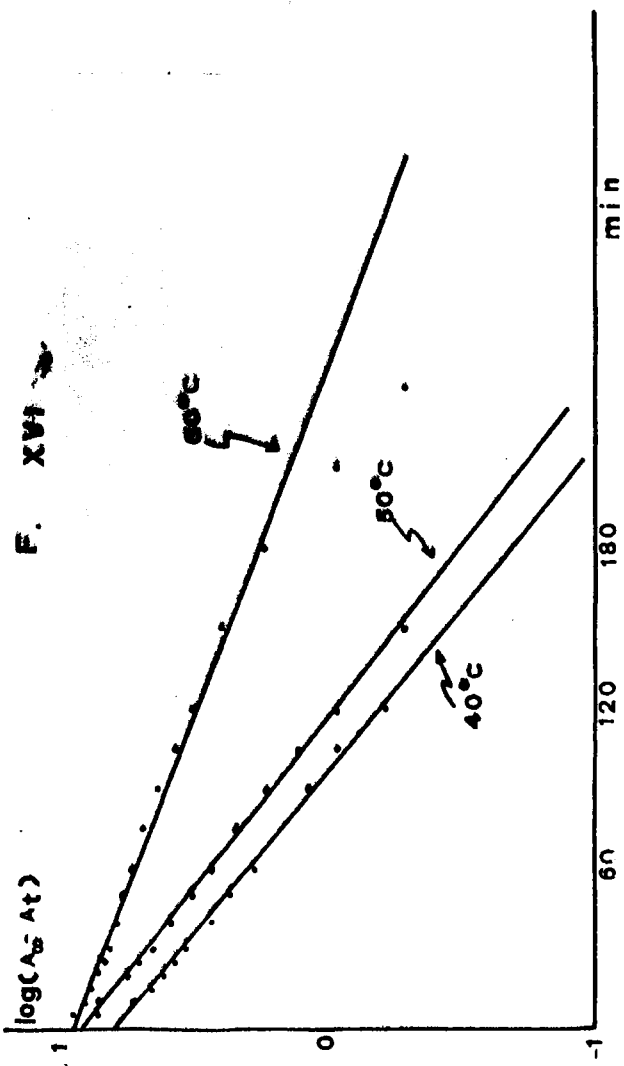
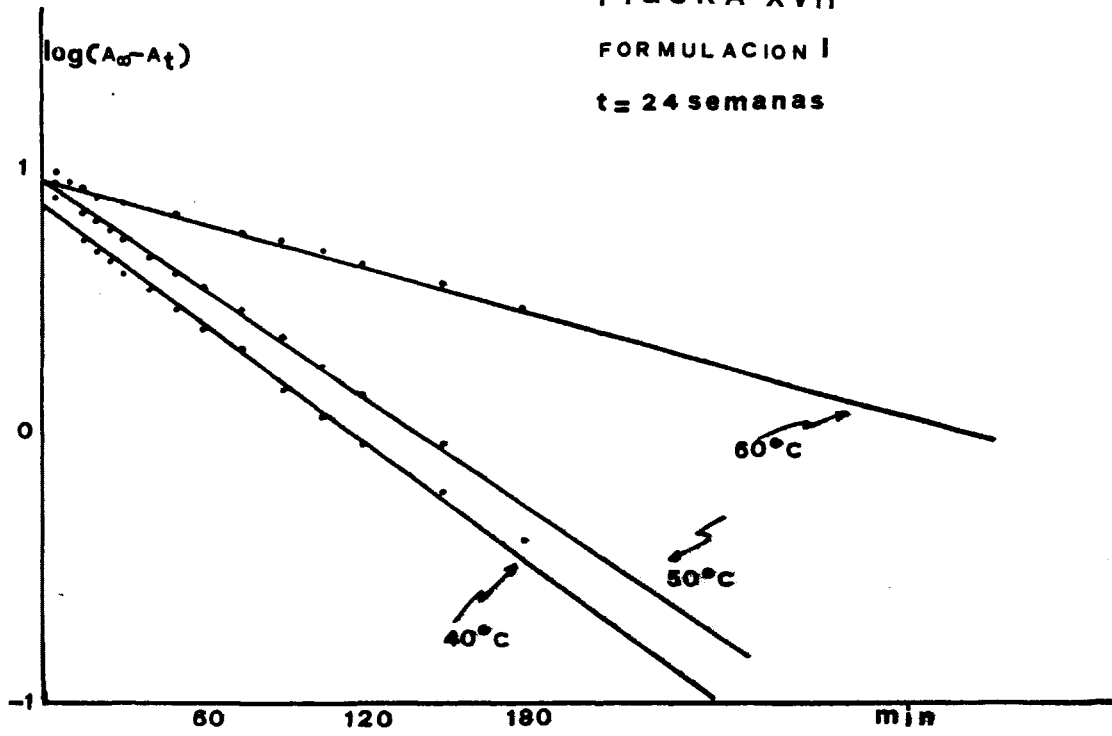


FIGURA XVII
FORMULACION I
t = 24 semanas



TRATAMIENTO DE DATOS Y SU DISCUSION

FORMULACION I

1/ Curvas acumulativas. Representamos concentración de medicamento expresada en mg/100ml frente a tiempo expresado en minutos realizándose dos tipos de representaciones :

- Curvas isocrónicas
- Curvas isotérmicas

En las representaciones isocrónicas nos encontramos con tres familias de curvas asintóticas a 40, 50 y 60°C a todos los tiempos de almacenamiento de los comprimidos : dos, seis, doce, dieciocho y veinticuatro semanas; cabe destacar que a temperatura ambiente durante el tiempo que ha durado nuestro estudio no ha habido ninguna modificación en la velocidad de disolución de los comprimidos en ninguna de las tres formulaciones ensayadas.

Hemos realizado el estudio de velocidad de disolución a 70°C y tiempos de almacenamiento de 4/7, una, dos , y tres semanas.

En las representaciones isotérmicas nos encontramos con cinco familias de curvas asintóticas correspondientes a dos, seis, doce, dieciocho y veinticuatro semanas a todas las temperaturas de envejecimiento ; observándose que a medida que va aumentando el tiempo de almacenamiento las diferencias en la cinética de disolución son más acusadas.

Fijemos por citar un ejemplo la temperatura de 60°C y como tiempo de disolución 60 minutos ; a las dos semanas la concentración de medicamento disuelto es del orden de 9'9 mg/100ml , a las seis se-

manas de 8'8 mg/100ml , a las doce semanas de 6'9 mg/100ml, a las dieciocho semanas de 5'5 mg/100ml y por último a las veinticuatro semanas de tiempo de permanencia de las muestras en estufa termos-
tatizada a 60°C el valor de concentración es de 4'7 mg/100ml.

2/ Representamos $\log (Q_0 - (Q + \Delta Q))$ es decir, log de la cantidad de medicamento que queda por disolver frente al tiempo expresado en minutos.

Se determinan las ecuaciones correspondientes a las rectas semi-logaritmicas asi obtenidas .

En la Tabla resumen quedan tabulados los valores de pendientes y de ordenadas al origen ; los coeficientes de correlación son en todos los casos altamente satisfactorios.

Los resultados quedan recogidos en las tablas nºs 7- 26 y sus representaciones gráficas en las figuras I-XVII.

TABLA RESUMEN

Pendientes y ordenadas al origen de las rectas semilogarítmicas
 en todas las temperaturas de envejecimiento ensayadas, así como
 en todos los tiempos de almacenamiento de los comprimidos.

	20°C	40°C	50°C	60°C
2 semanas	b=0,9181 a=-0,0221	b=0,9475 a=-0,0210	b=0,9540 a=-0,0189	b=0,9143 a=-0,0148
6 semanas	b=0,9181 a=-0,0221	b=0,9009 a=-0,0171	b=0,9815 a=-0,0170	b=0,9150 a=-0,0104
12 semanas	b=0,9181 a=-0,0221	b=0,8186 a=-0,0113	b=0,9396 a=-0,0109	b=0,9673 a=-0,0062
18 semanas	b=0,9181 a=-0,0221	b=0,8001 a=-0,0083	b=0,9214 a=-0,0080	b=0,9501 a=-0,0037
24 semanas	b=0,9181 a=-0,0221	b=0,8515 a=-0,0073	b=0,9612 a=-0,0070	b=0,9618 a=-0,0027

3/ Determinación de tiempo de disolución parcial: t_{25} t_{50} t_{60} t_{65}
 t_{75} $t_{asintota}$, a todos los tiempos de almacenamiento: tiempo
cero, dos ,seis, doce, dieciocho, y veinticuatro semanas y a todas
las temperaturas de envejecimiento ensayadas : 20, 40, 50, 60 y 70°C.
Los resultados en minutos quedan expresados en la tabla 26 a.

TABLA N^o 26a

T= 40°C

Tiempo	t ₂₅	t ₅₀	t ₆₀	t ₆₅	t ₇₅	t _{asintota}
t=0	2'	8'	12'	14'	22'	75'
t=2 semanas	2'	8'	13'	16'	24'	75'
t=6 semanas	2'	10'	16'	19'	28'	90'
t=12 semanas	2'	10'	17'	20'	33'	120'
t=18 semanas	2'	10'	18'	23'	40'	150'
t=24 semanas	2'	16'	24'	32'	54'	180'

T= 50°C

Tiempo	t ₂₅	t ₅₀	t ₆₀	t ₆₅	t ₇₅	t _{asintota}
t=0	2'	8'	12'	14'	22'	75'
t=2 semanas	2'	10'	16'	19'	28'	90'
t=6 semanas	2'	13'	19'	22'	34'	105'
t=12 semanas	4'	16'	24'	28'	46'	150'
t=18 semanas	6'	21'	31'	38'	60'	180'
t=24 semanas	6'	28'	40'	48'	78'	210'

T= 60°C

<u>Tiempo</u>	t_{25}	t_{50}	t_{60}	t_{65}	t_{75}	$t_{asintota}$
t=0	2'	8'	12'	14'	22'	75'
t=2 semanas	2'	12'	18'	22'	32'	105'
t=6 semanas	4'	15'	22'	28'	47'	150'
t=12 semanas	8'	34'	50'	60'	88'	240'
t=18 semanas	10'	53'	78'	94'	136'	270'
t=24 semanas	16'	82'	122'	142'	190'	300'

T= 70°C

<u>Tiempo</u>	t_{25}	t_{50}	t_{60}	t_{65}	t_{75}	$t_{asintota}$
t=0	2'	8'	12'	14'	22'	75'
t= 4 dias	2'	8'	12'	14'	22'	75'
t=1 semana	2'	8'	14'	16'	26'	90'
t=2 semanas	4'	12'	18'	22'	34'	105'
t=3 semanas	4'	16'	24'	28'	44'	120'

4/ Representación semilogarítmica de tiempos parciales de disolución frente a tiempos de almacenamiento en semanas , encontrándose las ecuaciones correspondientes a las temperaturas de envejecimiento ensayadas.

Queramos con t_{50} t_{60} t_{65} t_{75} . Los resultados quedan recogidos en las tablas 27,28,29 y 30 respectivamente.

Se obtienen las pendientes medias a cada temperatura :

$\bar{\alpha}_{40}$ cuyo valor es de 0,0121
 $\bar{\alpha}_{50}$ " " " " 0,0191
 $\bar{\alpha}_{60}$ " " " " 0,0382
 $\bar{\alpha}_{70}$ " " " " 0,122

Se determinan las ordenadas al origen medias a cada tiempo parcial de disolución :

- para $t_{pd\ 50}$ el valor de \bar{x} es de 0,9167
 - para $t_{pd\ 60}$ el valor de \bar{x} es de 1,1157
 - para $t_{pd\ 65}$ el valor de \bar{x} es de 1,1905
 - para $t_{pd\ 75}$ el valor de \bar{x} es de 1,3774.

Tabla 31.

TABLA 27

T= 40°C

t_{pd50}	$\left\{ \begin{array}{l} b=0,8886 \\ d=0,0107 \\ r=0,8610 \end{array} \right.$	t_{pd60}	$\left\{ \begin{array}{l} b=1,1086 \\ d=0,0103 \\ r=0,9520 \end{array} \right.$
t_{pd65}	$\left\{ \begin{array}{l} b=1,1783 \\ d=0,0122 \\ r=0,9623 \end{array} \right.$	t_{pd75}	$\left\{ \begin{array}{l} b=1,3454 \\ d=0,0153 \\ r=0,9935 \end{array} \right.$

$\bar{d} 40=0,0121$

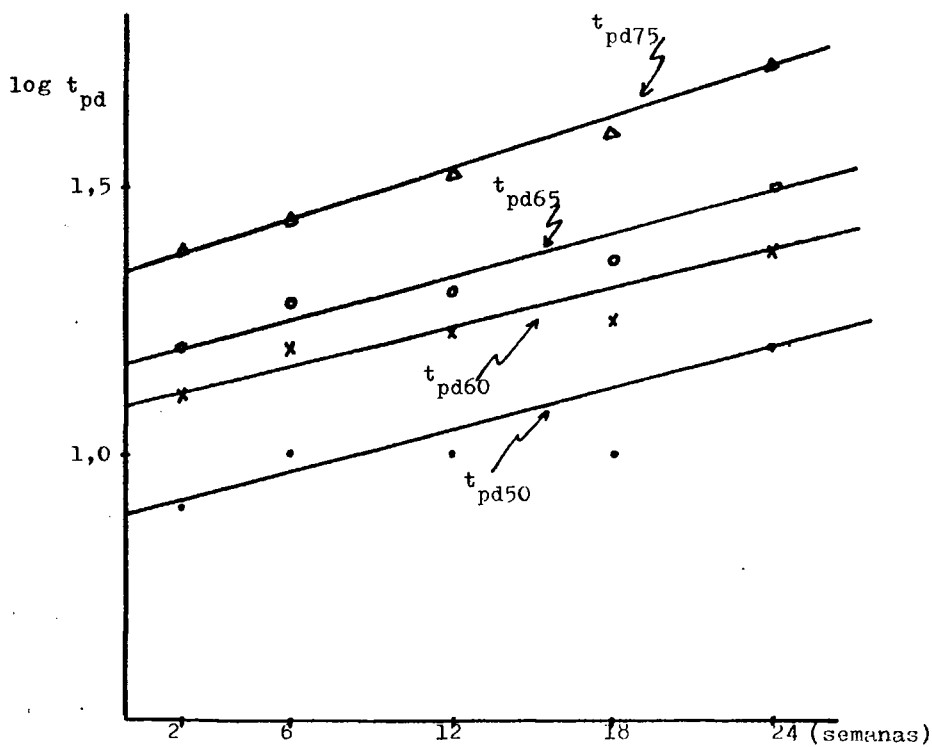


TABLA 28

T=50°C

$$t_{pd50} \left\{ \begin{array}{l} b=0,9743 \\ \alpha=0,0196 \\ r=0,9970 \end{array} \right.$$

$$t_{pd60} \left\{ \begin{array}{l} b=1,1679 \\ \alpha=0,0180 \\ r=0,9998 \end{array} \right.$$

$$t_{pd65} \left\{ \begin{array}{l} b=1,2345 \\ \alpha=0,0186 \\ r=0,9987 \end{array} \right.$$

$$t_{pd75} \left\{ \begin{array}{l} b=1,4109 \\ \alpha=0,0202 \\ r=0,9995 \end{array} \right.$$

$$\tilde{\alpha}_{50}=0,0191$$

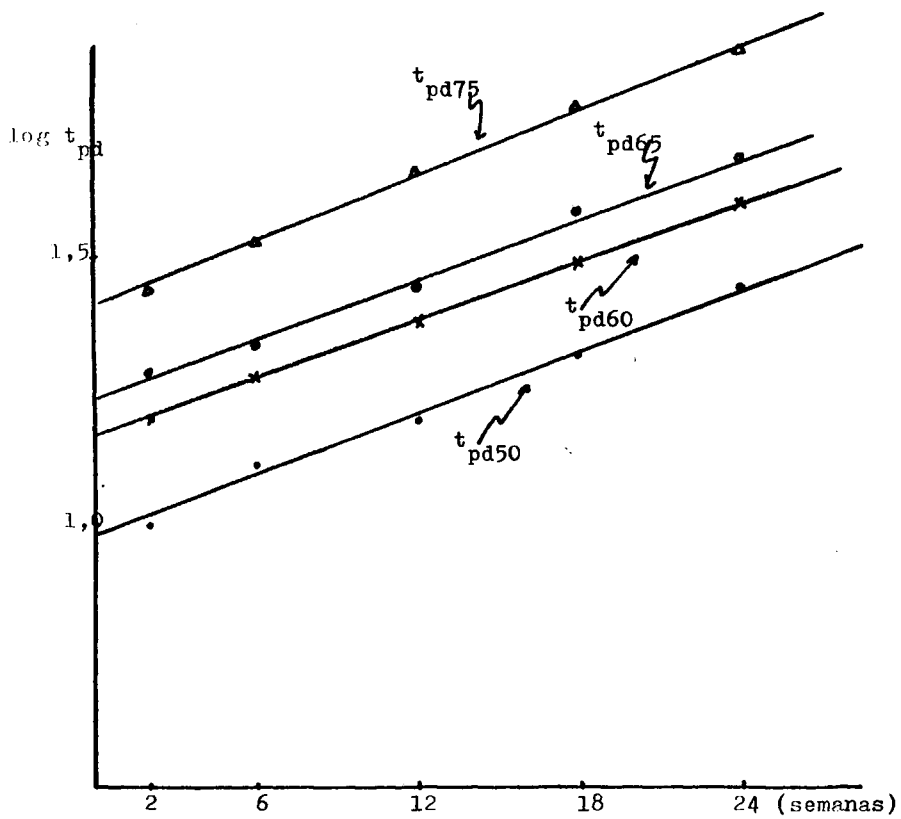


TABLA 29

T=60°C

$$t_{pd50} \begin{cases} b=0,9934 \\ \alpha=0,0396 \\ r=0,9917 \end{cases}$$

$$t_{pd60} \begin{cases} b=1,1643 \\ \alpha=0,0395 \\ r=0,9917 \end{cases}$$

$$t_{pd65} \begin{cases} b=1,2632 \\ \alpha=0,0383 \\ r=0,9930 \end{cases}$$

$$t_{pd75} \begin{cases} b=1,4643 \\ \alpha=0,0356 \\ r=0,9923 \end{cases}$$

$$\bar{\alpha}_{60}=0,0382$$

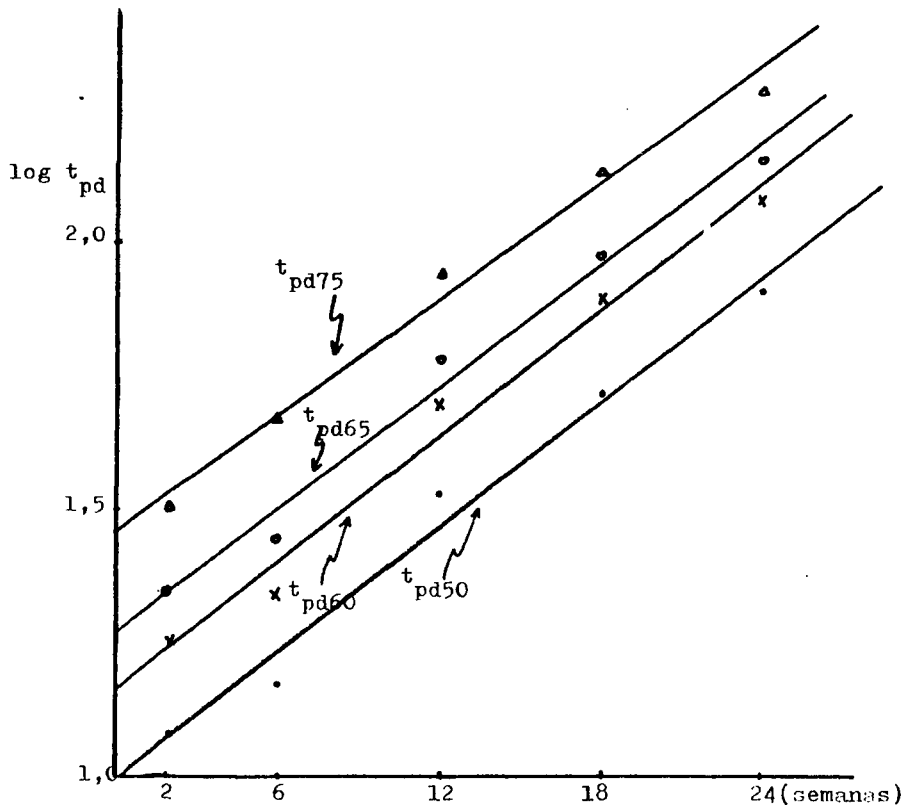


TABLA 30

T=70°C

$\underline{t_{pd50}} \left\{ \begin{array}{l} b=0,8108 \\ \alpha=0,1301 \\ r=0,9824 \end{array} \right.$	$\underline{t_{pd60}} \left\{ \begin{array}{l} b=1,0220 \\ \alpha=0,1188 \\ r=0,9994 \end{array} \right.$
$\underline{t_{pd65}} \left\{ \begin{array}{l} b=1,0860 \\ \alpha=0,1223 \\ r=0,9982 \end{array} \right.$	$\underline{t_{pd75}} \left\{ \begin{array}{l} b=1,2893 \\ \alpha=0,1191 \\ r=0,9989 \end{array} \right.$

$\bar{z}_{70}=0,122$

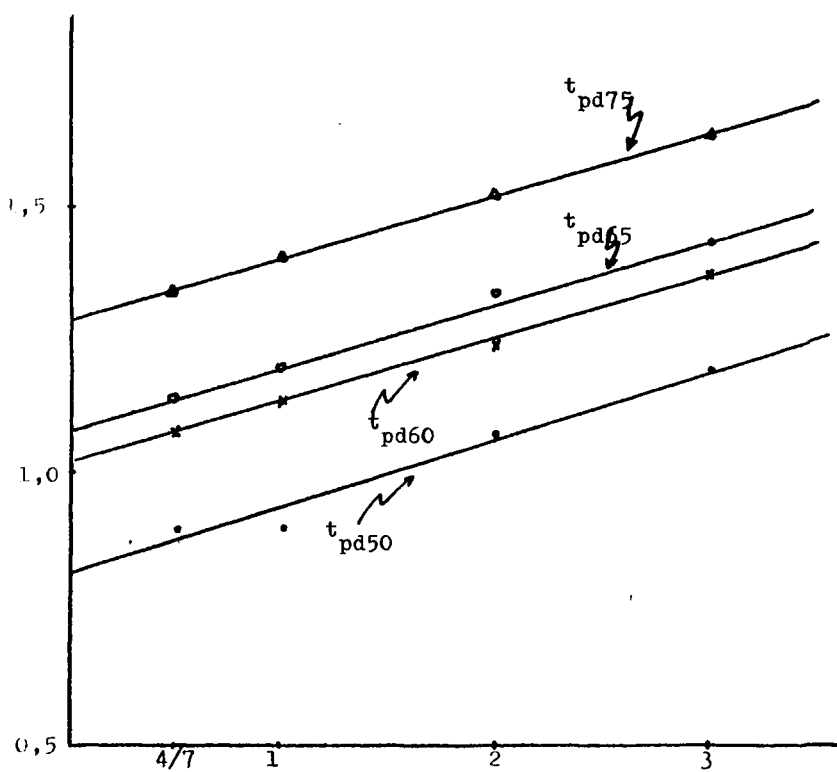


TABLA 31

<u>t_{pd}</u>	<u>Ordenada al origen(b)</u>				
	<u>40°C</u>	<u>50°C</u>	<u>60°C</u>	<u>70°C</u>	
50	0,8886	0,9743	0,9934	0,8108	$\bar{x}_{50}=0,9167$
60	1,1086	1,1679	1,1643	1,0220	$\bar{x}_{60}=1,1157$
65	1,1783	1,2345	1,2632	1,0860	$\bar{x}_{65}=1,1905$
75	1,3454	1,4109	1,4643	1,2839	$\bar{x}_{75}=1,3774$

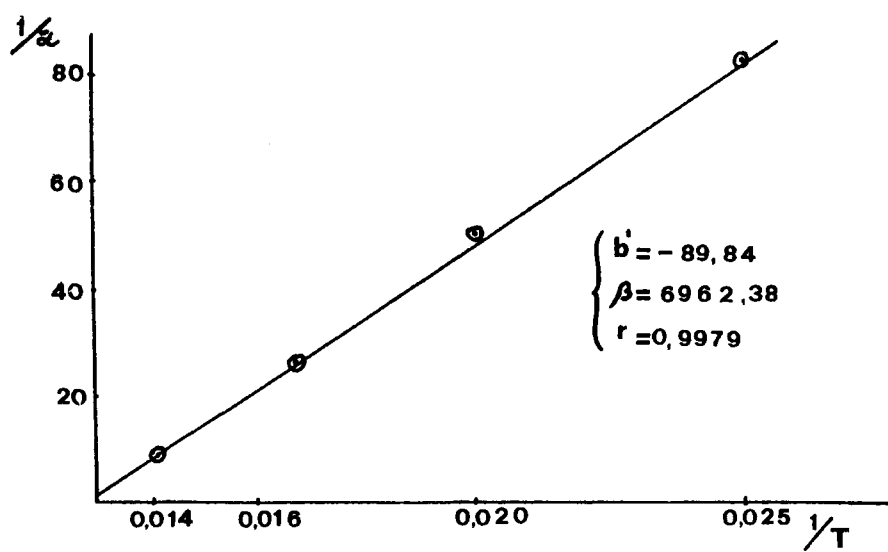
5/ Representación gráfica del doble recíproco $1/\bar{\alpha}$ frente a $1/T_c$ siendo $\bar{\alpha}$ las pendientes medias obtenidas en el apartado 4/ y T_c temperatura centigrada. Tabla 32

Determinación de la ecuación correspondiente a la recta obtenida. El desarrollo de dicha ecuación nos conduce a otra ecuación en la cual nos queda relacionado tiempo parcial de disolución con tiempo de almacenamiento de las muestras y temperatura de envejecimiento. Calculamos mediante esta ecuación los t_{pd} teóricos y el % de desviación frente a los t_{pd} experimentales.

6/ Las \bar{x} se representan frente a los t_{pd} : t_{50} t_{60} t_{65} t_{75} ; siendo \bar{x} las ordenadas al origen medias obtenidas en el apartado 4/. Esta recta así obtenida nos arroja una ecuación que nos relaciona tiempos parciales de disolución con ordenadas medias. Determinamos t_{pd} teóricos y % de desviación frente a experimentales. Tablas 32, 34, 35, y 36 para 40°C, 50°C, 60°C y 70°C respectivamente.

TABLA 32

$\frac{1}{T}$	$\frac{1}{\alpha}$
0,025	82,64
0,020	52,35
0,0166	26,17
0,0142	8,19



$$1/\alpha = 6962,38 \text{ 1/T} - 89,84$$

$$\log t_{pd} = \alpha t + b$$

$$\alpha = \frac{\log t_{pd} - b}{t}$$

$$\frac{t}{\log t_{pd} - b} = \frac{6962,38}{T} - 89,84$$

$$(\log t_{pd} - b)(6962,38 - 89,84 T) = t T$$

$$\log t_{pd} = \frac{t T}{6962,38 - 89,84 T} + b$$

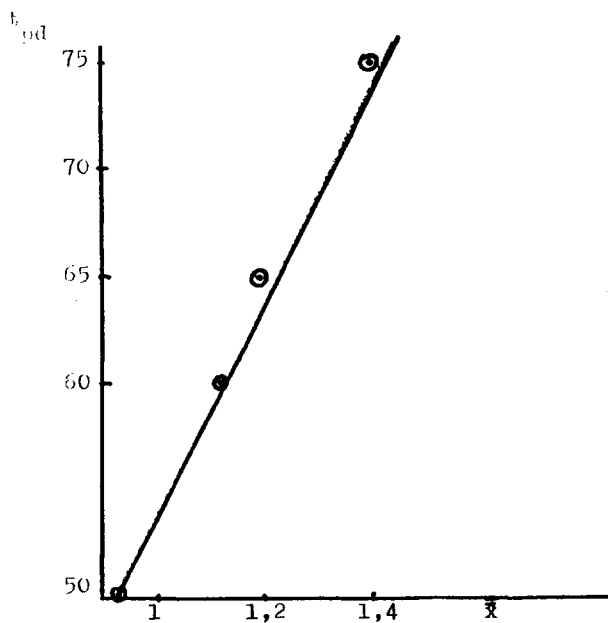


TABLA N° 33
T 40° C

TIEMPO (HORAS)	TIEMPOS PARCIALES DE DISOLUCION (MINUTOS)																														
	T 50				T 60				T 65				T 75																		
	Exp.	Teor. %	Δ	Teor. %	Δ	Exp.	Teor. %	Δ	Teor. %	Δ	Exp.	Teor. %	Δ	Teor. %	Δ	Exp.	Teor. %	Δ	Teor. %	Δ											
2	8	0			8	0			13	13	0			13	0			16	16	0			24	23	4'16"	25	-4'16"				
6	10	9	10		9	10			16	15	6'25"	15	6'25"	19	18	5'26"	18	5'26"	29	26	7'14"	28						28	0		
12	10	10	0		11	-10			17	17	0			18	-5'8"			20	20	0			21	-5				31	6'06"	33	0
18	10	12	-20		13	-30			18	21	-16'6"	21	-16'6"	23	24	-4'34"	25	-8'69"	30	26	10			39					39	2'5"	
24	10	15	6'25"		16	0			24	24	0			25	-4'16"			32	29	9'37"	30	6'25"	34	42	25'9"	46	14'8"				

235

TABLA N°34

T 50° C

256

TIEMPO SEMANAS)	TIEMPOS PARCIALES DE DISOLUCION (MINUTOS)																			
	T 50				T 60				T 65				T 75							
	Exp.	Teor. %	% Δ	Teor. %	% Δ	Exp.	Teor. %	% Δ	Teor. %	% Δ	Exp.	Teor. %	% Δ	Teor. %	% Δ	Exp.	Teor. %	% Δ	Teor. %	% Δ
2	10	10	0	9	10	16	16	0	14	12'5	19	18	5'26	17	10'5	28	28	0	26	7'14
6	13	12	7'69	11	15'3	19	19	0	17	10'5	22	22	0	20	9'09	34	34	0	31	8'82
12	16	16	0	14	12'5	24	25	-4'16	23	4'16	28	30	-7'14	27	3'57	46	45	2'17	42	8'69
18	21	21	0	19	9'52	31	34	-9'87	30	3'22	38	39	-2'63	36	5'26	60	60	0	55	8'33
24	28	28	0	25	10'7	40	45	-12'5	40	0	48	52	-8'33	47	2'08	78	78	0	73	6'41

TABLA N° 35
T 60° C
 =====

TIEMPO (SEMANAS)	TIEMPOS PARCIALES DE DISOLUCION (MINUTOS)																			
	T 50				T 60				T 65				T 75							
	Exp.	Teor. %	Δ	Teor. %	Δ	Exp.	Teor. %	Δ	Teor. %	Δ	Exp.	Teor. %	Δ	Teor. %	Δ	Exp.	Teor. %	Δ	Teor. %	Δ
2	12	0		10	16'6	18	17	5'53	15	16'6	22	21	4'54	18	18'18	32	34	-6'25	28	12'5
6	15	16	-6'66	14	6'66	22	24	-9'09	22	0	28	31	-10'7	26	7'14	47	49	-4'25	40	14'8
12	28	17'6		24	29'4	50	45	10	37	26	60	53	11'6	44	26'6	86	83	5'68	68	22'7
18	48	9'13		40	24'5	78	71	8'97	63	19'23	94	89	5'3	75	20'2	136	141	-3'6	116	14'7
24	81	1'21		68	17'07	122	120	1'63	107	12'29	142	151	-6'33	128	9'85	190	210	-10'5	196	3'15

15

TABLA N° 36
T 70° C

258

TIEMPO (SEMANAS)	TIEMPOS PARCIALES DE DISOLUCION (MINUTOS)				TIEMPOS PARCIALES DE DISOLUCION (MINUTOS)				TIEMPOS PARCIALES DE DISOLUCION (MINUTOS)				TIEMPOS PARCIALES DE DISOLUCION (MINUTOS)							
	T 50				T 60				T 65				T 75							
	Exp.	Teor. %	Δ	Teor. %	Δ	Exp.	Teor. %	Δ	Teor. %	Δ	Exp.	Teor. %	Δ	Teor. %	Δ	Exp.	Teor. %	Δ	Teor. %	Δ
4/7	8	8	0	9	-12'5	12	12	0	15	-25	14	14	0	18	-28'5	22	22	0	18	18'1
1	8	8	0	10	-25	14	13	7'14	16	14'2	16	15	6'2	19	-18'75	26	25	3'8	30	-15'5
2	12	10	16'6	13	-8'3	18	17	5'5	21	-16'6	22	20	9'09	25	-13'6	34	32	5'8	38	-11'7
3	16	13	18'7	17	-6'25	24	22	8'3	27	-12'5	28	25	10'7	32	-14'2	44	40	9'09	49	-11'5

FORMULACION II

PREDNISONA.....	20 mg
Avicel PH 101.....	70 mg
Talco.....	4 mg
E. Magnésico.....	6 mg

TABLA Nº 37

VELOCIDAD DE DISOLUCION DE LOS COMPRIMIDOS A T AMBIENTE Y

h cero

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>log - + Δ</u>
5'	0,052	1,4	9,5	0,9777
10'	0,095	2,5	8,4	0,9242
15'	0,123	3,3	7,6	0,8813
20'	0,150	4,0	6,9	0,8401
25'	0,175	4,7	6,2	0,7944
30'	0,205	5,5	5,4	0,7363
40'	0,230	6,2	4,7	0,6785
50'	0,255	6,8	4,2	0,6232
60'	0,280	7,5	3,5	0,5465
75'	0,305	8,2	2,8	0,4548
90'	0,330	8,8	2,3	0,3598
105'	0,355	9,5	1,6	0,2095
120'	0,373	10,0	1,1	0,0606
150'	0,391	10,5	0,7	-0,1611
180'	0,410	10,9		

ecuación de la recta semilogaritmica:

$$b = 0,9977 \quad a = -0,0076 \quad r = 0,9980$$

TABLA Nº 38

COMPRESOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 40°C , DURANTE

2 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log \frac{Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)}{Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)}$</u>
5'	0,052	1,4	9,5	0,9777
10'	0,093	2,5	8,4	0,9242
15'	0,119	3,2	7,7	0,8870
20'	0,149	4,0	6,9	0,8401
25'	0,164	4,4	6,5	0,8149
30'	0,190	5,1	5,8	0,7671
40'	0,223	6,0	4,9	0,6963
50'	0,246	6,6	4,4	0,6434
60'	0,268	7,2	3,8	0,5820
75'	0,298	8,0	3,0	0,4843
90'	0,328	8,8	2,4	0,3617
105'	0,354	9,5	1,6	0,2121
120'	0,373	10,0	1,1	0,0644
150'	0,391	10,5	0,7	-0,1549
180'	0,406	10,9		

Ecuaación de la recta semilogaritmica:

$$b = 1,0112$$

$$a = -0,0076$$

$$r = -0,9977$$

TABLA N° 39

COMPRESIDOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 40°C, DURANTE6 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q_{\text{exp}}(Q+\Delta Q)$</u>	<u>Lo</u>	<u>+Δ</u>
5'	0,041	1,1	9,8	0,9912	
10'	0,082	2,2	8,7	0,9395	
15'	0,112	3,0	7,9	0,8981	
20'	0,134	3,6	7,3	0,8645	
25'	0,156	4,2	6,7	0,8280	
30'	0,179	4,8	6,1	0,7881	
40'	0,205	5,5	5,4	0,7379	
50'	0,231	6,2	4,8	0,6803	
60'	0,257	6,9	4,1	0,6148	
75'	0,287	7,7	3,3	0,5263	
90'	0,313	8,4	2,7	0,4297	
105'	0,335	9,0	2,1	0,3263	
120'	0,358	9,6	1,5	0,1931	
150'	0,387	10,4	0,8	-0,0915	
180'	0,406	10,9			

Ecuaación de la recta semilogaritmica:

b=1,0174

a= -0,0069

r= -0,9961

TABLA N°40

COMPRIMIDOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 40°C, DURANTE12 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q_0 - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log Q_0 - (Q + \Delta Q)$</u>
5'	0	0	10,9	1,0374
10'	0	0	10,9	1,0374
15'	0,052	1,4	9,5	0,9781
20'	0,093	2,5	8,4	0,9258
25'	0,123	3,3	7,6	0,8831
30'	0,149	4,0	6,9	0,8426
40'	0,175	4,7	6,3	0,7979
50'	0,205	5,5	5,5	0,7411
60'	0,231	6,2	4,8	0,6848
75'	0,253	6,8	4,2	0,6294
90'	0,279	7,5	3,6	0,5563
105'	0,302	8,1	3,0	0,4814
120'	0,328	8,8	2,3	0,3747
150'	0,354	9,5	1,7	0,2355
180'	0,373	10,0	1,2	0,0969
210'	0,391	10,5	1,0	0,0000
240'	0,406	10,9		

Ecuación de la recta semilogaritmica , correspondiente a los datos de la tabla anteriormente expuesta

$$b=1,0258$$

$$a=-0,0051$$

$$r=-0,9956$$

TABLA N^o 41

COMPRESOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 40°C, DURANTE

18 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log(Q_{\infty} - (Q + \Delta Q))$</u>
5'	0	0	10,9	1,0374
10'	0	0	10,9	1,0374
15'	0	0	10,9	1,0374
20'	0,044	1,2	9,7	0,9872
25'	0,078	2,1	8,8	0,9459
30'	0,104	2,8	8,1	0,9111
40'	0,134	3,6	7,3	0,8674
50'	0,167	4,5	6,5	0,8135
60'	0,194	5,2	5,8	0,7656
75'	0,220	5,9	5,1	0,7126
90'	0,250	6,7	4,4	0,6434
105'	0,272	7,3	3,8	0,5843
120'	0,298	8,0	3,2	0,5024
150'	0,324	8,7	2,5	0,4031
180'	0,350	9,4	1,8	0,2718
210'	0,369	9,9	1,4	0,1492
240'	0,387	10,4	0,9	-0,022
270'	0,406	10,9		

Ecuación de la recta semilogaritmica:

$$b=1,059$$

$$a=-0,0044$$

$$r=-0,9981$$

TABLA N°42

COMPRIMIDOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 40°C, DURANTE24 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q_0 - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log Q_0 - (Q + \Delta Q)$</u>
5'	0	0	10,9	1,0374
10'	0	0	10,9	1,0374
15'	0	0	10,9	1,0374
20'	0,033	0,9	10,0	1,0004
25'	0,059	1,6	9,3	0,9694
30'	0,082	2,2	8,7	0,9415
40'	0,112	3,0	7,9	0,9009
50'	0,138	3,7	7,3	0,8627
60'	0,164	4,4	6,6	0,8202
75'	0,190	5,1	5,9	0,7745
90'	0,212	5,7	5,4	0,7307
105'	0,235	6,3	4,8	0,6821
120'	0,253	6,8	4,3	0,6374
150'	0,283	7,6	3,6	0,5550
180'	0,309	8,3	2,9	0,4683
210'	0,335	9,0	2,3	0,3598
240'	0,361	9,7	1,6	0,2174
270'	0,388	10,4	1,0	0,0043
300'	0,406	10,9		

Ecuación de la recta semilogarítmica:

$$b=1,0623$$

$$a=-0,0035$$

$$r=-0,9942$$

FIGURA XVIII

FORMULACION 10

T₂ 40°C

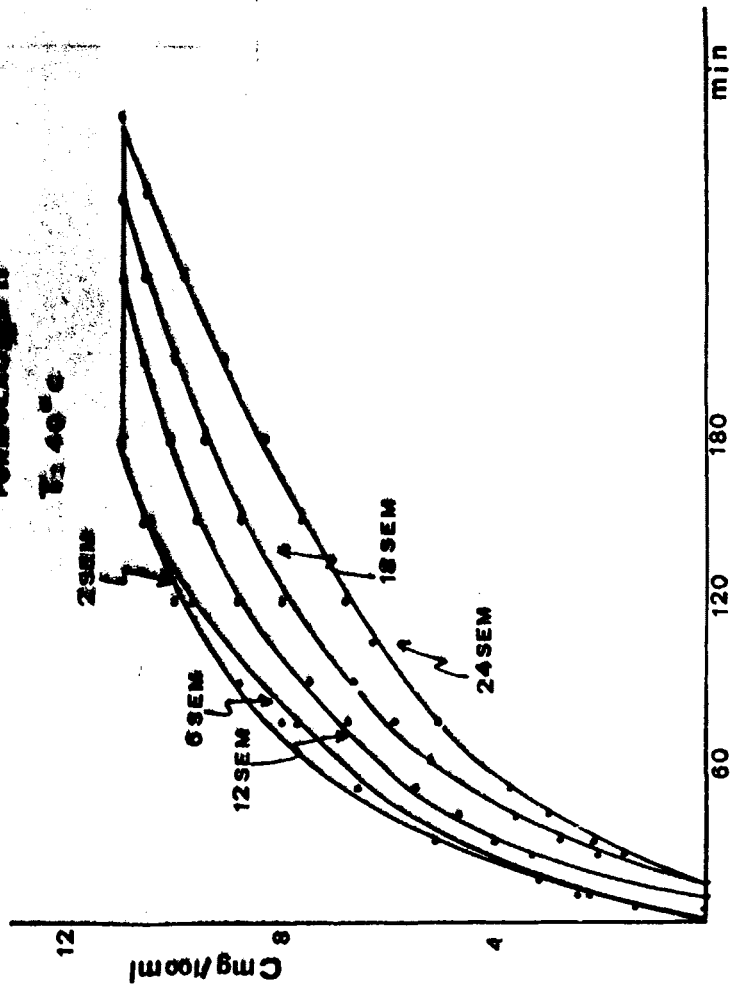


FIGURA XIX

FORMULACION II

T = 40°C

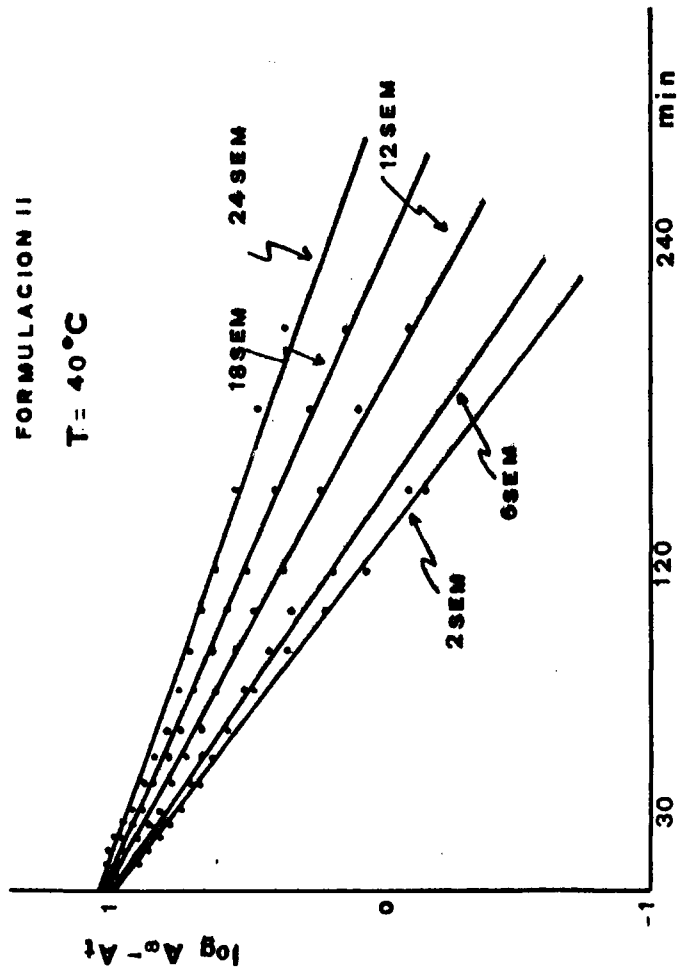


TABLA N°43

COMPRIMIDOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 50°C, DURANTE2 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q_0 - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log Q_0 - (Q + \Delta Q)$</u>
5'	0,048	1,3	9,6	0,9822
10'	0,085	2,3	8,6	0,9345
15'	0,112	3,0	7,9	0,8981
20'	0,138	3,7	7,2	0,8585
25'	0,160	4,3	6,6	0,8215
30'	0,179	4,8	6,1	0,7881
40'	0,212	5,7	5,2	0,7218
50'	0,242	6,5	4,5	0,6532
60'	0,264	7,1	3,9	0,5932
75'	0,298	8,0	3,0	0,4857
90'	0,320	8,6	2,5	0,3962
105'	0,350	9,4	1,7	0,2405
120'	0,365	9,8	1,3	0,1335
150'	0,387	10,4	0,8	-0,0969
180'	0,406	10,9		

Ecuación de la recta semilogaritmica:

b= 1,0136

r=-0,9989

a= -0,0072

TABLA N°44

DETERMINADOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 30°C, DURANTE
SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q_m(Q+\Delta Q)$</u>	<u>$\log Q_m-(Q+\Delta Q)$</u>
5'	0,041	1,1	9,8	0,9912
10'	0,074	2,0	8,9	0,9494
15'	0,096	2,6	8,3	0,9196
20'	0,123	3,3	7,6	0,8819
25'	0,145	3,9	7,0	0,8469
30'	0,164	4,1	6,5	0,8155
40'	0,194	5,2	5,7	0,7604
50'	0,223	6,0	4,9	0,6981
60'	0,246	6,6	4,4	0,6454
75'	0,276	7,4	3,6	0,5623
90'	0,302	8,1	3,0	0,4756
105'	0,328	8,8	2,3	0,3673
120'	0,339	9,1	2,0	0,3117
150'	0,365	9,8	1,4	0,1430
180'	0,384	10,3	0,9	-0,0315
210'	0,395	10,6	0,6	-0,1870
240'	0,406	10,9		

Ecuación de la recta semilogaritmica:

$$b=0,9974$$

$$a=-0,0057$$

$$r=-0,9994$$

TABLA N°45

MOJOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 50°C, DURANTE
SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q_{0.5} - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log Q_{0.5} - (Q + \Delta Q)$</u>
0	0	0	10,9	1,0374
10	0	0	10,9	1,0374
15	0,041	1,1	9,8	0,9916
20	0,074	2,0	8,9	0,9503
25	0,104	2,8	8,1	0,9106
30	0,126	3,4	7,5	0,8779
35	0,156	4,2	6,7	0,8305
40	0,182	4,9	6,1	0,7853
45	0,208	5,6	5,4	0,7348
50	0,238	6,4	4,6	0,6683
55	0,261	7,0	4,1	0,6117
60	0,279	7,5	3,6	0,5587
65	0,302	8,1	3,0	0,4857
70	0,328	8,8	2,4	0,3802
75	0,350	9,4	1,8	0,2671
80	0,373	10,0	1,3	0,1106
84	0,384	10,3	1,0	0,0086
87	0,406	10,9		

Ecuación de la recta semilogaritmica:

$$b=1,0260$$

$$a=-0,0043$$

$$r=-0,9967$$

TABLA Nº 46

COMPRIMIDOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 50°C, DURANTE18 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q_0 - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log Q_0 - (Q + \Delta Q)$</u>
5'	0	0	10,9	1,0374
10'	0	0	10,9	1,0374
15'	0	0	10,9	1,0374
20'	0,026	0,7	10,2	1,0090
25'	0,055	1,5	9,4	0,9740
30'	0,082	2,2	8,7	0,9415
40'	0,115	3,1	7,8	0,8959
50'	0,141	3,8	7,2	0,8567
60'	0,167	4,5	6,5	0,8142
75'	0,201	5,4	5,6	0,7528
90'	0,227	6,1	5,0	0,6989
105'	0,246	6,6	4,5	0,6551
120'	0,268	7,2	3,9	0,5977
150'	0,294	7,9	3,3	0,5185
180'	0,320	8,6	2,6	0,4232
210'	0,346	9,3	2,0	0,3032
240'	0,369	9,9	1,4	0,1613
270'	0,388	10,4	1,0	0,0000
300'	0,406	10,9		

Ecuación de la recta semilogaritmica:

$$b=1,0621$$

$$a=-0,0037$$

$$r=-0,9972$$

TABLA N°47

COMPRESOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 50°C, DURANTE24 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>
5'	0	0	10,9	1,0374
10'	0	0	10,9	1,0374
15'	0	0	10,9	1,0374
20'	0,018	0,5	10,4	1,0170
25'	0,041	1,1	9,8	0,9921
30'	0,059	1,6	9,3	0,9698
40'	0,085	2,3	8,6	0,9370
50'	0,104	2,8	8,1	0,9122
60'	0,134	3,6	7,4	0,8692
75'	0,164	4,4	6,6	0,8215
90'	0,186	5,0	6,0	0,7824
105'	0,205	5,5	5,6	0,7474
120'	0,223	6,0	5,1	0,7092
150'	0,250	6,7	4,4	0,6503
180'	0,279	7,5	3,7	0,5705
210'	0,298	8,0	3,2	0,5132
240'	0,320	8,6	2,7	0,4329
270'	0,346	9,3	2,0	0,3159
300'	0,369	9,9	1,5	0,1818

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>Q -(Q - Q)</u>	<u>logQ -(Q - Q)</u>
330'	0,388	10,4	1,07	0,0293
360'	0,406	10,9		

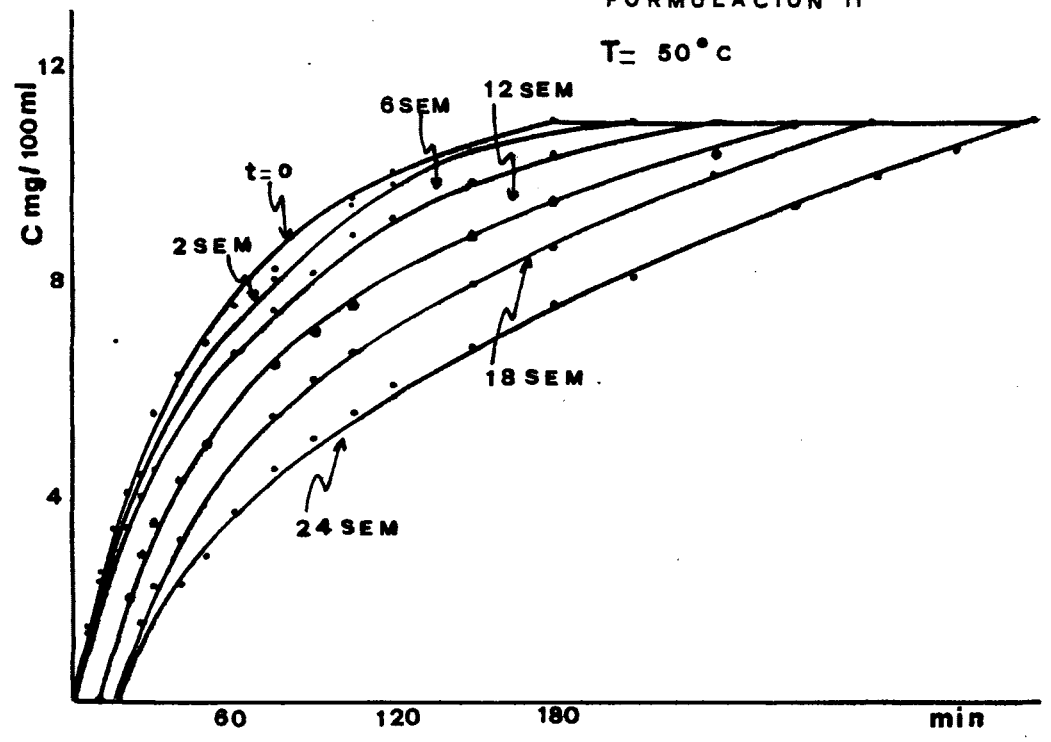
Ecuación de la recta semilogaritmica:

$$b=1,0621$$

$$a=-0,0028$$

$$r=-0,9946$$

FIGURA XX
FORMULACION II
T = 50°C



280

281

FIGURA XXI

FORMULACION II

T = 50°C

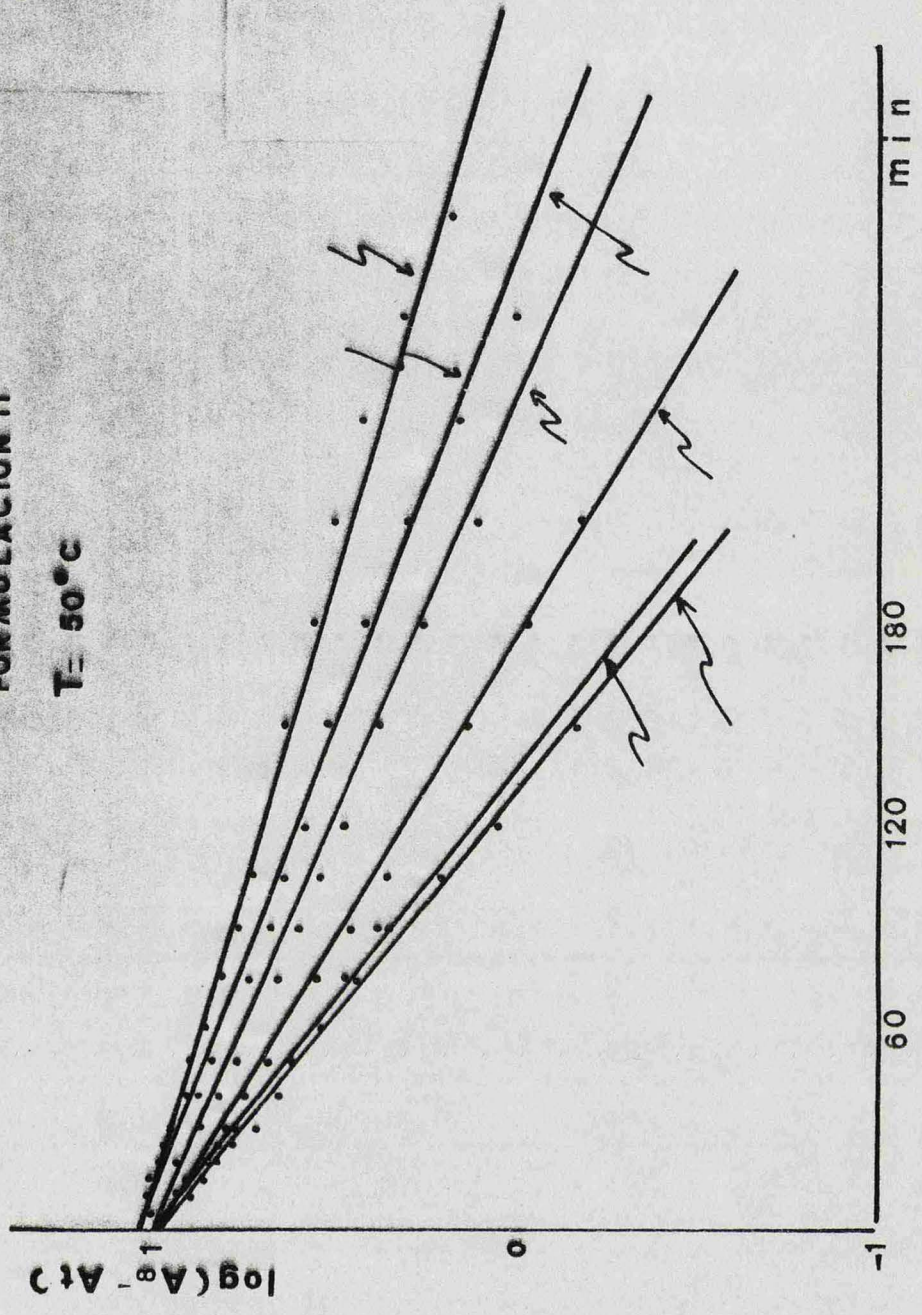


TABLA N°48

COMPRESOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 60°C, DURANTESEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q_0 - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log Q_0 - (Q + \Delta Q)$</u>
5'	0,044	1,2	9,7	0,9867
10'	0,078	2,1	8,8	0,9444
15'	0,112	3,0	7,9	0,8981
20'	0,138	3,7	7,2	0,8585
25'	0,153	4,1	6,8	0,8344
30'	0,167	4,5	6,4	0,8088
40'	0,197	5,3	5,6	0,7528
50'	0,223	6,0	5,0	0,7024
60'	0,250	6,7	4,3	0,6394
75'	0,279	7,5	3,6	0,5563
90'	0,305	8,2	2,9	0,4668
105'	0,328	8,8	2,3	0,3747
120'	0,340	9,3	1,9	0,2787
150'	0,369	9,9	1,3	0,1271
180'	0,384	10,3	0,9	-0,0132
210'	0,406	10,9		

Equación de la recta semilogarítmica:

$b=0,9854$

$a=-0,0057$

$r=-0,9989$

TABLA N°49COMPRIMIDOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 60°C, DURANTE6 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>
5'	0,033	0,9	10,0	1,0000
10'	0,067	1,8	9,10	0,9590
15'	0,089	2,4	8,5	0,9299
20'	0,112	3,0	7,9	0,8987
25'	0,130	3,5	7,4	0,8710
30'	0,149	4,0	6,9	0,8413
40'	0,179	4,8	6,1	0,7895
50'	0,205	5,5	5,5	0,7395
60'	0,227	6,1	4,9	0,6910
75'	0,257	6,9	4,1	0,6180
90'	0,279	7,5	3,5	0,5538
105'	0,302	8,1	3,0	0,4785
120'	0,320	8,6	2,5	0,4048
150'	0,343	9,2	2,0	0,2966
180'	0,361	9,7	1,5	0,1789
210'	0,384	10,3	0,9	-0,0177
240'	0,395	10,6	0,6	-0,1675
270'	0,406	10,9		

Ecuación de la recta semilogarítmica:

$$b=0,9927$$

$$a=-0,0047$$

$$r=-0,9986$$

TABLA N°50COMPRIMIDOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 60°C, DURANTE12 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q_0 - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log Q_0 - (Q + \Delta Q)$</u>
5'	0	0	10,9	1,0374
10'	0	0	10,9	1,0374
15'	0,029	0,8	10,1	1,0077
20'	0,063	1,7	9,2	0,9642
25'	0,085	2,3	8,6	0,9360
30'	0,104	2,8	8,1	0,9106
40'	0,134	3,6	7,3	0,8674
50'	0,160	4,3	6,7	0,8254
60'	0,182	4,9	6,1	0,7860
75'	0,212	5,7	5,3	0,7283
90'	0,235	6,3	4,7	0,6794
105'	0,257	6,9	4,2	0,6242
120'	0,276	7,4	3,7	0,5728
150'	0,305	8,2	3,0	0,4771
180'	0,332	8,9	2,3	0,3692
210'	0,354	9,5	1,8	0,2528
240'	0,373	10,0	1,3	0,1238
270'	0,391	10,5	0,8	-0,0604
300'	0,406	10,9		

Ecuación de la recta semilogaritmica:

$$b=1,0421$$

$$a=-0,0039$$

$$r=-0,9974$$

TABLA N°51COMPRIMIDOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 60°C, DURANTE18 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>
5'	0	0	10,9	1,0374
10'	0	0	10,9	1,0374
15'	0	0	10,9	1,0374
20'	0,022	0,6	10,3	1,0128
25'	0,048	1,3	9,6	0,9831
30'	0,070	1,9	9,0	0,9556
40'	0,097	2,6	8,3	0,9222
50'	0,126	3,4	7,5	0,8796
60'	0,145	3,9	7,1	0,8512
75'	0,171	4,6	6,4	0,8082
90'	0,197	5,3	5,7	0,7611
105'	0,220	5,9	5,2	0,7160
120'	0,242	6,5	4,6	0,6665
150'	0,272	7,3	3,9	0,5899
180'	0,298	8,0	3,2	0,5105
210'	0,320	8,6	2,6	0,4281
240'	0,346	9,3	2,0	0,3096
270'	0,369	9,9	1,5	0,1731
300'	0,388	10,4	1,0	0,0170
330'	0,406	10,9		

Ecuación de la recta semilogaritmica:

$$b=1,0645$$

$$a=-0,0032$$

$$r=-0,9966$$

TABLA N°52

COMPRIMIDOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 60°C, DURANTE24 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>
5'	0	0	10,9	1,0374
10'	0	0	10,9	1,0374
15'	0	0	10,9	1,0374
20'	0	0	10,9	1,0374
25'	0,015	0,4	10,5	1,0211
30'	0,041	1,1	9,8	0,9921
40'	0,059	1,6	9,3	0,9703
50'	0,082	2,2	8,7	0,9425
60'	0,104	2,8	8,2	0,9127
75'	0,126	3,4	7,6	0,8813
90'	0,153	4,1	6,9	0,8413
105'	0,175	4,7	6,3	0,8048
120'	0,194	5,2	5,9	0,7715
150'	0,216	5,8	5,3	0,7283
180'	0,235	6,3	4,8	0,6884
210'	0,261	7,0	4,2	0,6263
240'	0,283	7,6	3,6	0,5658
270'	0,305	8,2	3,1	0,4955
300'	0,332	8,9	2,5	0,3979

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>
330"	0,354	9,5	1,9	0,2900
360"	0,373	10,0	1,5	0,1760
390"	0,388	10,4	1,1	0,0569
420"	0,406	10,9		

Ecuación de la recta semilogaritmica:

$$b=1,0717$$

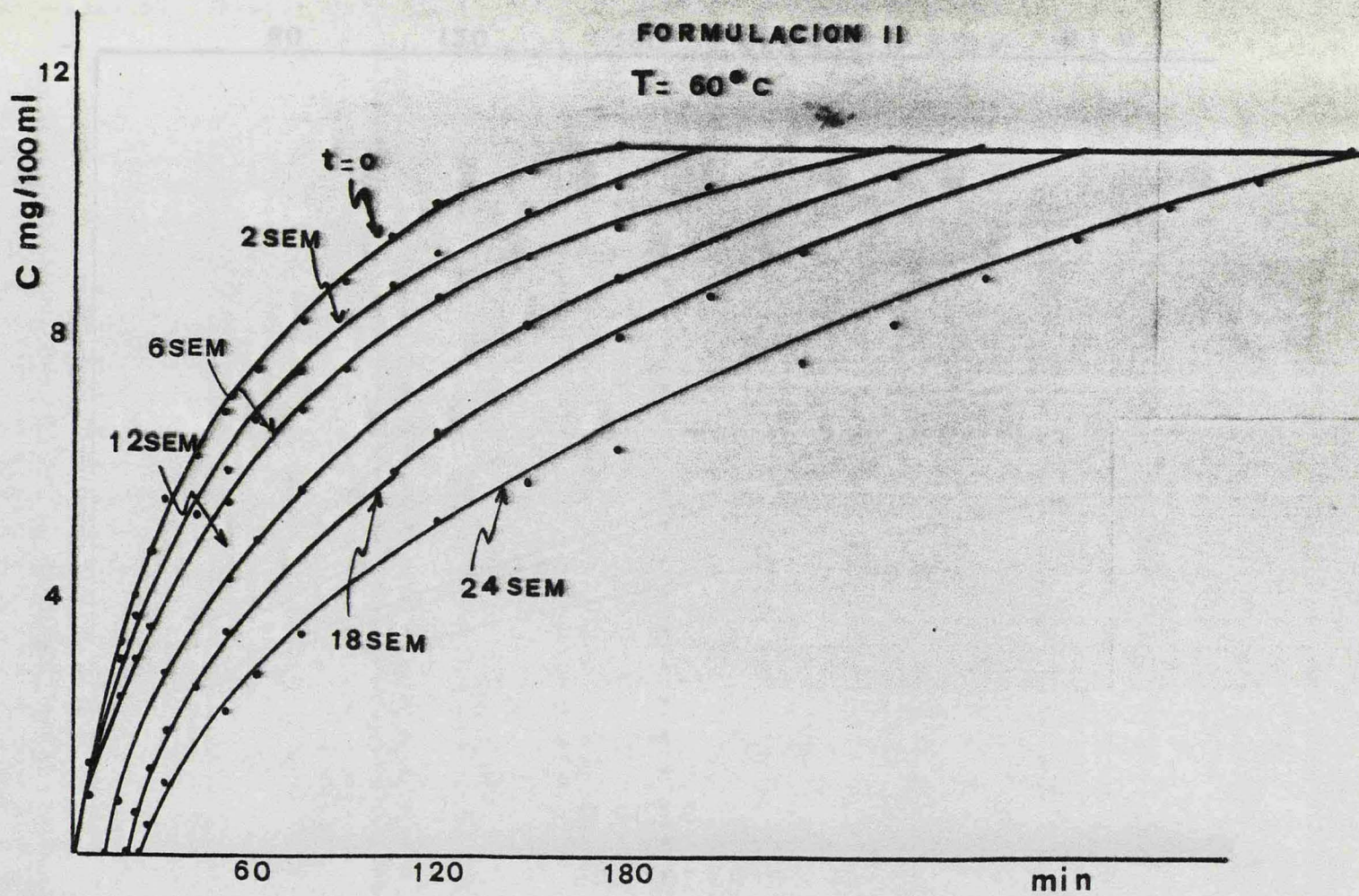
$$a=-0,0023$$

$$r=-0,9928$$

FIGURA XXII

FORMULACION II

T = 60°C



291

FIGURA XXIII
FORMULACION II
T= 60°C

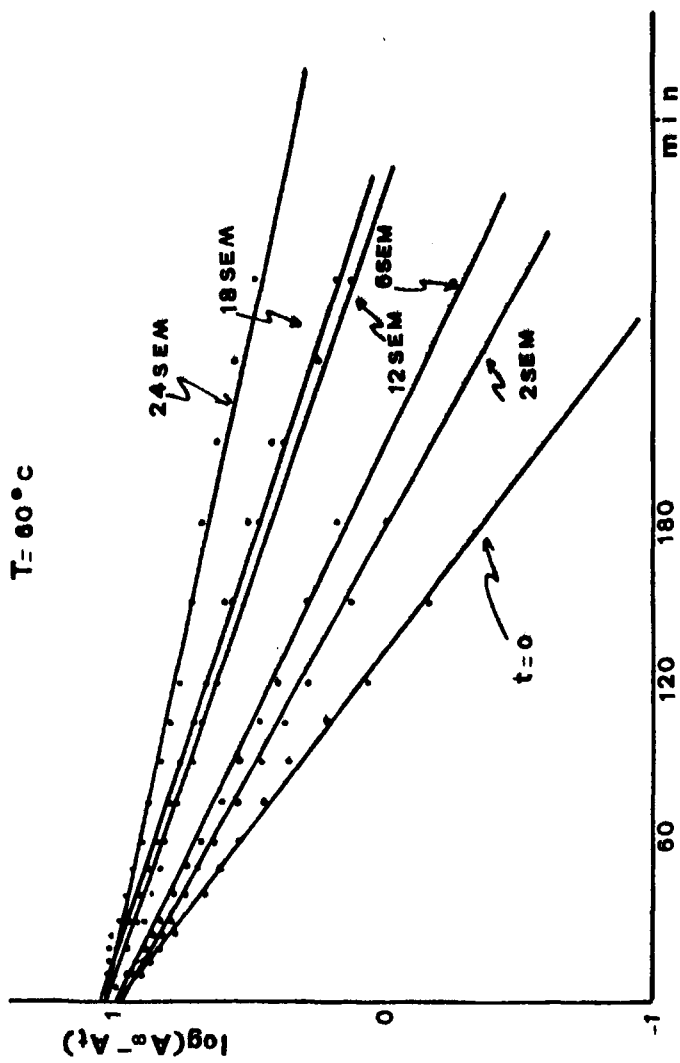


FIGURA XXIV

FORMULACION II

t = 2 SEMANAS

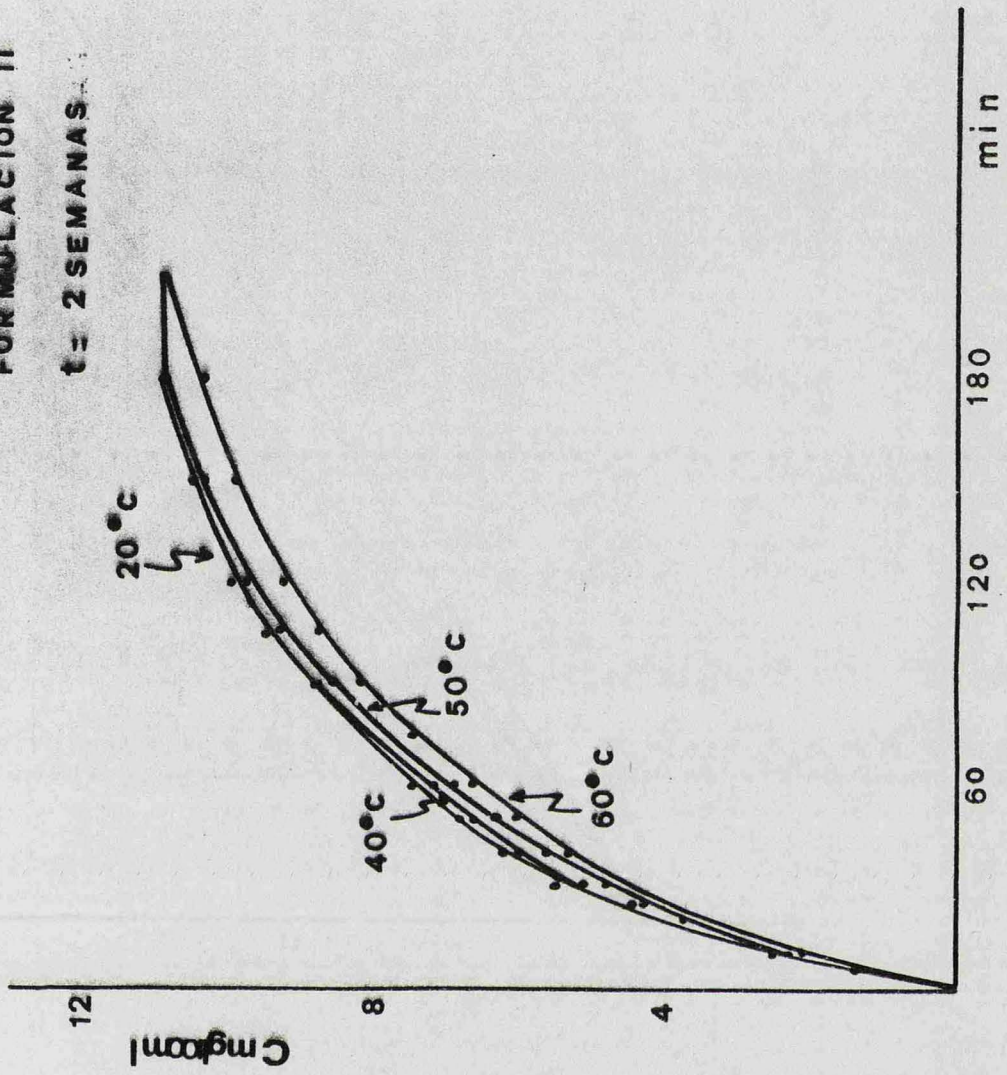


FIGURA XXV

FORMULACION II

t = 2 semanas

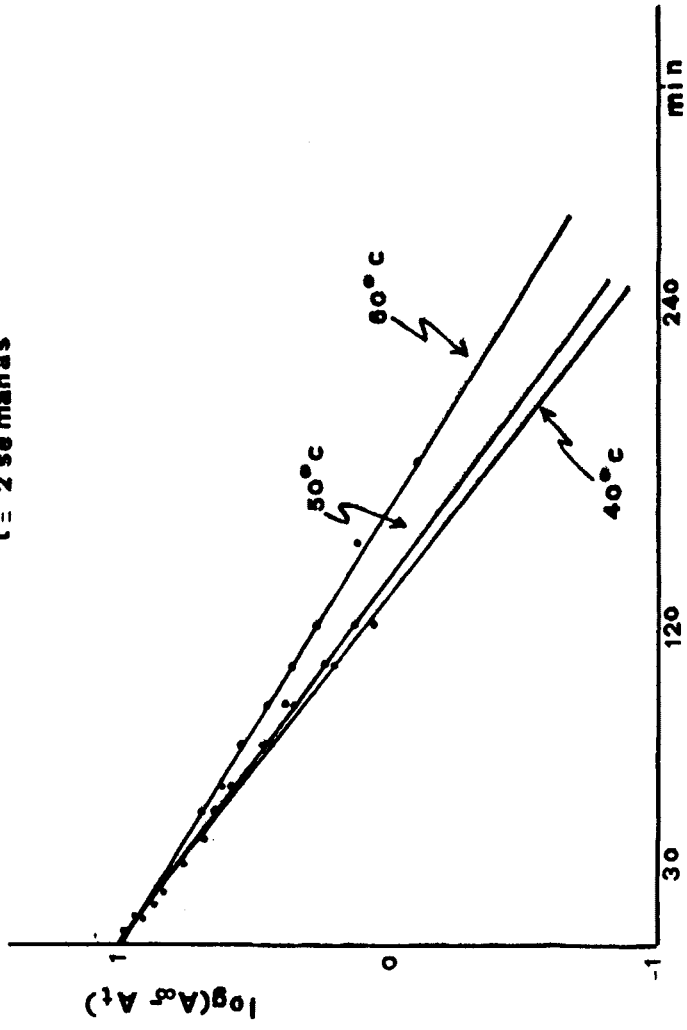


FIGURA XXVI
FORMULACION II
t = 6 SEMANAS

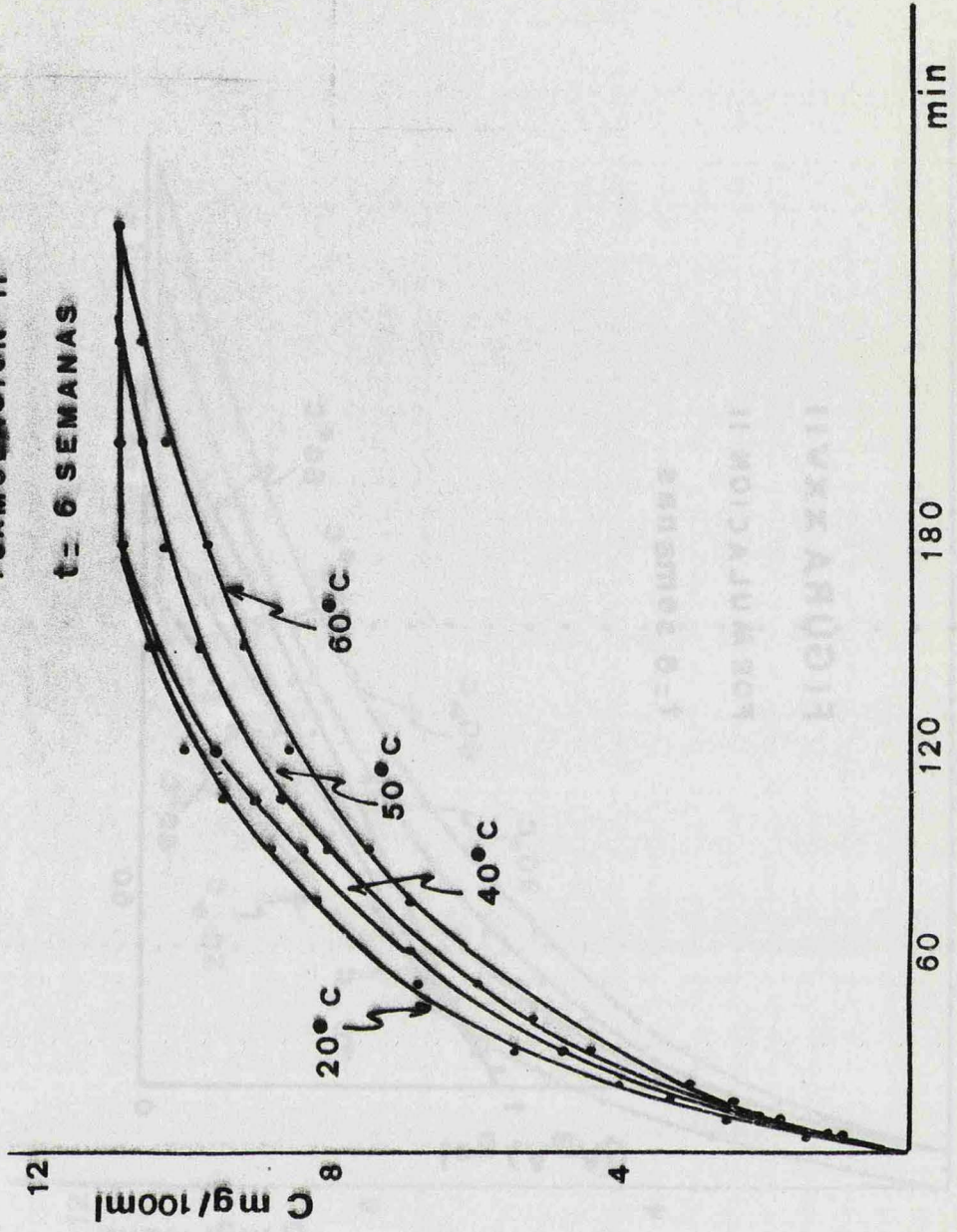


FIGURA XXVII
FORMULACION II
t = 6 semanas

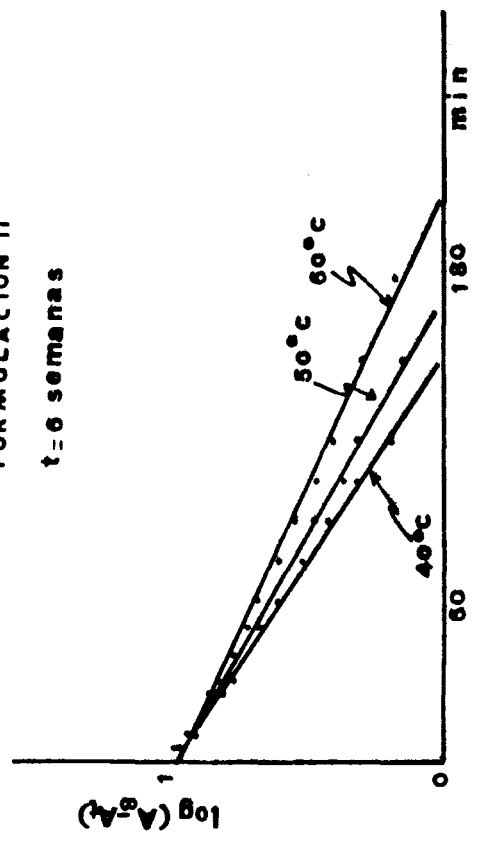
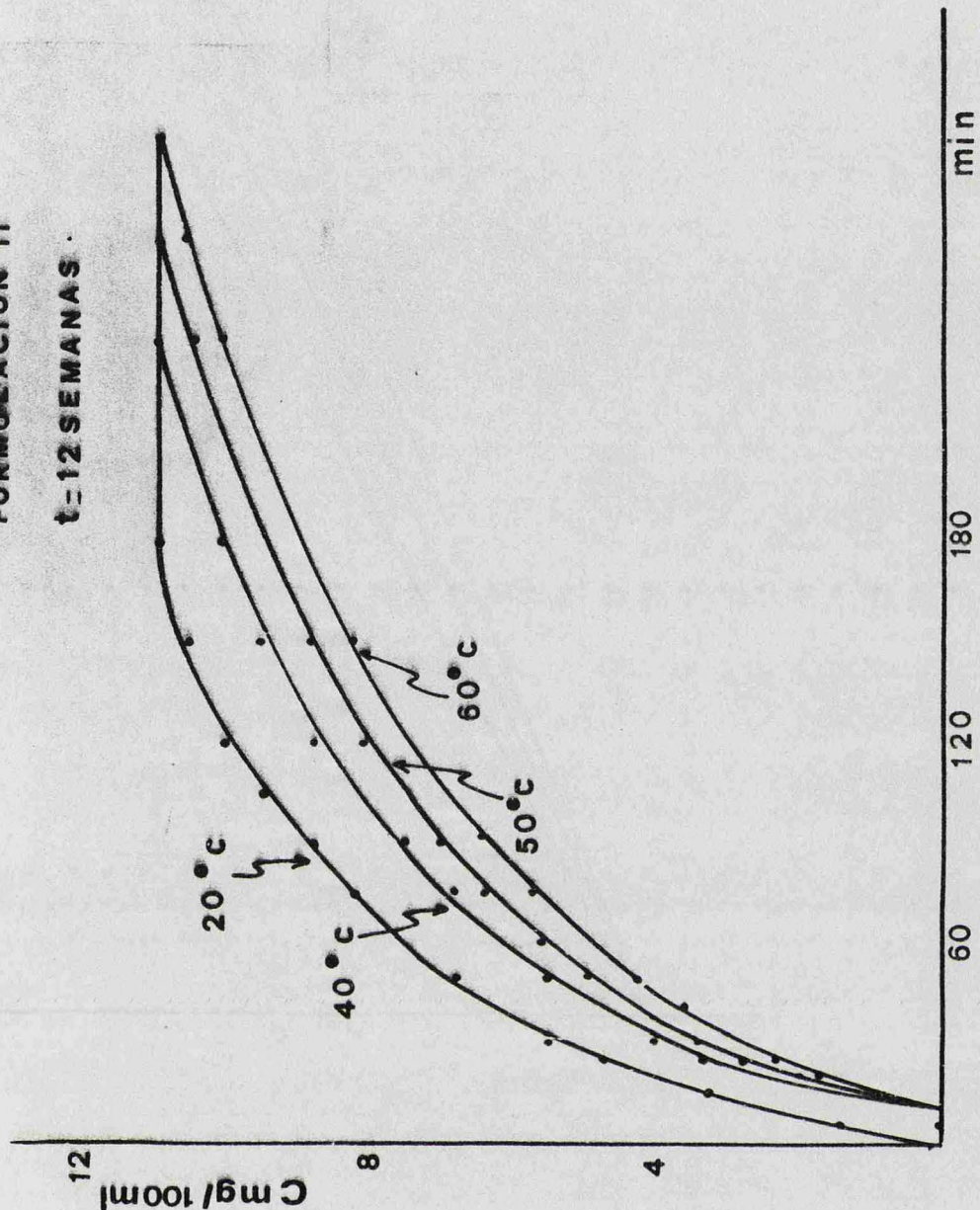


FIGURA XXVIII

FORMULACION II

t = 12 SEMANAS



FIGURAXXIX
FORMULACION II
t = 12semanas

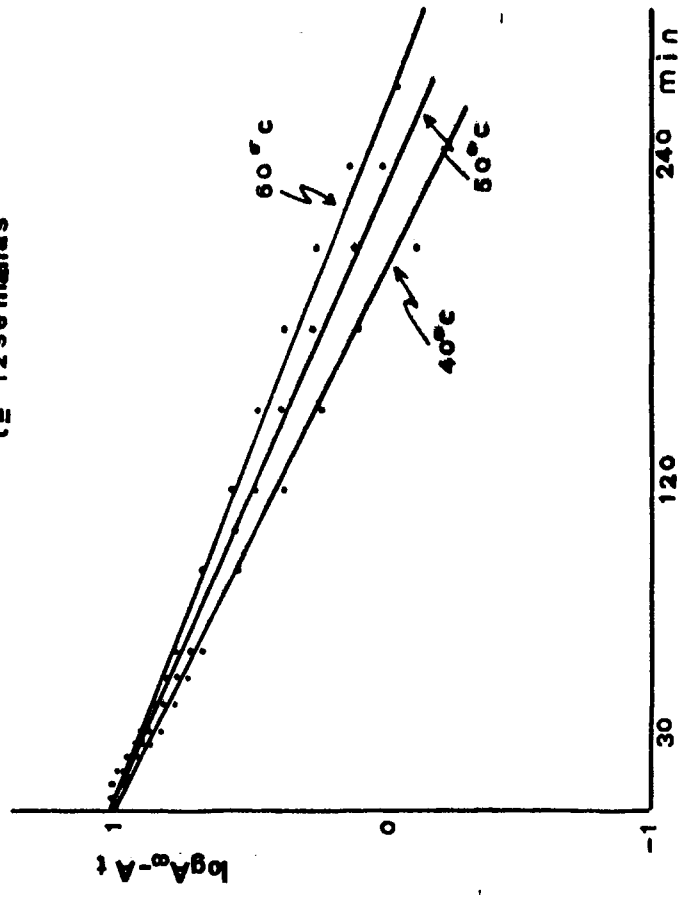
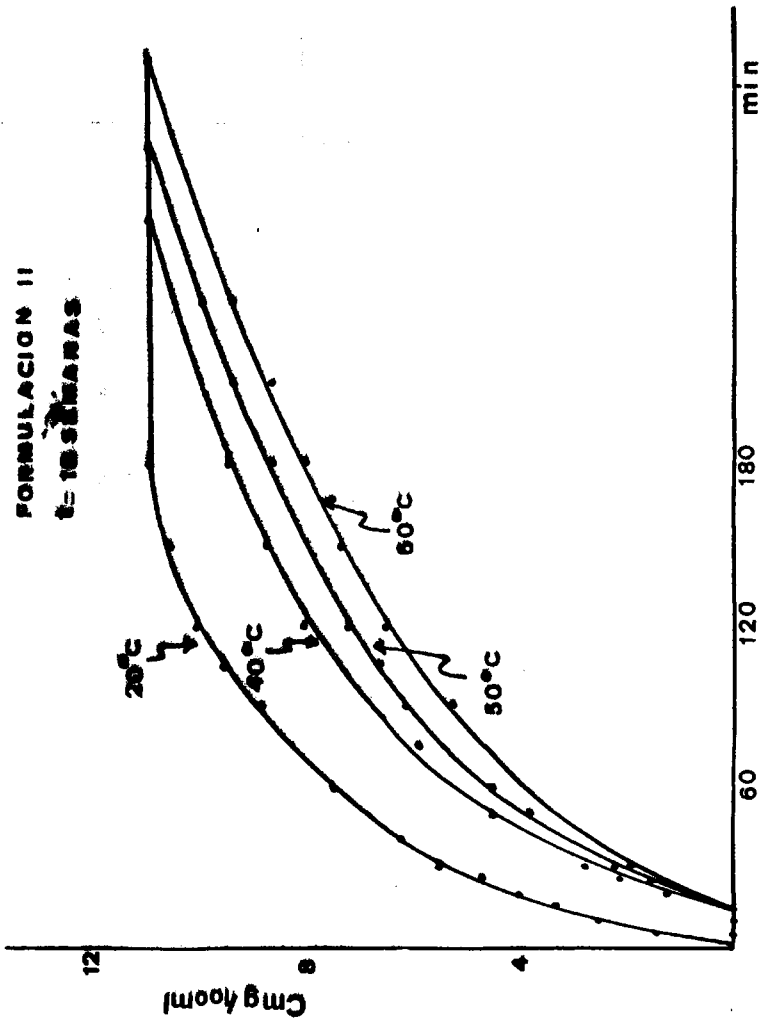
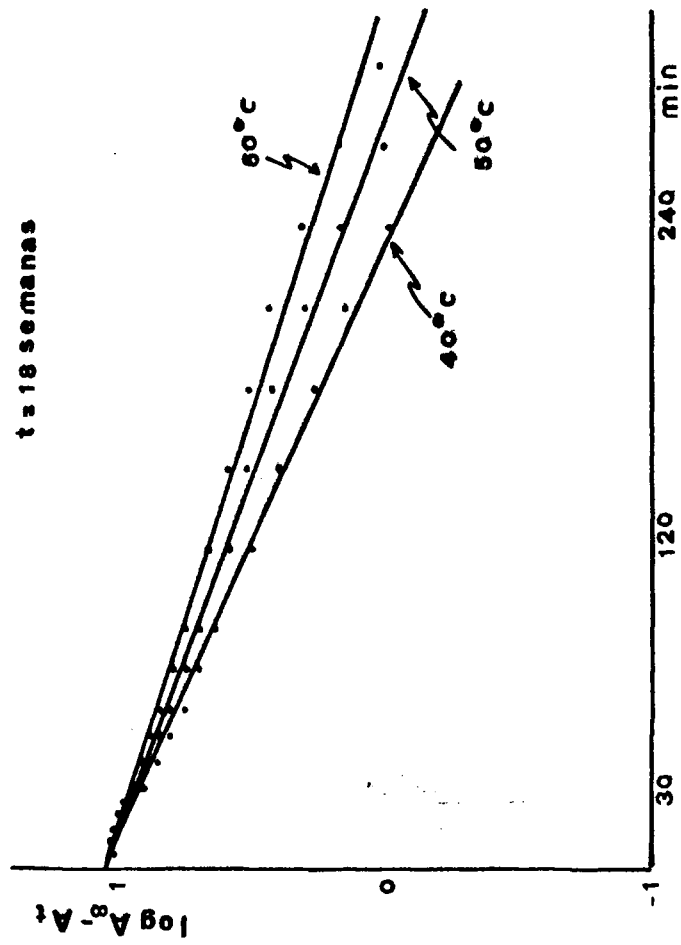


FIGURA XXX
FORMULACION II
t = 10 SEMANAS



FIGURAXXI
FORMULACION II
t = 18 semanas



300

FIGURA XXXII
FORMULACION II
t=24 SEMANAS

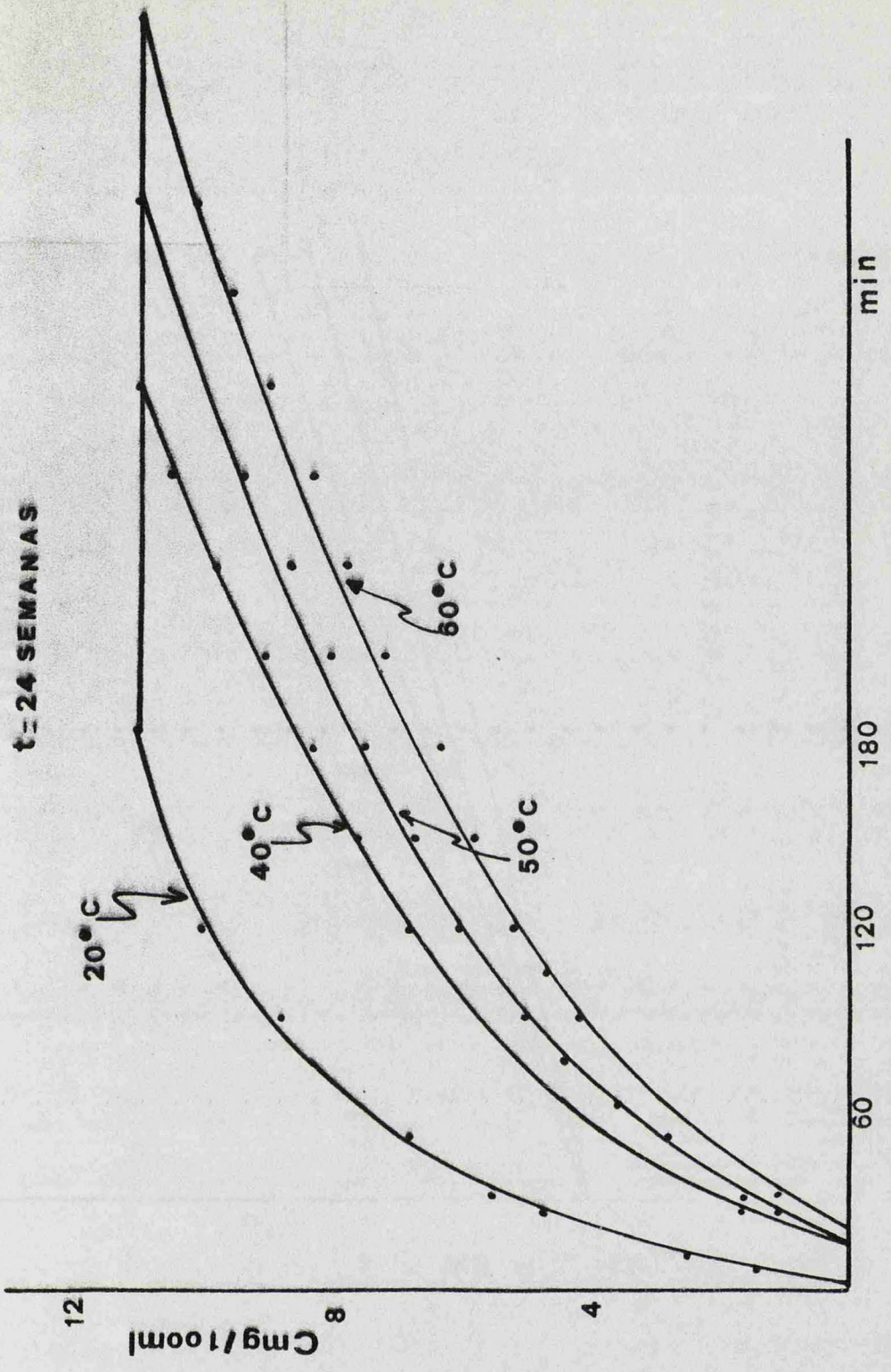
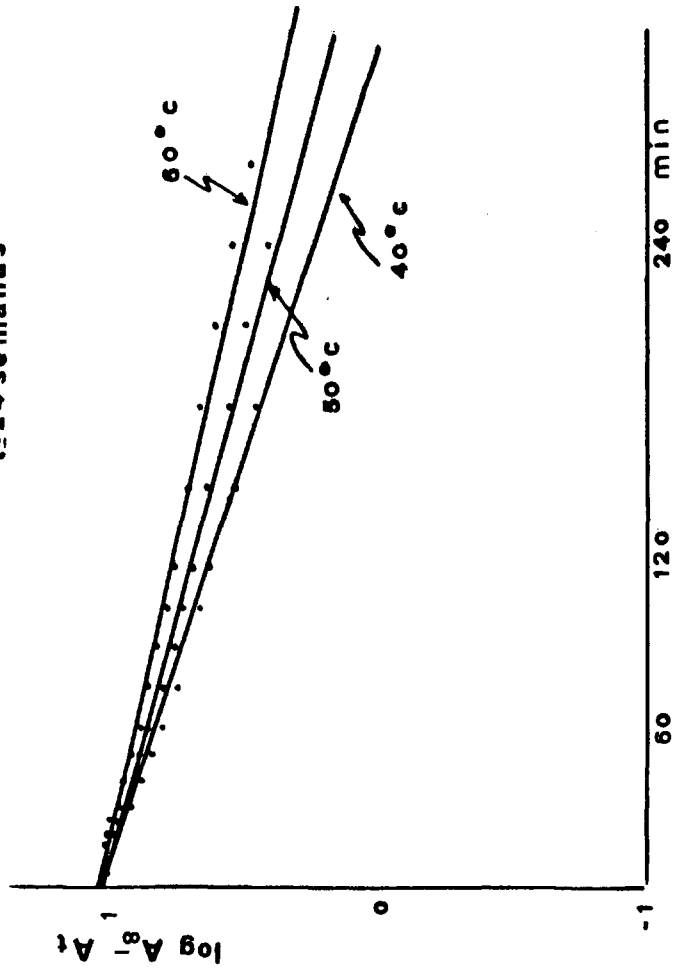


FIGURA XXXIII
FORMULACION II
t=24 semanas



TRATAMIENTO DE DATOS Y SU DISCUSION

FORMULACION II

1/ Curvas acumulativas. Representamos concentración de medicamento expresada en mg/100ml frente a tiempo expresado en minutos realizándose dos tipos de representaciones:

Las representaciones isocrónicas se efectúan a todos los tiempos de almacenamiento de los comprimidos : dos, seis , doce, dieciocho y veinticuatro semanas; encontrándonos en cada caso tres familias de curvas asintóticas que representan las tres temperaturas de envejecimiento ensayadas, es decir 40,50 y 60°C.

La velocidad de disolución de los comprimidos a temperatura ambiente no ha sufrido ninguna variación en el transcurso del tiempo.

En las representaciones isotérmicas , nos encontramos con cinco familias de curvas asintóticas correspondientes a dos, seis, doce, dieciocho y veinticuatro semanas a las tres temperaturas de envejecimiento; se observa que a medida que va aumentando el tiempo de almacenamiento las diferencias en la cinética de disolución son más acusadas.

Cabe destacar , que la velocidad de disolución de los comprimidos cuyo excipiente es Avicel PH 101 es más lenta que la que presentan los comprimidos cuyo excipiente es almidón - lactosa a partes iguales .

2/ Representación semilogarítmica de la cantidad de medicamento que queda por disolver frente al tiempo expresado en minutos. Se calculan las ecuaciones correspondientes a las rectas semiloga-

ritmicas así obtenidas.

En la tabla resumen quedan tabulados los valores de pendientes y de ordenadas al origen; los coeficientes de correlación son en todos los casos altamente satisfactorios.

Los resultados quedan recogidos en las tablas 37-52 y sus representaciones gráficas en las figuras XVIII-XXXIII.

TABLA RESUMEN

Pendientes y ordenadas al origen de las rectas semilogarítmicas
a todas las temperaturas de envejecimiento ensayadas, así como
a todos los tiempos de almacenamiento de los comprimidos

	20°C	40°C	50°C	60°C
2 semanas	b=0,9977 a=-0,0076	b=1,011 a=-0,0076	b=1,013 a=-0,0072	b=0,9854 a=-0,0057
6 semanas	b=0,9977 a=-0,0076	b=1,017 a=-0,0069	b=0,9974 a=-0,0057	b=0,9927 a=-0,0047
12 semanas	b=0,9977 a=-0,0076	b=1,025 a=-0,0052	b=1,026 a=-0,0043	b=1,042 a=-0,0039
18 semanas	b=0,9977 a=-0,0076	b=1,059 a=-0,0044	b=1,062 a=-0,0037	b=1,064 a=-0,0032
24 semanas	b=0,9977 a=-0,0076	b=1,062 a=-0,0035	b=1,062 a=-0,0028	b=1,071 a=-0,0023

Los parámetros de las funciones de regresión a 20°C , durante los tiempos de almacenamiento estudiados , son todos idénticos. No así los correspondientes a 40,50 y 60°C; en estos es más significativa la evolución que experimenta la pendiente que la que experimenta la ordenada al origen. De hecho, es la evolución de las pendientes la que nos indica la variación que experimenta la velocidad de disolución en las distintas condiciones de temperatura y tiempo de almacenamiento. La utilidad de la ordenada al origen, estriba en que el valor de abscisa obtenido para ordenada unidad, nos define los tiempos teóricos de latencia.

Es por ello, que, aunque la ordenada al origen a 12 s.-40°C y 12s.-50°C presenta el mismo valor e igualmente sucede en los casos 18s-40°C , 18s-50°C y 24s-40°C, 24s-50°C , los tiempos de latencia son mayores a 50°C que a 40°C .La explicación se encuentra, al comparar las pendientes que corresponden a los seis casos citados.

Piense, por otra parte, que las variaciones de ordenada al origen en estos últimos casos son más aparentes que reales ya que las diferencias entre si apenas rebasan el 4% . Por el contrario , los valores de pendiente suponen modificaciones que llegan hasta el 100% con relación al valor más bajo (0,0023 24s-60°C frente a 0,0052 12s-40°C). Es decir el último valor supera el doble del primero.

3/ Determinación de tiempos parciales de disolución :

t_{25}

t_{50}

t_{75}

Se calculan los tiempos parciales de disolución a todos los tiempos de almacenamiento : tiempo cero, dos, seis, doce, dieciocho y veinticuatro semanas y a todas las temperaturas de envejecimiento en sayadas: 20, 40, 50, y 60°C.

Los resultados en minutos quedan expresados en la tabla nº 53

TABLA Nº 53T= 40°C

<u>Tiempo</u>	t_{25}	t_{50}	t_{75}	$t_{asintota}$
t=0	12'	30'	70'	180'
t=2 semanas	13'	34'	74'	180'
t=6 semanas	13'	40'	88'	180'
t=12 semanas	20'	48'	104'	240'
t=18 semanas	32'	64'	130'	270'
t=24 semanas	38'	84'	172'	300'

T= 50°C

<u>Tiempo</u>	t_{25}	t_{50}	t_{75}	$t_{asintota}$
t=0	12'	30'	70'	180'
t=2 semanas	13'	36'	80'	210'
t=6 semanas	16'	42'	92'	240'
t=12 semanas	25'	56'	124'	270'
t=18 semanas	36'	76'	158'	300'
t=24 semanas	45'	104'	208'	360'

T= 60°C

<u>Tiempo</u>	t_{25}	t_{50}	t_{75}	$t_{asintota}$
t=0	12'	30'	70'	180'
t=2 semanas	14'	40'	90'	210'
t=6 semanas	18'	50'	108'	270'
t=12 semanas	30'	68'	150'	300'
t=18 semanas	42'	94'	186'	330'
t=24 semanas	56'	136'	254'	420'

4/ En la formulación cuyo tratamiento de datos estamos abordando es decir aquella cuyo único excipiente es Avicel PH 101 , se observa que a partir de las doce semanas de tiempo de permanencia de los comprimidos en estufa termostaticada a 40,50 y 60°C aparecen periodos de latencia, durante los cuales el comprimido no cede el medicamento al medio de disolución, y por consiguiente la concentración es cero durante ese tiempo.

En la tabla 54 se expresan los periodos de latencia teóricos , a las temperaturas de envejecimiento ensayadas así como la representación gráfica de los tiempos de latencia tabulados, frente al tiempo de almacenamiento en semanas , determinándose la ecuación de la recta obtenida para cada temperatura.

Los tiempos de latencia teóricos se obtienen , a partir de las funciones que se recogen en la tabla resumen de la página 306, y que corresponden a las abscisas calculadas para ordenada unidad en las correspondientes funciones de regresión.

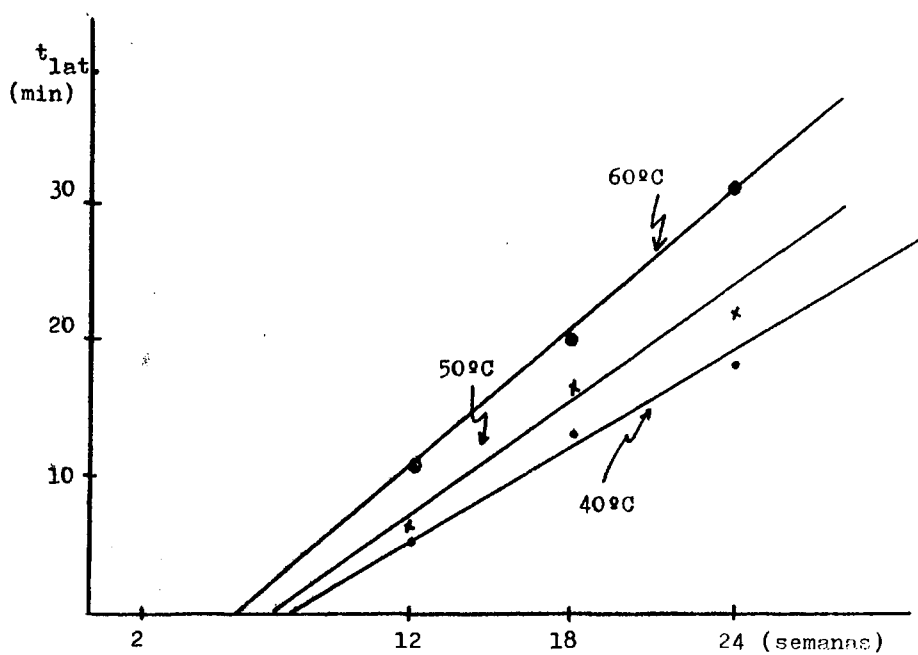
TABLA N°54

	<u>Tiempos de latencia teóricos</u>		
	<u>40°C</u>	<u>50°C</u>	<u>60°C</u>
<u>12 semanas</u>	5,05	6,04	10,79
<u>18 semanas</u>	13,40	16,78	20,15
<u>24 semanas</u>	17,8	22,17	31,17

<u>Ecuación correspondiente</u>	$\left\{ \begin{array}{l} b=-7,0416 \\ a=1,0625 \\ r=0,9843 \end{array} \right.$
a <u>40°C</u>	

<u>Ecuación correspondiente</u>	$\left\{ \begin{array}{l} b=-9,1983 \\ a=1,3441 \\ r=0,9821 \end{array} \right.$
a <u>50°C</u>	

<u>Ecuación correspondiente</u>	$\left\{ \begin{array}{l} b=-9,8666 \\ a=1,6983 \\ r=0,9988 \end{array} \right.$
a <u>60°C</u>	



Representación gráfica correspondiente a los valores de la tabla nº 54.

5/ En la tabla nº55 se recogen los valores de tiempos parciales de disolución; cabe destacar que a los tiempos de 12,18 y 24 semanas los valores tabulados resultan de la diferencia entre los tiempos parciales de disolución y el tiempo de latencia teórico.

Tabla nº 55

<u>Tiempo</u> <u>(semanas)</u>	<u>Tiempo parcial de disolución (minutos)</u>								
	<u>40°C</u>			<u>50°C</u>			<u>60°C</u>		
	<u>t₂₅</u>	<u>t₅₀</u>	<u>t₇₅</u>	<u>t₂₅</u>	<u>t₅₀</u>	<u>t₇₅</u>	<u>t₂₅</u>	<u>t₅₀</u>	<u>t₇₅</u>
t=0	12	30	70	12	30	70	12	30	70
t=2	13	34	74	13	36	80	14	40	90
t=6	13	40	88	16	42	92	18	50	108
t=12	15	43	99	19	50	118	20	58	140
t=18	19	51	117	20	60	142	22	74	166
t=24	20	66	154	23	82	186	25	105	223

6/ Representación semilogarítmica de tiempos parciales de disolución frente a tiempos de almacenamiento en semanas, calculándose las ecuaciones correspondientes a las rectas así obtenidas.

Operamos con t_{25} , t_{50} y t_{75} .

Se realizan dos tipos de representaciones, una en función de las temperaturas de envejecimiento tablas nºs 56-58 y otra en función de tiempos parciales de disolución, tablas nºs 56-58

Se calculan las pendientes medias a cada temperatura:

$$\bar{\alpha}_{40} = 0,0119$$

$$\bar{\alpha}_{50} = 0,0149$$

$$\bar{\alpha}_{60} = 0,0171$$

Se determinan las ordenadas al origen medias a cada tiempo parcial de disolución:

$$\text{- para } t_{pd\ 25} \quad \bar{x} = 1,1031$$

$$\text{- para } t_{pd\ 50} \quad \bar{x} = 1,5097$$

$$\text{- para } t_{pd\ 75} \quad \bar{x} = 1,8652$$

Tabla nº 59 .

Tabla N° 56

T=40°C

$$\frac{t_{pd25}}{\quad} \left\{ \begin{array}{l} b=1,0772 \\ \omega=0,0096 \\ r=0,9780 \end{array} \right.$$

$$\frac{t_{pd50}}{\quad} \left\{ \begin{array}{l} b=1,4953 \\ \omega=0,0128 \\ r=0,9854 \end{array} \right.$$

$$\frac{t_{pd75}}{\quad} \left\{ \begin{array}{l} b=1,8449 \\ \omega=0,0135 \\ r=0,9926 \end{array} \right.$$

$\omega_{40}=0,0119$

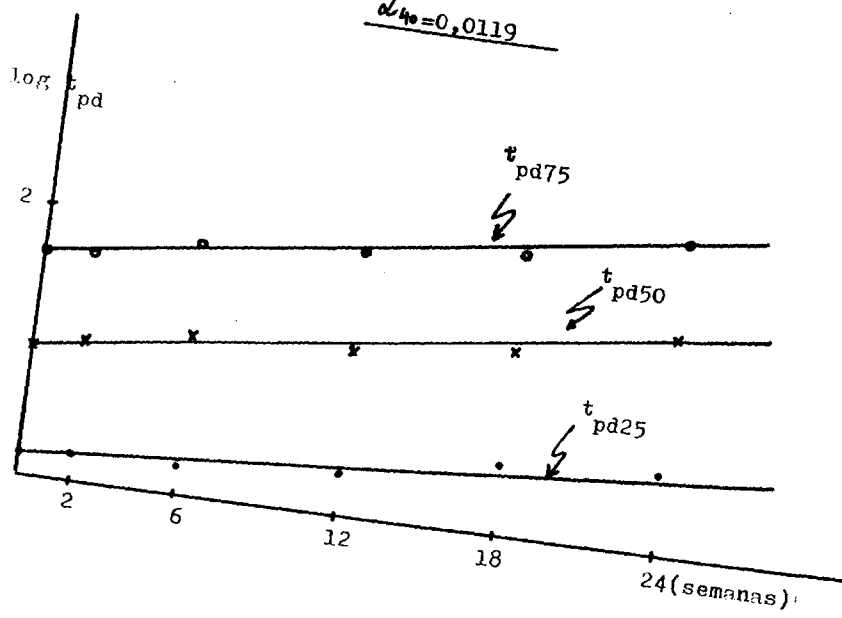


TABLA N°57

T=50°C

$$t_{pd25} \begin{cases} b=1,1050 \\ d=0,0114 \\ r=0,9707 \end{cases}$$

$$t_{pd50} \begin{cases} b=1,5031 \\ d=0,0165 \\ r=0,9909 \end{cases}$$

$$t_{pd75} \begin{cases} b=1,8585 \\ d=0,0169 \\ r=0,9978 \end{cases}$$

$k_{ho}=0,0149$

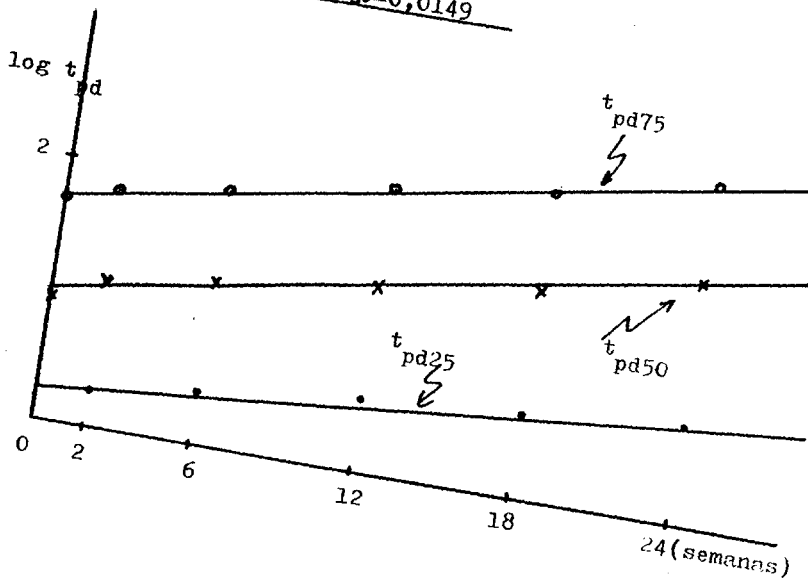


Tabla N° 58

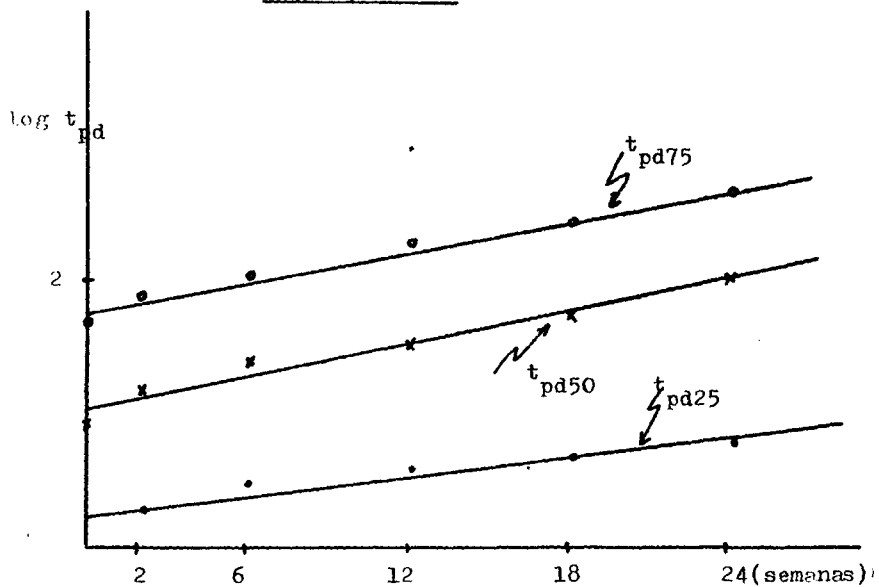
T=60°C

$$\frac{t_{pd25}}{\quad} \left\{ \begin{array}{l} b=1,1271 \\ d=0,0122 \\ r=0,9536 \end{array} \right.$$

$$\frac{t_{pd50}}{\quad} \left\{ \begin{array}{l} b=1,5308 \\ d=0,0201 \\ r=0,9816 \end{array} \right.$$

$$\frac{t_{pd75}}{\quad} \left\{ \begin{array}{l} b=1,8924 \\ d=0,0192 \\ r=0,9870 \end{array} \right.$$

d₀=0,0171



A cada una de las temperaturas estudiadas, la pendiente de la línea representativa de $\log t_{pd}$ frente a tiempo de envejecimiento, es sensiblemente igual para tiempos de disolución 50 y 75, y notablemente inferior que estos dos, para tiempo de disolución 25. Ante esta situación nos quedan dos opciones:

- Tomar para cada temperatura la pendiente media de los tres tiempos parciales
- Aceptar el valor de t_{50} y t_{75} desechando el t_{25} .

Hemos optado por la primera disyuntiva puesto que, aunque el t_{25} es menos reproducible no nos parecía correcto "a priori" su exclusión del total de los resultados. Somos conscientes que cualquiera de las dos actitudes puede ser criticable.

Al estudiar la evolución que experimentan las ordenadas al origen de las tres funciones, observamos que no se mantiene la homogeneidad en t_{50} y t_{75} , sino que todas ellas son ascendentes.

Para una primera aproximación al problema, calculamos los valores medios de la pendiente para cada temperatura así como los valores medios de ordenada al origen para cada tiempo parcial de disolución, y con ellas operamos en búsqueda de una ecuación general que relacione todos los parámetros implicados.

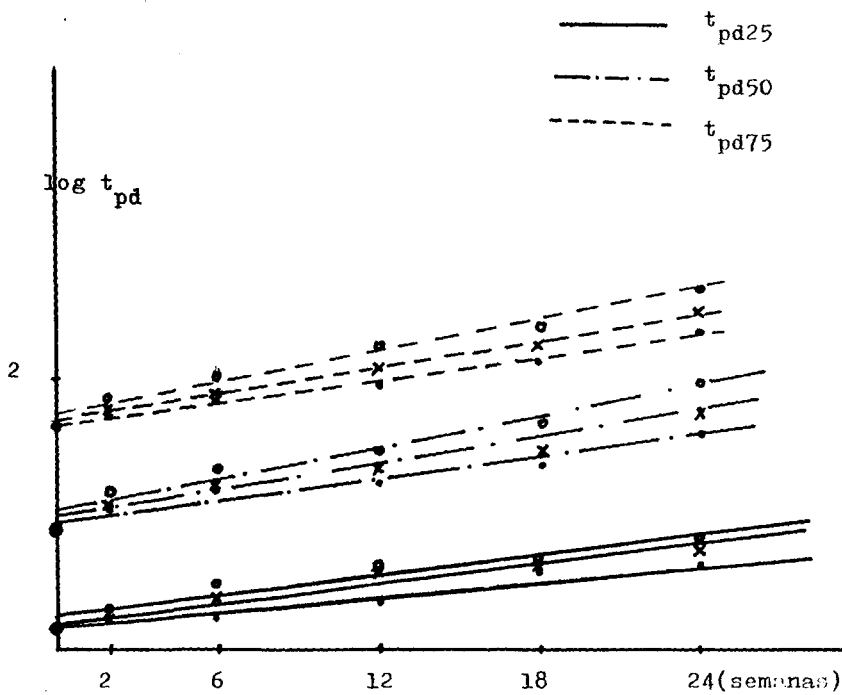
Si en lugar de operar con el inverso de pendiente media , lo hacemos con el inverso de pendiente ,obtenemos una ecuación para cada tiempo parcial de disolución,cuyos parámetros y su representación gráfica quedan expresados en la tabla 64 .

Se determinan tiempos parciales de disolución teóricos frente a experimentales ,al igual que hacíamos con los valores medios ,observándose que las diferencias entre ambos son menores;frente a esta ventaja se encuentra el inconveniente de que la ecuación pierde su carácter genérico. Los resultados quedan expresados en las tablas 65, 66 y 67 para 40,50 y 60°C respectivamente.

Tabla N°59

Ordenada al origen(b)

t_{pd}	40°C	50°C	60°C	
25	1,0772	1,1050	1,1271	$\bar{x}=1,1031$
50	1,4953	1,5031	1,5308	$\bar{x}=1,5097$
75	1,8449	1,8585	1,8924	$\bar{x}=1,8652$



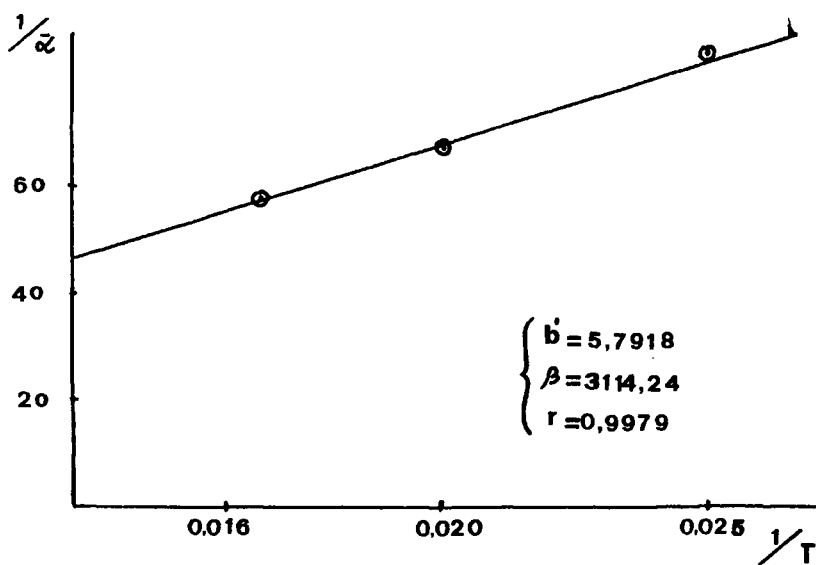
Representación semilogarítmica de tiempos parciales de disolución frente a tiempos de almacenamiento en semanas, en función de tiempos parciales de disolución.

Al realizar la representación semilogarítmica de tiempos parciales de disolución frente a tiempos de almacenamiento en semanas en función de tiempos parciales de disolución se observa la aceptable homogeneidad de las ordenadas al origen y la evolución ascendente de las pendientes a medida que aumenta la temperatura. En consecuencia, la variable a considerar es la pendiente de los trazados lineales obtenidos en la representación de $\log t_{pd}$ frente a tiempo de almacenamiento para cada temperatura de envejecimiento.

- 7/ Representación gráfica del doble recíproco $1/\bar{x}$ frente a $1/T_c$ siendo \bar{x} las pendientes medias obtenidas en el apartado 6/ y T_c la temperatura centigrada. Tabla 60
- Determinación de la ecuación correspondiente a la recta obtenida.
- El desarrollo de dicha ecuación nos conduce a otra en la cual nos queda relacionado tiempo parcial de disolución con tiempo de almacenamiento de las muestras y temperatura de envejecimiento.
- Calculamos mediante esta ecuación los t_{pd} teóricos y la desviación frente a los t_{pd} experimentales.
- 8/ Las \bar{x} se representan frente a los t_{pd} : t_{25} t_{50} t_{75} siendo \bar{x} las ordenadas al origen medias obtenidas en el apartado 6/ .
- La recta así obtenida nos lleva a una ecuación que nos relaciona tiempos parciales de disolución con ordenadas medias.
- Determinamos t_{pd} teóricos y su desviación frente a experimentales
- Tablas nº 61, 62 y 63 para 40°C, 50°C y 60°C respectivamente.

TABLA 60

$\frac{1}{T}$	$\frac{1}{\alpha}$
0,025	84,033
0,020	67,114
0,0166	58,252



$$1/\omega = 3114,2485 \cdot 1/T + 5,7918$$

$$\log t_{pd} = at + b$$

$$\psi = \frac{\log t_{pd} - b}{t}$$

$$\frac{t}{\log t_{pd} - b} = \frac{3114,2485}{T} + 5,7918$$

$$(\log t_{pd} - b) (3114,2485 + 5,7918T) = t \cdot T$$

$$\log t_{pd} = \frac{t \cdot T}{3114,2485 + 5,7918 \cdot T} + b$$

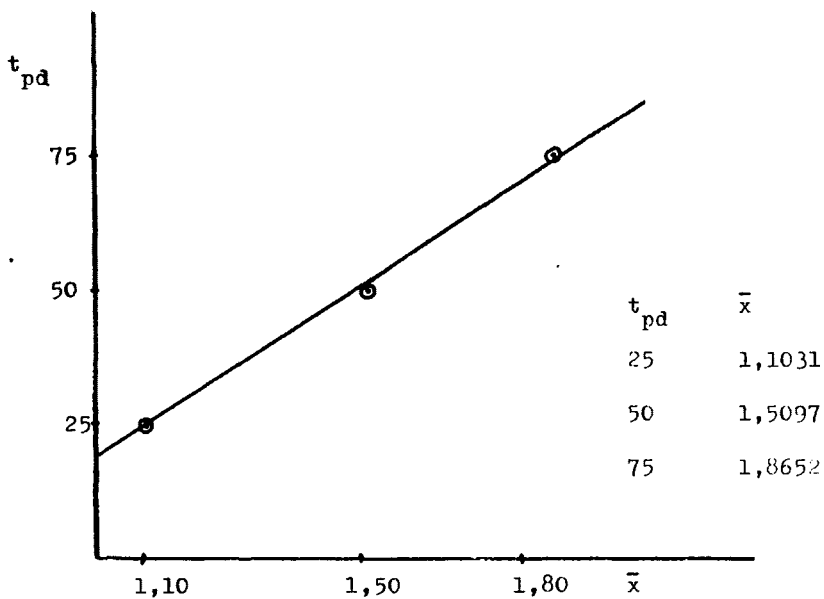


TABLA N°61 $T = 40^{\circ} C$

Tiempos parciales de disolución (minutos)

Tiempo
(Semanas)

326

	t-25			t-50			t-75								
	exp.	teor.	Δ	teor.	Δ	exp.	teor.	Δ	teor.	Δ					
0	12	12	0	12	0	30	31	-1	32	-2	70	70	0	73	-3
2	13	12	1	13	0	36	33	1	34	0	74	74	0	77	-3
6	13	14	-1	15	-2	40	37	3	38	2	88	82	6	86	2
12	15	16	-1	17	-2	43	43	0	45	-2	99	97	2	102	-3
18	19	19	0	20	-1	51	51	0	53	-2	117	115	2	120	-3
24	20	23	-3	24	-4	66	60	6	62	4	154	135	19	142	12

TABLA N° 62 T = 50° C

Tiempo
(Semanas)

Tiempos parciales de disolución (minutos)

t-25

t-50

t-75

	t-25			t-50			t-75								
	exp.	teor.	Δ	teor.	Δ	exp.	teor.	Δ	teor.	Δ	exp.	teor.	Δ	teor.	Δ
0	12	12	0	12	0	30	31	-1	30	-1	70	70	0	70	0
2	13	13	0	13	0	36	34	2	34	2	80	77	3	78	2
6	16	15	1	15	1	42	39	3	39	3	92	88	4	90	2
12	19	19	0	19	0	50	118	2	48	2	118	108	10	110	8
18	20	23	-3	23	-3	60	38	2	59	1	142	132	10	135	7
24	23	28	-5	28	-5	82	72	10	73	9	186	162	24	165	21

TABLA N° 63 $T = 60^{\circ} C$

Tiempo
(Semanas)

Tiempos parciales de disolución (minutos)

t-25

t-50

t-75

128

	t-25			t-50				t-75							
	exp.	teor.	Δ	teor.	Δ	exp.	teor.	Δ	teor.	Δ	exp.	teor.	Δ	teor.	Δ
0	12	12	0	12	0	30	31	-1	32	-2	70	70	0	73	-3
2	14	14	0	14	0	40	37	3	35	5	90	84	6	79	11
6	18	17	1	16	2	50	43	7	41	9	108	99	9	93	15
12	20	21	-1	20	0	58	55	3	52	6	140	126	14	118	22
18	22	27	-5	26	-4	74	70	4	66	8	166	160	6	150	16
24	23	35	-10	31	-8	105	88	17	84	21	223	203	20	191	32

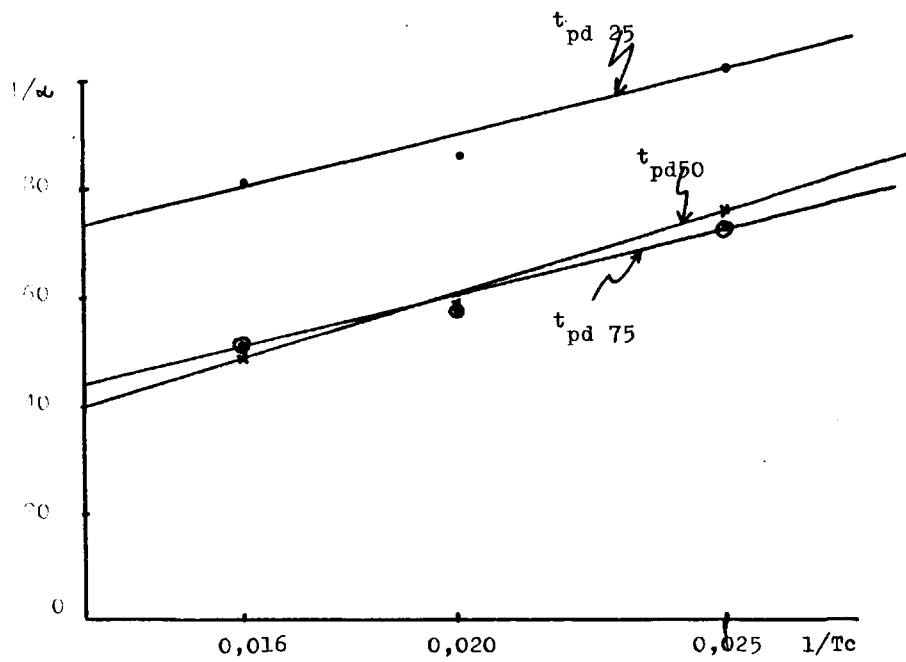
TABLA N°64

1/Tc	1/d		
	t ₂₅	t ₅₀	t ₇₅
0,0250	104,166	78,125	74,074
0,0200	87,719	60,606	59,171
0,0166	81,967 (1)	49,751 (2)	52,083 (3)

$$(1) \begin{cases} b=36,0281 \\ a_1=2691,032 \\ r=0,9869 \end{cases}$$

$$(2) \begin{cases} b=-6,7244 \\ a_2=3387,262 \\ r=0,9996 \end{cases}$$

$$(3) \begin{cases} b=7,4641 \\ a_3=2645,057 \\ r=0,9956 \end{cases}$$



Representación gráfica de los valores correspondientes a la tabla nº 64

40° C

TIEMPO
(SEMANAS)

TIEMPO PARCIAL DE DISOLUCION (MINUTOS)

	t 25			t 50			t 75		
	exp.	teor.	Δ	exp.	teor.	Δ	exp.	teor.	Δ
0	12	12	0	30	31	-1	70	70	0
2	13	12	1	34	33	1	74	74	0
6	13	13	0	40	37	3	88	84	4
12	15	15	0	43	44	-1	99	101	-2
18	19	18	1	51	53	-2	117	122	-5
24	20	20	0	66	63	3	154	148	6

TABLE NO 55

101

50° C

TIEMPO
(SEMANAS)

TIEMPO PARCIAL DE DISOLUCION (MINUTOS)

	t 25			t 50			t 75		
	exp.	teor.	Δ	exp.	teor.	Δ	exp.	teor.	Δ
0	12	12	0	30	31	-1	70	72	-2
2	13	13	0	36	34	2	80	78	2
6	16	15	1	42	40	2	92	91	1
12	19	17	2	50	50	0	118	114	4
18	20	20	0	60	62	-2	142	143	-1
24	23	23	0	82	79	3	166	180	6

TABLA N.º 65 312

60± 0.5

TIEMPO
(SEMANAS)

TIEMPO PARCIAL DE DISOLUCION (MINUTOS)

	t 25			t 50			t 75		
	exp.	teor.	Δ	exp.	teor.	Δ	exp.	teor.	Δ
0	12	13	-1	30	34	-4	70	78	-8
2	14	14	0	40	37	3	90	85	5
6	18	16	2	50	45	5	108	102	6
12	20	19	1	58	59	-1	140	133	7
18	21	22	0	74	78	-4	166	174	-8
24	25	26	-1	105	103	2	223	228	-5

TABLE 17-57

FORMULACION III

PREDNISONA.....	20 mg
Avicel PH 101.....	67 mg
Bagazo de limón.....	3 mg
Talco.....	4 mg
E.Magnésico.....	6 mg

TABLA N°68VELOCIDAD DE DISOLUCION DE LOS COMPRIMIDOS A T AMBIENTE Yt CERO

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>
5'	0,090	2,4	8,5	0,9294
10'	0,130	3,4	7,5	0,8753
15'	0,175	4,6	6,3	0,8005
20'	0,197	5,2	5,7	0,7558
25'	0,233	6,2	4,7	0,6720
30'	0,265	7,1	3,8	0,5797
40'	0,295	7,9	3,1	0,4913
50'	0,325	8,7	2,3	0,3617
60'	0,355	9,5	1,5	0,1760
75'	0,375	10,0	1,0	0
90'	0,390	10,4	0,7	-0,1549
105'	0,410	10,9		

Ecuación de la recta semilogaritmica:

b= 0,9991

r= -0,9984

a= -0,0131

TABLA N°69

COMPRESOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 40°C, DURANTE
2 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>
5'	0,089	2,4	8,5	0,9294
10'	0,127	3,4	7,5	0,8753
15'	0,168	4,5	6,4	0,8061
20'	0,194	5,2	5,7	0,7558
25'	0,224	6,0	4,9	0,6902
30'	0,246	6,6	4,3	0,6334
40'	0,287	7,7	3,3	0,5185
50'	0,317	8,5	2,5	0,3979
60'	0,346	9,3	1,7	0,2304
75'	0,373	10,0	1,0	0
90'	0,388	10,4	0,7	-0,1549
105'	0,410	10,9		

ECUACION DE LA RECTA SEMILOGARITMICA :

$$y = 1,0126x - 0,0129$$

$$r = -0,9984$$

$$y = -0,0129$$

TABLA N°70

COMPRESOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 40°C, DURANTE

6 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q_0 - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log Q_0 - (Q + \Delta Q)$</u>
5'	0,088	2,3	8,6	0,9344
10'	0,120	3,2	7,7	0,8865
15'	0,155	4,1	6,8	0,8325
20'	0,190	5,1	5,8	0,7634
25'	0,216	5,8	5,1	0,7075
30'	0,240	6,4	4,5	0,6532
40'	0,270	7,2	3,8	0,5797
50'	0,305	8,1	2,9	0,4624
60'	0,335	9,0	2,0	0,3010
75'	0,365	9,7	1,3	0,1139
90'	0,385	10,3	0,8	-0,0969
105'	0,406	10,9		

Ecuación de la recta semilogarítmica:

$$b = 1,0142$$

$$r = -0,9972$$

$$a = -0,0119$$

TABLA Nº 71

COMPRESOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 40°C, DURANTE
12 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>
5'	0,080	2,1	8,8	0,9444
10'	0,110	2,9	8,0	0,9031
15'	0,145	3,8	7,1	0,8512
20'	0,165	4,4	6,5	0,8129
25'	0,187	5,0	5,9	0,7708
30'	0,205	5,4	5,5	0,7403
40'	0,233	6,2	4,8	0,6812
50'	0,270	7,2	3,8	0,5797
60'	0,295	7,9	3,1	0,4913
75'	0,320	8,5	2,5	0,3979
90'	0,350	9,3	1,7	0,2304
105'	0,375	10,0	1,1	0,0414
120'	0,387	10,3	0,8	-0,0969
150'	0,406	10,9		
180'	0,410			

Ecuaación de la recta semilogaritmica:

$$b = 1,0035$$

$$r = -0,9965$$

$$a = -0,0088$$

TABLA N^o 72

COMPRESOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 40°C , DURANTE

18 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>Q_∞-(Q+ΔQ)</u>	<u>log Q_∞-(Q+ΔQ)</u>
5'	0,067	1,8	9,1	0,9590
10'	0,097	2,6	8,3	0,9190
15'	0,130	3,5	7,4	0,8692
20'	0,149	4,0	6,9	0,8388
25'	0,164	4,4	6,5	0,8192
30'	0,182	4,9	6,0	0,7781
40'	0,209	5,6	5,4	0,7323
50'	0,235	6,3	4,7	0,6720
60'	0,253	6,8	4,2	0,6232
75'	0,283	7,6	3,4	0,5314
90'	0,309	8,3	2,7	0,4313
105'	0,332	8,9	2,1	0,3222
120'	0,346	9,3	1,7	0,2304
150'	0,387	10,2	0,9	-0,0457
180'	0,410	10,9		

Ecuación de la recta semilogarítmica:

$$b = 0,9873$$

$$a = -0,0064$$

$$r = -0,964$$

TABLA Nº 73

COMPRIMIDOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 40°C, DURANTE14 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log Q_{\infty} - (Q + \Delta Q)$</u>
5'	0,052	1,4	9,5	0,9777
10'	0,078	2,1	8,8	0,9444
15'	0,097	2,6	8,3	0,9190
20'	0,115	3,1	7,8	0,8921
25'	0,134	3,6	7,3	0,8633
30'	0,153	4,1	6,8	0,8325
40'	0,179	4,8	6,1	0,7853
50'	0,201	5,4	5,6	0,7482
60'	0,227	6,1	4,9	0,6902
75'	0,257	6,9	4,1	0,6127
90'	0,279	7,5	3,5	0,5440
105'	0,298	8,0	3,1	0,4913
120'	0,313	8,4	2,7	0,4313
150'	0,339	9,1	2,0	0,3010
180'	0,373	10,2	1,0	0
210'	0,406	10,9		

ecuación de la recta semilogarítmica:

$$b = -0,9816$$

$$a = -0,0046$$

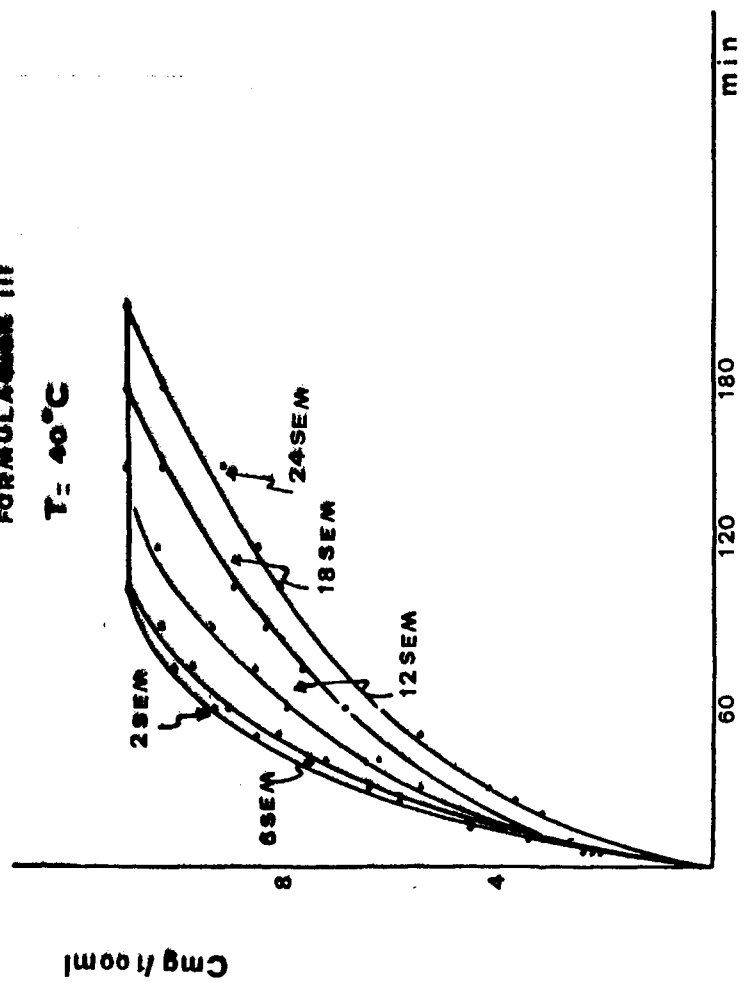
$$r = -0,9982$$

340'

FIGURA XXXIV

FORMULAÇÃO III

T: 40°C



$\log(A_0 - A_t)$

FIGURA XXXV

FORMULACION III

T = 40 °C

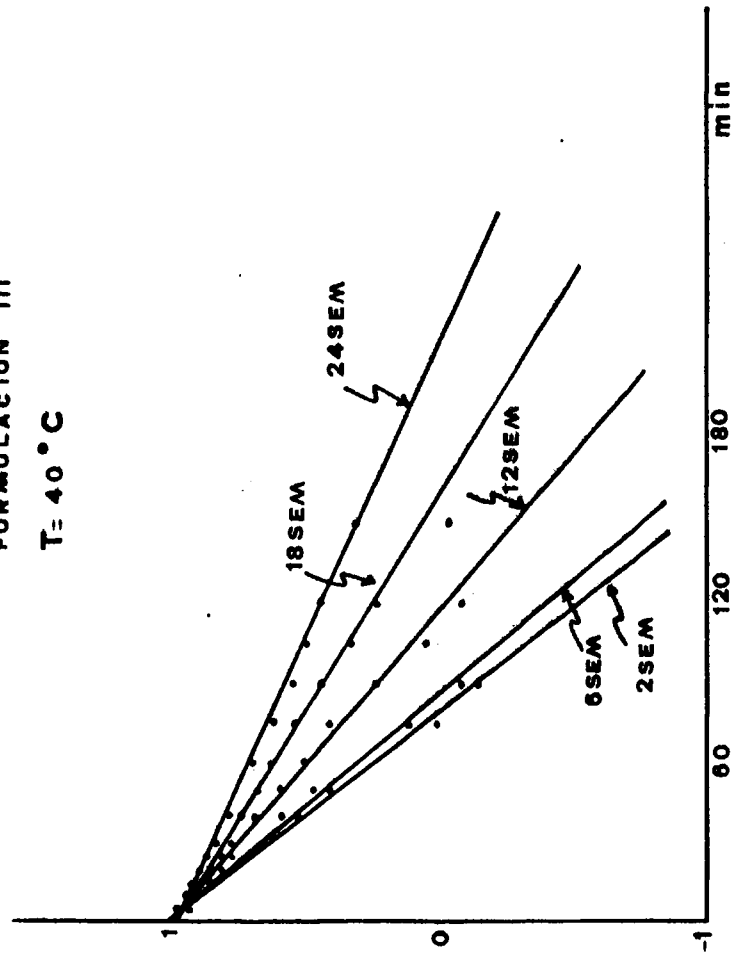


TABLA N°74COMPRIMIDOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 50°C, DURANTE2 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>Q_∞-(Q+ΔQ)</u>	<u>logQ_∞-(Q+ΔQ)</u>
5'	0,086	2,3	8,6	0,9344
10'	0,123	3,3	7,6	0,8808
15'	0,160	4,3	6,6	0,8195
20'	0,186	5,0	5,9	0,7708
25'	0,216	5,8	5,1	0,7075
30'	0,242	6,5	4,4	0,6434
40'	0,283	7,6	3,4	0,5314
50'	0,309	8,3	2,7	0,4313
60'	0,339	9,1	1,9	0,2787
75'	0,358	9,6	1,4	0,1461
90'	0,384	10,3	0,8	-0,0969
105'	0,410	10,9		
120'				

Ecuación de la recta semilogaritmica:

b= 1,0027

a=-0,0118

r= -0,9986

TABLA N°75

COMPRIMIDOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 90°C, DURANTE
6 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$q_0 - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log q_0 - (Q + \Delta Q)$</u>
5'	0,082	2,2	8,7	0,9395
10'	0,115	3,1	7,8	0,8921
15'	0,149	4,0	6,9	0,8388
20'	0,179	4,8	6,1	0,7853
25'	0,201	5,4	5,5	0,7403
30'	0,223	6,0	4,9	0,6902
40'	0,264	7,1	3,7	0,5682
50'	0,298	8,0	3,0	0,4771
60'	0,321	8,6	2,4	0,3802
75'	0,343	9,2	1,8	0,2552
90'	0,369	9,9	1,1	0,0414
105'	0,388	10,4	0,7	-0,1549
120'	0,410	10,9		

Enunciación de la recta semilogaritmica:

$$b = 1,0037$$

$$a = -0,0106$$

$$r = -0,9982$$

TABLA N° 76CCOMPRIMIDOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 50°C, DURANTE12 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q_0 - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log Q_0 - (Q + \Delta Q)$</u>
55'	0	0	10,9	1,0374
110'	0,067	1,8	9,1	0,9590
115'	0,104	2,8	8,1	0,9084
220'	0,138	3,7	7,2	0,8573
225'	0,167	4,5	6,4	0,8061
330'	0,193	5,2	5,7	0,7558
440'	0,223	6,0	5,0	0,6989
550'	0,253	6,8	4,2	0,6432
660'	0,283	7,6	3,4	0,5314
775'	0,306	8,2	2,8	0,4471
990'	0,328	8,8	2,2	0,3424
1105'	0,350	9,4	1,6	0,2041
1120'	0,373	10,0	1,1	0,0414
1150'	0,387	10,4	0,7	-0,1549
1180'	0,410	10,9		

$$b=1,0273$$

Ecuación de la recta semilogaritmica: $a=-0,0079$

$$r=-0,9978$$

TABLA N°77

COMPRESOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 50°C, DURANTE
18 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q_0 - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log Q_0 - (Q + \Delta Q)$</u>
5'	0	0	10,9	1,0374
10'	0,048	1,3	9,6	0,9822
15'	0,074	2,0	8,9	0,9494
20'	0,100	2,7	8,2	0,9138
25'	0,119	3,2	7,7	0,8865
30'	0,142	3,8	7,1	0,8512
40'	0,175	4,7	6,2	0,7924
50'	0,205	5,5	5,5	0,7403
60'	0,231	6,2	4,8	0,6812
75'	0,261	7,0	4,0	0,6020
90'	0,287	7,7	3,4	0,5314
105'	0,317	8,5	2,6	0,4149
120'	0,335	9,0	2,2	0,3424
150'	0,365	9,8	1,4	0,1461
180'	0,388	10,4	0,8	-0,0969
210'	0,410	10,9		

$$b = 1,0488$$

Equación de la recta semilogarítmica: $a = -0,0061$

$$r = -0,9982$$

TABLA N° 78COMPRIMIDOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 50°C, DURANTE:124 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Qmg/100ml</u>	<u>Q-(Q+ΔQ)</u>	<u>logQ-(Q+ΔQ)</u>
91°	0	0	10,9	1,0374
110°	0,037	1,0	9,9	0,9956
119°	0,056	1,5	9,4	0,9731
200°	0,078	2,1	8,8	0,9444
219°	0,097	2,6	8,3	0,9190
340°	0,112	3,0	7,9	0,8976
440°	0,141	3,8	7,1	0,8512
560°	0,167	4,5	6,5	0,8129
660°	0,190	5,1	5,9	0,7708
759°	0,220	5,9	5,1	0,7075
900°	0,246	6,6	4,5	0,6532
1005°	0,268	7,2	3,9	0,5910
1220°	0,294	7,9	3,2	0,5051
1550°	0,320	8,6	2,6	0,4149
1880°	0,350	9,4	1,8	0,2552
2210°	0,380	10,2	1,1	0,0414
2440°	0,406	10,9		

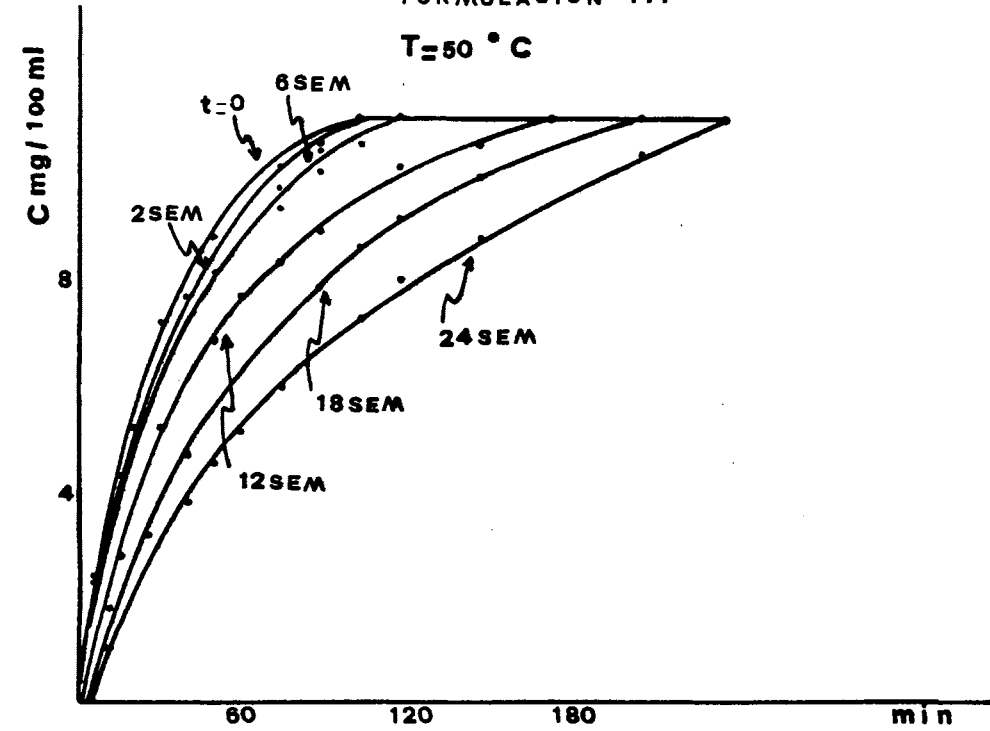
Ecuaación de la recta semilogarítmica:

$$b = 1,0434$$

$$a = -0,0044$$

$$r = -0,9970$$

FIGURA XXXVI
FORMULACION III
T=50 °C



346

347

$\log(A_0/A_t)$

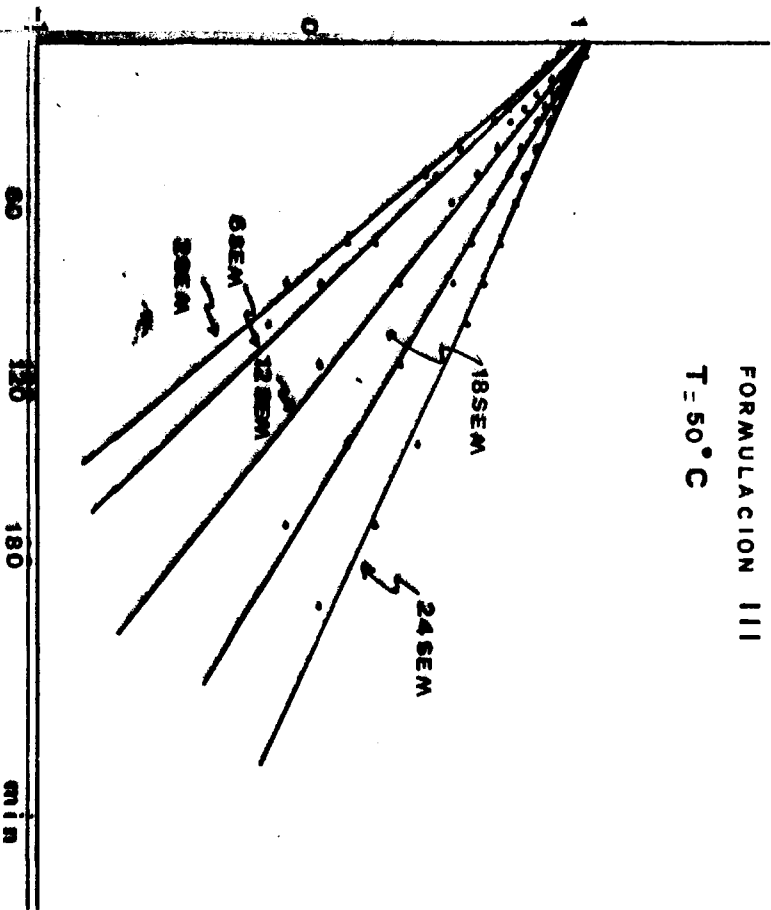


FIGURA XXXVII
FORMULACION III
T = 50°C

TABLA N°79COPOLIMEROS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 60°C, DURANTE20 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q_0 - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log Q_0 - (Q + \Delta Q)$</u>
5'	0,078	2,1	8,8	0,9444
10'	0,115	3,1	7,8	0,8920
15'	0,149	4,0	6,9	0,8388
20'	0,171	4,6	6,3	0,7993
25'	0,201	5,4	5,5	0,7403
30'	0,231	6,2	4,7	0,6721
40'	0,268	7,2	3,8	0,5797
50'	0,302	8,1	2,9	0,4623
60'	0,332	8,9	2,1	0,3222
75'	0,350	9,4	1,6	0,2041
90'	0,369	9,9	1,1	0,0414
105'	0,384	10,3	0,8	-0,0969
120'	0,410	10,9		

b=0,9970

Ecuación de la recta semilogaritmica: a=-0,0105

r=-0,9991

TABLA N°80COMPRIMIDOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 60°C, DURANTE6 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>CMS/100ml</u>	<u>$Q_0 - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log Q_0 - (Q + \Delta Q)$</u>
5'	0,067	1,8	9,1	0,9590
10'	0,104	2,8	8,1	0,9085
15'	0,134	3,6	7,3	0,8633
20'	0,153	4,1	6,8	0,8325
25'	0,179	4,8	6,1	0,7853
30'	0,197	5,3	5,6	0,7482
40'	0,235	6,3	4,7	0,6721
50'	0,261	7,0	4,0	0,6020
60'	0,287	7,7	3,3	0,5185
75'	0,317	8,5	2,5	0,3979
90'	0,339	9,1	1,9	0,2787
105'	0,362	9,7	1,3	0,1139
120'	0,384	10,3	0,8	-0,0969
150'	0,410	10,9		

Ecuación de la recta semilogarítmica:

b= 1,0101

a= -0,0086

r= -0,9959

TABLA N°81

COCORINIDOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 60°C, DURANTE3,2 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Cmg/100ml</u>	<u>$Q_0 - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$\log Q_0 - (Q + \Delta Q)$</u>
5'	0	0	10,9	1,0374
10'	0	0	10,9	1,0374
15'	0,067	1,8	9,1	0,9590
20'	0,104	2,8	8,1	0,9084
25'	0,130	3,5	7,4	0,8692
30'	0,156	4,2	6,7	0,8260
40'	0,190	5,1	5,9	0,7708
50'	0,216	5,8	5,2	0,7160
60'	0,239	6,4	4,6	0,6627
75'	0,272	7,3	3,8	0,5797
90'	0,298	8,0	3,1	0,4913
105'	0,317	8,5	2,6	0,4149
120'	0,347	9,3	1,9	0,2787
150'	0,373	10,0	1,2	0,0791
180'	0,388	10,4	0,8	-0,0969
210'	0,410	10,9		

Ecuación de la recta semilogaritmica:

$$b=1,0505$$

$$a=-0,0063$$

$$r=-0,9978$$

TABLA N.º 82COMPRIMIDOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 60°C, DURANTE18 SEMANAS

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Omg/100ml</u>	<u>$Q_0 - (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$100Q_0 - (Q + \Delta Q)$</u>
5'	0	0	10,9	1,0374
10'	0	0	10,9	1,0374
15'	0,067	1,8	9,1	0,9590
20'	0,082	2,2	8,7	0,9395
25'	0,104	2,8	8,1	0,9084
30'	0,123	3,3	7,6	0,8808
40'	0,156	4,2	6,7	0,8260
50'	0,182	4,9	6,0	0,7781
60'	0,205	5,5	5,5	0,7403
75'	0,235	6,3	4,7	0,6721
90'	0,261	7,0	4,1	0,6127
105'	0,287	7,7	3,4	0,5314
120'	0,305	8,2	2,9	0,4624
150'	0,343	9,2	2,1	0,3222
180'	0,365	9,8	1,5	0,1761
210'	0,387	10,4	0,9	-0,0457
240'	0,410	10,9		

Ecuación de la recta semilogaritmica:

$$b=1,0469$$

$$a=-0,0049$$

$$r=-0,9975$$

TABLA N° 83.**CONSERVADOS MANTENIDOS EN ESTUFA TERMOSTATIZADA A 60°C, DURANTE****24 SEMANAS**

<u>TIEMPO</u>	<u>A</u>	<u>Org/100ml</u>	<u>$Q = (Q + \Delta Q)$</u>	<u>$100Q = (Q + \Delta Q)$</u>
5'	0	0	10,9	1,0374
10'	0	0	10,9	1,0374
15'	0,037	1,0	9,9	0,9956
20'	0,059	1,6	9,3	0,9684
25'	0,082	2,2	8,7	0,9395
30'	0,097	2,6	8,3	0,9190
40'	0,130	3,5	7,4	0,8692
50'	0,156	4,2	6,7	0,8260
60'	0,179	4,8	6,2	0,7924
75'	0,205	5,5	5,5	0,7403
90'	0,231	6,2	4,8	0,6812
105'	0,257	6,9	4,2	0,6232
120'	0,279	7,5	3,6	0,5563
150'	0,302	8,1	3,1	0,4913
180'	0,324	8,7	2,5	0,3979
210'	0,346	9,3	2,0	0,3010
240'	0,365	9,8	1,5	0,1761
270'	0,387	10,4	1,0	0
300'	0,406	10,9		

Ecuación de la recta semilogaritmica:

$$b=1,0334$$

$$a=-0,0036$$

$$r=-0,9965$$

FIGURA XX XVIII
FORMULACION III
T=60°C

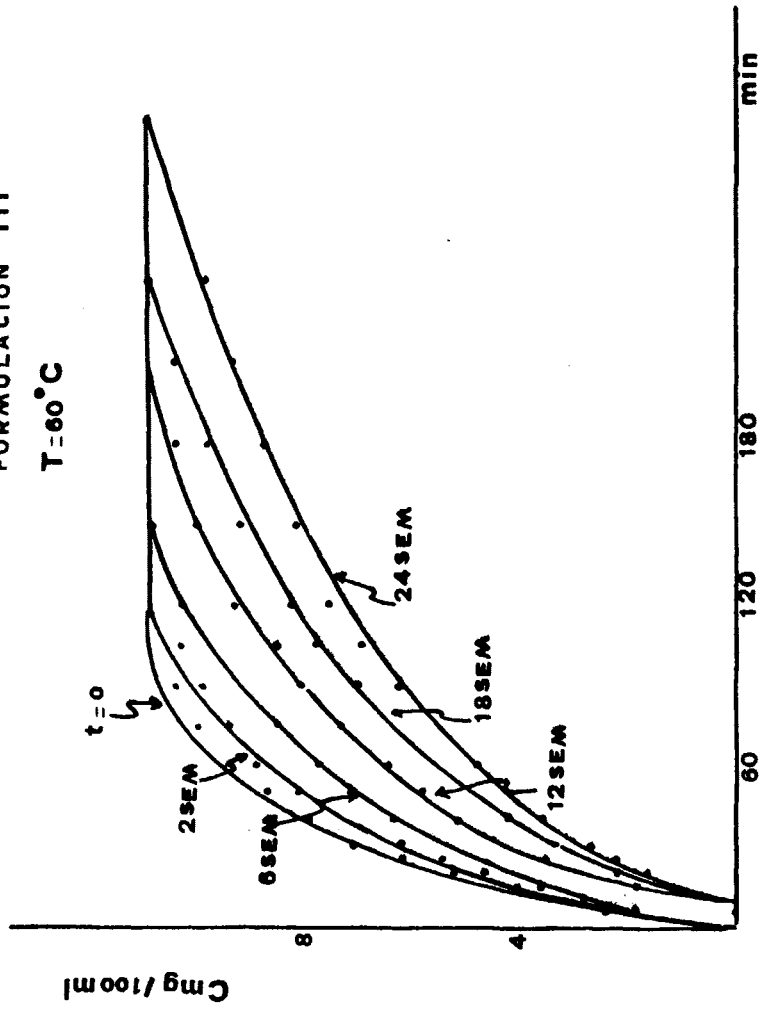


FIGURA XXXIX
FORMULACION III
T=60°C

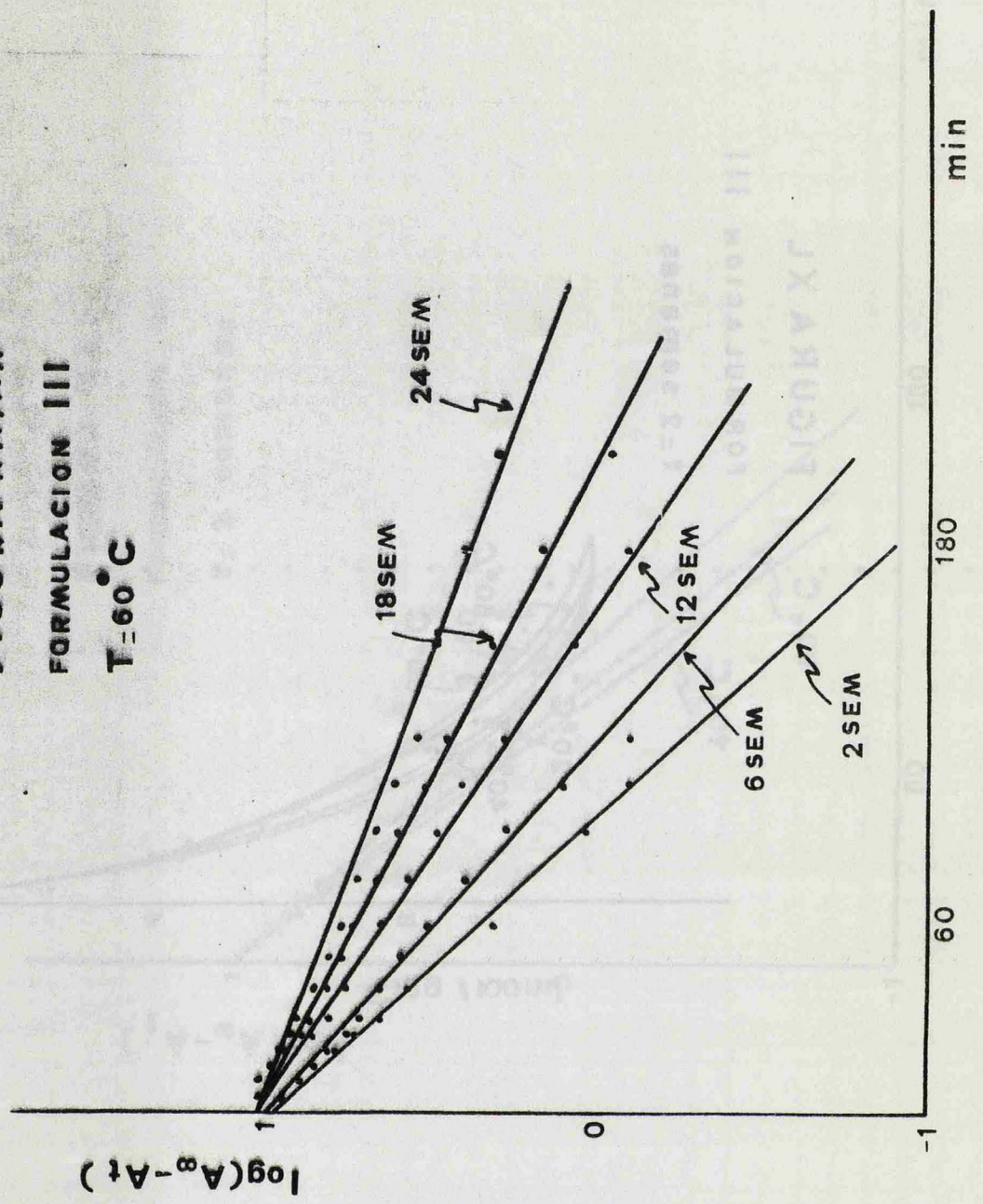


FIGURA XL
FORMULACION III
t = 2 semanas

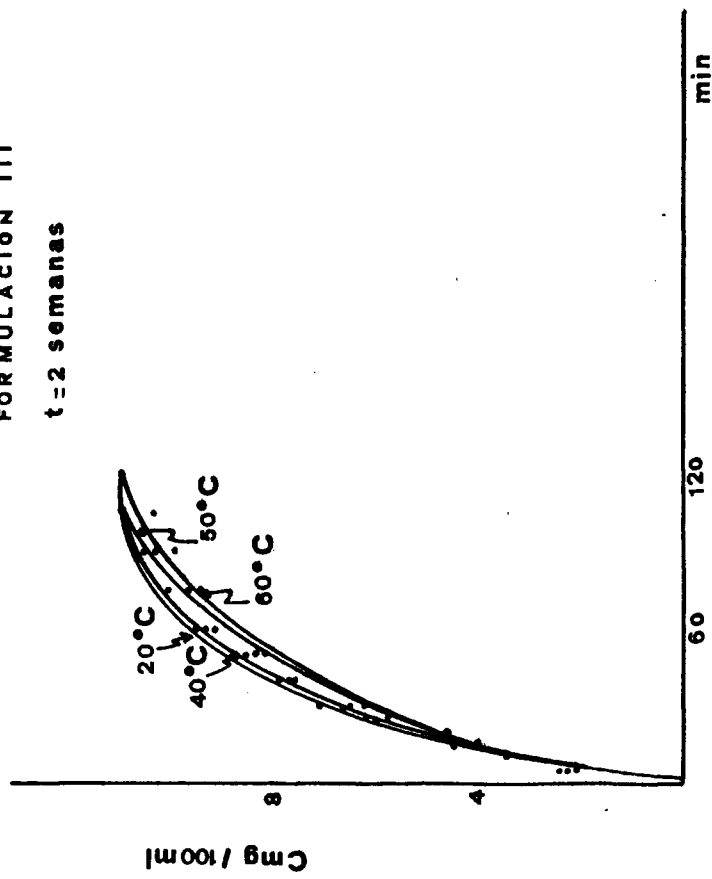


FIGURA XLI
FORMULACION III
t = 2 semanas

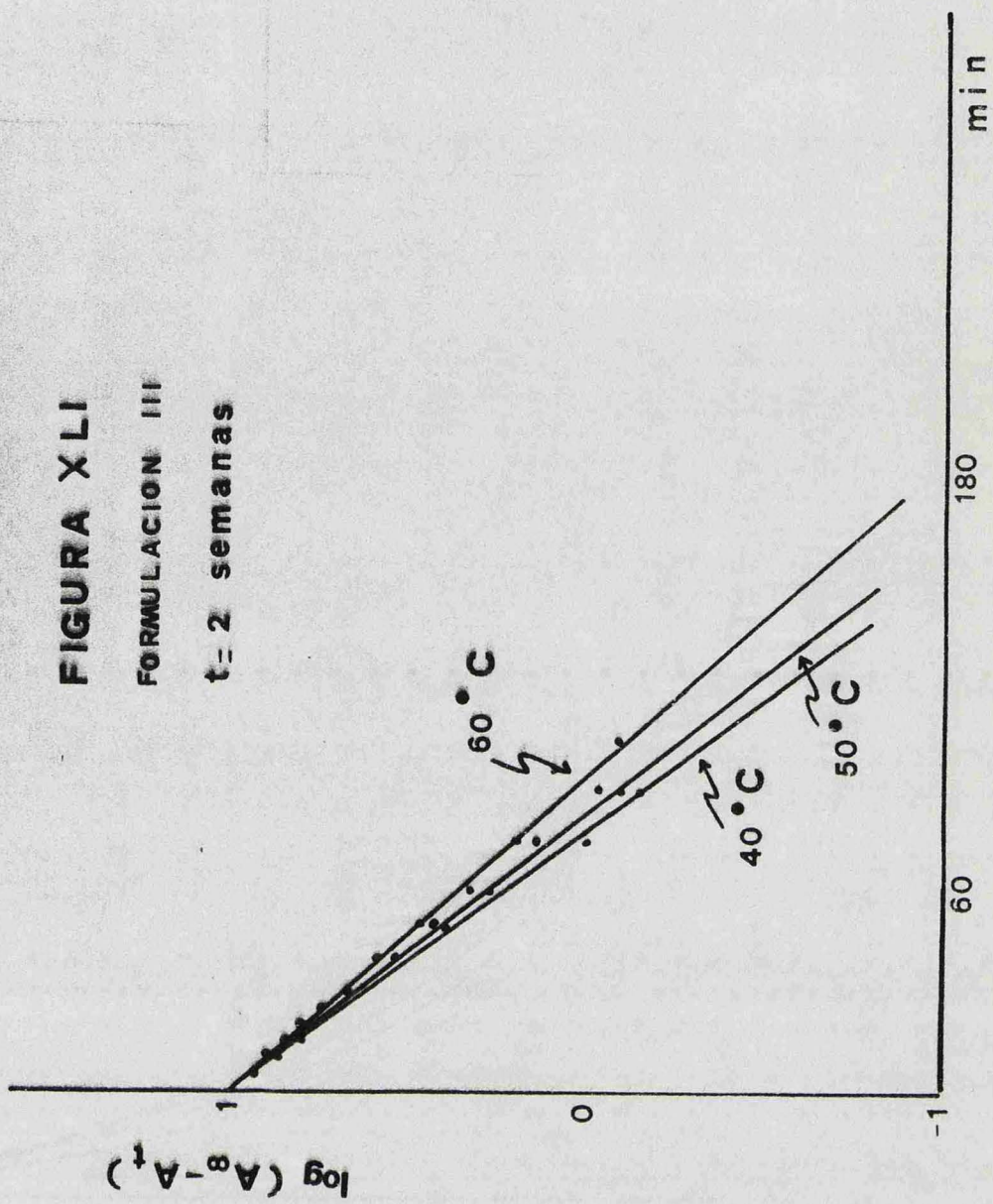


FIGURA XLII
FORMULACION III
t=6semanas

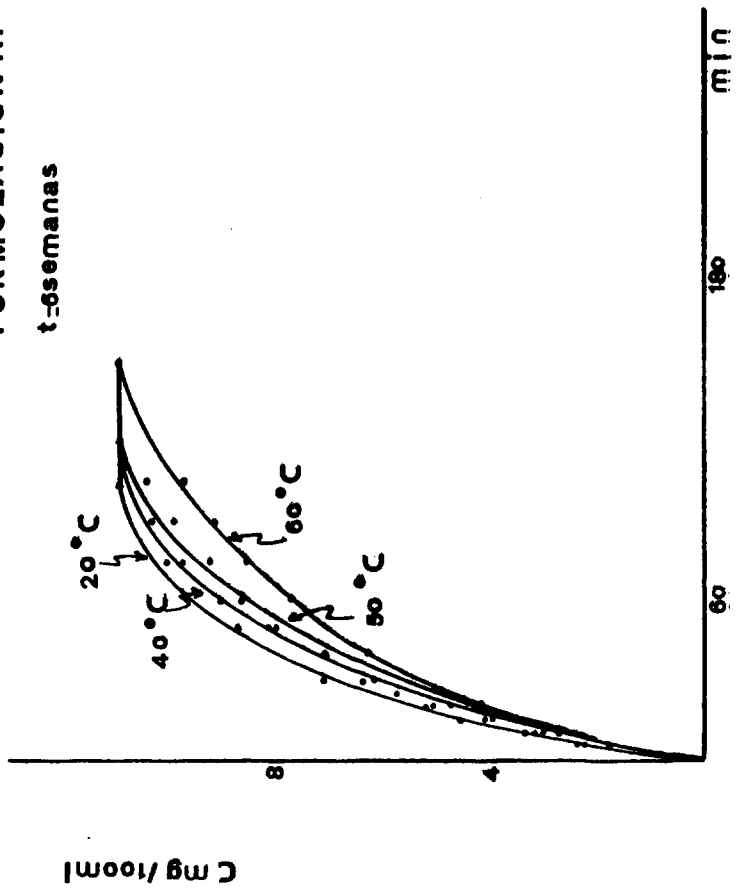


FIGURA XLIII
FORMULACION III
t = 6 semanas

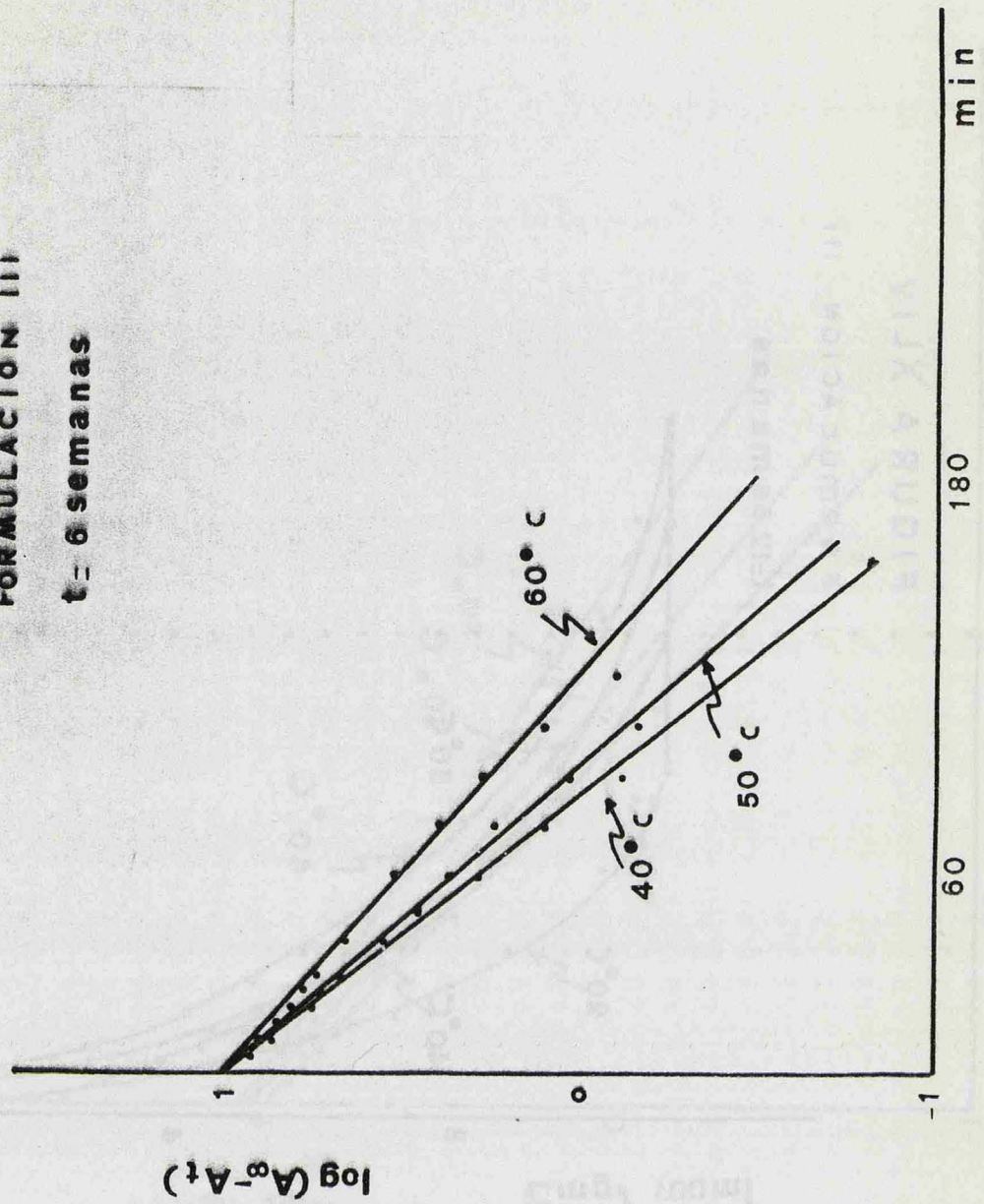


FIGURA XLIV
FORMULACION III
t: 12 semanas

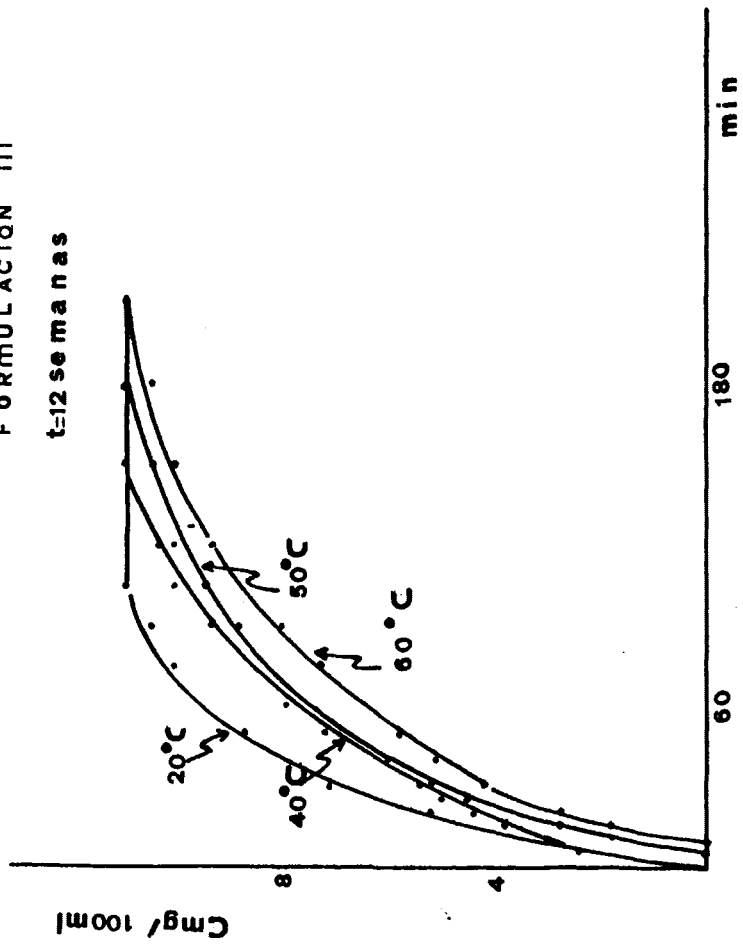


FIGURA XLV
FORMULACION III
t=12 semanas

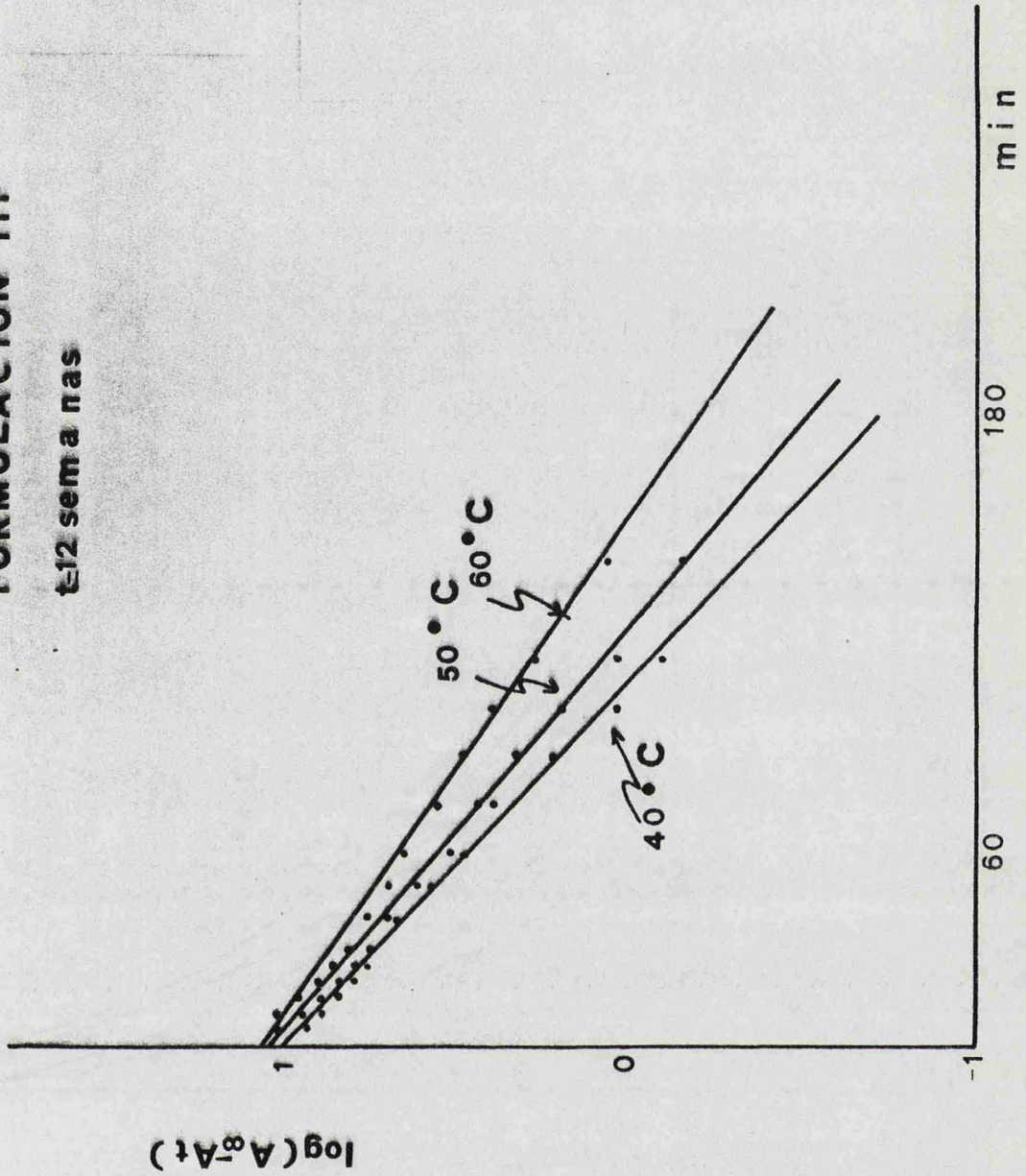


FIGURA XLVI
FORMULACION III
t = 18 semanas

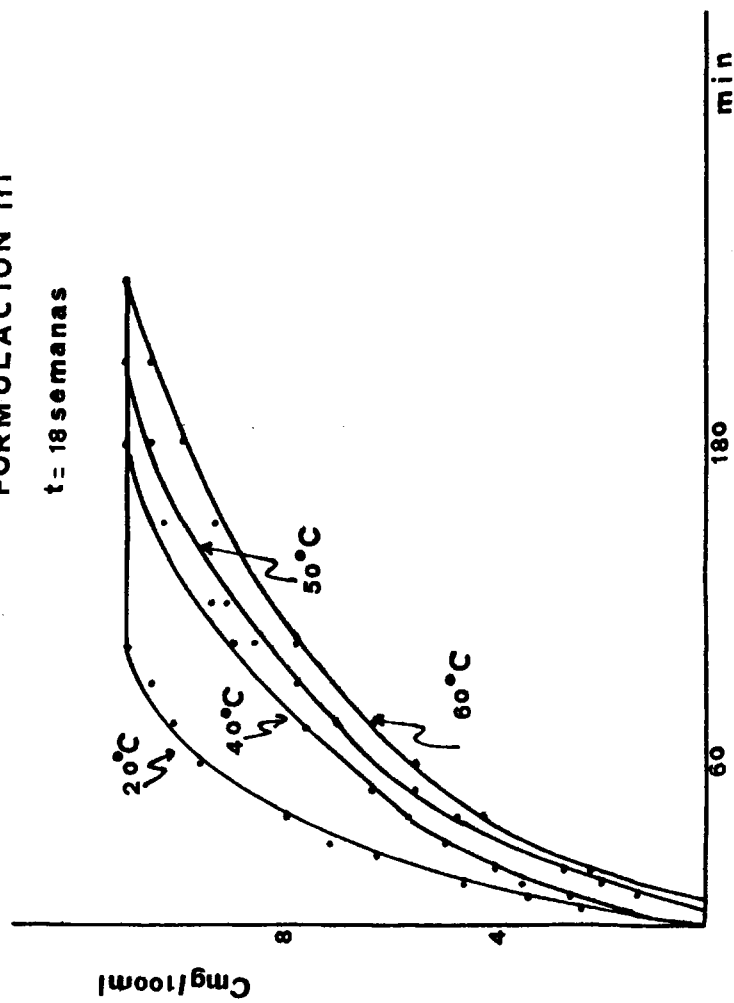


FIGURA XLVII
FORMULACION III
t = 18 semanas

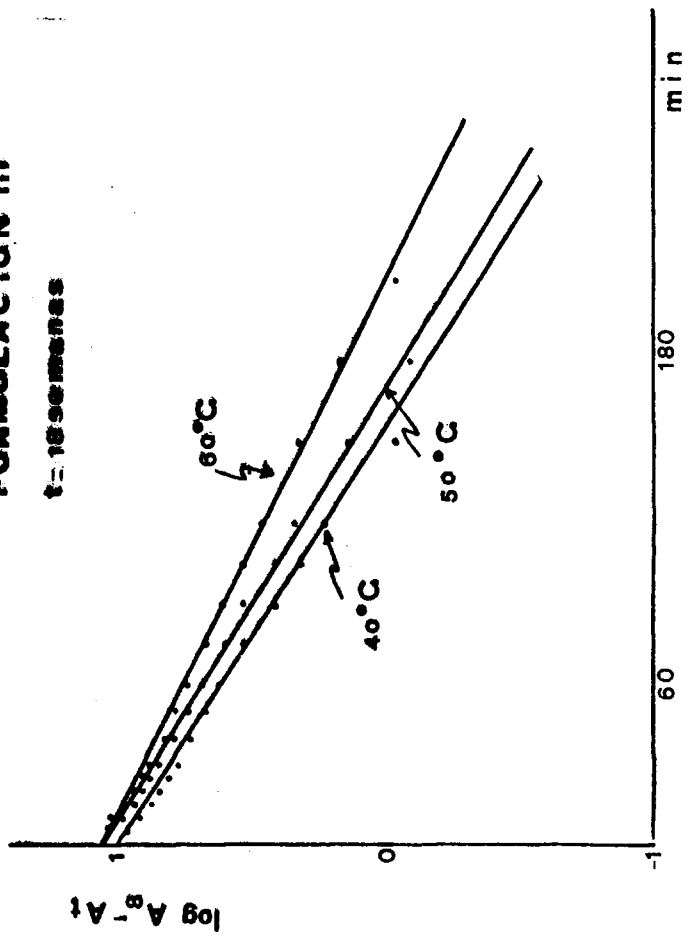


FIGURA XLVIII
FORMULACION III
t=24 semanas

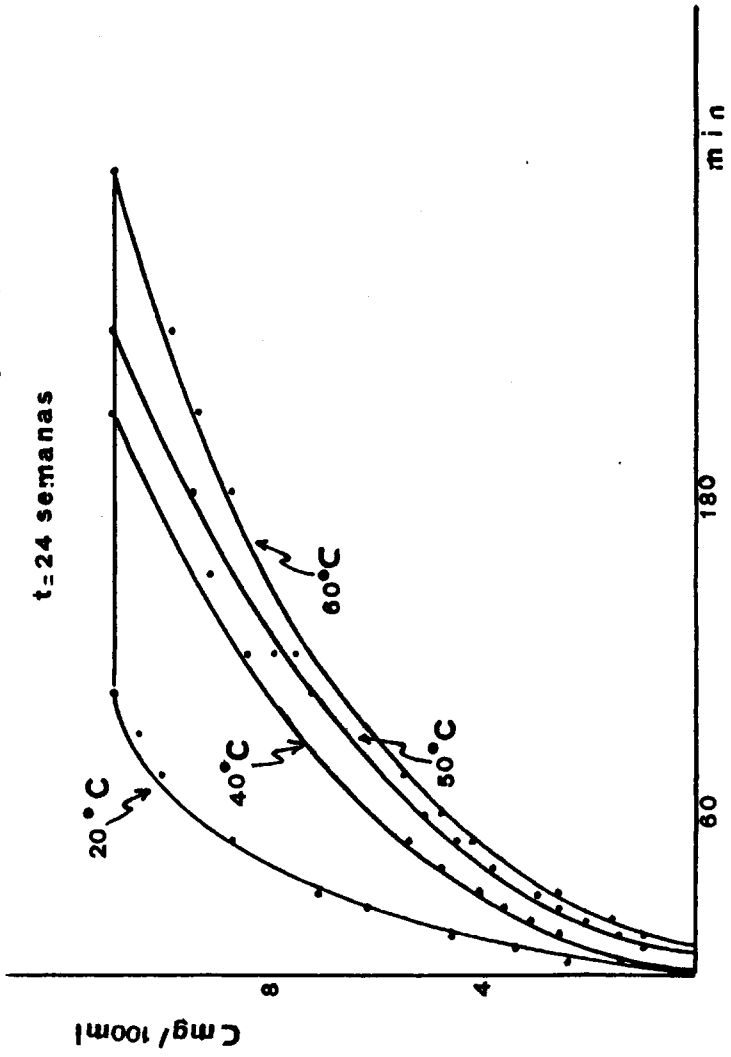
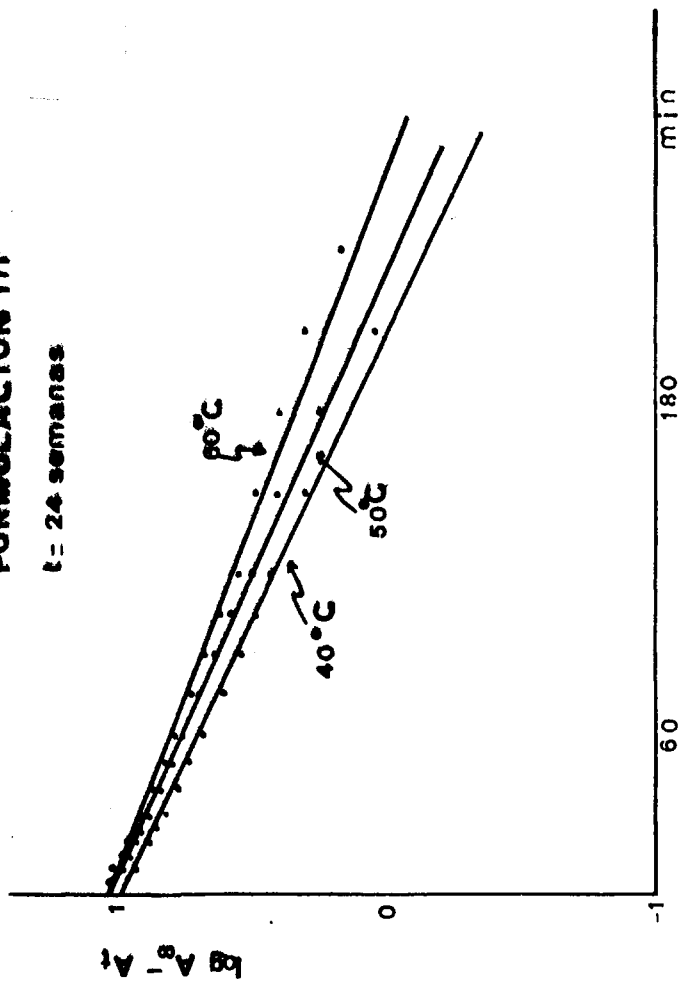


FIGURA XLIX
FORMULACION III
t = 24 semanas



368

TRATAMIENTO DE DATOS Y SU DISCUSION

FORMULACION III

1/ Curvas acumulativas. Representamos concentración de medicamento expresada en mg/100ml frente a tiempo expresado en minutos realizándose dos tipos de representaciones:

Las representaciones isocrónicas se efectúan a todos los tiempos de almacenamiento de los comprimidos :dos,seis,doce,dieciocho y veinticuatro semanas; encontrándose en cada caso tres familias de curvas asintóticas que representan las tres temperaturas de envejecimiento ensayadas, es decir 40,50 y 60°C.

La velocidad de disolución de los comprimidos a temperatura ambiente no ha sufrido ninguna variación en el transcurso del tiempo.

En las representaciones isotérmicas , nos encontramos con cinco familias de curvas asintóticas correspondientes a dos,seis,doce, dieciocho y veinticuatro semanas a las tres temperaturas de envejecimiento ;observándose que a medida que va aumentando el tiempo de almacenamiento las diferencias en la cinética de disolución son más acusadas.

Se observa que la introducción de un 3% de bagazo de limón en la formulación ,supone una velocidad de disolución más acusada que si se encuentra el Avicel PH 101 como único excipiente; aunque cabe destacar que aún en este caso la velocidad de disolución sigue siendo más lenta que la de los comprimidos cuyo excipiente es almidón - lactosa a partes iguales.

2/ Representación semilogarítmica de la cantidad de medicamento que queda por disolver frente al tiempo expresado en minutos. Se calculan las ecuaciones correspondientes a las rectas semilogarítmicas así obtenidas.

En la tabla resumen quedan tabulados los valores de pendientes y de ordenadas al origen, los coeficientes de correlación son en todos los casos altamente satisfactorios.

Los resultados quedan recogidos en las tablas 68-83 y sus representaciones gráficas en las figuras XXXIV-XLIX.

TABLA RESUMEN

Pendientes y ordenadas al origen de las rectas semilogarítmicas a todas las temperaturas de envejecimiento ensayadas, así como a todos los tiempos de almacenamiento de los comprimidos.

	20°C	40°C	50°C	60°C
<u>2 semanas</u>	b=0,9991 a=-0,0131	b=1,0126 a=-0,0129	b=1,0027 a=-0,0118	b=0,9970 a=-0,0105
<u>6 semanas</u>	b=0,9991 a=-0,0131	b=1,0142 a=-0,0119	b=1,0037 a=-0,0106	b=1,0101 a=-0,0086
<u>12 semanas</u>	b=0,9991 a=-0,0131	b=1,0035 a=-0,0088	b=1,0273 a=-0,0079	b=1,0505 a=-0,0063
<u>18 semanas</u>	b=0,9991 a=-0,0131	b=0,9873 a=-0,0064	b=1,0488 a=-0,0061	b=1,0469 a=-0,0049
<u>24 semanas</u>	b=0,9991 a=-0,0131	b=0,9816 a=-0,0046	b=1,0434 a=-0,0044	b=1,0334 a=-0,0036

Los parámetros de las funciones de regresión a 20°C , durante los tiempos de almacenamiento estudiados ,al igual que sucedía en la formulación II ,son todos idénticos . No así , los correspondientes a 40,50 y 60°C ; en estos ,al igual que en aquellos , es más significativa la evolución que experimenta la pendiente que la de la ordenada al origen .La evolución de las pendientes , nos indica la variación que experimenta la velocidad de disolución en las distintas condiciones de temperatura y tiempo de almacenamiento; mientras que la ordenada al origen nos define los tiempos teóricos de latencia al determinar el valor de abcisa para ordenada unidad.

De tal manera, que aunque la ordenada al origen a 60°C - 24 semanas sea inferior que la correspondiente a 60°C-18 s. a 50°C-18s. y a 60°C-12 s.,el tiempo de latencia a las 24s-60°C es significativamente mayor que los tres anteriormente citados . La explicación se encuentra al observar la evolución decreciente de las pendientes a medida que aumenta el tiempo y la temperatura de envejecimiento. Las modificaciones de pendiente con relación al valor más bajo 0,0036 para 24s.-60°C y 0,0079 12s.-50°C llegan hasta el 100% , mientras que las variaciones de ordenada al origen al igual que en la formulación II , son más aparentes que reales , ya que las diferencias entre si apenas rebasan el 2%.

3/ Determinación de tiempos parciales de disolución:

t_{25}

t_{50}

t_{75}

t_{asintota}

Se calculan los tiempos parciales de disolución a todos los tiempos de almacenamiento: tiempo cero, dos, seis, doce, dieciocho y veinticuatro semanas y a todas las temperaturas de envejecimiento ensayo: días: 20, 40, 50 y 60°C.

Los resultados en minutos quedan expresados en la tabla nº 84

TABLA N^o 84T= 40°C

Tiempo	t ₂₅	t ₅₀	t ₇₅	t _{asintota}
t=0	8'	20'	42'	105'
t=2 semanas	10'	22'	44'	105'
t=6 semanas	10'	25'	50'	105'
t=12 semanas	13'	30'	64'	150'
t=18 semanas	14'	39'	90'	180'
t=24 semanas	20'	48'	110'	210'

T= 50°C

Tiempo	t ₂₅	t ₅₀	t ₇₅	t _{asintota}
t=0	8'	20'	42'	105'
t=2 semanas	10'	23'	48'	105'
t=6 semanas	12'	26'	54'	120'
t=12 semanas	17'	33'	74'	180'
t=18 semanas	24'	50'	99'	210'
t=24 semanas	30'	66'	138'	240'

T= 60°C

Tiempo	t ₂₅	t ₅₀	t ₇₅	t _{asintota}
t=0	8'	20'	42'	105'
t=2 semanas	10'	24'	53'	120'
t=6 semanas	13'	32'	69'	150'
t=12 semanas	22'	44'	94'	210'
t=18 semanas	28'	60'	120'	240'
t=24 semanas	34'	76'	158'	300'

4/ La formulación cuyo estudio estamos realizando es decir aquella cuyo excipiente es Avicel PH 101 y que lleva incorporado un 3% de jugo de limón , se observa que a partir de las doce semanas de permanencia de los comprimidos en estufa termostaticada a 50 y 60°C aparecen periodos de latencia.

Hay que tener en cuenta que en esta formulación la aparición de periodos de latencia tiene lugar a temperaturas más elevadas que en el caso de la II formulación.

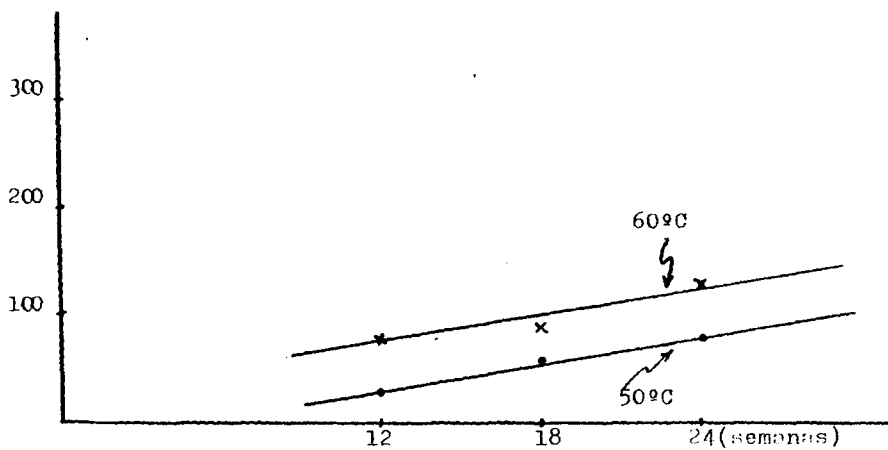
En la tabla 85^a se expresan los periodos de latencia teóricos , obtenidos a partir de las funciones que se recogen en la tabla resumen de la página 371 y que corresponden a las abscisas calculadas para ordenada unidad en las correspondientes funciones de regresión.

TABLA N°85

	<u>50°C</u>	<u>60°C</u>
<u>12 semanas</u>	3,26	8,09
<u>18 semanas</u>	6,46	9,42
<u>24 semanas</u>	8,56	13,06

Ecuación correspondiente a
50°C { $b=-1,8333$
 $a=0,4166$
 $r=0,9933$

Ecuación correspondiente a
60°C { $b=2,5050$
 $a=0,4166$
 $r=0,9449$



5/ En la tabla nº 82 se recogen los valores de tiempos parciales de disolución, teniendo en cuenta que a los tiempos de 12, 18 y 24 semanas los valores tabulados resultan de la diferencia entre los tiempos parciales de disolución y el tiempo de latencia teórico.

TABLA Nº 82

<u>Tiempo</u> (semanas)	<u>Tiempo parcial de disolución</u> (minutos)								
	<u>40°C</u>			<u>50°C</u>			<u>60°C</u>		
	<u>t₂₅</u>	<u>t₅₀</u>	<u>t₇₅</u>	<u>t₂₅</u>	<u>t₅₀</u>	<u>t₇₅</u>	<u>t₂₅</u>	<u>t₅₀</u>	<u>t₇₅</u>
t=0	8	20	42	8	20	42	8	20	42
t=2	10	22	44	10	23	48	10	24	53
t=6	10	25	50	12	26	54	13	32	69
t=12	12	30	64	14	30	71	14	36	86
t=18	14	39	90	18	44	93	19	51	111
t=24	20	48	110	22	58	130	21	63	145

6/ Representación semilogarítmica de tiempos parciales de disolución frente a tiempos de lamacenamiento en semanas , calculándose se las ecuaciones correspondientes a las rectas así obtenidas.

Operamos con t_{25} t_{50} y t_{75} :

Los resultados quedan recogidos en las tablas nºs 87, 88 y 89

Se calculan las pendientes medias a cada temperatura:

$$\bar{\alpha}_{40}=0,0160$$

$$\bar{\alpha}_{50}=0,0184$$

$$\bar{\alpha}_{60}=0,0190$$

Se determinan las ordenadas al origen medias a cada tiempo parcial

de disolución:

$$\text{-para } t_{pd \ 25} \quad \bar{x}=0,9418$$

$$\text{-para } t_{pd \ 50} \quad \bar{x}=1,3136$$

$$\text{-para } t_{pd \ 75} \quad \bar{x}=1,6335$$

Tabla N° 87

T=40°C

$$\frac{t_{pd\ 25}}{\left\{ \begin{array}{l} b=0,9231 \\ \alpha=0,0143 \\ r=0,9715 \end{array} \right.$$

$$\frac{t_{pd\ 50}}{\left\{ \begin{array}{l} b=1,3031 \\ \alpha=0,0156 \\ r=0,9986 \end{array} \right.$$

$$\frac{t_{pd\ 75}}{\left\{ \begin{array}{l} b=1,6066 \\ \alpha=0,0181 \\ r=0,9955 \end{array} \right.$$

$$\underline{\underline{Z_{40}=0,0160}}$$

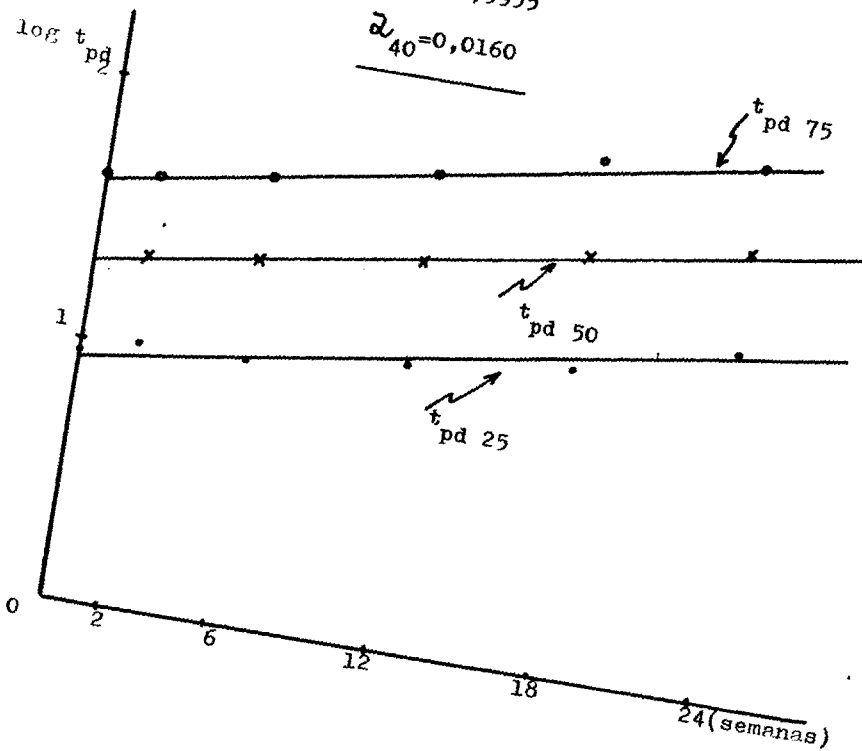


TABLA N° 88

T=50°C

$$\underline{t_{pd\ 25}} \left\{ \begin{array}{l} b=0,9452 \\ \alpha=0,0170 \\ r=0,9870 \end{array} \right.$$

$$\underline{t_{pd\ 50}} \left\{ \begin{array}{l} b=1,3015 \\ \alpha=0,0185 \\ r=0,9900 \end{array} \right.$$

$$\underline{t_{pd\ 75}} \left\{ \begin{array}{l} b=1,6237 \\ \alpha=0,0197 \\ r=0,9974 \end{array} \right.$$

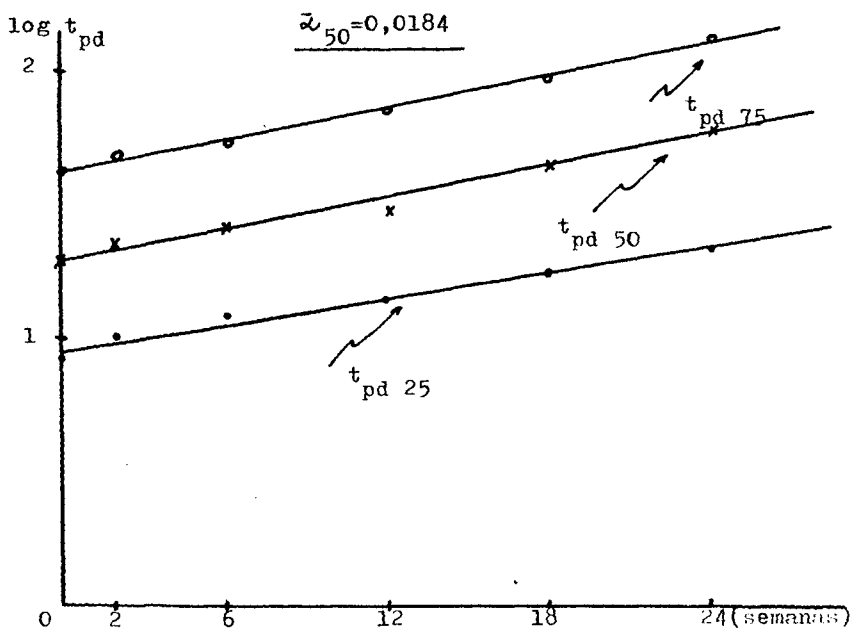


TABLA N° 89

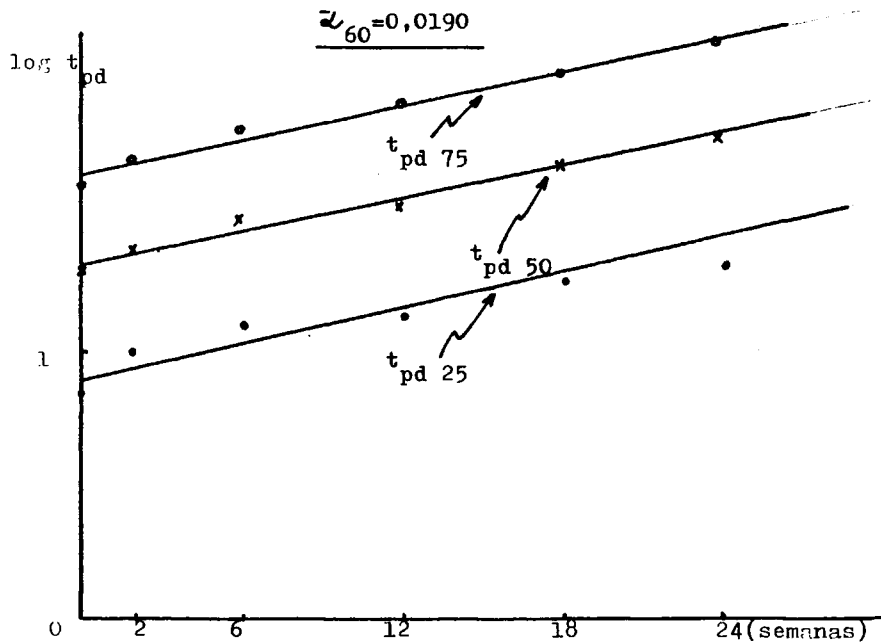
T=60°C

$$\underline{t_{pd\ 25}} \left\{ \begin{array}{l} b=0,9573 \\ \alpha=0,0164 \\ r=0,9682 \end{array} \right.$$

$$\underline{t_{pd\ 50}} \left\{ \begin{array}{l} b=1,3362 \\ \alpha=0,0198 \\ r=0,9875 \end{array} \right.$$

$$\underline{t_{pd\ 75}} \left\{ \begin{array}{l} b=1,6703 \\ \alpha=0,0210 \\ r=0,9887 \end{array} \right.$$

$$\underline{\alpha_{60}=0,0190}$$



Si en lugar de representar el $\log t_{pd}$ frente a tiempo de almacenamiento, para cada temperatura, hacemos una representación conjunta que comprenda las tres anteriores, al igual que se realizó en la formulación II (tabla nº 59), observariamos la aceptable homogeneidad de las ordenadas al origen y la evolución ascendente de las pendientes a medida que aumenta la temperatura. En consecuencia, la variable a considerar es la pendiente de los trazados lineales de t_{pd} frente a tiempo de almacenamiento para cada temperatura.

Al igual que hacíamos en la formulación II, además de operar con el inverso de pendiente media, el tratamiento se realiza con el inverso de pendientes, obteniendo una ecuación para cada tiempo parcial de disolución cuya función de regresión, así como su representación gráfica queda expresada en la tabla nº 94. Al determinar los tiempos parciales de disolución teóricos, se observan menores diferencias frente a los valores experimentales; pero, al igual que en la formulación II, esta aproximación de valores teórico-experimental, encuentra el inconveniente de que la ecuación pierde su carácter general. Los resultados quedan expresados en las tablas 95, 96 y 97 para 40, 50 y 60°C respectivamente.

7/ Representación gráfica del doble recíproco $1/\bar{x}$ frente a $1/T_c$ siendo \bar{x} las pendientes medias obtenidas en el apartado 6/ y T_c la temperatura centigrada. Tabla nº 90

Determinación de la ecuación correspondiente a la recta obtenida. El desarrollo de dicha ecuación nos conduce a otra en la cual nos queda relacionado tiempo parcial de disolución con tiempo de almacenamiento de las muestras y temperatura de envejecimiento. Calculamos mediante esta ecuación los t_{pd} teóricos y la desviación frente a los t_{pd} experimentales.

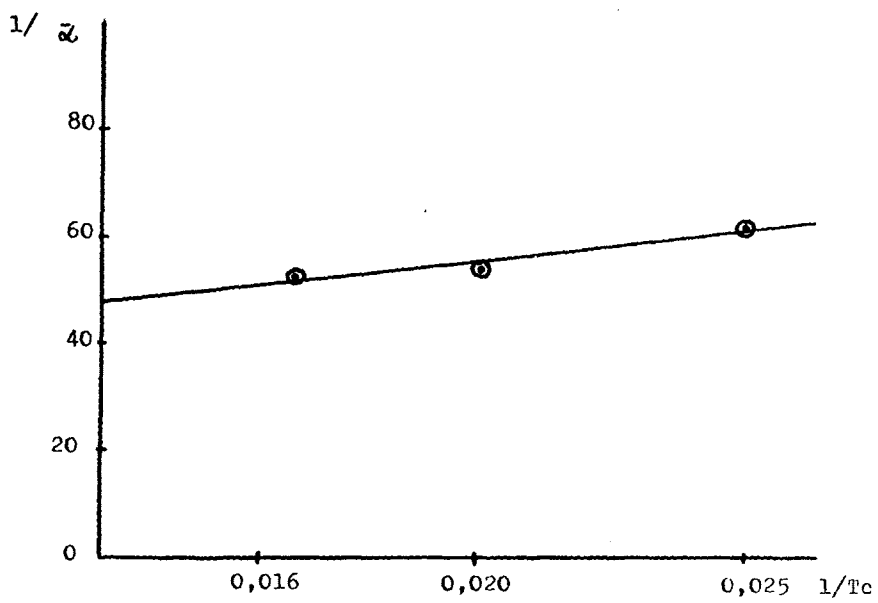
8/ Las \bar{x} se representan frente a los $t_{pd} : t_{25} t_{50} t_{75}$ siendo \bar{x} las ordenadas al origen medias obtenidas en el apartado 6/.

Esta recta así obtenida nos arroja una ecuación que nos relaciona tiempos parciales de disolución con ordenadas medias.

Determinamos t_{pd} teóricos y su desviación frente a experimentales. Tablas 91, 92 y 93 para 40, 50 y 60°C respectivamente.

TABLA N°90.

<u>1/Tc</u>	<u>1/α</u>	
0,0250	62,5000	⎧ b=31,4512 β=1218,3830 r=0,9699
0,0200	54,3478	
0,0166	52,6315	



$$1/d = 1218,3830 \cdot 1/T_c + 31,4512$$

$$\log t_{pd} = \alpha t + b$$

$$\alpha = \frac{\log t_{pd} - b}{t}$$

$$\frac{t}{\log t_{pd} - b} = \frac{1218,3830}{T_c} + 31,4512$$

$$(\log t_{pd} - b) (1218,3830 + 31,4512 T_c) = t \cdot T_c$$

$$\log t_{pd} = \frac{t T_c}{1218,3830 + 31,4512 \cdot T_c} + b$$

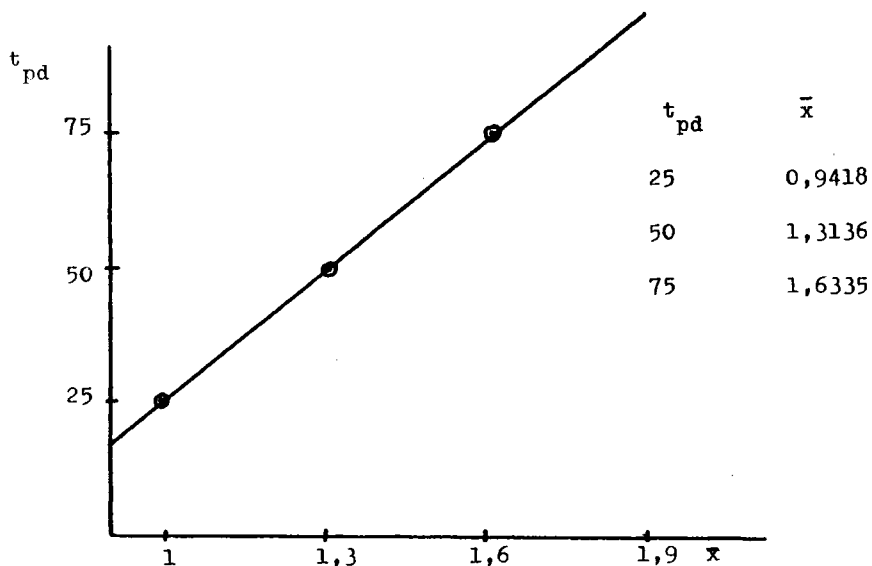


TABLA N° 91 T = 40° C

Tiempo
(Semanas)

Tiempos parciales de disolución (minutos)

331

	t-25				t-50				t-75						
	exp.	teor.	Δ	teor.	Δ	exp.	teor.	Δ	teor.	Δ	exp.	teor.	Δ	teor.	Δ
0	8	8	0	8	0	20	20	0	20	0	42	40	2	43	1
2	10	9	1	9	1	22	21	1	22	0	44	43	1	46	-2
6	10	10	0	11	-1	25	25	0	25	0	50	50	0	53	-3
12	12	13	-1	13	-1	30	31	-1	32	-1	64	63	1	67	-3
18	14	16	-2	17	-3	39	39	0	40	-1	90	79	11	84	6
24	20	20	0	21	-1	48	49	-1	50	-2	110	99	11	105	5

TABLA N°92 T = 50° C

Tiempo
(Semanas)

Tiempos parciales de disolución (minutos)

t-25

t-50

t-75

138

	t-25			t-50				t-75							
	exp.	teor.	Δ	teor.	Δ	exp.	teor.	Δ	teor.	Δ	exp.	teor.	Δ	teor.	Δ
0	8	8	0	8	0	20	20	0	20	0	42	42	0	43	-1
2	10	9	1	9	1	23	22	1	22	1	48	46	2	46	2
6	12	11	1	11	1	26	26	0	26	0	54	54	0	55	-1
12	14	14	0	14	0	30	32	-2	33	-3	71	69	2	70	1
18	18	18	0	18	0	44	42	2	43	1	93	88	5	90	3
24	22	23	-1	23	-1	58	54	4	55	3	130	113	17	116	14

TABLA N° 93 T = 60° C

Tiempos parciales de disolución (minutos)

Tiempo
(Semanas)

389

	t-25				t-50				t-75						
	exp.	teor.	Δ	teor.	Δ	exp.	teor.	Δ	teor.	Δ	exp.	teor.	Δ	teor.	Δ
0	8	9	-1	8	0	20	21	-1	20	0	42	46	-4	43	-1
2	10	10	0	9	1	24	24	0	22	2	53	51	2	47	6
6	13	12	1	11	2	32	28	4	27	5	69	61	8	56	13
12	14	15	-1	15	-1	36	37	-1	35	1	86	80	6	73	13
18	19	20	-1	19	0	51	48	3	46	5	111	104	7	96	15
24	21	26	-5	25	-4	63	63	0	60	3	145	136	9	125	20

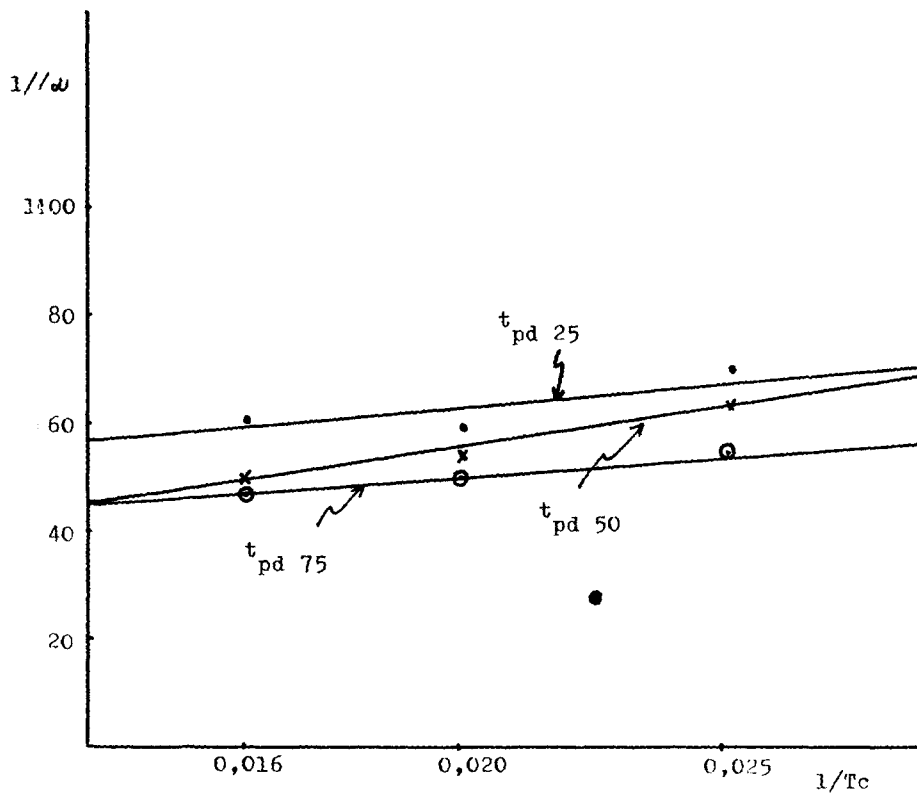
TABLA N^o 94

1/Tc	1/d		
	t ₂₅	t ₅₀	t ₇₅
0,0250	69,93	64,10	55,24
0,0200	58,82	54,05	50,76
0,0166	60,97	50,50	47,61
	(1)	(2)	(3)

$$(1) \begin{cases} b=39,5660 \\ a_1=1152,949 \\ r=0,8267 \end{cases}$$

$$(2) \begin{cases} b=22,3727 \\ a_2=1648,244 \\ r=0,9872 \end{cases}$$

$$(3) \begin{cases} b=32,5711 \\ a_3=907,4122 \\ r=0,9999 \end{cases}$$



Representación gráfica de los valores correspondientes a
la tabla nº 94

40° C

TIEMPO PARCIAL DE DISOLUCION (MINUTOS)

TIEMPO
(SEMANAS)392
56 N° 95
TABLA N° 22

	t 25			t 50			t 75		
	exp.	teor.	Δ	exp.	teor.	Δ	exp.	teor.	Δ
0	8	8	0	20	20	0	42	40	2
2	10	9	1	22	21	1	44	44	0
6	10	10	0	25	25	0	50	52	-2
12	12	12	0	30	31	-1	64	66	-2
18	14	15	-1	39	38	1	90	85	5
24	20	19	1	48	48	0	110	110	0

60° C

TIEMPO PARCIAL DE DISOLUCION (MINUTOS)

TIEMPO
(SEMANAS)

	t 25			t 50			t 75		
	exp.	teor.	Δ	exp.	teor.	Δ	exp.	teor.	Δ
0	6	9	-1	20	21	-1	42	46	-4
2	10	10	0	24	24	0	53	51	2
6	13	11	2	32	28	4	69	69	0
12	14	14	0	36	37	-1	86	83	3
18	15	18	1	51	50	1	111	111	0
24	21	23	-2	63	65	-2	145	149	-4

193

193

193

50° C

TIEMPO PARCIAL DE DISOLUCION (MINUTOS)

TIEMPO
(SEMANAS)

	t 25			t 50			t 75		
	exp.	teor.	Δ	exp.	teor.	Δ	exp.	teor.	Δ
0	8	8	0	20	20	0	42	42	0
2	10	9	1	23	22	1	48	46	2
6	12	11	1	26	25	1	54	55	-1
12	14	14	0	30	33	-3	71	72	-1
18	18	17	1	44	42	2	93	95	-2
24	22	21	1	58	54	4	130	125	5

1961
No 96

395

COMENTARIO

FINAL

En el contexto de las ciencias biofarmacéuticas, se hace necesario la evaluación de otro tipo de caducidad denominada por Cadórniga y col. "caducidad biofarmacéutica" consistente en una modificación en la velocidad de liberación de la sustancia medicamentosa incorporada a la forma farmacéutica, sin alteración química del principio activo, pero que origina una variación sustancial de la biodisponibilidad del medicamento.

En algunos ensayos previos se ha podido comprobar que la conservación de una forma de dosificación determinada a temperatura mayor que la ambiental durante periodos de observación de días o semanas, originaba una variación sustancial de parámetros de solubilidad que pueden ser condicionantes de la disponibilidad biológica del medicamento.

Se ha comprobado que formas farmacéuticas sólidas de administración oral y rectal, con la misma sustancia medicamentosa e igual dosificación, y que por tanto, debían comportarse de forma idéntica, presentan diferente biodisponibilidad.

Sobre esta base se monta una batería de ensayos, cuyos resultados se recogen en la parte experimental de la presente memoria con el fin de evaluar en función del tiempo y con distintas temperaturas de conservación como evoluciona la velocidad de disolución de los comprimidos.

La determinación de la dureza de los comprimidos nos muestra el

distinto comportamiento de los que se han elaborado con almidón-lactosa a partes iguales como excipiente y los preparados con Avicel PH 101 como único excipiente, siendo el incremento de la dureza en éste último del orden de 73,10% , mientras que si al Avicel PH 101 se le incorpora un 3% de bagazo liofilizado de limón la elevación de la dureza es más discreta con un valor de 36,62%.

El tiempo de disgregación es notablemente inferior en la formulación que contiene Avicel PH 101 con un 3% de bagazo de limón con respecto a la formulación clásica (almidón-lactosa a partes iguales) y la que lleva Avicel PH 101 como único excipiente; encontrándonos con unos valores de 97",62" y 39" para las formulaciones I,II y III respectivamente.

Estos valores nos podrían hacer pensar que un menor tiempo de disgregación supondría una mayor velocidad de disolución ; esto, veremos, no ha sido así, ya que la que presenta una mayor velocidad de disolución es la fórmula clásica , puesto que la simple evidencia de una buena disgregación no define en definitiva una mejor o peor disponibilidad del medicamento.

Pero, probablemente, donde las diferencias son más acusadas e imprevisibles, es en el estudio de la velocidad de disolución del medicamento en la forma de dosificación objeto de estudio. Cabe destacar, que la velocidad de disolución de los comprimidos en el ambiente no ha sufrido ninguna modificación significativa en el transcurso del tiempo que ha durado la experimentación total.

Operando en medio acuoso la velocidad de disolución a todas las temperaturas varia en el orden $V_{20} > V_{40} > V_{50} > V_{60}$; la influencia de la temperatura se manifiesta en consecuencia como una disminución de la velocidad de disolución que lleva aparejada una disminución de la biodisponibilidad.

Pero al comparar cada una de las temperaturas con las formulaciones respectivas, se obtiene que en la formulación I la velocidad de disolución es más rápida que en la formulación III y a su vez esta más rápida que en la formulación II. En efecto en la tabla 26-a se observa que el $t_{pd 50}$ a 60°C, y 12 semanas de permanencia, se alcanza a un tiempo de 34' en la for. I, en la II a un tiempo considerablemente mayor 68' y en la III a los 44'.

Es de notar, que la cantidad total disuelta no se ve afectada en el transcurso de tiempo de permanencia, ni con el aumento de temperatura de envejecimiento.

Al expresar como parámetro significativo de las curvas de velocidad de disolución la pendiente de la recta semilogarítmica, se obtienen valores decrecientes a medida que va aumentando de permanencia (almacenamiento) y la temperatura de envejecimiento.

Otro hecho notable, es la aparición de periodos de latencia en la formulación II y III, es decir aquellas que llevan como excipiente Avicel PH 101. Los mencionados periodos de latencia en el caso de la formulación II tienen lugar a los doce semanas de permanencia de los comprimidos en estufa termostatazada a 40,50 y 60°C; por el contrario en la formulación III la aparición de periodos de latencia tiene lugar al mismo tiempo pero a temperaturas más altas 50 y 60°C.

En las tablas 33,34, 35 y 36 para la formulación I ; 61,62 y 63 para la formulación II y 87,88 y 89 para la formulación III, se recogen los valores de tiempos parciales de disolución (expresados en minutos) experimentales y teóricos así como la diferencia de teóricos frente a valores experimentales.

Queda claro por las gráficas que se aportan y los comentarios formulados en páginas anteriores, que la naturaleza del excipiente

juega un papel fundamental en el comportamiento del comprimido en cuanto a velocidad de disolución se refiere .

Pero, probablemente, lo más notable es destacar la distinta forma en que acusan el mantenimiento en estufa los comprimidos elaborados con Avicel PH 101 como único excipiente o con mezcla lactosa-almidón.

del

CONCLUSIONES

1.- Se realiza el estudio farmacotécnico, con especial énfasis en la velocidad de disolución, de comprimidos de prednisona, con idéntica dosis, peso y forma en tres formulaciones diferentes.

2.- La determinación de la dureza de los comprimidos nos muestra el distinto comportamiento de los que se han elaborado con almidón-lactosa a partes iguales, y los preparados con Avicel PH 101 como único excipiente, siendo el incremento de la dureza en este último del orden de 73,10% mientras que si al Avicel, se le incorpora un 3% de bagazo de limón liofilizado, la elevación de la dureza es más discreta con un valor de 36,62%.

3.- En el estudio de la friabilidad de los comprimidos, se obtienen unos valores medios de 0,12%, 0,15% y 0,24% para las formulaciones I, II y III respectivamente.

4.- El tiempo de disgregación es notablemente inferior en la formulación que contiene Avicel PH 101 con un 3% de bagazo de limón con respecto a la formulación clásica (almidón-lactosa a partes iguales) y la que lleva Avicel PH 101 como único excipiente; los valores encontrados para las formulaciones I, II y III, son respectivamente 97,62 y 39".

5.- La velocidad de disolución, operando en medio acuoso, a las temperaturas estudiadas, varia en el orden $V_{20} > V_{40} > V_{50} > V_{60}$. La influencia de la temperatura se manifiesta en consecuencia, como una disminución de la velocidad de disolución que puede llevar aparejada una disminución de la biodisponibilidad.

6.- Al comparar las tres formulaciones se observa que en la formulación I (fórmula clásica) la velocidad de disolución es mayor que en la III y esta a su vez mayor que en la II, alcanzándose valores asintóticos a temperatura ambiente, a los 75,180 y 105' respectivamente.

7.- Los valores de tiempos medios de disgregación nos podrían hacer pensar que, un menor tiempo de disgregación supondría una mayor velocidad de disolución. En nuestro estudio experimental no ha sido así, ya que la que presenta una mayor velocidad de disolución es la fórmula clásica, con un valor de tiempo de disgregación de 97". Ya Levy en el año 1962 apuntaba que la simple evidencia de una buena disgregación, no supone en definitiva, una mejor disponibilidad del medicamento.

8.- Cabe destacar, que la cantidad total de principio activo disuelta, no se ve afectada por el aumento de temperatura de envejeci-

miento , durante su permanencia en estufa termostaticada , lo que demuestra estabilidad quimica del medicamento.

9.- En las formulaciones II y III, es decir aquellas que llevan como excipiente Avicel PH 101 , a las doce semanas de permanencia en estufa termostaticada se detectan periodos de latencia, en la formulación II a 40,50 y 60°C y si se trata de la formulación III sólo a 50 y 60°C; por el contrario en la formulación cuyo excipiente es almidón-lactosa a partes iguales estos periodos de latencia no aparecen.

10.- Al expresar como parámetro significativo de las curvas de velocidad de disolución la pendiente de la recta semilogaritmica $(C_{\infty} - C_t)/t$ se obtienen valores decrecientes a medida que va aumentando el tiempo de almacenamiento y la temperatura de envejecimiento, encontrando unos valores de pendiente a temperatura ambiente de 0,0221, 0,0076 y 0,0131 para las formulaciones I, II y III respectivamente.

11.- Se establecen las ecuaciones que correlacionan tiempos parciales de disolución con tiempo de almacenamiento y T de envejecimiento , que obedecen a la expresión general:

$$\log t_{pd} = \frac{t T}{\beta + b' T} + b$$

La validez de esta ecuación ha sido confirmada con nuestros valores experimentales .

