

INFLUENCIA DE AGENTES TENSIOACTIVOS SOBRE LA VELOCIDAD DE DISOLUCION DE COMPRIMIDOS *

POR

J. SÁNCHEZ-MORCILLO y E. SELLÉS

RESUMEN

En el presente trabajo se estudia la influencia que los agentes tensioactivos ejercen sobre la velocidad de disolución de comprimidos, y por tanto sobre su disponibilidad "in vitro".

Para ello se han elaborado siete series de comprimidos de fenilbutazona en los que se han incluido Tween 80 y Lauril sulfato sódico en diversas etapas de su fabricación. Se han sometido a ensayos de disolución utilizando un dispositivo automático de flujo continuo, y se ha observado un gran aumento de la misma, mayor en el caso del Laurilsulfato sódico, y especialmente cuando el tensioactivo va adicionado al aglutinante.

La valoración cuantitativa de fenilbutazona en los comprimidos y en la disolución final permite apreciar la total liberación de la sustancia medicamentosa.

SUMMARY

In the present work we study the influence of "surfactants" on the dissolution speed of tablets, thus, on its availability "in vitro".

We have elaborated seven series of Phenylbutazone tablets with Tween 80 and sodium Lauryl Sulfate added at different steps of its manufacturing. They were subjected to dissolution tests using an automatic device of continuous flux, and a great increase of it was observed, greater with Sodium Lauryl Sulfate and specially when the surfactants was added to the binding agent.

The quantitative appraisalment of Phenybutazone, in the tablets and final dissolution allows to stimate the total release of the drug.

(*) El presente trabajo ha sido realizado con una Beca del Fondo Lepetit para ayuda y fomento de la investigación médico-farmacéutica.

Agradecemos sinceramente dicha concesión merced a la cual ha sido posible su elaboración.

Ha sido presentado al I Congreso Nacional de Biofarmacia y Farmacocinética. Barcelona. Mayo 1975.

I.—INTRODUCCION

Existen una serie de factores que actúan sobre la bio disponibilidad del medicamento; algunos de ellos, dependientes del individuo, son prácticamente incontrolables, pero no los restantes, condicionados por la sustancia medicamentosa y excipientes, factores fisico-químicos, y por el procedimiento empleado en su elaboración, factores tecnológicos. Muchos de estos factores ya han sido ampliamente estudiados. Pero existen otros cuya indudable influencia sobre la velocidad de disolución de formas farmacéuticas, no ha sido suficientemente comprobada. Son los tensioactivos, muy utilizados en la tecnología farmacéutica en general, como tales, por sus propiedades típicamente emulgentes, pero poco empleados en la elaboración de comprimidos.

En general, los tensioactivos pueden actuar sobre la velocidad de disolución por tres mecanismos diferentes:

- 1.—Aumentando la solubilidad de la sustancia medicamentosa.
- 2.—Aumentando el area superficial.
- 3.—Actuando como humectantes.

El aumento de la solubilidad de la sustancia medicamentosa tiene lugar cuando el tensioactivo se encuentra a una concentración superior a la micelar crítica, según indican diversos autores: BATES y cols. (1), WURSTER y POLLI (2), TAYLOR y WURSTER (3) y SING y cols. (4). HIGUCHI (5), basándose en la ecuación de NOYES y WHITNEY (6) ya lo predijo y GIBALDI y cols. (7) lo confirmaron posteriormente. NAKAGAWA (8) realiza un estudio de este tipo empleando tirotricina y Tween 80. Indica que diversas cantidades de la primera son solubilizadas por el segundo, bajo la incorporación en solución para emulsiones, pomadas o cápsulas gelatinosas, o bien evaporando la fase acuosa y utilizando el residuo seco en formulaciones de comprimidos o pomadas.

La incorporación de tensioactivos, en proporción inferior a la que corresponde a la concentración micelar crítica, aumenta la superficie de la sustancia medicamentosa como consecuencia de la disminución de la tensión interfacial. También ha sido comprobado esto por varios autores, WURSTER y SEITZ (9), TAYLOR y WURSTER (3), LEVY y GUMTOW (10), WEINTRAUB y GIBALDI (11) y FINHOLT y SOLVANG (12).

La incorporación de un tensioactivo en la formulación tiene como fin favorecer la penetración del agua, venciendo la hidrofobia que presentan algunos de los coadyuvantes empleados y de este modo favorecer la disgregación y por tanto su posterior disolución. Con este fin se han venido empleando desde hace tiempo; así, AWE y GELBRECH (13) observan que la incorporación de laurilsulfato sódico a un granulado mejora la disgregación del comprimido. COOPER y BRECH (14) realizan un estudio similar incorporando el tensioactivo en diversas etapas de la fabricación del comprimido y encontraron en todos los casos un aumento de la disgregación, mayor cuando el tensioactivo se añade sobre el granulado. ARADI (15) observa también un aumento de la disgregación en comprimidos a los que había añadido diversos tipos de tween. A conclusiones similares llegan WOLFF y cols. (16), y WARD y TRACHTENBERG (17).

Se resaltan finalmente algunos trabajos en los que se han empleado diversos tensioactivos para favorecer la velocidad de disolución y que sirven de precedente al estudio que aquí se realiza. YEN (18) ensaya comprimidos de triantareno a los

y observan un aumento notable de la velocidad de disolución. GANDERTON (19) utiliza los dos tensioactivos mencionados en comprimidos de fenindiona y obtienen resultados similares. CHODKOSKA-GRANICKA y KROWCZYNSKI (20, 21) llegan a las mismas conclusiones e indican que el aumento de la velocidad de disolución es debido a que los tensioactivos originan una disminución del carácter hidrófobo del lubricante y un aumento de la solubilidad de la sustancia medicamentosa.

II.—OBJETO Y PLAN DE TRABAJO

Ante estos hechos mencionados y habiendo observado que en la mayoría de los casos la incorporación de un agente tensioactivo en la formulación de un comprimido aumenta su velocidad de disolución se corrobora en el presente trabajo la influencia de los tensioactivos en comprimidos de fenilbutazona. Para ello se han elaborado varias series de comprimidos, una normal y las restantes con dos tipos distintos de tensioactivos incorporados a su vez en diversas etapas de la fabricación. Todos ellos han sido sometidos a un ensayo de dosificación para comprobar su contenido en sustancia medicamentosa, y a una prueba de disolución que nos indicará la influencia del tensioactivo sobre la velocidad de la misma.

Por su insolubilidad se ha elegido la fenilbutazona como sustancia medicamentosa, y como agentes tensioactivos sódico, por ser de uso muy corriente en la tecnología farmacéutica. Para estudiar la etapa de la fabricación donde la incorporación del tensioactivo origine mejores resultados, se han adicionado estos en diversas fases; a la sustancia medicamentosa, en el líquido aglutinante y sobre el granulado.

Finalmente, se ha efectuado un cálculo de la cinética que presentan los comprimidos al disolverse, con objeto de determinar el tipo de proceso a que corresponde y las ecuaciones que lo rigen.

III.—PARTE EXPERIMENTAL

1.—COMPRIMIDOS

Los comprimidos elaborados tienen 100 mg de fenilbutazona por unidad, que corresponde a la dosificación prescrita por la U.S.S. XVIII (22). Para la elaboración de los comprimidos se ha seguido la formulación indicada por ROTTGLIA (23), excepto en lo que a sustancia activa y tensioactivo se refiere. Para 2.000 comprimidos de 400 mg de peso total y 100 mg de sustancia activa ha resultado la siguiente fórmula:

| | |
|-------------------------|-------|
| I.—Fenilbutazona | 200 g |
| Almidón | 500 g |
| II.—Engrudo almidón 10% | 200 g |
| III.—Almidón desecado | 60 g |
| Talco | 8 g |
| Estearato magnésico | 4 g |
| IV.—Tensioactivo | 8 g |

El procedimiento general de fabricación ha sido el siguiente: Se mezclan los componentes de I en un cilindro mezclador DOMENECH, se humedecen con II en un agitador planetario BONALS, se granula la masa obtenida en una granuladora ERWEKA y se deseca el granulado obtenido en una estufa de desecación BONALS con circulación de aire. Se homogeneiza el granulado y se mezcla con los componentes de III. Se comprime en máquina excéntrica BONALS con punzones cóncavos de 1 cm de diámetro.

La incorporación del tensioactivo se hace en diferentes momentos de la elaboración de los comprimidos, que dará lugar a las diversas series que se estudian. Se incorpora; bien a la sustancia medicamentosa, previa dilución en agua y posterior desecación de la mezcla obtenida, o disuelto en la mezcla aglutinante, o bien pulverizando su solución alcohólica sobre el granulado, en el bombo de gragear, evaporando a continuación el disolvente y procediendo a la compresión.

Los tensioactivos utilizados han sido el tween 80 y el laurilsulfato sódico, por lo que en total se han obtenido siete lotes de comprimidos (seis con tensioactivo y uno normal). Las cantidades de tensioactivo empleadas corresponden al 1% del peso total del comprimido, que equivalen a una de las proporciones más empleadas por diversos autores (15-18) en estudios de este tipo.

En el cuadro I se ordenan los diversos lotes obtenidos, tensioactivo que contienen y el lugar de su incorporación.

CUADRO I

| Lote núm. | Tensioactivos | | Incorporado a |
|--------------|---------------|-------------------------|---------------|
| | Tween 80 | Laurilsulfato sódico | |
| 1 | — | — | — |
| 2 | + | — | Fenilbutazona |
| 3 | + | — | Aglutinante |
| 4 | + | — | Granulado |
| 5 | — | + | Fenilbutazona |
| 6 | — | + | Aglutinante |
| 7 | — | + | Granulado |

2.—ENSAYOS

2.1.—*Dosificación*

Para la valoración del contenido en fenilbutazona de los comprimidos elaborados se ha seguido el método propuesto por la F. Internacional (24) que consiste en valorar con hidróxido sódico 0,1 N. para ello se parte de 20 comprimidos, se pesan y se pulverizan. El peso de polvo que contenga 1 g de fenilbutazona se extrae con 30, 10 y 10 ml de acetona calentada. Se mezclan los líquidos extractivos y se valoran con hidróxido sódico 0,1N, empleando fenoltaleína como indicador, y se continúa la valoración hasta que el color rosa persista por lo menos treinta segundos. Se hace una prueba en blanco y la diferencia entre las dos valoraciones corresponde a la cantidad de álcali necesitado para neutralizar la fenilbutazona. 1 ml de hidróxido sódico 0,1 N corresponde a 0,03084 g de fenilbutazona.

Con objeto de tener un valor de dosificación estadísticamente representativo, el ensayo de valoración se ha realizado en cinco porciones de polvo de cada tipo de comprimidos. Los valores medios de cada uno de ellos se exponen en el cuadro II.

CUADRO II

| Lote núm. | Hidróxido sódico (ml) | Dosificación (%) |
|--------------|--------------------------|---------------------|
| 1 | 32,2 | 99,30 |
| 2 | 32,0 | 98,68 |
| 3 | 35,0 | 100,23 |
| 4 | 32 | 98,68 |
| 5 | 32 | 98,68 |
| 6 | 33 | 101,77 |
| 7 | 33 | 101,80 |

De los resultados anteriores se desprende que los comprimidos presentan una dosificación muy aceptable y por supuesto dentro de los límites prefijados por la U. S. P. XVIII (22).

Los normales, sin tensicactivo, (lote núm. 1) contienen un 99,30 por ciento de fenilbutazona, que concuerda prácticamente con la cantidad teórica, y en los restantes la desviación es mínima, siendo las mayores 1,77 y 1,32 por ciento por exceso y por defecto, respectivamente. Por tanto, la elaboración de los comprimidos ha sido adecuada, no existiendo interacción entre la sustancia medicamentosa y los tensicactivos.

2.2.—*Disolución*

Para estos ensayos se ha utilizado un dispositivo automático de flujo continuo empleado en trabajos precedentes (25-27) que consta, en esencia, de un dispositivo de disolución acoplado a un sistema analizador.

Se ha utilizado el ERWEKA tipo AT3 (28), y Espectrofotómetro U-VIS PERKIN-ELMER mod. Hitachi 124, de un campo de trabajo entre 190 y 800 milimicras. Célula de flujo continuo de 0,5 cm de espesor y registrador.

El conjunto va intercalado en el circuito recorrido por el líquido de disolución, entre el depósito de reserva y el intestino artificial

2.2.1.—*Técnica*

La bomba impulsora hace pasar al intestino el líquido de disolución previamente calentado a 37°, a través de la célula de flujo continuo. Se selecciona la longitud de onda a la cual tiene el máximo de extinción la sustancia medicamentosa, y se introducen en el intestino los comprimidos. En el registrador aparece la curva correspondiente a las extinciones o absorciones que va presentando el líquido de disolución en función del tiempo.

2.2.2.—*Condiciones del ensayo*

Se ha comprobado que la velocidad idónea de giro del intestino es de 20 vueltas/minuto, pues proporciona a los comprimidos un movimiento de intensidad equivalente al transmitido por otros dispositivos análogos.

Como líquido de disolución se ha utilizado 2,5 L de jugo intestinal artificial U.S.P. (293), sin enzimas, prescrito por la citada farmacopea para el ensayo de disolución de este tipo de comprimidos.

La longitud de onda seleccionada ha sido de 265 nm por ser en la que presenta el máximo de absorción la fenilbutazona.

Con objeto de tener un valor medio, estadísticamente representativo de las valoraciones, se han hecho 10 determinaciones individuales de comprimidos para cada lote

2.2.3.—*Resultados*

Sabiendo que la absorción específica de la fenilbutazona es 66,5 a 265 nm (30) se obtienen, a partir de las curvas de absorbancia-tiempo, que corresponden a los líquidos de disolución, las concentraciones de fenilbutazona y a partir de éstas las curvas de disolución.

En los Cuadros III y IV se exponen los resultados obtenidos para los comprimidos que contienen Tween 80 y laurilsulfato sódico, respectivamente, junto a los que corresponden a los comprimidos normales.

Con los datos anteriores se procede a las correspondientes representaciones gráficas (Fig. 1 y 2) en las que se exponen, frente a los comprimidos normales, las curvas de cesión presentadas por los que lleven Tween 80 y laurilsulfato sódico, respectivamente.

CUADRO III

| TIEMPOS (minutos) | MUESTRAS | | | | | | | |
|----------------------|----------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | |
| | Abs. | C(%) | Abs. | C(%) | Abs. | C(%) | Abs. | C(%) |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | 0,30 | 24,0 | 0,60 | 48,0 | 1,02 | 81,6 | 0,40 | 32,0 |
| 10 | 0,70 | 56,0 | 0,90 | 72,0 | 1,19 | 95,2 | 0,80 | 64,0 |
| 15 | 0,85 | 68,0 | 0,98 | 78,4 | 1,24 | 99,8 | 0,90 | 72,0 |
| 20 | 0,95 | 76,0 | 1,01 | 80,8 | | | 0,95 | 76,0 |
| 30 | 1,05 | 84,0 | 1,06 | 84,8 | | | 1,15 | 92,0 |
| 40 | 1,10 | 88,0 | 1,10 | 88,0 | | | 1,22 | 97,6 |
| 50 | 1,20 | 96,0 | 1,15 | 92,0 | | | | |
| 60 | 1,23 | 98,4 | 1,22 | 97,6 | | | | |

CUADRO IV

| TIEMPOS (minutos) | MUESTRAS | | | | | | | |
|----------------------|----------|------|------|------|------|-------|------|-------|
| | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | |
| | Abs. | C(%) | Abs. | C(%) | Abs. | C(%) | Abs. | C(%) |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | 0,30 | 24,0 | 0,80 | 64,0 | 1,06 | 84,8 | 0,85 | 68,0 |
| 10 | 0,70 | 56,0 | 1,10 | 88,0 | 1,24 | 99,2 | 1,15 | 92,0 |
| 15 | 0,85 | 68,0 | 1,22 | 97,6 | 1,26 | 100,8 | 1,19 | 95,2 |
| 20 | 0,95 | 76,0 | | | | | 1,22 | 97,6 |
| 30 | 1,05 | 84,0 | | | | | 1,25 | 100,0 |
| 40 | 1,10 | 88,0 | | | | | 1,26 | 100,8 |
| 50 | 1,20 | 96,0 | | | | | | |
| 60 | 1,23 | 98,4 | | | | | | |

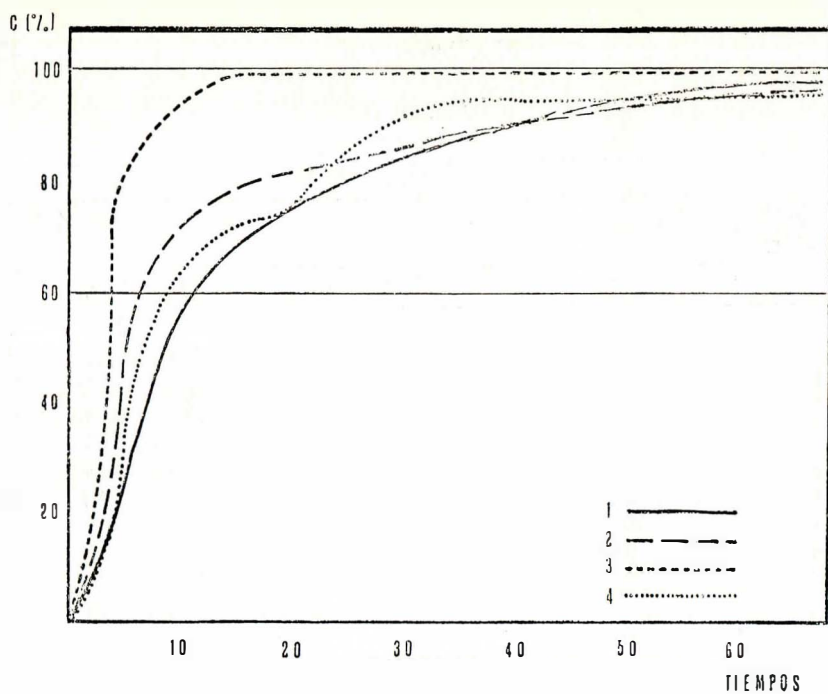


FIG. 1

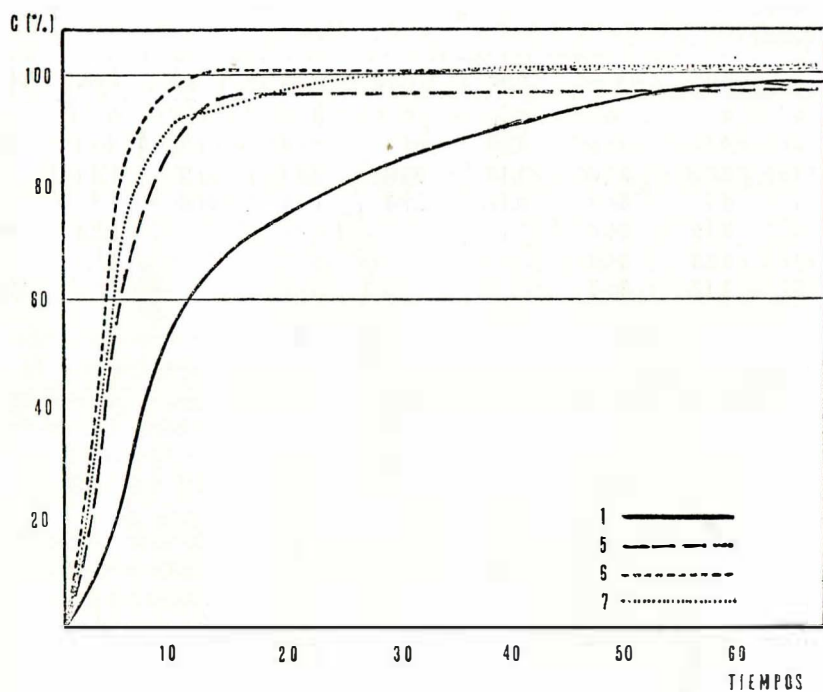


FIG. 2

De la observación de los Cuadros y figuras anteriores se comprueba que, en general, los tensioactivos aumentan la velocidad de disolución de los comprimidos en cuyas formulaciones se han incluido, cuyo efecto es más acusado con el laurilsulfato sódico que con el Tween 80. Se observa también que la incorporación del tensioactivo en el aglutinante produce un mayor aumento de la velocidad de disolución que cuando éste tiene lugar en otras etapas de la fabricación (formulaciones 3 y 6), aunque este efecto es más acusado con el Tween 80 que con el laurilsulfato sódico.

Con objeto de comprobar lo anterior, se han reunido los parámetros más interesantes de la disolución (T_{60} = Tiempo necesario para que los comprimidos cedan el 60 por ciento de la sustancia medicamentosa que contienen, T_{100} = Tiempo necesario para que cedan el 100 por ciento y C_{100} = Cantidad máxima cedida en el T_{100}) en el cuadro siguiente (V) cuya representación gráfica, mediante el sistema de barras, aparece en las figuras 3 y 4.

CUADRO V

| Formulaciones (núm.) | T_{60} (minutos) | T_{100} (minutos) | C_{100} (%) |
|-------------------------|-----------------------|------------------------|------------------|
| 1 | 12' | 60' | 98,40 |
| 2 | 9' | 60' | 97,60 |
| 3 | 4' | 15' | 99,80 |
| 4 | 8' | 40' | 97,60 |
| 5 | 4' | 15' | 97,60 |
| 6 | 3' | 15' | 100,80 |
| 7 | 4'30" | 40' | 100,80 |

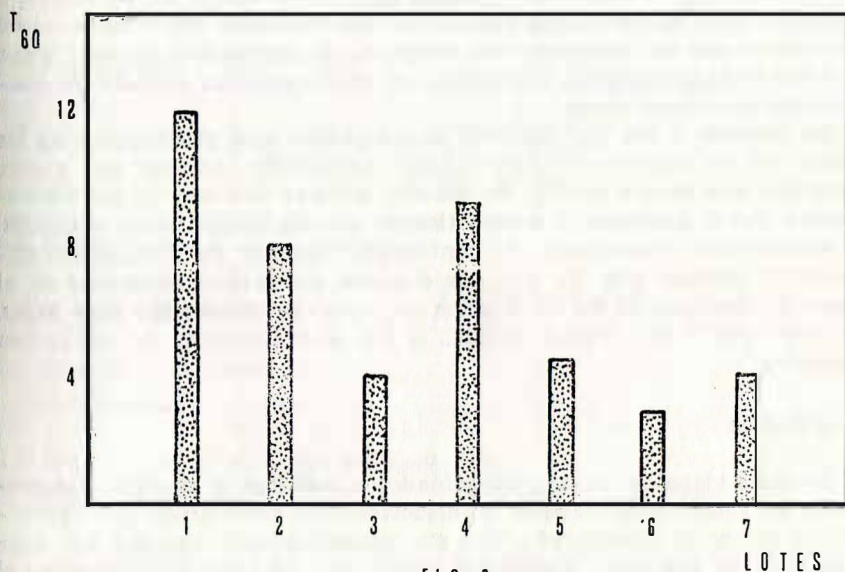


FIG. 3

LOTES

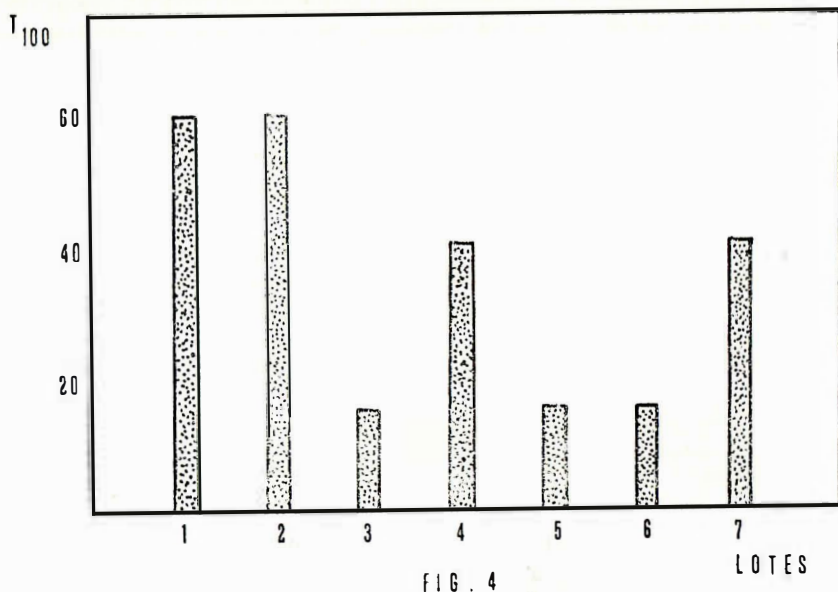


FIG. 4

Se comprueba que, aunque los comprimidos normales presentan un T_{60} inferior al máximo permitido por la U.S.P. XVIII (22), la inclusión del tensioactivo en la formulación lo rebaja notablemente, siendo el efecto más acusado con el laurilsulfato sódico que con el Tween 80. Se observan resultados más satisfactorios cuando la incorporación tiene lugar en el aglutinante que en cualquier otra etapa de la fabricación, lo cual viene a confirmar lo presupuesto anteriormente al observar las gráficas de disolución de los comprimidos.

En relación a los T_{100} , también se comprueba una disminución de los mismos en los comprimidos que llevan tensioactivo, aunque con menor intensidad que en los del T_{60} . Se observa además que una de las formulaciones (n.º 4) presenta el mismo tiempo que los comprimidos normales.

Finalmente, comparando las cantidades máximas de sustancia medicamentosa cedidas por los comprimidos con los valores obtenidos en el ensayo de dosificación de los mismos, se observan diferencias muy bajas, del orden del 1 por ciento, debidas a los procedimientos de valoración empleados.

2.3.—Cinética

Diversos trabajos (31-34) encaminados a estudiar la cinética que presentan los comprimidos cuando se disuelven han demostrado que el comprimido se puede considerar como un compartimiento especial que contiene toda la sustancia medicamentosa y que durante su disolución, el

principio activo se libera mediante un proceso de liberación del medicamento en el organismo, es decir, mediante un proceso de primer orden (35).

Mediante procedimientos matemáticos descritos en otro trabajo (25) se calcula el coeficiente de liberación k que se sigue por la disolución del comprimido.

A título de ejemplo se exponen a continuación los cálculos relativos a la serie núm. 1, (cuadro VI) y los parámetros cinéticos correspondientes (cuadro VII).

CUADRO VI

| x (Tiempos) | dx | dx ² | Log.(C-C) | dy | dy ² | dx . dy |
|----------------|--------|-----------------|------------|---------|-----------------|----------|
| 0 | -21,25 | 451,56 | 1,9912 | 0,6342 | 0,4022 | -13,4768 |
| 5 | -16,25 | 264,06 | 1,8692 | 0,5122 | 0,2623 | - 8,3233 |
| 10 | -11,25 | 126,25 | 1,6232 | 0,2662 | 0,2709 | - 3,0051 |
| 15 | - 6,25 | 39,06 | 1,4771 | 0,1201 | 0,144 | - 0,7506 |
| 20 | - 1,25 | 1,56 | 1,4472 | 0,0902 | 0,0081 | - 0,1128 |
| 30 | 8,75 | 76,56 | 1,1471 | -0,2099 | 0,0441 | - 1,8366 |
| 40 | 18,75 | 351,56 | 1,0000 | -0,3570 | 0,1274 | - 6,6938 |
| 50 | 28,75 | 862,56 | 0,3010 | -1,0560 | 1,1151 | -30,3600 |
| 170 | | 2.137,48 | 10,8560 | | 2,0445 | -64,5550 |
| x = 25,5 | | | y = 1,3570 | | | |

CUADRO VII

— Correlación: $r_{\text{exp.}} = \frac{\sum dx \cdot dy}{\sqrt{\sum dx^2 \cdot \sum dy^2}} = -0,97$

$$r_{\text{teórico}} = \begin{cases} 0,10 = 0,62 \\ 0,05 = 0,70 \\ 0,01 = 0,83 \end{cases}$$

— Ecuación de la recta teórica:

$$b = \frac{\sum dx \cdot dy}{\sum dx^2} = -0,03 \quad y = 0,03x + 2,12$$

$$a = \bar{y} - b\bar{x} = 2,12$$

— Constante de disolución:

$$K = -2,303 \cdot b = 0,069$$

— Ecuación de la curva de disolución:

$$C = C_{00} (1 - e^{-kt}) \quad " \quad C = 98,4 (1 - e^{-0,069t})$$

Finalmente, en el Cuadro VIII se reúnen los parámetros cinéticos correspondientes a los diversos lotes de comprimidos estudiados.

CUADRO VIII

| Lote (n.º) | Correlación | | | Recta | | Constante | Curva | |
|---------------|-------------------|----------------------|------|-------|----------------|-----------|-----------------------------|------------------------------|
| | $r_{\text{exp.}}$ | $r_{\text{teórico}}$ | | | $(y = bx + a)$ | | $(K) C. = C_0(1 - e^{-kt})$ | |
| | | 0,1 | 0,05 | 0,01 | b | a | | |
| 1 | -0,97 | 0,62 | 0,70 | 0,83 | -0,03 | 2,12 | 0,060 | $C = 98,4(1 - e^{-0,069t})$ |
| 2 | -0,98 | 0,72 | 0,81 | 0,91 | -0,04 | 2,01 | 0,092 | $C = 97,6(1 - e^{-0,092t})$ |
| 3 | -0,96 | 0,90 | 0,95 | 0,99 | -0,13 | 1,86 | 0,299 | $C = 99,8(1 - e^{-0,299t})$ |
| 4 | -0,94 | 0,62 | 0,70 | 0,83 | -0,03 | 1,84 | 0,069 | $C = 97,6(1 - e^{-0,069t})$ |
| 5 | -0,98 | 0,80 | 0,87 | 0,95 | -0,07 | 1,44 | 0,161 | $C = 97,6(1 - e^{-0,161t})$ |
| 6 | -0,99 | 0,90 | 0,95 | 0,99 | -0,17 | 2,03 | 0,391 | $C = 100,8(1 - e^{-0,391t})$ |
| 7 | -0,94 | 0,90 | 0,95 | 0,99 | -0,10 | 1,87 | 0,230 | $C = 100,8(1 - e^{-0,230t})$ |
| 7 | -0,94 | 0,90 | 0,95 | 0,99 | -0,10 | 1,87 | 0,230 | $C = 100,8(1 - e^{-0,230t})$ |

Los datos anteriores confirman que, en general, existe correlación entre la recta teórica y la real; los puntos tienden, pues, a una recta y el proceso es de primer orden. Sólo el lote n.º 7 presenta correlación con una probabilidad del 10 por ciento de que el resultado sea debido al azar, que en los demás casos queda reducida al 5 por ciento y en varios llega incluso al 1 por ciento.

Los valores de la constante de disolución, que en definitiva es la que rige el proceso, confirma lo presupuesto en los apartados anteriores, ya que el valor más bajo corresponde a los comprimidos que no llevan tensioactivo (velocidad de disolución más lenta), es más elevado en los que contienen laurilsulfato sódico y, dentro de cada tensioactivo, se acentúa más cuando este va adicionado al lubricante. Sólo una de las muestras (n.º 2) presenta un valor similar a los comprimidos normales sin tensioactivo, lo cual nos indica que su disolución es, en conjunto, muy parecida, y por tanto, la incorporación del tensioactivo se pone poco de manifiesto.

IV.—CONCLUSIONES

- 1.—Se comprueba que la incorporación de los tensioactivos objeto de estudio, Tween 80 y laurilsulfato sódico, en la formulación de comprimidos de fenilbutazona, favorece la velocidad de disolución de los mismos y por tanto su disponibilidad "in vitro".
- 2.—No se aprecia influencia directa de los agentes tensioactivos sobre la fenilbutazona. Las cantidades de este que se obtienen en los comprimidos son muy próximas a las teóricas, con errores por debajo de los permitidos por la U.S.P. XVIII para estos comprimidos.

- 3.—La incorporación del tensioactivo en el aglutinante ocasiona efectos más favorables sobre la velocidad de disolución que en cualquier otra etapa de la fabricación.
- 4.—El laurilsulfato sódico produce un aumento mayor de la velocidad de disolución que el Tween 80.
- 5.—Los T_{60} de disolución son, en todos los casos, inferiores al máximo permitido por la U.S.P. XVIII para comprimidos de fenilbutazona, pero inferiores en los que llevan tensioactivo, y dentro de éstos, los valores más bajos son para los de laurilsulfato sódico frente a los de Tween 80, lo cual viene a ratificar las conclusiones anteriores.
- 6.—Los comprimidos normales, sin tensioactivo, necesitan 60 minutos para la cesión de la totalidad de la sustancia medicamentosa que contienen, observándose una disminución de este tiempo en las restantes formulaciones, a excepción de una de ellas (n.º 2) que lo presenta igual.
- 7.—Las cantidades máximas de fenilbutazona cedidas por los comprimidos al final del ensayo de disolución se pueden considerar las existentes en los mismos, ya que comparadas éstas con las obtenidas en el ensayo de dosificación se observan que son prácticamente idénticas, existiendo unas pequeñas diferencias empleadas en ambas.
- 8.—La cinética de disolución en todos los casos es de primer orden. Sólo una de las muestras (n.º 7) presenta un 10 por ciento de probabilidades de que el resultado sea debido al azar, mientras que en las restantes se reduce al 5 e incluso al 1 por ciento.
- 9.—La constante de disolución confirma que la inclusión del tensioactivo favorece la disolución, cuyo efecto es más acentuado en el caso del laurilsulfato sódico, y para ambos tensioactivos, cuando se incorporan al aglutinante. Solamente en la muestra núm. 2, cuya constante es similar a la de los comprimidos normales, no se aprecia la influencia del tensioactivo en la disolución.

V.—BIBLIOGRAFIA

- 1.—BATES, T. R., GIBALDI, M. y KANIG, J. L.: *Nature*, 210, 1331 (1966). Ref.: SEARBRICK, J.: "Current Concepts in the Farmaceutical Sciences". Edit. Lea y Febiger. Filadelfia 1970, pág. 275.
- 2.—WURSTER, D. E. y POLLI, G. P.: *J. Pharm. Sci.*, 50, 403 (1961).
- 3.—TAYLOR, P. W. y WURSTER D. E.: *J. Pharm. Sci.*, 54, 1964 (1965).
- 4.—SINGH, P., DESAY, S. J., FLANAGAN, D. R., SIMONELLI, A. P. y HIGUCHI, W. I.: *J. Pharm. Sci.*, 57, 959 (1968).
- 5.—HIGUCHI, W. I.: *J. Pharm. Sci.*, 53, 532 (1964).
- 6.—NOYES, A. y WHITNEY, J.: *J. Amer. Chem. Soc.*, 19, 930 (1897). Ref. SWARBRIK (1), pág. 275.
- 7.—GIBALDI, M., FELDMAN, S., WYNN, R. y WEINER, N. D.: *J. Pharm. Sci.*, 57, 787 (1968).
- 8.—NAKAGAWA, T.: *J. Pharm. Soc. Japan*, 76, 1113 (1956). Ref.: CASADIO, S.: "Tecnología Farmacéutica". II ed., vol. I. Edit. Instituto Editori. Ci-salpino, Milán, 1972, pág. 330.

- 9.—WURSTER, D. E. y SEITZ, J. A.: *J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, 49, 335 (1960).
- 10.—LEVY, G. y GUMTOW, R. H.: *J. Pharm. Sci.*, 52, 1139 (1963).
- 11.—WEINTRAUB, H. y GIBALDI, M.: *J. Pharm. Sci.*, 58, 1368 (1969).
- 12.—FINHOLT, P. y SOLVANG, S.: *J. Pharm. Sci.*,
- 13.—AWE y GELBRECH: *Pharm. Ztg.*, 101, 1112 (1957). Ref.: ROTTEGLIA, E. (23): "Comprese Farmaceutiche", 2-Ed., Edit. Soc. Editoriale Farmaceutica, Milano, 1966, pág. 35.
- 14.—COOPER, F. y BRECH, A.: *J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 46, 520 (1957).
- 15.—ARADI, L.: *Acta Pharm. Hung.*, 31, 279 (1961). Ref.: ROTTEGLIA, E. (23), pág. 35.
- 15.—WOLFF, J. E., DEKAY, H. G. y JENKINS, G. L.: *J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, 36, 507 (1947).
- 17.—WARD, J. B. y TRACTENBERG, A.: *Drug Cosmet. Ind.*, 91, 35 (1962).
- 18.—YEN, J. K. C.: *Can. Pharm. J.*, 97, 25 (1964).
- 19.—GANDERTON, D., HADGRAFT, J. W., RISPIN, W. T. y THOMPSON, A. G.: *Pharm. Acta Helv.*, 42, 152 (1967).
- 20.—CHODKOSKA-GRANICKA, B. y KROWCZYNSKI, L.: *Acta Pol. Pharm.*, 25, 447 (1968).
- 21.—CHODKOSKA-GRANICKA, B. y KROWCZYNSKI, L.: *Acta Pol. Pharm.*, 25, 527 (1968).
- 22.—U.S.P. XVIII: "The United States Pharmacopoeia", XVII ed., Edit. Mack Publishing Co., Easton 1970, pág. 497.
- 23.—ROTEGLIA, E.: "Comprese Farmaceutich", 2.^a ed., Edit. Soc. Editoriale Farmaceutica, Milano, 1966, pág. 382
- 24.—Farmacopea Internacional: "Especificaciones para la inspección de la calidad de las Preparaciones Farmacéuticas". II ed., Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1970, pág. 472.
- 25.—SANCHEZ-MARCILLO, J.: "Disgregación/Disolución de comprimidos como factores condicionantes de su actividad terapéutica". Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Granada, 1973.
- 26.—SANCHEZ-MORCILLO, J., CEREZO, A. y SUÑÉ, J. M.^a: *Cien. Ind. Farm.* 6, 416 (1974).
- 27.—SANCHEZ-MORCILLO, J., CEREZO, A. y SUÑÉ, J. M.^a: *Cien. Ind. Farm.* (en prensa).
- 28.—Aparato de disolución ERWEKA Tipo AT3. Folleto ERWEKA Aparatabau GMBH. Frankfurt/Main.
- 29.—U.S.P. XVIII: "The United States Pharmacopoeia", XVIII ed. Edit. Mack Publishing Co., Easton 1970, pág. 1.027.
- 30.—SEARL, R. O. y PERNAROWSKI, M.: *Can. Med. Assoc. J.*: 96, 1 (1967).
- 31.—SWINTOSKY, J. V.: *J. Amer. Pharm. Assoc., Sc. Sd.*, 45, 395 (1956).
- 32
- 33.—GIBALDI, M., FELDMAN, S., WYNN, R. y WEINER, N. D.: *J. Pharm. Soc.*, 57, 787 (1968).
- 34.—WALTER, V.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 20, 228S (1968).
- 35.—PLA, J. M. y POZO, A.: "Manual de Iniciación a la Biofarmacia". Vol. I "Farmacocinética Aplicada". Edit. Romargraf, S. A. Barcelona, 1973, pág. 102-104.