

CATEDRA DE FARMACIA GALENICA

Prof. Dr. E. SELLES

“DISGREGACION/DISOLUCION DE COMPRIMIDOS COMO FACTORES CONDICIONANTES DE SU ACTIVIDAD ACTIVIDAD TERAPEUTICA. I. DISPOSITIVOS, METODOS E INTERPRETACIONES CINETICAS” (*)

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

RESUMEN

Como paso previo al trabajo experimental realizado con comprimidos de prednisolona y prednisona, que será expuesto en sucesivas comunicaciones, se describen los dispositivos y métodos empleados en la determinación de la disgregación y disolución de estas formas de dosificación (a este respecto se hace alusión a un dispositivo de disolución automático de flujo continuo, que se considera original), así como las interpretaciones cinéticas de estos fenómenos: descripción de los procedimientos matemáticos encaminados a determinar la cinética de disolución y de sus parámetros más significativos (Constante de disolución, T_{50} , T_{100} , Disponibilidad “in vitro”, etc.).

SUMMARY

As previous stage to the experimental labour effectuated about prednisolone and prednisone tablets, that will be shown in the next impartments the apparatus and methods employed in the disintegration and dissolution purpose of these dosage forms was described (to this regard to the apparatus of automatic dissolution of continuous flow is mentioned, which is considered original), so that kinetic interpretations: description of the mathematic processes guided to determinate the dissolution kinetic and their most meaing parameters (constant of dissolution, T_{50} , T_{100} , Availability “in vitro” etc.).

(*) Extracto de la Tesis Doctoral realizada por don José Sánchez Morcillo, bajo la dirección de los Profs. Dres. don José M.^a Suñé Arbussá y don Antonio Cerezo Galán. Granada 1973.

RESUMÉ

Préalablement au travail expérimental réalisé sur des comprimés de prednisolone et de prednisone qui va être exposé dans successives communications, on décrit les dispositifs et les méthodes employés dans la détermination de la désagrégation et de la dissolution de ces formes de dosage (à ce sujet on fait allusion sur un dispositif de dissolution automatique de flux continu que nous considérons originel), ainsi que les interprétations cinétique de ces phénomènes: tels que la description des traitements mathématiques dirigés sur la détermination de la cinétique de la dissolution et de leurs paramètres les plus significatives (la constant de la dissolution, T_{50} , T_{100} , Disponibilité "in vitro", etc.)

I.—INTRODUCCION

Rara vez tiene lugar el empleo de sustancias medicamentosas directamente, sino que previamente se las dota de forma farmacéutica que facilite su posterior administración. En consecuencia, se les adicionan coadyuvantes tecnológicos y se someten a una serie de manipulaciones que necesariamente han de influir en su respuesta, por lo que se hace necesario efectuar en los medicamentos elaborados una serie de ensayos que permitan evaluar su poder terapéutico.

De entre las formas de dosificación, los comprimidos destacan como una de las más populares y de uso más corriente en la terapéutica de nuestros días, de aplicación incluso en otros muchos campos independientes del farmacéutico, como el alimenticio, cosmético, etc.

La calidad de los comprimidos puede ser refrendada por múltiples ensayos: erosionabilidad, dureza, peso, medida del diámetro y grosor, tiempo de disgregación, siendo no obstante este último el único capaz de dar alguna información sobre su posterior comportamiento en el organismo. Ya en 1902, Hance (1) indicaba que la eficacia de un comprimido queda condicionada a su tiempo de disgregación. Elliot (2) en 1933 se da cuenta del incumplimiento de la relación tiempo de disgregación-absorción, y posteriormente, en 1948, Sperandio y cols. (3) apuntaban que el hecho de que un comprimido se hubiese disgregado no significaba que se hubiese disuelto la sustancia medicamentosa.

Poco después, Edwards (4) afirma que un medicamento es absorbido casi tan rápidamente como se disuelve, y Parrot y cols. (5) exponen en diversos trabajos la inexactitud de la prueba de disgregación, y resaltan, por contra, el interés de los estudios de disolución.

Simultáneamente, Chapman y cols. (6, 7) realizan diversos trabajos encaminados a estudiar la relación existente entre el tiempo de disgregación "in vitro" y la eficacia fisiológica.

La experiencia realizada por Vliet (8) condujo a la demostración y establecimiento de que los ensayos de disgregación "in vitro" arrojan poca luz sobre la actividad terapéutica posterior: un comprimido elaborado con pequeños perdigones o granulados de cemento de tamaño inferior a la malla del dispositivo de disgregación, pasa perfectamente dicha prueba en un tiempo de cinco minutos, pero su actividad terapéutica sería nula por no disolverse los granulados iniciales y, por tanto, no ser absorbidos. Apoya lo anterior el comportamiento de comprimidos de acción retardada no disgregables formados por una matriz plástica, que van cediendo paulatinamente el medicamento; éstos, sin embargo, constituyen el caso contrario al anterior, pues si se sometieran al ensayo de disgregación tardarían un tiempo ilimitado, en tanto que la cesión del medicamento es efectiva y son activos terapéuticamente. Aunque en este ejemplo se parte de comprimidos no disgregables, y el primero tiene sólo interés como prueba demostrativa, se ha comprobado que algunos comprimidos del mercado farmacéutico se comportan de igual forma, por eso hace años, Campbell y cols. (9) indicaban la necesidad de adoptar un criterio más demostrativo que el tiempo de disgregación. Levy (10) al ensayar cinco clases comerciales de comprimidos de ácido acetilsalicílico, observa que, aunque todos cumplen con el ensayo de disgregación, no existe, sin embargo, relación entre este tiempo y la velocidad de absorción de la sustancia medicamentosa, ya que el comprimido que tenía tiempo de disgregación mayor era el más rápidamente absorbido.

Campagna y cols. (11) citan el caso de un paciente aquejado de una enfermedad que respondía satisfactoriamente a la administración de comprimidos de prednisona. En el curso del tratamiento se produjo una interrupción del proceso curativo, debido, según pudo demostrarse, a que el paciente había cambiado de marca; restablecida la primera medicación, evoluciona el proceso satisfactoriamente y en unas veinticuatro horas acaba por mejorar. Ambos tipos de comprimidos, no obstante, cumplían con los requisitos de disgregación de la U.S.P. XVI, pero sometidos a una prueba de disolución la cesión de la sustancia medicamentosa por parte de los comprimidos activos era veinte vec

Levy (12) indica la necesidad de establecer un ensayo "in vitro" adecuado, debido a la dificultad de los ensayos "in vivo", y Morrison y Campbell (13) la sustitución de los ensayos seguidos por otros más exactos.

El estudio de Searl y Pernarowski (14), de veintitrés marcas de comprimidos de fenilbutazona, viene a corroborar lo anterior. Observan que cuatro de ellas presentan tiempos de disolución "in vitro" muy elevados en relación con las restantes. Someten todas ellas a un ensayo de absorción "in vivo" y los resultados obtenidos ratifican los primeros, ya que la velocidad de absorción de las cuatro muestras anteriores es muy lenta, necesitando de seis a siete horas para pasar a la sangre, y una de ellas en cantidades muy inferiores a las deseables.

Un ensayo similar al anterior con resultados también idénticos puede considerarse el desarrollado por Aguiar y cols. (15) con cápsulas de cloranfenicol.

Por último, Jacob y Plein (16) concluyen que los datos de velocidad de disolución no guardan relación con los tiempos de disgregación.

Si añadimos a lo anterior que existe una perfecta correlación entre la velocidad de disolución "in vitro" y la absorción "in vivo", según demostró Levy (17, 18), y otros autores como Katchen y Symchowicz (19), Cressman y cols. (20) y Oudtshoorn y Potgieter (21), podemos finalmente destacar los siguientes puntos doctrinales: primero, la velocidad y grado de la respuesta terapéutica están controlados por la velocidad de disolución; segundo, pierde el ensayo de disgregación —que durante muchos años ha sido considerado como prueba altamente significativa y valiosa— mucho de su significado y valor, quedándole, según indica Silva Carvalho (22), sólo la utilidad de informar sobre la uniformidad de los comprimidos intra o inter lotes o a lo sumo, ser considerada como una etapa inicial de la disolución, por lo que ésta estaría en parte relacionada o dependiendo de aquélla.

II.—OBJETO Y PLAN DE TRABAJO

La Biofarmacia, que según Wagner (23) trata de la influencia de la formulación sobre la actividad terapéutica de un medicamento, y Gibaldi (24) define como rama de las Ciencias Farmacéuticas que estudia la relación existente entre las propiedades físico-químicas del medicamento en una forma de dosificación y la respuesta

terapéutica obtenida después de su administración, adquiere en la actualidad una importancia excepcional.

Si aceptamos que los ensayos de liberación de la sustancia medicamentosa son, desde el punto de vista farmacocinético, las únicas pruebas "in vitro" admitidas por los biofarmacéuticos como indicativas de la actividad de la forma farmacéutica, y que la mencionada liberación constituye la primera fase o etapa a cubrir por un medicamento desde su administración hasta su eliminación; si conocemos la gran atención prestada al control de la cesión o liberación de los principios activos de las formas farmacéuticas, especialmente en los últimos tiempos, como lo demuestra la creación de una comisión encargada de coordinar los diversos trabajos que se desarrollan sobre velocidad de disolución de comprimidos, nombrada por la F.I.P. en 1969 (25), o simplemente significar el hecho de que en 1972 se celebrara en Montpellier (26) un Coloquio cuyo tema principal, tratado en varias sesiones, fuera la liberación de los principios activos a partir de formas sólidas, llegaremos a mentalizarnos de la necesidad de encontrar un dispositivo exacto y sencillo, que determine "in vitro" la liberación de la sustancia medicamentosa.

En vista de lo cual, y como principal objetivo de nuestro trabajo, se ha montado un dispositivo de disolución totalmente automático, característica muy interesante habida cuenta de las ventajas que ofrecen este tipo de métodos sobre los no automáticos (medida continua de la disolución, comodidad de realización, exclusión de errores propios del operador, etc.). Dicho dispositivo, por las referencias que se tienen, parece ser original y no haberse utilizado hasta la fecha. Asimismo, se hace mención de dos dispositivos de disgregación, que no se describen por ser suficientemente conocidos, y que junto con el de disolución, se utilizarán en próximas comunicaciones, para el control de los comprimidos seleccionados. Finalmente se reseñan los principios cinéticos aplicados al estudio de la disolución y principales parámetros biofarmacéuticos.

III.—PARTE EXPERIMENTAL

1.—Dispositivos y métodos

1.1.—Disgregación

Se han empleado los aparatos de la firma Erweka VZ4 (27) y ZT3 (28), dinámicos (movimientos pendular y ascendente-descenden-

te, respectivamente), utilizando en ambos agua a 37°C como líquido de disgregación. El primero de ellos es automático y emplea un comprimido, por ensayo, por lo que se han efectuado diez pruebas para cada muestra, con objeto de tener un valor medio representativo. El modelo ZT3, concebido según las especificaciones de las Farmacopeas Americana y Británica, utiliza seis comprimidos por prueba, por lo que sólo se han realizado cinco ensayos por cada tipo de comprimidos. Proporciona los tiempos máximos de disgregación, por lo que con el fin de obtener los tiempos exactos, no se ha empleado el reloj conector del aparato, sino un cronómetro que se ha puesto en marcha al iniciarse el ensayo, tomando dos tiempos diferentes, uno que llamamos *tiempo inicial*, que es el necesario para que uno solo de los comprimidos disgregue, y otro, que llamamos *tiempo final*, correspondiente a la disgregación de todos los de la prueba. Finalmente se calculan los tiempos medios entre los iniciales y los finales, que son más representativos.

1.2.—Disolución

Se ha efectuado un acoplamiento entre un aparato de disolución no automático y un sistema analizador. Consta de las partes siguientes:

1.2.1.—Aparato de disolución

En el Erweka tipo AT3 (29) reproducido en la Fig. 1, cuyos elementos más importantes se describen a continuación.

1.2.1.1.—Intestino artificial de vidrio

La célula de disolución (A) es un anillo hueco de vidrio con 24 estrangulaciones de 2 mm de profundidad, para asemejarse en lo posible a un intestino. Mediante un eje central (B) va conectado al motor general del aparato que le transmite un movimiento rotatorio de velocidad regulable entre 3 y 45 vueltas por minuto. La fijación de la velocidad se consigue mediante un mando de regulación (C) y su lectura mediante un taquímetro incorporado (D).

Los comprimidos se colocan en el interior de este intestino introduciéndolos por una abertura periférica (E). El líquido de disolución, en su recorrido continuo desde el depósito de reserva hasta el

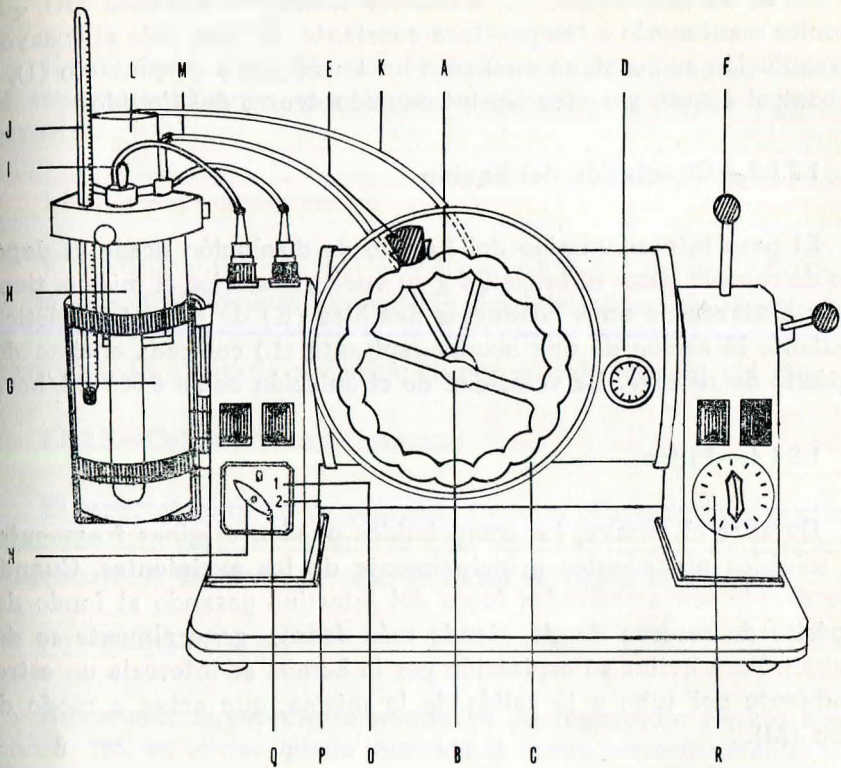


Fig. 1

intestino con vuelta nuevamente a dicho depósito, baña los comprimidos y disuelve la sustancia medicamentosa que contienen.

El plano de giro del intestino en relación a la superficie horizontal, puede ser variado a voluntad desde 90° a 135° , mediante una palanca situada en la parte derecha del soporte (F), aunque la posición usual corresponde a un ángulo de 120° .

1.2.1.2.—Termostato

El dispositivo de reserva del líquido de disolución es un recipiente cilíndrico de vidrio (G) en el que se colocan 2.500 ml del mismo. Den-

tro de él va introducido un elemento calefactor eléctrico (H) que permite mantenerlo a temperatura constante durante todo el ensayo; la regulación se consigue mediante un termómetro de contacto (I), y su control exacto por otro (J) introducido dentro del líquido.

1.2.1.3.—Circulación del líquido

El paso ininterrumpido del líquido de disolución desde el depósito de reserva hasta el intestino y su vuelta posterior al mismo, tiene lugar a través de unos conductos flexibles (K) de material plástico, mediante la acción de una bomba aspirante (L) colocada encima del depósito de reserva. La velocidad de circulación es de 6.000 ml/hora.

1.2.1.4.—Filtro

Durante el ensayo, los comprimidos pueden originar fragmentos no solubles procedentes principalmente de los excipientes. Cuando esto sucede son arrastrados fuera del intestino pasando al fondo del depósito de reserva donde, siendo más densos, generalmente se depositan. Para evitar su aspiración por la bomba se intercala un estrechamiento del tubo a la salida de la misma, que actúa a modo de filtro (M).

1.2.1.5.—Equipo eléctrico

En la parte izquierda del soporte del aparato va incorporado el interruptor principal (N) del equipo completo. Tiene tres posiciones; en la posición 1 (O), se conecta el calentador eléctrico del baño termostático; en 2 (P), se pone en funcionamiento la bomba impulsora, debiendo encontrarse al principio el intestino abierto para expulsar el aire que contiene, cerrándolo cuando alcance la abertura, previa introducción de los comprimidos. En posición 3 (Q), el intestino empieza a girar a una velocidad variable reflejada en el taquímetro.

1.2.1.6.—Reloj

En la parte derecha del soporte existe un reloj (R) que permite señalar a voluntad el tiempo de duración del ensayo, transcurrido el cual el dispositivo se para de forma automática.

1.2.2.—Sistema analizador

En el circuito seguido por el líquido de disolución se intercala el sistema analizador, que consta esencialmente de las siguientes partes:

1.2.1.1.—Espectrofotómetro

El instrumento principal e indispensable del sistema analizador es un espectrofotómetro susceptible de determinar los espectros de la sustancia medicamentosa tanto en la zona visible como en el ultravioleta. El utilizado es Perkin Elmer modelo Hitachi 124 (30).

1.2.2.2.—Célula de flujo continuo

El espectrofotómetro va equipado con una célula de flujo continuo Mod. 124-0313 (31), por la que se hace pasar el líquido de disolución procedente de la vasija de reserva antes de llegar al intestino.

1.2.2.3.—Registrador

Adicionado al espectrofotómetro va un registrador Perkin Elmer modelo 165, en el que queda marcada la curva correspondiente a las extinciones o transmisiones que presenta el líquido de disolución. El papel del registrador puede moverse a velocidades variables (5, 10, 20, 60, 120 y 240 mm/minuto).

1.2.3.—Técnica

El montaje anterior, esquematizado en la Fig. 2, se ha ajustado de la siguiente forma para su funcionamiento.

Se ha considerado como *velocidad de giro* del intestino de vidrio más adecuada, la de 20 vueltas/minuto, pues básicamente este procedimiento es una derivación del método de los frascos rotatorios, y aunque la velocidad de giro es más elevada que la empleada por Wruble (32), es inferior a la de Sounder y Ellembogen (33) que se ha observado es excesivamente alta. En ensayos previos se ha comprobado que los comprimidos tardan en disgregarse a esta velocidad igual tiempo que en el dispositivo Erweka VZ4, por lo que se supone que equivaldría al movimiento pendular de dicho aparato (ha sido

el principal motivo de elección, ya que al comparar la disgregación con la disolución, interesa que la intensidad del movimiento sea equivalente).

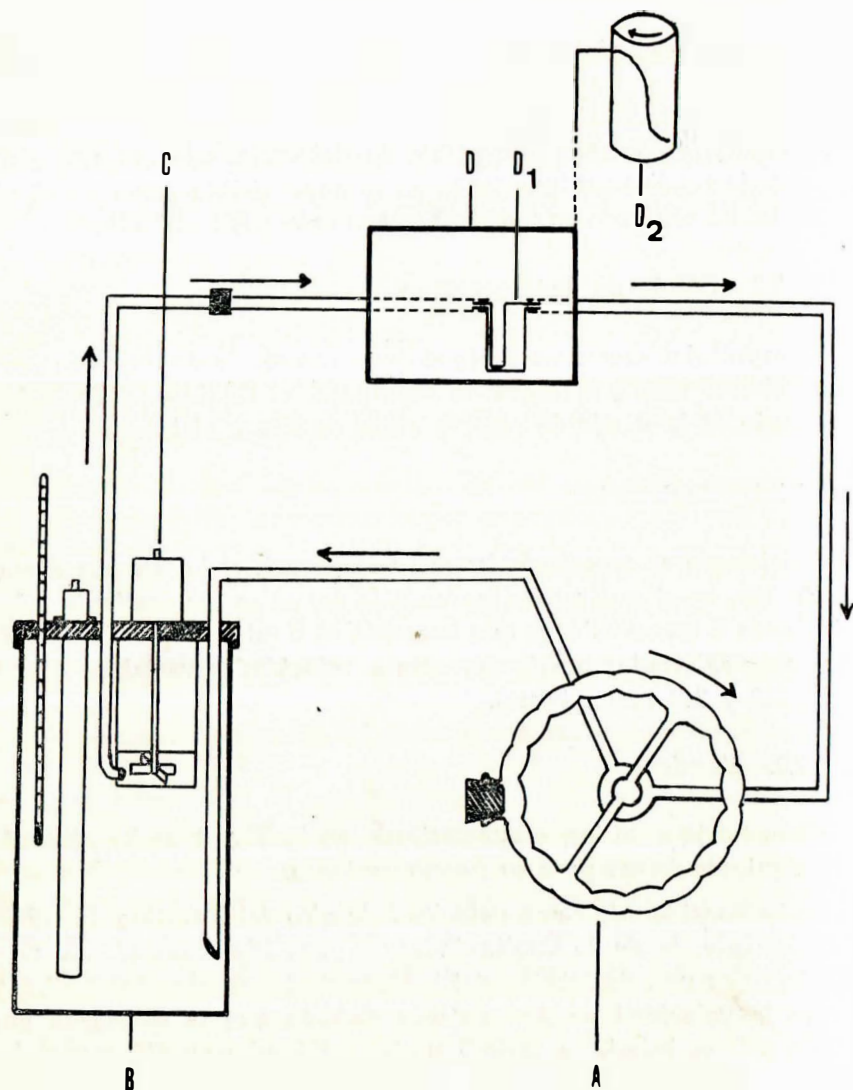


Fig. 2

(A, B y C = Aparato de Disolución; D, D₁ y D₂ = Sistema Analizador)

Como *líquido de disolución*

agua desionizada, procurando se encuentre siempre en cantidad adecuada para evitar sea saturada por la sustancia medicamentosa.

Otro factor que se ha tenido en cuenta a la hora de ajustar proporción de sustancia medicamentosa/líquido de disolución, ha sido que el *máximo de extinción* obtenido al final del ensayo pudiese ser registrado por el aparato. Para el cálculo de la cantidad mínima de líquido de disolución a emplear para que la extinción correspondiente sea una unidad, se aplicó la ecuación siguiente (34):

$$V = \frac{100 \times D \times M}{m} \times E_{1\text{cm}}^{1\%}$$

V = Volumen de líquido a emplear.

D = Cantidad de sustancia medicamentosa por comprimido.

M = Peso real de los comprimidos.

m = Peso medio de los comprimidos.

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ = Extinción específica de la sustancia medicamentosa.

Queda por señalar la *longitud de onda* utilizada en los ensayos. Se ha seleccionado aquella a la cual la sustancia medicamentosa presenta un máximo de extinción.

También se hicieron varias pruebas preliminares con distintas *velocidades del papel del registrador*. Se ha empleado en todos los ensayos la de 5 mm/minuto, que es la más adecuada de acuerdo con la duración de la prueba.

Finalmente, *el tiempo de duración del ensayo* es diferente de unos comprimidos a otros, por lo que éste se mantuvo hasta que la cantidad de sustancia medicamentosa cedida por el comprimido era constante y no aumentaba, lo cual se traducía en una línea horizontal en el registrador. La duración ha sido siempre como mínimo de una hora, no sobrepasando las dos horas en ninguna ocasión.

1.3.—*Cinética de disolución*

1.3.1.—*Determinación*

Desde hace algún tiempo se sabe que los procesos de eliminación de las sustancias medicamentosas siguen una cinética de primer orden (35). La disolución puede considerarse como un proceso de este tipo, ya que en un principio la sustancia medicamentosa se encuentra en el comprimido, que se puede considerar como un compartimento especial, y a medida que se va disolviendo lo va abandonando de forma paulatina. Diversos autores han comprobado lo anterior con diferentes sustancias medicamentosas. Levy y Hollister (36) lo corroboran en comprimidos de ácido acetilsalicílico, Gibaldi y cols. (37) indican que esto tiene lugar cuando los ensayos de disolución se efectúan en condiciones determinadas, y Walters (38) observa que se cumple para comprimidos de paracetamol.

Con estos supuestos, para calcular los parámetros de disolución, hemos seguido las indicaciones de Pla y Del Pozo (39) en lo que se refiere al tratamiento cinético de los procesos de excreción urinaria, que en sus principales puntos consisten en lo siguiente.

Las curvas de disolución son ascendentes y su pendiente va disminuyendo a medida que transcurre el tiempo. Al hacer su representación semilogarítmica se observa que no se rectifican. Esto se consigue tomando en abscisas los logaritmos de las cantidades pendientes de disolverse, o sea, las diferencias entre la cantidad máxima cedida (C_{∞}) y la disuelta en cualquier momento (C). Lo anterior ha sido comprobado y además resulta lógico, ya que las cantidades no disueltas se pueden considerar remanentes en el comprimido y su desaparición corresponde a un proceso de primer orden como se indicaba anteriormente. Para comprobar experimentalmente el tipo de proceso, se ha determinado la recta teórica a que tienden los puntos obtenidos empleando el procedimiento estadístico de los mínimos cuadrados (40), calculando el coeficiente angular y la ordenada en el origen, y con ellos la ecuación de la recta teórica. A su vez, se ha determinado la tendencia de los puntos experimentales a la recta teórica obtenida. Para ello se obtiene el coeficiente de correlación (r) existente entre aquéllos y los puntos teóricos. El valor de r indica con absoluto rigor si los puntos se encuentran más o menos alejados de la recta teórica obtenida. Puede tomar valores comprendidos entre +1 (lo que indicaría la existencia de una per-

fecta proporcionalidad, es decir, que la relación entre la variable x e y es directa) y -1 (que indica que la mencionada relación es inversa). Si su valor fuese 0, la correlación sería nula y habría una independencia total entre las variables. En definitiva, puede decirse que cuando más próximo sea el valor de r a la unidad, tanto más significativa será la correlación (41, 42).

El valor de r teórico se obtiene en las tablas científicas (43) para unas probabilidades del 5 por ciento (0,05) y del 10 por ciento (0,10) de que el resultado sea debido al azar. En cada caso los grados de libertad son distintos (igual al número de pares de valores menos dos), ya que el número de datos de las variables varía de una experiencia a otra, por lo que también serán diferentes los valores del r teórico.

1.3.2.—Parámetros

A partir de los resultados obtenidos se han calculado una serie de parámetros que van a dar idea tanto de la cinética de disolución seguida por el comprimido, como de su disponibilidad "in vitro".

En primer lugar se consigna la *inclinación de la recta teórica*, definida por el coeficiente angular calculado anteriormente por el método de los mínimos cuadrados (valor del parámetro a de la ecuación), que en todos los casos será negativo, pues al aumentar el tiempo disminuye la cantidad de sustancia medicamentosa sin disolver.

A continuación se calcula la *constante de disolución*, dato de gran importancia, pues rige la velocidad de desaparición de la sustancia activa del comprimido y, por tanto, su velocidad de disolución. En realidad se trata de un factor de proporcionabilidad que relaciona las cantidades de sustancia medicamentosa disueltas con las que quedan por disolver en un instante dado. Posee, al igual que la inclinación de la recta, signo negativo, pues se trata de un proceso de desaparición. El cálculo de esta pendiente, K , se hace a partir de la pendiente de la recta, aun cuando en realidad es la constante la que condiciona la velocidad y la ecuación resultante.

Teniendo en cuenta que obedecen a un proceso de primer orden, la inclinación viene dada por:

$$a = -K / 2.303 \quad (1)$$

a = Pendiente o inclinación de la recta.

K = Constante de disolución.

Con este valor se puede, a su vez, obtener la *ecuación* definitiva de la velocidad de disolución del comprimido. Dicha velocidad de disolución (dC/dt), es directamente proporcional a la cantidad remanente en ese mismo momento (C), de la forma que se podrá expresar:

$$\frac{dC}{dt} = -K \cdot C \quad (2)$$

La cantidad de sustancia medicamentosa sin disolver vendrá definida por la suma de todas las cantidades, desde que se inicia el proceso hasta que termina por disolución total. Integrando la ecuación anterior para obtener esta suma, queda, finalmente:

$$C = C_{\infty} \cdot e^{-Kt} \quad (3)$$

C = Cantidad de sustancia medicamentosa sin disolver.

C_{∞} = Cantidad de sustancia medicamentosa total de los comprimidos.

e = Base de los logaritmos naturales.

Ahora bien, interesa conocer la cantidad de sustancia medicamentosa disuelta y no la que queda aun por disolver. Para ello se parte de:

$$C = C_{\infty} - c \quad (4)$$

siendo c la cantidad de sustancia medicamentosa disuelta.

Sustituyendo esta igualdad en (3), queda:

$$C_{\infty} - c = C_{\infty} \cdot e^{-Kt} \quad (5)$$

y despejando c resulta:

$$c = C_{\infty} (1 - e^{-Kt}) \quad (6)$$

ecuación final de la disolución.

Ha parecido interesante consignar asimismo unos parámetros que den idea de la disponibilidad del medicamento. Prescott (44) define la biodisponibilidad de una forma farmacéutica, como la posibilidad que tiene de alcanzar su lugar de acción a la concentración deseada, y Speiser (45) indica que en muchas formas farmacéuticas los ensayos de disolución "in vitro" pueden considerarse como criterio inicial de disponibilidad, aunque, debe hacerse una distinción entre la cesión del medicamento, que correspondería a la llamada disponibilidad "in vitro", y la disposición que presente para la absorción, que correspondería a la disponibilidad "in vivo" o biodisponibilidad.

En general, aunque con los datos mencionados anteriormente, concernientes a la velocidad de disolución, se tiene idea de la disponibilidad "in vitro" de la sustancia medicamentosa, se han consignado dos parámetros que pueden reflejarla mejor. Por un lado se ha efectuado una medida planimétrica de la superficie comprendida entre la curva de disolución y los ejes de coordenadas (las gráficas han sido efectuadas a igual escala y las curvas se han trazado hasta el mismo tiempo final en todas ellas, para que los valores obtenidos sean comparativos), guiados por uno de los métodos de cálculo de la biodisponibilidad, consistente en medir la superficie correspondiente a la curva de nivel plasmático (38) (*Area bajo la curva*). También se ha considerado la *cantidad máxima de sustancia medicamentosa disuelta al finalizar el ensayo*, que junto con el anterior, dan una idea muy exacta de la disponibilidad de la forma farmacéutica.

Finalmente, se incluyen una serie de valores muy significativos del proceso de disolución: *Concentraciones experimentales* del medicamento 50 por ciento y 100 por ciento, y los *tiempos* a que tuvieron lugar las mismas. La concentración 50 por ciento experimental corresponde exactamente a la mitad de la cantidad total de sustancia medicamentosa cedida por los comprimidos. Igual ocurriría con la 100 por ciento, con la diferencia de que se referirá a la cantidad total. El T_{50} , o tiempo necesario para que la mitad de la sustancia medicamentosa contenida en los comprimidos se haya disuelto, tanto de la declarada por la casa comercial (T_{50} teórico), como del valor hallado (T_{50} experimental). Los T_{100} tendrán igual significado pero en relación con las cantidades totales. En realidad, el T_{50} se puede considerar como la *vida media de disolución*.

Marcadas las pautas a seguir, en la parte propiamente experimental, correspondiente a los trabajos posteriores, se realizan todos los cálculos expuestos para todos los comprimidos objeto de ensayo.

IV.—CONCLUSIONES

- 1.—Se ha ideado y montado un dispositivo totalmente automático, que se estima original, para la determinación de la velocidad de disolución de los comprimidos. Posee, entre otras, las ventajas propias de los métodos automáticos:
 - La influencia del operador en los resultados obtenidos es nula, pues no interviene en el análisis del líquido de disolución.
 - Se obtiene la curva continua de la velocidad de disolución del comprimido, y no a intervalos de tiempo (discontinuos) como ocurre con los procedimientos no automáticos.
 - No es necesaria la presencia física constante del operador, ya que puesto en funcionamiento el registro de la disolución es automático.
- 2.—Con respecto a la cinética de disolución, se describen los cálculos encaminados a la determinación del orden del proceso seguido por los comprimidos al disolverse, juntamente con su ecuación correspondiente, así como los parámetros más interesantes: T_{50} , T_{100} , Constante de disolución, Disponibilidad "in vitro", etc.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—HANCE, A. M.: Am. J. Parm., 74, 80 (1902), Ref.: HERSEY, J. A.: Manuf. Chem. Aer. News, 40, 32 (1969).
- 2.—ELLIOT, G. H.: Pharm. J., 131, 514 (1933). Ref. HERSEY (1).
- 3.—SPERANDIO, G. J., EVANSO, R. V. y DEKAY, H. G.: J. Am. Pharm. Assoc., Sc. Ed., 37, 71 (1948). Ref.: SILVA CARVALHO (22).
- 4.—EDWARDS, L. J.: Trans. Faraday Soc., 47, 1191 (1951).
- 4.—PARROT, E. L., WURSTER, D. E. y HIGUOHI, J.: J. Am. Pharm. Assoc., Sc. Ed., 44, 269 (1955). Ref.: SILVA CARVALHO (22).
- 6.—CHAPMAN, D. G., CRISARIO, R. y CAMPBELL, J. A.: J. Am. Pharm. Assoc., Sc. Ed., 43, 297 (1954). Ref.: SILVA CARVALHO (22).
- 7.—CHAPMAN, D. G., CRISAFIO, R. y CAMPBELL, J. A.: J. Am. Pharm. Assoc., Sc. Ed., 45, 374 (1956). Ref.: SILVA CARVALHO (22).
- 8.—VLIET, E. B.: Drug All. Ind., 42, 17 (1956). Ref.: RANDERI, K.: "An Investigation of certain tablet formulation factors "in vitro" drug re-

- lease and "in vivo" drug absorption". Tesis Doctoral. Universidad de Texas. Texas 1964.
- 9.—CAMPBELL, J. A., CHAPMAN, D. G. y CHATTEL, L. G.: *Cand. Med. Assoc.*, 77, 602 (1958).
 - 10.—LEVY, G.: *J. Pharm. Sc.*, 50, 388 (1961).
 - 11.—CAMPAGNA, F. A., CURETON, G., MIRIGIAN, R. A. y NELSON, E.: *J. Pharm. Sc.*, 52, 605 (1963).
 - 12.—LEVY, G.: *Can. Med. Assoc. J.*, 90, 978 (1964).
 - 13.—MORRISON, A. B. y CAMPBELL, J. A.: *Austral. J. Pharm.*, 46, 539 (1965).
 - 14.—SEARL, R. O. y PERNAROWSKI, M.: *Can. Med. Assoc. J.*, 96, 1513 (1967).
 - 15.—AGUIAR, A. J., WHEELER, L. M., FUSARI, S. y ZELMER, J. E.: *J. Pharm. Sc.*, 57, 1844 (1968).
 - 16.—JACOB, J. T. y PLEIN, E. M.: *J. Pharm. Sc.*, 57, 789 (1968).
 - 17.—LEVY, G.: *J. Mond. Pharm.*, 10, 237 (1967).
 - 18.—LEVY, G.: "Prescription Pharmacy" Edit. J. B. Lippincott Co. Philadelphia 1963. Ref.: CID, E.: *Col. Quim.-Farm.*, 29, 94 (1972).
 - 19.—KATCHEN, B. y SYMCHOWICZ, S.: *J. Pharm. Sc.*, 56, 1108 (1967).
 - 20.—CRESSMAN, W. A., JANICKI, C. A., JOHNSON, P. C., DULUISIO, J. T. y BRAUN, G. A.: *J. Pharm. Sc.*, 58, 1516 (1969).
 - 21.—OUDTSHOORN, M. C. y POTGIETER, F. J.: *Pharm. Weekb.*, 105, 409 (1970).
 - 22.—SILVA CARVALHO, L.: *Rev. Port. Farm.*, 19, 37 (1969).
 - 23.—WAGNER, J. G.: *Drug Intell.*, 2, 31 (1968).
 - 24.—GIBALDI, M.: "Introduction to Biopharmaceutics". Edit. Lea y Febiger. Philadelphia 1971, pág. 1.
 - 25.—Boletín de Información de la F.I.P., núms. 3 y 4. Diciembre 1969.
 - 26.—Coloquio de Montpellier. *Monit. Pharm.*, 26, 2354 (1972).
 - 27.—Aparato Universal de Erweka para ensayos de disgregación Tipo VZ4. Folleto de Erweka Apparatebau GBMH. Frankfurt/Main.
 - 28.—Aparato Universal de Erweka para ensayos de disgregación Tipo ZT3. Folleto de Erweka Apparatebau GBMH. Frankfurt/Main.
 - 29.—Aparato de control Erweka Tipo AT3. Folleto de Erweka Apparatebau GMBH. Frankfurt/Main.
 - 30.—Espectrofotómetro Hitachi Perkin-Elmer Mod. 124. Folleto de Hitachi P. Elmer. Tokyo.
 - 31.—Equipo de célula de Flujo Continuo Perkin-Elmer Mod. 124-0043. Folleto de Hitachi P. Elmer. Tokyo.
 - 32.—WRUELE, M. S.: *Am. J. Pharm.*, 102, 318 (1930).
 - 33.—SOUDER, J. C. y ELLENBOGEN, W. C.: *Drug Std.*, 26, 77 (1958).
 - 34.—SJOGREN, J. y ERVIK, M.: *Acta Pharm. Suec.*, 1, 219 (1964).
 - 35.—SWINTOSKY, J. V.: *J. Am. Pharm. Assoc., Sc. Ed.*, 45, 395 (1956).
 - 36.—LEVY, G. y HOLLISTER, L. E.: *J. Pharm. Sc.*, 53, 1446 (1964).
 - 37.—GIBALDI, M., FELDMAN, S., WYNN, R. y WEINER, N. D.: *J. Pharm. Cc.*, 57, 787 (1968).
 - 38.—WALTER, V.: *J. Pharm. Pharmaco.*, 20, 228 (1968).
 - 39.—PLA, J. M. y POZO, A.: "Manual de Iniciación a la Biofarmacia. Vol. I: Farmacocnética Aplicada". Edit. Romargraf. Barcelona 1973, págs. 102-104.

- 40.—LEWIS, A. E.: "Bioestadística". Edit. C.E.S.A., México 1969, pág. 101.
- 41.—POZO, A. y GASTON, E.: "Enciclopedia Farmacéutica". Edit. Científico-Médica. Barcelona 1963, Tomo III, pág. 781-785.
- 42.—GORE, W. L.: "Métodos estadísticos para experimentación Química y Tecnológica". Edit. Technos, S. A. Madrid, pág. 101 y 102.
- 43.—"Métodos Estadísticos". Tablas Cientificas Documenta Geigy 6.^a ed. Edit. J. R. Geigy, S. A. Basilea 1965, pág. 61.
- 44.—PRESCOTT: Pharm. J., 206, 396 (1971).
- 45.—SPEISER, P.: Pharm. Int., 3, 5 (1971).