

CONTRIBUCION AL ESTUDIO CONJUNTO DE DISGREGACION/ DISOLUCION DE COMPRIMIDOS

Por

J. SANCHEZ-MORCILLO, A. CEREZO y F. AGUILAR

RESUMEN

La disponibilidad del medicamento, bajo la forma farmacéutica comprimido, puede ser determinada particularmente por dos importantes técnicas "in vitro" —el tiempo de disgregación y la velocidad de disolución—, para las que la mayoría de las farmacopeas proponen aparatos y técnicas operativas.

La importancia de estos estudios quedó de manifiesto en las reuniones celebradas en Milán y Montpellier, y posteriormente en los debates del 32.º Congreso Internacional de las Ciencias Farmacéuticas celebrado en Lisboa (Sección de Farmacéuticos de la Industria).

Con este trabajo se ha intentado poner de manifiesto la relación entre la velocidad de disgregación y la de disolución, mediante un estudio conjunto realizado con el dispositivo que se propone.

RÉSUMÉ

La disponibilité du médicament sous la forme pharmaceutique comprimé peut être déterminée particulièrement par deux importantes techniques "in vitro" —le temps de délitement et la vitesse de dissolution—, pour lesquels la plupart des pharmacopées proposent des appareils et des techniques opérationnelles.

L'importance de ces recherches fut notoire dans les assemblées tenues à Milan et Montpellier, et puis dans les débats du 32^{ème} Congrès International des Sciences Pharmaceutiques tenu à Lisbonne (Section de Pharmaciens de l'Industrie).

Avec ce travail on a essayé de mettre de délitement et la vitesse de dissolution, au moyen d'une étude globale réalisé avec le dispositif qui est proposé.

I. INTRODUCCION

La moderna Biofarmacia, como consecuencia de investigaciones realizadas en la última década, admite una íntima relación entre los ensayos de disolución "in vitro" de comprimidos y la absorción "in vivo", al tiempo que nos indica que las pruebas de disgregación son insuficientes para dar con cierta proximidad una idea sobre la actividad terapéutica.

Farmacopeas y Formularios de reciente aparición, como U.S.P. XVIII (1) y N.F. XIII (2), han advertido el hecho e incluyen en sus páginas las pruebas de disolución.

Numerosos trabajos podrían citarse sobre la velocidad de disolución en comprimidos, siendo, asimismo, elevadísimo el número de dispositivos propuestos para su medición. Con objeto de entrar de lleno en el tema tan solo diremos que no hace mucho tiempo abordamos el problema y en un trabajo de revisión histórico-bibliográfico, reflejamos los dispositivos y técnicas objeto de este ensayo (3).

La posible relación entre la disgregación y disolución, así como su relación con otro parámetro, la absorción "in vivo", también han sido tratadas en diferentes publicaciones. Así, LEVY y col. (4 y 5) observan, sobre comprimidos de ácido acetilsalicílico, una perfecta correlación entre la velocidad de disolución "in vitro" y su absorción "in vivo".

SHROETER y col. (6) fabrican un lote compuesto por 12 comprimidos diferentes, portadores todos, de un esteroide antiinflamatorio; otro lote a base de 7 comprimidos que contienen una sulfamida; un tercero formado por 7 comprimidos cuya sustancia medicamentosa es un antidiabético y, finalmente, un cuarto compuesto de 16 comprimidos que poseen una combinación de aspirina-fenacetina-cafeína. Les determinan el tiempo total de disgregación y el T_{50} de disolución (tiempo necesario para que el 50 % de la sustancia medicamentosa del comprimido se haya disuelto), procediendo después a la representación gráfica de ambos valores en un sistema de coordenadas y observan que en varios casos —lotes 1, 2 y 4— existe una perfecta correlación entre aquellos valores, ya que los puntos correspondientes a la representación gráfica tienden a una línea recta, mientras que para los comprimidos correspondientes al tercer lote no existe ningún tipo de correlación.

BRUDNEY y col. (7) apuntan la inexistencia de relación entre disgregación y disolución, empleando como líquido en los ensayos ácido clorhídrico diluido, cosa que confirman LU y col. (8) empleando en sus ensayos jugo gástrico artificial. Estos mismos autores realizan experiencias similares con jugo intestinal artificial comprobando en este caso la existencia de correlación entre ambas pruebas.

Posteriormente, MIDDLETON y col. (9) ensayan comprimidos de riboflavina observando que en todas las muestras, con excepción de una de ellas, existe una perfecta correlación entre la disgregación y el T_{50} de disolución.

Finalmente, SUREN (10) realiza un estudio similar en diversas formulaciones de amobarbital y concluye que los ensayos de disgregación son insuficientes para indicar la biodisponibilidad de las mismas.

II. OBJETO Y PLAN DE TRABAJO

Como consecuencia de todo lo anterior, y con objeto de poder comprobar la relación entre la disgregación y disolución de comprimidos se pensó en el montaje de un sencillo dispositivo, que simultáneamente reflejara ambos parámetros. Si el dispositivo nos da valores graduales de disgregación/tiempo, al par que el tiempo total de disgregación, será posible establecer junto a la curva exponente del fenómeno de disolución, el correspondiente a la disgregación, por lo que la correlación se visualizaría mejor. Por tanto, el objetivo principal a cubrir por nuestro trabajo fue comprobar el posible paralelismo existente y concebir y construir un dispositivo susceptible de efectuar ambas determinaciones.

Para llevarlo a efecto se han elaborado cuatro tipos de comprimidos con otras tantas sustancias medicamentosas, y excipientes diversos, con la finalidad de que los resultados proporcionaran unas conclusiones que posteriormente puedan hacerse extensivas al mayor número posible de estas formas farmacéuticas.

Finalmente se hace un estudio comparativo entre la disgregación y la disolución para comprobar si aquel ensayo posee el valor que en tiempo pasado se le concedió.

III. PARTE EXPERIMENTAL

1. DISPOSITIVO

1.1. *Antecedentes*

El dispositivo con el que se van a realizar los ensayos conjuntos, se puede encuadrar, de un lado, dentro de los métodos no automáticos, ya que tanto las tomas de muestra del líquido de disolución, su análisis y las diversas pesadas del comprimido a intervalos de tiempo se hacen de forma manual. También goza de ciertas propiedades de los métodos dinámicos, toda vez que el líquido de disgregación, está sometido al movimiento continuo que le proporciona un agitador magnético.

Atendiendo a la disolución se puede considerar derivado del método de LEVY y HAYES (4), pues tiene lugar en un vaso de precipitados; ahora bien, por ir el comprimido dentro de una cestilla y no libre en el fondo del vaso, tendría un precedente en el método de COOK y col. (11), quienes colocan el comprimido dentro de una cestilla de paredes formadas por una malla de acero inoxidable que a su vez se introduce en el líquido de disolución. En estudios posteriores ha sido utilizado, este último método, por GANDERTON y col. (12), MIDDLETON y col. (13), VAN OUDTSHOORN y POTGIETER (13) y JOHANSEN y WIESE (15).

En lo referente a la disgregación observamos que, sobre la mayoría de los métodos usados, ofrece la ventaja de darnos junto con el tiempo final, valores parciales de la misma. Con esta característica solo se han encontrado dos métodos: el desarrollado por FUKUZAMA y col. (16), basado en la medición continua de las pérdidas de peso que experimenta el comprimido al disgregarse, aunque por no emplear ningún tipo de agitación se considera como un método estático; y el debido a NOGAMI y col. (17), que determina de forma continua la velocidad de disgregación basándose en el análisis térmico diferencial del líquido de disgregación empleado.

1.2. *Descripción*

En esencia consta de un cristizador con agua calentada mediante un termostato "fuera borda", a fin de regular el líquido de

disgregación/disolución a una temperatura semejante a la fisiológica; en su interior va colocado un vaso de precipitados de 1.000 ml, conteniendo el mencionado líquido y un agitador magnético que proporcionará su continuo movimiento (evidentemente todo el conjunto irá colocado sobre el soporte del agitador, el cual transmitirá el movimiento).

La cestilla donde ponemos los comprimidos (de anchura de malla 2 m/m) queda suspendida del brazo de una balanza Dial-o-Gram mod. 310, mediante un alambre formado por dos secciones articuladas.

En la fig. 1 se esquematiza el dispositivo empleado.

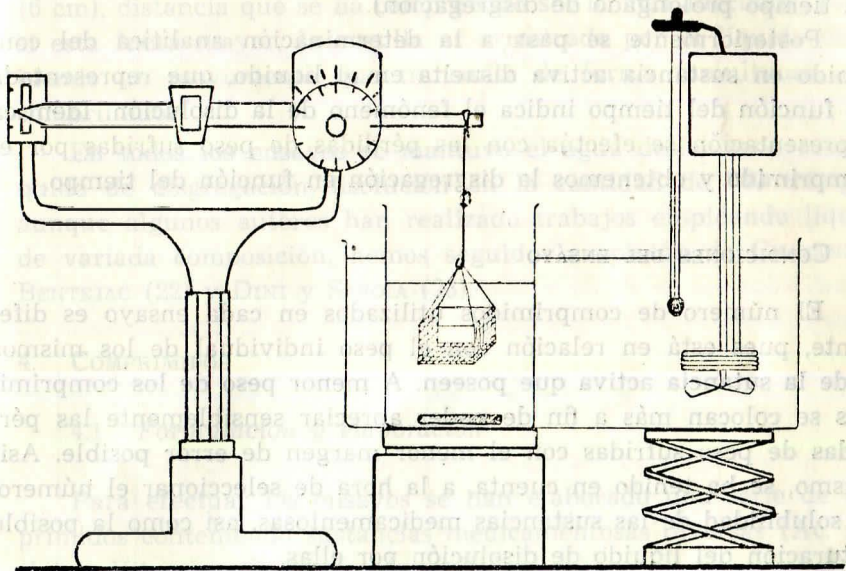


Fig. 1

2. TECNICA

Calentado el líquido de disgregación/disolución a 37° C, y en continuo movimiento gracias al agitador, se introduce la cestadora de los comprimidos y se pone simultáneamente en funcionamiento un reloj avisador programado a intervalos específicos

tiempo. Al primer intervalo se separa la sección del alambre unida a la cestilla, pasando a pesarla en la misma balanza, para lo cual se deja libre ésta y se suspende de su brazo; al mismo tiempo se hace una toma del líquido de disgregación/disolución mediante un filtro de inmersión PIREX de 30 m/m de diámetro y p para evitar que se arrastren algunas partículas disgregadas que están en suspensión. Lógicamente, efectuada la toma de líquido se sustituye por otra equivalente para compensar la pérdida.

Estas operaciones se repiten durante todo el ensayo —a los tiempos prefijados—, que se prolonga durante un tiempo prudencial según el tiempo total de disgregación de los comprimidos (hasta una hora para los de disgregación rápida y dos horas para los que poseen un tiempo prolongado de disgregación).

Posteriormente se pasa a la determinación analítica del contenido en sustancia activa disuelta en el líquido, que representada en función del tiempo indica el fenómeno de la disolución. Idéntica representación se efectúa con las pérdidas de peso sufridas por el comprimido y obtenemos la disgregación en función del tiempo.

3. CONDICIONES DEL ENSAYO

El número de comprimidos utilizados en cada ensayo es diferente, pues está en relación con el peso individual de los mismos y de la sustancia activa que poseen. A menor peso de los comprimidos se colocan más a fin de poder apreciar sensiblemente las pérdidas de peso sufridas con el menor margen de error posible. Asimismo, se ha tenido en cuenta, a la hora de seleccionar el número, la solubilidad de las sustancias medicamentosas, así como la posible saturación del líquido de disolución por ellas.

En el cuadro n.º 1 se exponen las distintas condiciones del ensayo.

CUADRO N.º 1

Sustancia activa	Número de comprimidos	Intervalos de tiempo	Valoración
Ac. Nicotínico	10	15'	Volumétrica (18)
Vitamina C	6	2'	" (19)
Piramidón	6	5'	" (20)
Hidracida	6	5'	" (21)

Puede observarse que los tiempos en que se realiza la toma de las muestras, también varían de unos casos a otros y así en algún caso es de 2 minutos mientras que en otros es de 5 y 15. La explicación la encontramos en la duración total del ensayo: si éste es corto también lo serán los intervalos de tiempo con objeto de obtener el mayor número de datos, y si, por el contrario, éste es muy largo habrá que espaciar la toma de muestras.

El método de valoración difiere lógicamente por guardar íntima relación con la sustancia activa.

Finalmente existen una serie de factores que se han mantenido constantes en todos los ensayos, como la velocidad de agitación (150 r.p.m.), y distancia de la cestilla al fondo del vaso de precipitados (6 cm), distancia que se ha comprobado ser la más adecuada, ya que si esta fuera mayor, la cestilla es arrastrada por el líquido describiendo un movimiento que transmite de forma tumultuosa a los comprimidos.

En todos los ensayos se mantuvo el agua desionizada como líquido de disgregación/disolución en la cantidad de 700 ml, pues, aunque algunos autores han realizado trabajos empleando líquidos de variada composición, hemos seguido la opinión de CHAVANNE y BENTEJAC (22) y DINI y SAVOIA (23).

4. COMPRIMIDOS

4.1. *Formulación y elaboración*

Para efectuar los ensayos se han elaborado una serie de comprimidos conteniendo sustancias medicamentosas diversas (Ac. nicotínico, Vitamina C, Piramidón e Hidracida).

En el cuadro n.º 2 se especifican los detalles de la formulación y del proceso tecnológico.

El proceso de fabricación ha sido, en líneas generales, similar para todos ya que se ha seguido la técnica de granulación húmeda.

Se ha procedido en primer lugar a la mezcla de las sustancias medicamentosas con los diluyentes/disgregantes durante 30 minutos en un bombo mezclador cilíndrico DOMENECH; después se pasa a humectar con los distintos aglutinantes, en un agitador planetario P. PRAT, tipo A. Las masas obtenidas se han granulado con el dispositivo ERWEKA tipo FAG, y posteriormente se desecan en una estufa

Cuadro nº 2

SUSTANCIA ACTIVA	Ac.Nicotinico 500 g	Vitamina C 2.500 g	Piramidón 1.250 g	Hidrácida 750 g
DILUYENTES DISGREGANTES	Almidon T. 200g Lactosa .. 150g	Fec.Arroz. 200g Lactosa .. 500g	Almidón T. 1.200g	Almidón T. 140g Lactosa .. 270g
AGLUTINANTES	Sol.gelatina 4% c.s.	Sol.Polivinilpi- rrolidona 10% en alcohol.. c.s.	Alcohol de 70° c.s.	Eng.Almidón 10% c.s.
LUBRIFICANTES	Talco ... 45g Est.Mg .. 5g	Talco ... 40 g Est.Mg .. 10 g	Talco ... 38 g Est.Mg .. 12 g	Talco ... 32 g Est.Mg .. 8 g
PUNZONES	Biselados Ranurados ø 8 m/m	Planos Biselados ø 13 m/m	Planos Biselados ø 13 m/m	Biselados Ranurados ø 8 m/m
PRESION	4,2	4,5	4	4,5

BONALS tipo II. Desecados y homogeneizados los granulados, se mezclan en el citado bombo con los lubricantes para a continuación proceder a comprimir en una máquina excéntrica BONALS tipo MT, empleando los punzones y presiones que se especifican en el cuadro n.º 2.

Previamente se realizaron unos ensayos con comprimidos de ácido acetilsalicílico elaborados por compresión directa y por ser bajísimo el tiempo total de disgregación, no pudo determinarse ésta en función del tiempo. Es por ello que los comprimidos realizados tenían que ofrecer un tiempo de disgregación a veces excesivamente elevado con objeto de permitirnos determinar el proceso cinético de disgregación.

4.2. Valoración

La valoración de las muestras retiradas durante los ensayos se ha efectuado según diversas técnicas, de acuerdo con la sustancia activa del comprimido. En la mayoría de los casos se ha modificado, parcialmente, el procedimiento tomado de la bibliografía para acomodarlo a las muestras obtenidas, ya que en todos los casos se partió necesariamente de soluciones acuosas de la sustancia medicamentosa.

A continuación pasamos a describirlos:

4.2.1. Acido Nicotínico

Se ha seguido el método propuesto por F. E. IX (18), para la sustancia en polvo, que indica lo siguiente:

“Pésense con exactitud unos 0,30 g del producto y disuélvanse en 50 ml. de agua; añádanse unas gotas de fenolftaleína y valórese con NaOH 0,1 N hasta viraje. Cada ml de NaOH equivale a 0,01231 g de ácido nicotínico. Calcúlese el % que no debe ser inferior a 98,5”.

En nuestro caso, se ha partido de muestras de 10 ml de líquido con cantidades crecientes (desconocidas) de nicotínico.

4.2.2. Vitamina C

F. E. IX (19) indica el procedimiento siguiente, para la valoración de esta sustancia: “De una muestra de ácido ascórbico previa-

mente desecada al vacío sobre sulfúrico, disuélvase alrededor de 0,10 g exactamente pesados, en 100 ml de agua destilada, recientemente hervida y enfriada sin agitación. A 10 ml de esta solución añádanse 2 ml de ácido sulfúrico diluido, unos 2 ml de engrudo de almidón y cantidad suficiente de solución 0,01 N de yodo para que aparezca color azul. Cada ml de la solución 0,01 N de yodo corresponde a, 0,00088 g de ácido ascórbico. Calcúlese el % que no debe ser inferior a 99".

Basándonos en lo anterior se ha valorado la cantidad de vitamina C existente en cada una de las muestras, por el siguiente procedimiento:

A los 10 ml de líquido de disolución se le han añadido 2 ml de ácido sulfúrico diluido y 2 ml de engrudo de almidón, preparado según F. E. IX (24) al 1%. Después se ha añadido cantidad suficiente de solución 0,01 N de yodo hasta aparición de color azul, y con las cantidades de esta solución gastadas se han calculado las correspondientes de ácido ascórbico.

4.2.3. Piramidón

Se ha empleado un procedimiento acidimétrico, basado en la débil alcalinidad que presenta el piramidón.

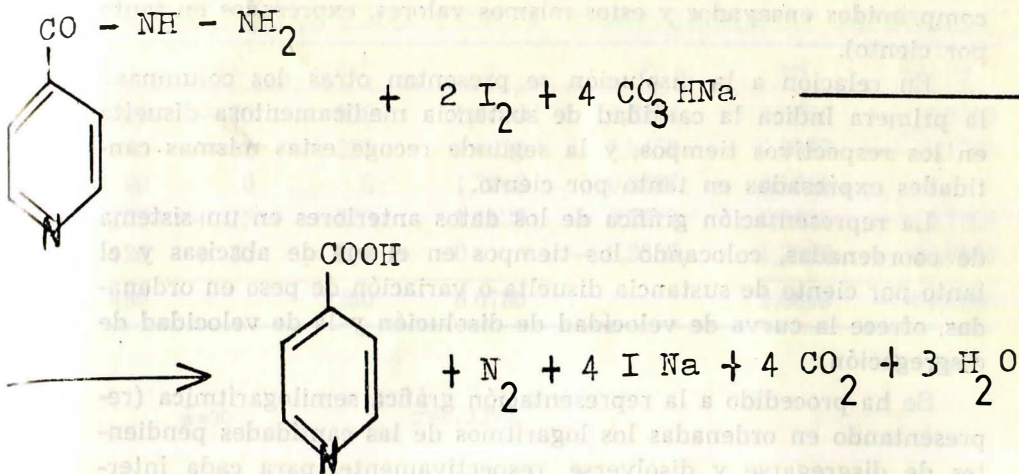
Este procedimiento fue empleado por PERGURIER (20), hace bastante tiempo y recogido por Pozo (25) en su Farmacia Galénica Especial.

Para la valoración se ha empleado ácido sulfúrico, 0,1 N y anaranjado de metilo como indicador. Las diferentes muestras obtenidas, previamente adicionadas de unas gotas del indicador, han sido valoradas directamente con el mencionado ácido.

Los cálculos de la cantidad de sustancia medicamentosa contenida en cada muestra se han efectuado teniendo en cuenta que 1.000 ml de ácido 1 N, neutralizan 231,6 g de piramidón.

4.2.4. Hidracida

Se ha seguido el método propuesto por CAMBÄCH (21), posteriormente descrito por Pozo (26), y que se basa en la siguiente reacción:



La reacción es lenta y exige un tiempo de unos 90 minutos antes de la determinación del yodo sobrante, que debe realizarse en presencia de bicarbonato con objeto de eliminar el IH que se forma.

La técnica operativa es la siguiente:

“Unos 100 g de Hidracida pesados con exactitud, se disuelven en 50 ml de agua en matraz provisto de tapón esmerilado. Se disuelven 1,5 g de bicarbonato sódico y se añaden 50 ml de yodo 0,1 N. Se tapa el matraz y se deja en reposo en lugar oscuro durante 90 minutos. Con precaución se añaden 20 ml de solución diluida de ClH y a continuación, engrudo de almidón. El exceso de yodo se valora con $\text{S}_2\text{O}_3\text{Na}_2$ 0,1 N. Paralelamente se hace un ensayo en blanco sin hidracida, corrigiendo adecuadamente los resultados.

Los cálculos se hacen teniendo en cuenta que 1 ml de yodo 0,1 N equivale a $\text{PM hidracida}/4 \cdot 0,1 = 3,429 \text{ mg}''$.

En nuestro caso partimos de una disolución acuosa de hidracida, por lo que se ha seguido la técnica anterior cambiando proporcionalmente las cantidades de reactivos empleadas.

5. RESULTADOS

Los resultados obtenidos se expresan a continuación en una serie de cuadros. En ellos figura una primera columna correspondiente a los diversos intervalos de tiempo y, posteriormente, los da-

tos relativos a la disgregación (variaciones de peso sufridas por los comprimidos ensayados y estos mismos valores, expresados en tanto por ciento).

En relación a la disolución se presentan otras dos columnas; la primera indica la cantidad de sustancia medicamentosa disuelta en los respectivos tiempos, y la segunda recoge estas mismas cantidades expresadas en tanto por ciento.

La representación gráfica de los datos anteriores en un sistema de coordenadas, colocando los tiempos en el eje de abscisas y el tanto por ciento de sustancia disuelta o variación de peso en ordenadas, ofrece la curva de velocidad de disolución y la de velocidad de disgregación.

Se ha procedido a la representación gráfica semilogarítmica (representando en ordenadas los logaritmos de las cantidades pendientes de disgregarse y disolverse, respectivamente, para cada intervalo de tiempo). El tomar las cantidades pendientes de disgregarse y disolverse, en lugar de las disgregadas y disueltas, se debe a las observaciones realizadas por algunos autores (27, 28, 29 y 30), de que estos procesos, corresponden a una cinética de primer orden, ya que el comprimido puede considerarse como un compartimento que va perdiendo paulatinamente la sustancia medicamentosa y el peso inicial que tenía. En este sentido el tratamiento es similar a los procesos de eliminación.

Los puntos obtenidos pueden tender o no a una línea recta (en aquel caso corresponderían a un proceso de orden uno), por lo que para comprobarlo se pasa a determinar el coeficiente de correlación, siguiendo criterios estadísticos (31 y 32). Comprobada la misma se procede a determinar la ecuación de la recta, calculando el coeficiente angular y la ordenada en el origen por las fórmulas que luego expondremos.

Con objeto de no dilatar el trabajo, tan solo se presenta el estudio realizado con los datos de disgregación correspondientes al Ac. Nicotínico (cuadro n.º 3) debiendo entenderse que tanto para el estudio de disolución de estos comprimidos como para el de disgregación/disolución de los demás, se han seguido los mismos pasos.

En el estudio estadístico se toman, como en el caso de la representación gráfica, los logaritmos de las cantidades por disgregar o disolverse (valores de "y" en el citado cuadro, que corresponden a log. de cantidades por disgregar).

CUADRO N.º 3

CALCULO DE LA LINEA TEORICA. (DISGREGACION AC. NICOTINICO)

x	dx	dx ²	y	dy	dy ²	dx . dy
60	— 30	900	1,9590	0,6234	0,3886	— 18,7020
75	— 15	225	1,8878	0,5452	0,2972	— 8,1780
90	0	0	1,7243	0,3887	0,1511	0
105	+ 15	225	1,1139	— 0,2217	0,0492	— 0,7380
120	+ 30	900	0	— 0,3356	1,7838	— 40,0680
450		2250	6,6780		2,6699	— 67,6860

$$\bar{x}=90$$

$$\bar{y}=1,3356$$

$$r = \frac{\sum dx \cdot dy}{\sqrt{\sum dx^2 \cdot \sum dy^2}} = \frac{57,6860}{\sqrt{2.250 \times 2,6699}} = - 0,8733$$

$$r_t = \begin{cases} 0,80 \\ 0,87 \end{cases}$$

$$b = \frac{\sum dx \cdot dy}{\sum x^2} = \frac{- 67,6860}{2.250} = - 0,0301$$

$$a = \bar{y} - b \bar{x} \quad a = 4,0446$$

$$y = b x + a = - 0,0301 x + 4,0446$$

5.1. Acido nicotínico

Se han utilizado 10 comprimidos, ya que su peso es muy bajo —180 mg— y de esta forma, al aumentar el número de ellos, el posible error a cometer en las determinaciones del peso sería mínimo. La dosificación por comprimido es de 100 mg.

Los intervalos de tiempo a que se han tomado las muestras y se han hecho las correspondientes pesadas, son de 15 minutos, más altos que en otras experiencias, ya que la duración de este ensayo es de dos horas.

Los resultados experimentales obtenidos, tanto de la disgregación como de la disolución, vienen expresados en el cuadro 4.

CUADRO N.º 4

Tiempo	Disgregación		Disolución	
	Variación de peso	0/0	Sust. activa total	0/0
0	—	—	—	—
15'	+ 1,04 g	— 57,7	86,1 mg	0,6
30'	+ 0,39 "	— 21,6	172,7 "	17,2
45'	+ 0,14 "	— 7,7	258,3 "	25,8
60'	— 0,16	8,8	430,5 "	43
75'	— 0,45	25	602,7 "	60,2
90'	— 0,86	47,7	774,9 "	77,5
105'	— 1,61	89,4	774,9 "	77,5
120'	— 1,80	100	861,7 "	86,2

Se observa que estos comprimidos sufren en los primeros intervalos de tiempo, un aumento de peso en lugar de una pérdida, que sería lo lógico al disgregarse. Ello es debido a que en las primeras fases, los excipientes de estos comprimidos toman agua, es por ello que luego en la representación gráfica semilogarítmica se deshechen estos primeros valores.

En relación a la disolución se observa que los comprimidos van cediendo de forma gradual la sustancia medicamentosa, pero al final del ensayo solo ceden el 86,2 % de la cantidad teórica, lo cual nos indica que pasado este tiempo, o están mal dosificados o hay una retención de sustancia medicamentosa.

La representación gráfica de los datos anteriores se ha efectuado en la figura 2, indicando con una línea continua el p de disolución, y con una de puntos el de disgregación.

En la figura 3 se hace el trazado semilogarítmico.

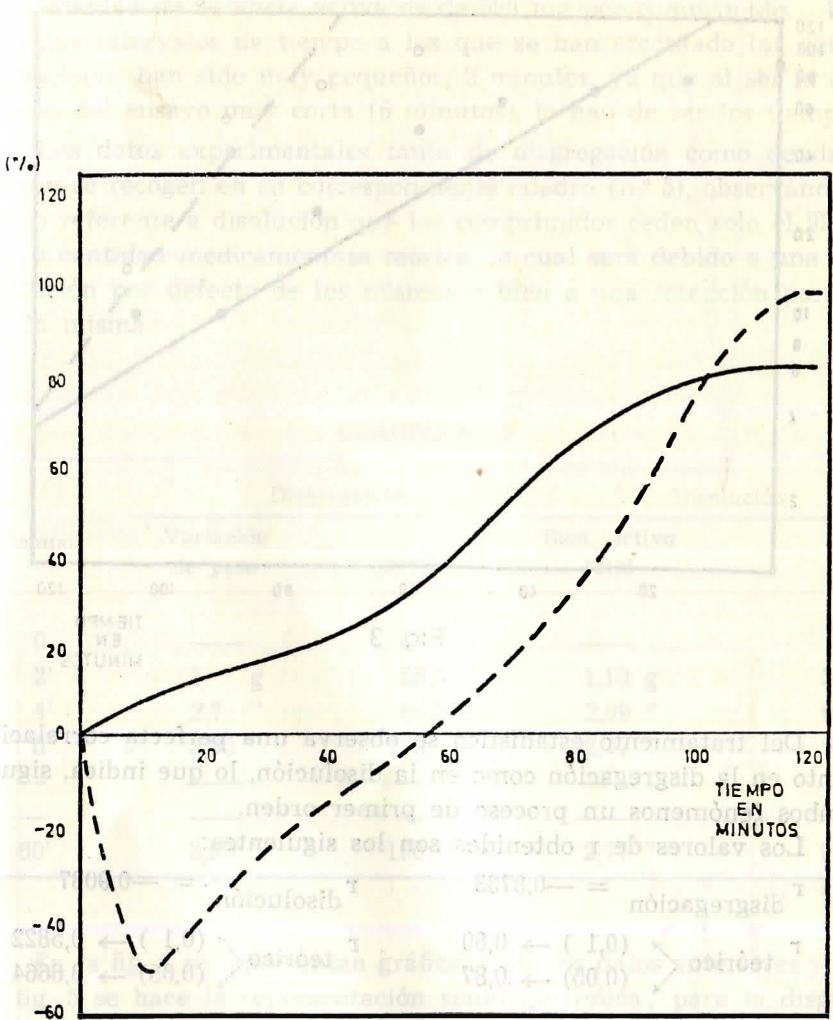
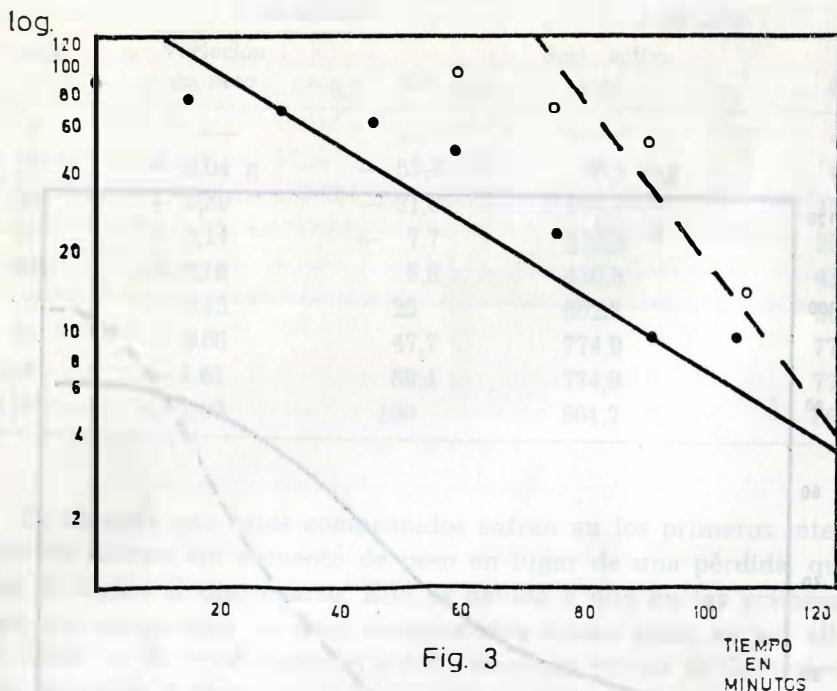


Fig. 2



Del tratamiento estadístico se observa una perfecta correlación tanto en la disgregación como en la disolución, lo que indica, siguen ambos fenómenos un proceso de primer orden.

Los valores de r obtenidos son los siguientes:

$$r_{\text{disgregación}} = -0,8733$$

$$r_{\text{disolución}} = -0,9037$$

$$r_{\text{teórico}} \begin{cases} (0,1) \rightarrow 0,80 \\ (0,05) \rightarrow 0,87 \end{cases}$$

$$r_{\text{teórico}} \begin{cases} (0,1) \rightarrow 0,5822 \\ (0,05) \rightarrow 0,6664 \end{cases}$$

Las ecuaciones de las rectas teóricas resultantes son:

$$\text{Disgregación : } y = - 0,03 x + 4,04$$

$$\text{Disolución : } y = - 0,014 x + 2,22$$

5.2. Vitamina C

En este ensayo se han utilizado solo seis comprimidos debido a que el peso por comprimido es lo suficientemente elevado como para

que las variaciones que experimentan puedan apreciarse fácilmente. Los comprimidos utilizados tienen un peso individual de 650 mg y el contenido en sustancia activa es de 500 mg por comprimido.

Los intervalos de tiempo a los que se han efectuado las determinaciones han sido muy pequeños, 2 minutos, ya que al ser la duración del ensayo muy corta (6 minutos), lo han de ser los tiempos.

Los datos experimentales tanto de disgregación como de disolución se recogen en su correspondiente cuadro (n.º 5), observándose en lo referente a disolución que los comprimidos ceden solo el 9 de la cantidad medicamentosa teórica, lo cual será debido a una dosificación por defecto de los mismos o bien a una retención parcial de la misma.

CUADRO N.º 5

Tiempo	Disgregación		Disolución	
	Variación de peso	0/0	Sust. activa total	0/0
0	—	—	—	—
2'	1 g	25,3	1,10 g	36,6
4'	2,7 "	68,3	2,09 "	69,6
6'	3,95 "	100	2,77 "	92,3
—	—	—	—	—
—	—	—	—	—
60'	3,95 "	100	2,77 "	92,3

En la fig. 4 se representan gráficamente los datos anteriores y en la fig. 5 se hace la representación semilogarítmica; para la disgregación observamos que el coeficiente de correlación experimental se aproxima menos a la unidad que los teóricos, lo que nos indica que estos puntos no tienden a una recta y por tanto el proceso no corresponde a uno de primer orden. En el caso de la disolución sí existe una perfecta correlación para un 10 % de probabilidades de error, no existiendo correlación para el 5 %, siendo, por tanto, un proceso de este tipo el seguido por estos comprimidos durante el ensayo.

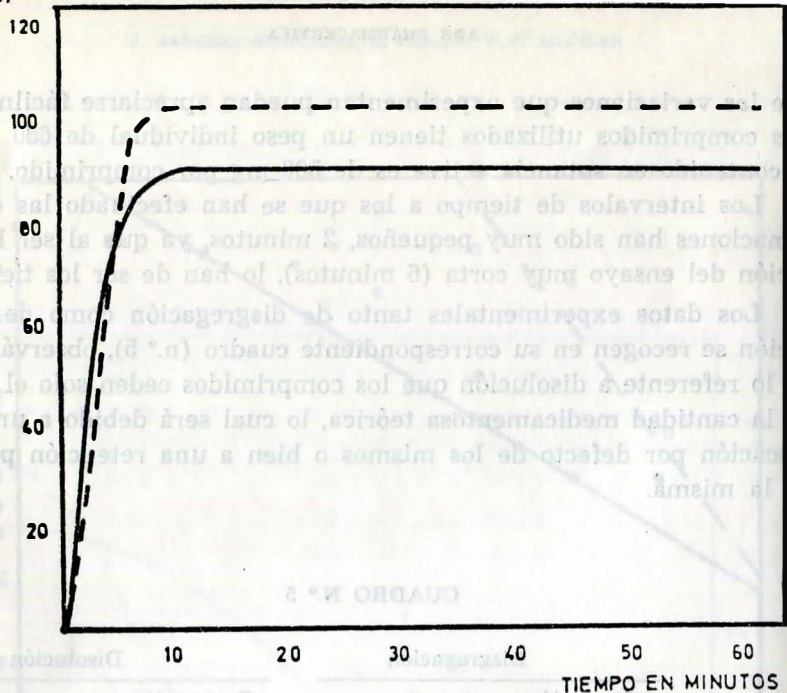


Fig. 4

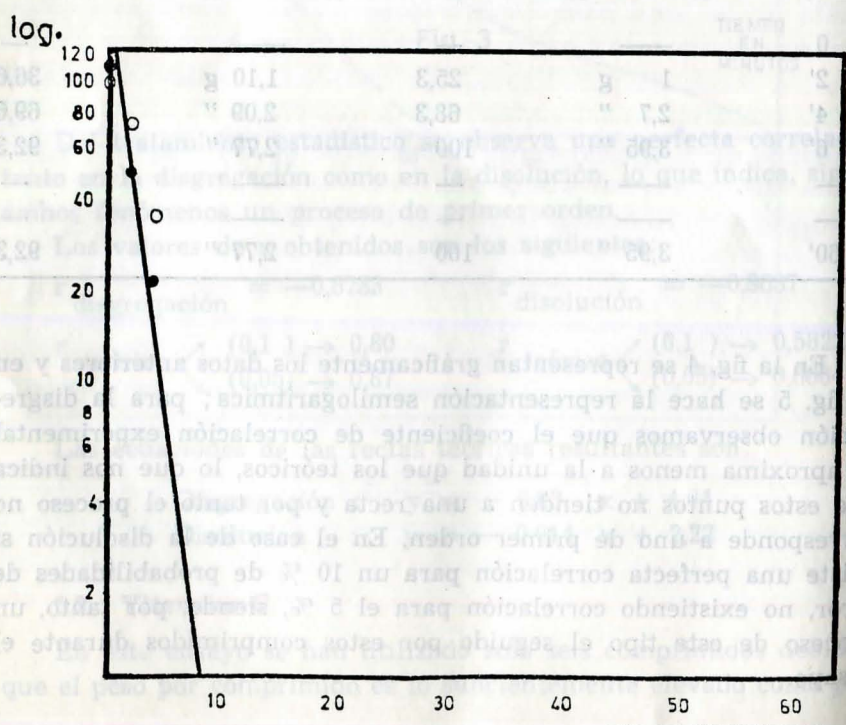


Fig. 5

Los diferentes coeficientes de correlación, así como la ecuación de la disolución se exponen a continuación:

$$r_{\text{disgregación}} = -0,8929 \quad r_{\text{disolución}} = -0,9194$$

$$r_{\text{teórico}} \begin{cases} (0,1) \rightarrow 0,90 \\ (0,50) \rightarrow 0,95 \end{cases}$$

$$n = 2$$

$$\text{Ecuación de la disolución: } y = -0,31x + 2,21$$

5.3. Piramidón

En el ensayo de disgregación/disolución de los comprimidos de piramidón se han empleado seis de ellos, con un peso por comprimido de 500 mg, y 300 mg de sustancia medicamentosa.

Los intervalos de tiempo para toma de muestras han sido en este caso de 5 minutos, pues teniendo en cuenta que la duración total del ensayo es de 15, se han podido efectuar tres determinaciones que nos van a indicar la marcha de estos procesos.

En el cuadro n.º 6 se especifican los datos experimentales obtenidos tanto para la disgregación como para la disolución, observándose al final del ensayo que la cantidad de sustancia medicamentosa cedida es superior a la prescrita en los comprimidos (llega a un 108 %) lo que nos indica una excesiva dosificación.

CUADRO N.º 6

Tiempo	Disgregación		Disolución	
	Variación de peso	0/0	Sust. activa total	0/0
0	—	—	—	—
5'	1,07 g	30,6	1.134,7 mg	75,6
10'	3,12 "	89,3	1.296,4 "	86,4
15'	3,49 "	100	1.621,2 "	108
—	—	—	—	—
—	—	—	—	—
60'	3,49 "	100	1.621,2 "	108

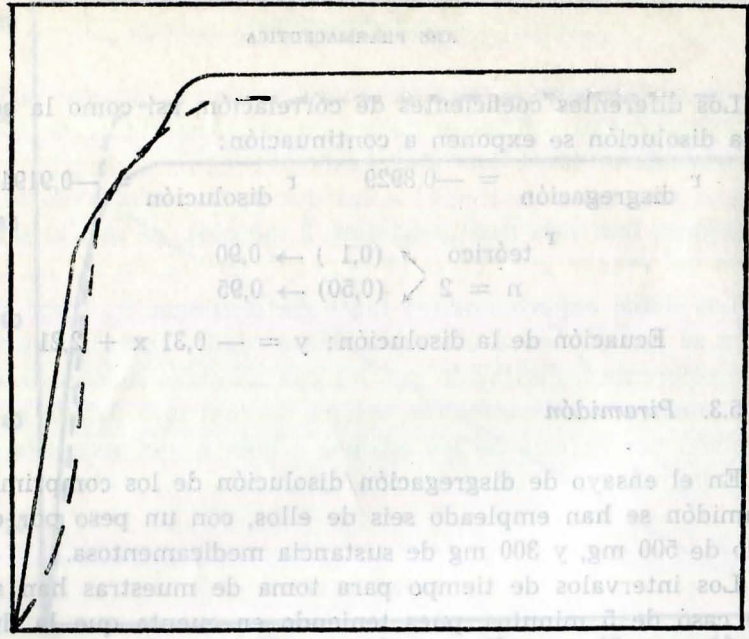


Fig 6

TIEMPO EN MINUTOS

log.

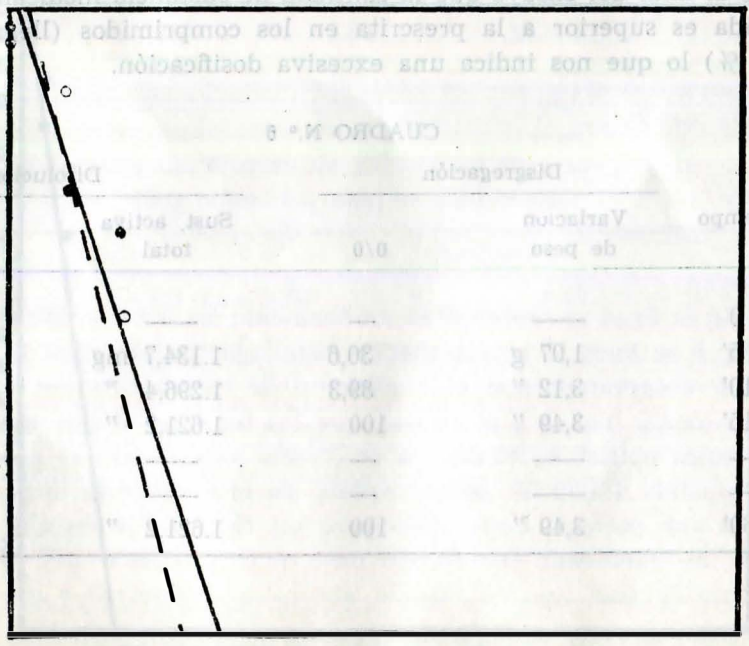


Fig 7

TIEMPO EN MINUTOS

La fig. 6 refleja la representación gráfica res, observándose un paralelismo manifiesto entre ambas, aunque en este caso la curva representativa del proceso de disolución alcanza valores superiores al de disgregación.

La representación semilogarítmica de las curvas anteriores queda expuesta en la fig. 7.

Debido a que los coeficientes de correlación experimentales se aproximan más a la unidad que los teóricos hay correlación, aunque en el caso de la disgregación es solo para el 10 % de probabilidad. A continuación se exponen los referidos coeficientes de correlación y las ecuaciones de las rectas teóricas:

$$r_{\text{disgregación}} = -0,9157 \quad r_{\text{disolución}} = -0,9526$$

$$r_{\text{teórico}} \begin{cases} \nearrow (0,1) \rightarrow 0,90 \\ \searrow (0,05) \rightarrow 0,95 \end{cases}$$

$$\text{Ecuación de la disgregación: } y = -0,15 x + 2,14$$

$$\text{Ecuación de la disolución : } y = -0,12 x + 2,17$$

5.4. Hidracida

En este ensayo sólo se han utilizado seis comprimidos de 450 mg de peso por comprimido y 150 mg de sustancia medicamentosa, por las razones aducidas en ejemplos anteriores.

Los intervalos de tiempo a que han sido tomadas las muestras y realizadas las lecturas de peso han sido de cinco minutos, ya que la duración del ensayo es de 30 minutos, aunque este se ha prolongado hasta una hora a fin de comprobar que tanto la pérdida de peso como la cantidad total de sustancia medicamentosa cedida, se mantenía constante.

En el cuadro siguiente (n.º 7), se exponen los datos relativos a la pérdida de peso experimentada por estos comprimidos (velocidad de disgregación) y los correspondientes a las cantidades de sustancia medicamentosa disuelta (velocidad de disolución).

CUADRO N.º 7

Tiempo	Disgregación		Disolución	
	Variación de peso	0/0	Sust. activa total	0/0
0	—	—	—	—
5'	0,88 g	32	324,04 mg	36
10'	1,25 "	45,4	564,07 "	62,6
15'	2,18 "	79,2	624,07 "	69,3
20'	2,35 "	85,8	744,09 "	82,6
25'	2,41 "	87,6	768,09 "	85,3
30'	2,75 "	100	804,10 "	89,3
—	—	—	—	—
—	—	—	—	—
60'	2,75 "	100	804,10 "	89,3

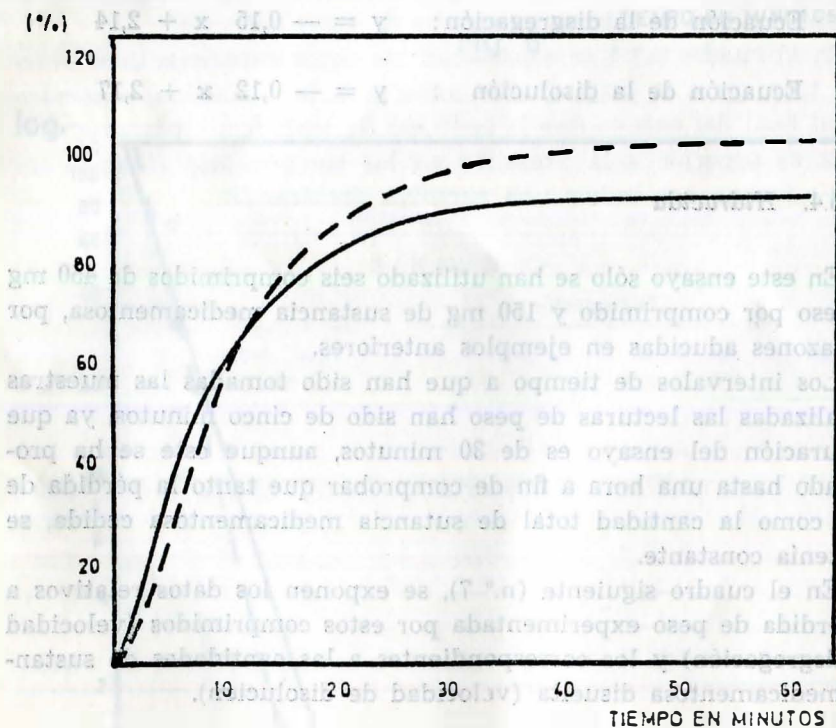


Fig. 8

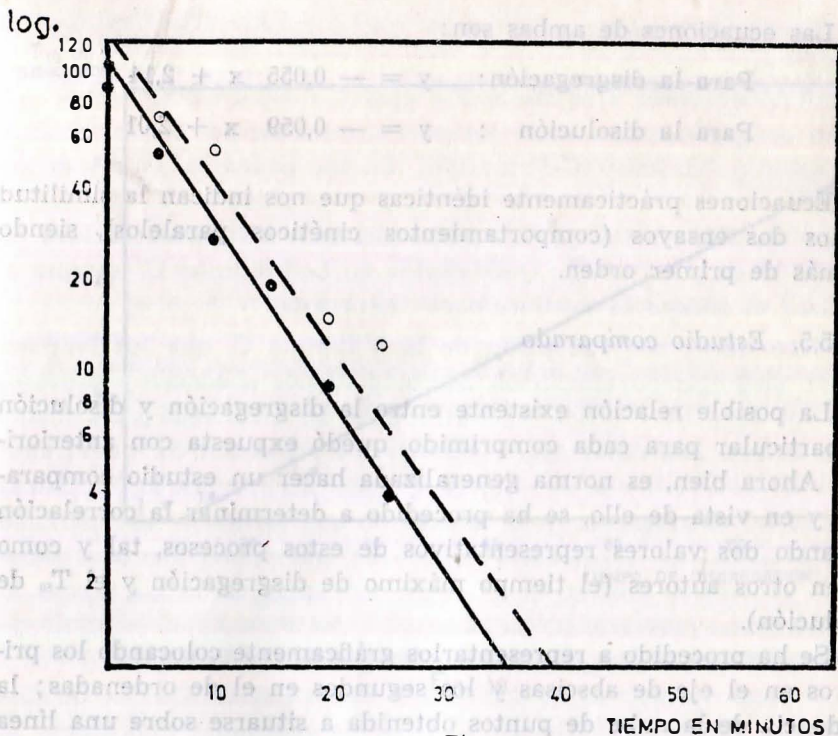


Fig. 9

La expresión gráfica de los datos anteriores tiene lugar en la fig. 8, observándose que la correspondiente a la disgregación alcanza valores más elevados que la de disolución, debido a que la primera llega al 100 % de pérdida de peso, mientras que la segunda alcanza solo el 89,3 %, lo que a su vez nos indica que nuevamente la disolución, no es total.

Como en los casos anteriores, se ha procedido después a la representación semilogarítmica de las cantidades pendientes de disgregarse y disolverse (fig. 9), obteniéndose dos nubes de puntos que tienden a una recta, siendo los coeficientes de correlación obtenidos:

$$r_{\text{disgregación}} = -0,8878 \quad r_{\text{disolución}} = -0,97$$

$$r_{\text{teórico}} = \begin{cases} (0,1) \rightarrow 0,66 \\ (0,05) \rightarrow 0,75 \end{cases}$$

$$n = 5$$

Las ecuaciones de ambas son:

$$\text{Para la disgregación: } y = - 0,055 x + 2,14$$

$$\text{Para la disolución : } y = - 0,059 x + 2,01$$

Ecuaciones prácticamente idénticas que nos indican la similitud de los dos ensayos (comportamientos cinéticos paralelos), siendo además de primer orden.

5.5. Estudio comparado

La posible relación existente entre la disgregación y disolución en particular para cada comprimido, quedó expuesta con anterioridad. Ahora bien, es norma generalizada hacer un estudio comparativo y en vista de ello, se ha procedido a determinar la correlación tomando dos valores representativos de estos procesos, tal y como hacen otros autores (el tiempo máximo de disgregación y el T_{50} de disolución).

Se ha procedido a representarlos gráficamente colocando los primeros en el eje de abscisas y los segundos en el de ordenadas; la tendencia de la nube de puntos obtenida a situarse sobre una línea recta se calcula posteriormente, obteniendo un coeficiente de correlación más próximo a la unidad que el teórico, lo que nos indica la existencia de correlación.

Por los procedimientos estadísticos ya empleados, se ha calculado la ecuación de esta recta que liga los valores obtenidos y representados y que rige la correlación entre ellos.

El valor del coeficiente de correlación obtenido, así como la ecuación, se exponen a continuación:

$$r_{\text{ exper. }} = 0,992$$

$$r_{\text{ teórico }} \begin{cases} (0,1) \rightarrow 0,90 \\ (0,05) \rightarrow 0,95 \end{cases}$$

$$\text{Ecuación: } y = 0,53 x - 3,56$$

En la figura 10 se exponen los puntos experimentalmente obtenidos, así como la recta teórica a que tienden.

T_{50} DE
DISOLUCION

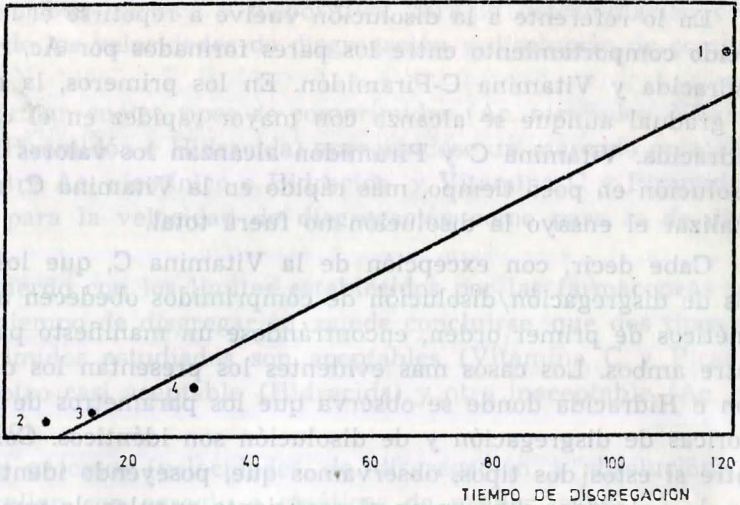


Fig. 10

5.6. Comentarios

Finalizado el estudio individualizado de los comprimidos, pasamos a hacer una serie de comentarios finales, para lo cual, consideraremos lo relativo a la disgregación de un lado y a la disolución de otro.

Los comprimidos de ácido nicotínico poseen una disgregación gradual, bastante parecida a los de Hidracida, lo que se desprende de la observación de las gráficas expuestas con anterioridad, aunque los primeros, debido a la toma de agua en la fase previa, la alcanzan en un tiempo doble. La Vitamina C y el Piramidón ofrecen un comportamiento bastante parecido: la curva se caracteriza por una subida rápida (gran pendiente) para alcanzar la disgregación total en poco tiempo.

Hay que hacer notar, habida cuenta de las especificaciones de las distintas farmacopeas, en lo que se refiere al tiempo total de disgregación, que los comprimidos de Vitamina C y Piramidón pueden considerarse bastante aceptables, los de Hidracida

medianamente aceptables, y los de Acido nicotínico, totalmente inaceptables.

En lo referente a la disolución vuelve a repetirse el hecho: parecido comportamiento entre los pares formados por Ac. nicotínico-Hidracida y Vitamina C-Piramidón. En los primeros, la disolución es gradual aunque se alcanza con mayor rapidez en el caso de la Hidracida. Vitamina C y Piramidón alcanzan los valores finales de disolución en poco tiempo, más rápido en la Vitamina C, aunque al finalizar el ensayo la disolución no fuera total.

Cabe decir, con excepción de la Vitamina C, que los fenómenos de disgregación/disolución de comprimidos obedecen a procesos cinéticos de primer orden, encontrándose un manifiesto paralelismo entre ambos. Los casos más evidentes los presentan los de Piramidón e Hidracida donde se observa que los parámetros de las líneas teóricas de disgregación y de disolución son idénticos. Comparando entre sí estos dos tipos, observamos que, poseyendo idénticos valores de ordenadas difieren en el coeficiente angular, lo que apoya lo que decíamos más arriba: la liberación del Piramidón, a partir de su forma farmacéutica, es más rápida que la de Hidracida.

El Acido nicotínico se libera a velocidad doble que la de disgregación, siendo sin embargo, el valor de ordenadas mitad para la recta de disolución.

La Vitamina C constituye, como decíamos, el caso excepcional. No presenta correlación nada más que para el 10 % de probabilidades en el estudio de disolución, y en este caso el valor del coeficiente representa aproximadamente veinte veces el del Ac. nicotínico, el doble que el Piramidón y cinco veces el de la Hidracida.

Finalmente, al comparar los valores de tiempo de disgregación y T_{50} de disolución, del conjunto de comprimidos ensayados, se aprecia una perfecta correlación. Podemos decir, por ello, que si determinar la velocidad de disolución es interesante no lo es menos la determinación de la disgregación y más en concreto, la velocidad de disgregación. Pensamos que el estudio conjunto puede aportar datos, de enorme valor, al conocimiento de tal o cual comprimido y que por supuesto la disgregación sigue siendo un importante procedimiento para evaluar la cualidad de esta forma farmacéutica.

IV.—CONCLUSIONES

- 1.—Se describen, técnica y dispositivo, para la determinación conjunta de las velocidades de disgregación y disolución de comprimidos.
- 2.—Se estudian cuatro tipos de comprimidos (Ac. nicotínico, Vitamina C, Piramidón e Hidracida) apreciándose un marcado paralelismo entre Ac. nicotínico e Hidracida, y Vitamina C y Piramidón, tanto para la velocidad de disgregación como para la de disolución.
- 3.—De acuerdo con los límites establecidos por las farmacopeas para el tiempo de disgregación, puede concluirse, que dos tipos de comprimidos estudiados son aceptables (Vitamina C y Piramidón), otro casi aceptable (Hidracida) y otro inaceptable (Ac. nicotínico).
- 4.—Ambos procesos (velocidades de disgregación y disolución) se desarrollan con arreglo a cinéticas de primer orden.
- 5.—Calculadas las ecuaciones de los procesos se observa, que aunque la mayoría poseen los mismos valores de ordenadas, difieren en los coeficientes angulares, que son los que definen la velocidad del proceso.
- 6.—Al tiempo total de disolución se obtienen, en algunos casos, valores superiores o inferiores al 100 % de la sustancia medicamentosa declarada, lo que puede atribuirse a una dosificación en exceso o defecto, o a una retención parcial de la misma.
- 7.—Estudiado el tiempo de disgregación frente al T_{50} de disolución se comprueba la existencia de una perfecta correlación. La línea teórica que les liga viene dada por la ecuación siguiente:

$$y = 0,53 x - 3,56$$

- 8.—Se demuestra la importancia del ensayo de disgregación, sólo o asociado al de disolución, para evaluar las cualidades del comprimido.

V. BIBLIOGRAFIA

- 1.—U.S.P. XVIII: "The United States Pharmacopeia", XVIII ed., Edit. Mack Publishing Co., Easton, 1970, pág. 934.
- 2.—N.F. XIII: "The National Formulary", XIII ed., Edit. Amer. Pharm. Assoc., Washington 1970, pág. 802.

- 3.—SANCHEZ MORCILLO, J. y SUÑÉ, J. M.^a: *Galénica Acta*, 22, 79 (1969).
- 4.—LEVY, G. y HAYES, B. A.: *New England J. Med.*, 262, 1.053 (1960).
- 5.—LEVY, G.: *J. Pharm. Sc.*, 50, 388 (1961).
- 6.—SCHROETER, L. C., TINGSTAD, J. E., KNOECHEL, E. L. y WAGNER, J. G.: *J. Pharm. Sc.*, 51, 865 (1962).
- 7.—BRUDNEY, N., STEWART, D. J. y EUSTACE, B. T.: *Canad. Med. Ass. J.*, 90, 980 (1964).
- 8.—LU, F. C., RICE, W. B. y MAINVILLE, C. W.: *Canad. Med. Ass. J.*, 92, 1.116 (1965).
- 9.—MIDDLENTON, E. J., DAVIES, J. M. y MORRISON, A. B.: *J. Pharm. Sc.*, 53, 1.378 (1964).
- 10.—SUREN, G.: *Acta Pharm. Suec.*, 7, 483 (1970).
- 11.—COOK, D., CHANG, H. S. y MAINVILLE, C. W.: *Canad. J. Pharm. Sc.*, 1, 69 (1969).
- 12.—GANDERTON, D., HADGRAFT, J. W., RISPIN, W. T. y THOMPSON, A. G.: *Pharm. Acta Helv.*, 42, 152 (1967)
- 13.—MIDDLENTON, E. J., CHANG, H. S. y COLE, D.: *Canad. J. Pharm. Sc.*, 3, 97 (1968).
- 14.—VAN OUDTSHOORN, M. C. B. y POTGLETER, F. J.: *Pharm. Weekb.*, 105, 409 (1970).
- 15.—JOHANSEN, H. E. y WIESE, C. F.: *Arch. Pharm. Chemi.*, 77, 243 (1970).
- 16.—FUKUZAWA, H., NAKAY, H., SHIZU, K. y TSUYUKI, T.: *Arch. Pract. Pharm.*, 24, 18 (1964).
- 17.—NOGAMI, H., HASEGAWA, J. y NAKAI, Y.: *Chem. Pharm. Bull.*, 7, 337 (1959).
- 18.—F.E. IX: "Farmacopea Oficial Española", IX edic., Real Academia Nacional de Medicina, Madrid, 1954, pág. 121.
- 18.—Loc. cit. (18), pág. 109.
- 20.—PERGURIER, R.: *Ann. Chem. Anal Quím.*, 10, 393 (1905).
- 21.—CANBÄCH, T.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 4, 407 (1952).
- 22.—CHAVANNE, M. M. y BENTEJAC, R.: *Jornadas Farmacéuticas Francesas*, 6-11 Octubre 1958.
- 23.—DINI, G. y SAVOIA, F.: *Il Farmaco. Ed. Pract.*, 17, 160 (1962).
- 24.—Loc. cit. (18), pág. 1.238.
- 25.—POZO, A.: "Farmacia Galénica Especial". Edit. Romargraf, Barcelona, 1967, Tomo I, pág. 223.
- 26.—Loc. cit. (25), Tomo III, pág. 225.
- 27.—SWINTOSKY, J. V.: *J. Amer. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, 45, 395 (1956).
- 28.—LEVY, G. y HOLLISTER, L. E.: *J. Pharm. Sc.*, 53, 1.446. (1964).
- 29.—GIBALDI, M., FELDMAN, S., WYNN, R. y WEINER, N. D.: *J. Pharm. Sc.*, 57, 787 (1968).
- 30.—WALTER, V.: *J. Pharm. Pharmac.*, 20, 228 S (1968).
- 31.—GORE, W. L.: "Métodos estadísticos para experimentación Química y Tecnológica". Edit. Tecnos, S. A., Madrid, págs. 101 y 102.
- 32.—"Métodos estadísticos", *Tablas Científicas Documenta Geigy*, 6.^a ed., Edit. S. R. Geigy. S. A., Basilea, 1965, pág. 61.