

DISPONIBILIDAD DE BENZODIAZEPINAS ORALES

M.^a L. PLAZA, J. SÁNCHEZ-MORCILLO y E. SELLÉS

I.—INTRODUCCION

La ansiedad neurótica, señal de un conflicto psíquico inconsciente, presenta una patología muy variada determinada por trastornos funcionales, agitación, inquietud, desánimo, nostalgia del pasado, dudas sobre el presente y desesperanza ante el porvenir. Esta ansiedad "flotante", sin razón aparente, difícil de comprender y describir, acentúa el carácter ansiógeno y agrava el proceso patológico (1).

Los medicamentos utilizados para combatir este estado especial del organismo son los denominados tranquilizantes, y se caracterizan por calmar la hiperexcitabilidad nerviosa, sin producir embotamiento de la conciencia ni inducir sueño cuando la dosis administrada es la usual.

Dentro de ellos se distinguen dos grandes grupos:

—Tranquilizantes mayores, en el que están incluidos los fármacos más potentes y que se utilizan en los estados de psicosis, siendo capaces de dar origen a manifestaciones somáticas intensas, síndromes neurológicos por alteración del metabolismo cerebral y manifestaciones relacionadas con el sistema nervioso autónomo.

—Tranquilizantes menores o atarácicos (*), que son calmantes psíquicos sin llegar a dar síndromes neurológicos y, por tanto, muy empleados en los trastornos mentales más leves, como son las neurosis.

(*) Del griego

de los estoicos, quienes pretendían llegar al estado de la eutimia mediante una vida sabia y meditación
drogas (2).

En general, el consumo de estos medicamentos es muy elevado, ya que el problema de las afecciones mentales se encuentra muy extendido. Así, en el año 1958 se calculaba que la mitad de las camas de los hospitales de Estados Unidos estaban ocupadas por enfermos psiquiátricos, siendo su gasto anual superior a mil millones de dólares (3).

A su vez, el porcentaje mayor corresponde a los del segundo grupo, debido al incremento de neurosis experimentado en los últimos tiempos por las tensiones y ansiedad de la vida moderna.

Dentro de ellos, las benzodiazepinas se consideran como los agentes más eficaces, y de ahí que la investigación de nuevos derivados haya sido muy intensiva y su número actual sea elevado. Así, quince años después de la síntesis de la primera benzodiazepina (Clordiazepóxido en 1960), siguen apareciendo nuevas sustancias como el Bromazepan, comercializado en 1976 (4).

Se presentan, usualmente, en formas farmacéuticas sólidas de administración oral (cápsulas, comprimidos, grageas), aunque algunas de ellas también se encuentran como inyectables a pesar de los problemas de solubilización que hacen dificultosa su elaboración (5).

II.—OBJETO Y PLAN DE TRABAJO

En general, el control de calidad de los medicamentos elaborados es imprescindible, y de hecho lo realizan de forma exhaustiva los laboratorios preparadores, ahora bien, cuando un medicamento presenta cifras de consumo tan significativas como los anteriores, este control se hace aún más necesario, debiéndose, además, extremar el rigor en la realización del mismo.

Ante los hechos apuntados, el principal objetivo perseguido en nuestro trabajo es efectuar una contribución al estudio de la disponibilidad "in vitro" de las formulaciones orales de benzodiazepinas. Dicho estudio se ha realizado en dos etapas, correspondiendo la primera a formas farmacéuticas comercializadas, que serán el material a utilizar en el presente trabajo, y la segunda a medicamentos de elaboración propia, que constituyen a su vez, el tema del segundo.

Por tanto, se han seleccionado diversas especialidades del Mercado Farmacéutico que contienen dos benzodiazepinas de uso más frecuente: Clordiazepóxido y Diazepan.

Todas las formas han sido sometidas a un ensayo de dosificación para determinar su contenido en principio activo, y a una prueba de disolución para evaluar su disponibilidad "in vitro".

Finalmente, se ha determinado el tipo de proceso cinético seguido por la sustancia medicamentosa en la disolución, las ecuaciones que lo rigen, y sus parámetros más significativos.

III.—PARTE EXPERIMENTAL

1.—MATERIAL

En total se han reunido once muestras diferentes, de las cuales cinco contienen Clordiazepóxido y seis Diazepan, clasificándolas en dos grupos de acuerdo con la sustancia medicamentosa.

En los Cuadros siguientes (I y II) se incluyen dichas especialidades, indicando su dosificación teórica y forma farmacéutica que presentan.

CUADRO I
Formas orales de Clordiazepóxido

Muestra (N.º)	Dosificación (mg)	Forma Farmacéutica
1	10	Comprimidos
2	5	Comprimidos
3	10	Grageas
4	5	Grageas
5	10	Cápsulas

CUADRO II
Formas orales de Diazepan

Muestra (N.º)	Dosificación (mg)	Forma Farmacéutica
6	5	Comprimidos
7	2,5	Comprimidos
8	5	Comprimidos
9	5	Comprimidos
10	5	Comprimidos
11	5	Cápsulas

2.—ENSAYOS Y DOSIFICACION

2.1.—*Dosificación*

La valoración del contenido en sustancia medicamentosa de las muestras se ha efectuado por el método descrito en el N. F. XIII (6).

Dicho método está referido a comprimidos, pero puede utilizarse también para cápsulas y grageas, empleando el contenido de las primeras o sometiendo a pulverización las segundas, al igual que se hace con los comprimidos.

En esencia consiste en una extracción clorofórmica de las sustancias medicamentosas, y posterior desecación de los extractos obtenidos en corriente de aire. A continuación se disuelven en sulfúrico-alcohol y se miden las absorciones de las soluciones a 311 milimicras y 285 milimicras, según se tratase del Clordiazepóxido o Diazepán, respectivamente.

Los resultados obtenidos, junto a los errores de dosificación correspondientes, se incluyen en los cuadros siguientes (Cuadros III y IV).

CUADRO III
Dosificación de compuestos de Clordiazepóxido.

Muestra (N.º)	Contenido Teórico (mg)	Contenido Experimental (mg)	Error (%)
1	10	8,10	-19,0
2	5	5,20	+ 4,0
3	10	10,10	+ 1,0
4	5	4,92	- 1,5
5	10	9,10	- 9,0

CUADRO IV
Dosificación de compuestos de Diazepán

Muestra (N.º)	Contenido Teórico (mg)	Contenido Experimental (mg)	Error (%)
6	5	5,00	0
7	2,5	3,10	+24,0
8	5	4,87	- 2,5
9	5	5,75	+15,0
10	5	5,75	+15,0
11	5	5,60	+12,0

Se observa que varias muestras presentan errores de dosificación superiores al máximo permitido por la U. S. P. XIX (7) y el N. F. XIII (8). En las formulaciones con Clordiazepóxido los errores son menores, y solamente una de las muestras (núm. 1) descuella del resto presentando un error por defecto del 19 por ciento. Las restantes tienen errores dentro de los límites del $\pm 10\%$ permitido, siendo en tres de ellas inferior al 5%.

Las formas farmacéuticas que contienen diazepam presentan errores mayores, así, de las seis muestras ensayadas, cuatro (núms. 7, 9, 10 y 11) superan el límite permitido por la Farmacopea Americana ($\pm 10\%$), llegando en una de ellas al 24%.

2.2.—Disolución

Para los ensayos de disolución se ha utilizado un dispositivo automático de flujo continuo, descrito en anteriores trabajos (9 - 13).

El líquido de disolución empleado ha sido agua desionizada en la cantidad de 2.500 ml. Dicha cantidad se considera suficiente, no alcanzándose nunca su saturación total. Para ello se han tenido en cuenta las solubilidades de las sustancias medicamentosas ensayadas (2 mg/ml para el Clordiazepóxido, y 0,05 mg/ml para el Diazepán), y las cantidades máximas contenidas en las formas utilizadas en cada prueba (25 a 30 mg).

La temperatura del agua de disolución utilizada en todos los ensayos fue de 37°C, considerada como la más idónea.

Las longitudes de onda empleadas, previo barrido de escala con las soluciones acuosas, han sido de 311 milimicras para el Clordiazepóxido y 230 milimicras para el Diazepán.

Finalmente, el tiempo de duración de las pruebas ha variado de unas formas farmacéuticas a otras, aunque en la mayoría dicho tiempo no ha sobrepasado los cien minutos.

Finalizados los ensayos se determinan las cantidades de sustancia medicamentosa disuelta correspondientes a las absorciones registradas. Para ello, previamente, se han efectuado dos curvas de calibración a partir de sustancias activas patron (Clordiazepóxido y Diazepam), que servirán de referencia para los cálculos anteriores. Los resultados obtenidos se someten, posteriormente, a diferentes cálculos matemáticos

para determinar el proceso cinético y los parámetros más significativos.

Ha sido demostrado que el proceso de disolución de las formas sólidas orales corresponde a una cinética de orden uno, similar a los de eliminación (14, 15, 16). La representación gráfica de las cantidades disueltas en función del tiempo da origen a curvas acumulativas y su rectificación se consigue substituyendo en las gráficas los valores anteriores por los logaritmos de las cantidades de sustancia medicamentosa pendientes de disolverse o remanentes en la forma sólida.

Por tanto, en el estudio cinético se determina, en primer lugar, la correlación de los puntos semilogarítmicos experimentales frente a la recta teórica, y en caso afirmativo la ecuación de dicha recta (17, 18, 19), comprobándose de esta forma que el proceso es de orden uno. A continuación se calcula la pendiente de dicha recta la constante de disolución y los parámetros cinéticos considerados como más importantes (T_{60} y T_{100}).

Los resultados experimentales junto a los proporcionados por cálculos anteriormente mencionados se incluyen en dos tablas numéricas, para proceder a su estudio comparativo (Cuadros V y VI).

A continuación se incluyen las representaciones gráficas normal y semilogarítmica, obtenidas a partir de los datos anteriores, agrupando, asimismo, en cada una de ellas las correspondientes a formas que contienen igual sustancia medicamentosa (Fig. 1, 2, 3 y 4).

CUADRO V

Resultados experimentales de disolución, cálculo cinético y principales parámetros de las formulaciones de Clordiazepóxido

Exp.	CORRELACION		RECTA TEORICA		CURVA DISOLUCION		PARAMETROS				
	Teóricos		$y = a x + b$		$C = x (1 - e^{-yt})$		T_{60}	T_{100}	T_{100}	K	
	0,01	0,05	a	b	x	y	teór.	teór.	exp.		
1	-0,95	0,76	0,63	-0,04	1,62	80,4	0,10	9	—	45	0,10
2	-0,97	0,56	0,44	-0,02	1,89	103,8	0,05	14	50	100	0,05
3	-0,96	0,56	0,44	-0,02	2,00	100,5	0,04	19	95	100	0,04
4	-0,95	0,56	0,44	-0,02	2,21	93,8	0,05	34	—	100	0,05
5	-0,98	0,75	0,87	-0,07	2,06	83,7	0,17	11	—	30	0,17

CUADRO VI

Resultados experimentales de disolución, cálculo cinético y principales parámetros de las formulaciones de Diazepan

Exp.	CORRELACION		RECTA TEORICA		CURVA DISOLUCION		PARAMETROS				
	Teóricos		$y = a x + b$		$C = x (1 - e^{-yt})$		T_{60}	T_{100}	$T_{10\%}$	K	
	0,01	0,05	a	b	x	y	teór.	teór.	exp.		
6	-0,95	0,47	0,37	-0,01	1,71	60,0	0,02	180	—	180	0,02
7	-0,97	0,68	0,55	-0,04	2,25	124,0	0,09	11	25	60	0,09
8	-0,96	0,54	0,43	-0,02	1,99	97,4	0,04	20	—	100	0,04
9	-0,98	0,54	0,43	-0,02	2,05	112,4	0,04	15	55	100	0,04
10	-0,99	0,54	0,43	-0,02	2,00	115,0	0,05	11	45	100	0,05
11	-0,97	0,76	0,63	-0,05	2,25	112,4	0,12	12	22	45	0,12

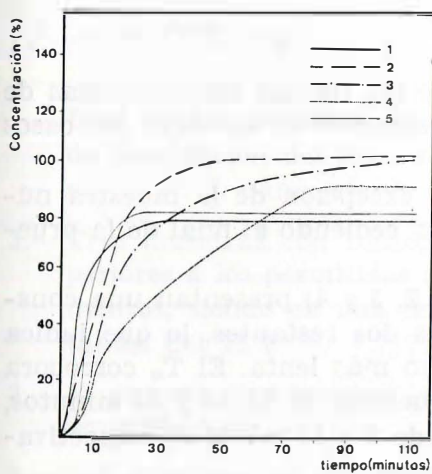


Fig. 1

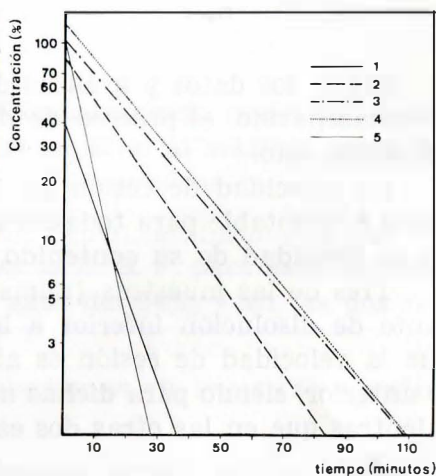


Fig. 2

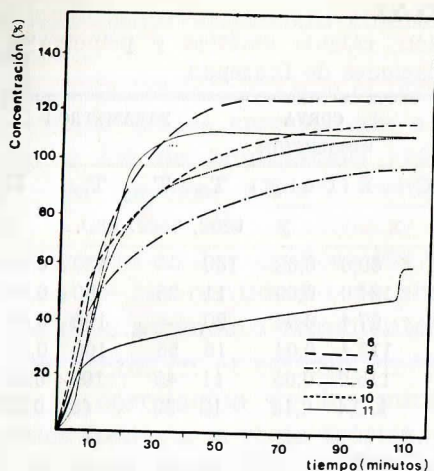


Fig. 3

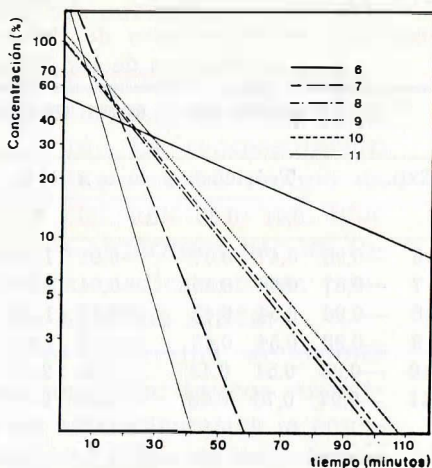


Fig. 4

Según los datos y gráficas de las formas farmacéuticas de Clordiazepóxido, el proceso de disolución es en todos los casos de orden uno.

La velocidad de cesión es, a excepción de la muestra número 4, aceptable para todas ellas, cediendo al final de la prueba la totalidad de su contenido.

Tres de las muestras (núms. 2, 3 y 4) presentan una constante de disolución inferior a las dos restantes, lo que indica que la velocidad de cesión es algo más lenta. El T_{60} corrobora lo anterior, siendo para dichas muestras de 19, 14 y 34 minutos, mientras que en las otras dos es de 6 y 11 minutos, respectivamente.

Se observa, asimismo, que la forma farmacéutica influye en la disolución, así, las dos muestras que proporcionan mejores resultados son cápsulas y comprimidos, dos consideradas intermedias comprimidos y grageas, y la de menor velocidad de disolución corresponde a una gragea.

Las formulaciones de Diazepan, al igual que las anteriores, presentan una cinética de disolución de orden uno, siendo sus coeficientes de correlación experimentales muy superiores a los teóricos.

Cinco de las muestras tienen una velocidad de disolución elevada, en contraposición con la número 6 cuya cesión es ex-

traordinariamente lenta. Los valores de K y del T_{60} corroboran lo anterior, así, la mencionada muestra presenta un T_{60} muy superior a todas las ensayadas (180 minutos, frente a 20 minutos que es el correspondiente a la inmediata inferior), su constante de disolución es 0,016, muy inferior a los valores de las muestras restantes y, además, la cantidad cedida al final del ensayo alcanza sólo el 60% del contenido teórico.

También se observa la influencia de la forma farmacéutica en la velocidad del proceso, así, la muestra núm. 11, presentada en forma de cápsulas, tiene el valor máximo de la constante de disolución ($K = 0,12$) y su T_{60} es de los más bajos ($T_{60} = 12$ minutos).

IV.—CONCLUSIONES

- 1.—Una de las muestras de Clordiazepóxido presenta errores de dosificación del 19%, muy superior al máximo permitido por el N. F. para estas formas de dosificación.
- 2.—Tres muestras con Diazepan tienen, asimismo, errores superiores a los permitidos por la U. S. P. para estos medicamentos, siendo en una de ellas del 24%, y en las dos restantes del 15%.
- 3.—El proceso cinético de disolución es en todas las muestras de orden uno.
- 4.—Las muestras de Clordiazepóxido presentan una velocidad de disolución aceptable, con valores normales de K y T_{60} , y cesión de la totalidad de su contenido al final del ensayo.
- 5.—De las formulaciones con Diazepán hay una muestra con velocidad de disolución muy lenta, y la cantidad de principio activo cedido al final del ensayo es sólo el 60% de su totalidad.
- 6.—Las restantes muestras de diazepán presentan parámetros de disolución aceptables con valores de T_{60} comprendidos entre 11 y 20 minutos, y de constane de disolución enre 0,04 y 0.12.

7.— La forma farmacéutica juega un papel importante en la velocidad de disolución, observándose que los valores superiores corresponden a las cápsulas (Muestras núm. 5 de Clordiazepóxido y núm. 11 de Diazepán), siguiéndoles los comprimidos, para quedar con los valores inferiores las grageas (Muestra núm. 4 de Clordiazepóxido).

BIBLIOGRAFIA

- (1) POLDINGER W.: "Compendio de Psicofarmacoterapia". Primera Ed. española. Edit. F. Hoffman. Basilea 1972, pág. 20.
- (2) Documentación Científica de Roche: "Lexatin el ansiolítico de 1976".
- (3) LITTER M.: "Farmacología," Tercera edición. Edit. El Ateneo. Buenos Aires 1969, pág. 191.
- (4) GARATTINI S., MUSSINI E. y RANDALL L.: "The Benzodiazepines" Monographs of the Mario Negri Institute for pharmacological research. Raven Press, New York, 1973, pág. 22.
- (5) FLOREY K. y cols.: "Analytical Profiles of drugs substances", I, Academic Press, London 1972, pág. 25 y 89.
- (6) "The National Formulary", XIII ed., Edit., Amer. Pharm. Assoc., Washington 1970, pág. 150 y 222.
- (7) U. S. P XIX: "The United States Pharmacopeia", XIX ed., Mack Publishing Co., Easton 1975, pág. 136.
- (8) Loc. cit. (6), pág. 149.
- (9) SANCHEZ-MORCILLO, J.: "Disgregación/Disolución de comprimidos como factores condicionantes de su actividad terapéutica". Tesis Doctoral. Granada 1973.
- (10) SANCHEZ-MORCILLO, J., CEREZO A. y SUÑE J. M.^a: Cien. Ind. Farm., 6, 416 (1974).
- (11) SANCHEZ-MORCILLO, J., CEREZO A., y SUÑE, J. M.^a: Boll. Chim. Farm., 114, 457 (1975).
- (12) SANCHEZ-MORCILLO, J., CEREZO, A. y SUÑE, J. M.^a: Cien. Ind. Farm., 7, 189 (1975).
- (13) SANCHEZ-MORCILLO, J., PLAZA M.^a L. y SELLÉS E.: Cong. Farm. Ind., 1, 344 (1978).
- (14) SWINTOSKI, J. V.: J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 45, 395 (1956).
- (15) PLA J. M.^a y POZO A.: Manual de Iniciación a la Biofarmacia. Vol. I: "Farmacocinética Aplicada". Edit. Romargraf, Barcelona 1973, página 102-114.

- (16) WALTER V.: *J. Pharm. Pharmac.*, 20, 228s (1968).
- (17) POZO A. y GASTON E.: "Enciclopedia Farmacéutica". Ed. Cient. Med. Barcelona 1963. tomo III, pág. 781-85.
- (18) GORE W. L.: "Métodos Estadísticos para experimentación Química y Tecnológica". Ed. Tecnos, Madrid, pág. 101 y 102.
- (19) "Métodos Estadísticos" Tablas Científicas Documenta Geigy 6.^a ed., Edit. J. R. Geigy, Basilea, 1965, pág. 61.