



**Universidad Nacional Autónoma  
de México**

FACULTAD DE QUIMICA

**Desarrollo de una Formulación de Cápsulas con  
Microesferas para Liberación Sostenida de  
Diazepam**

113

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE**

Químico Farmacéutico Biólogo

**P R E S E N T A**

**ARMANDO DAVILA ALVAREZ**

**MEXICO, D. F.**

**1976**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Tesis 1976

LAS \_\_\_\_\_  
ADE \_\_\_\_\_ H.T. \_\_\_\_\_  
FECHA \_\_\_\_\_  
PROC \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

113



QUIMICA

A MIS PADRES.

A MIS HERMANOS.

A ALICIA Y ARMANDO.

HAGO PATENTE MI SINCERO AGRADECIMIENTO AL  
PROFESOR Q.F.B. IGNACIO NEGRETE REYNOSO  
POR SU DESINTERESADA COLABORACION EN LA REALIZACI  
ON DE ESTE TRABAJO.

JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE:

Presidente:	Profesor	RAMON ULACIA ESTEVE
Vocal:	Profesora	ETHELVINA MEDRANO DE JAIMES
Secretario:	Profesor	IGNACIO NEGRETE REYNOSO
1er. Suplente:	Profesor	JOSE LUIS IBARMEA AVILA
2do. Suplente:	Profesor	ALFREDO GARZON SERRA

Sitio donde se desarrolló el tema: LABORATORIOS SILANES, S. A.

Sustentante: ARMANDO DAVILA ALVAREZ.

Asesor del tema: IGNACIO NEGRETE REYNOSO.

## C O N T E N I D O .

Introducción.

Generalidades.

I Liberación sostenida.

II Biodisponibilidad.

III Métodos de obtención de  
liberación sostenida y  
medios de estudio.

IV Psicofarmacología.

V Estudios farmacocinéticos.

Plan de trabajo.

Trabajo experimental.

Observaciones y resultados.

Conclusiones.

Bibliografía.

## INTRODUCCION

Entre las numerosas disciplinas que intervienen en la elaboración de un medicamento, una de ellas, ha sufrido estos últimos años una mutación particular: Se trata de la Farmacia Galénica; definida como el arte de preparar los medicamentos bajo una forma propia para ser administrados al enfermo. Ella ha sido considerada por mucho tiempo como un conjunto de procedimientos físicos destinados a acondicionar, con los excipientes inertes, el principio activo que es la materia noble del medicamento.

Con el desarrollo de técnicas nuevas de fabricación y la utilización de excipientes cada vez mas diversos y complejos, el farmacéutico a debido avolucionar para adquirir un conocimiento químico y físico más profundo.

Hoy, el farmacéutico se enfrenta a un problema, de si el medicamento preparado por él, es verdaderamente eficaz, y si él está dentro de las mejores condiciones.

En efecto, el concepto de excipiente utilizado como simple vehículo o diluyente del principio activo ha muerto. Steiger (1) aplica el calificativo de "componente viviente del medicamento" porque, el puede, por su naturaleza, modificar profundamente, la liberación, la absorción, la actividad; también incluso la toxicidad del principio activo.

Debido a lo anterior surge un concepto denominado disponibilidad fisiológica o terapéutica. Este concepto comprende una serie de datos:

El conocimiento del metabolismo y de la absorción - del principio activo en función de su estado físico al momento de la preparación del medicamento.

El estudio del principio activo dentro del organismo en función de los excipientes que lo acompañan - dentro de la forma farmacéutica.

El estudio, de la liberación a partir de esta forma.

Todos estos datos están ligados los unos a los otros.

Los numerosos trabajos que han sido dedicados, han mostrado que el elemento fundamental de la disponibilidad fisiológica de un medicamento es la formulación, con, la preponderancia del efecto que ejerce el excipiente.

La farmacia galénica se presenta pues como una ciencia que estudia las mejores técnicas de preparación de una fórmula farmacéutica a partir de la cual el principio activo podrá ejercer su acción en forma óptima. La eficacia de estas técnicas está controlada por la Biofarmacia: ciencia que estudia y sistematiza las relaciones existentes entre la naturaleza y la intensidad de los efectos de las sustancias medicamentosas y de los factores existentes por su estado físico, las condiciones físicoquímicas al sitio de su absorción, la

composición del excipiente, el tipo y el proceso de fabricación de la forma farmacéutica. (2)

Se quiere pues dentro de este trabajo intentar definir algunos factores tecnológicos efectivos sobre la absorción de un principio activo y su recubrimiento o incorporación dentro de una forma farmacéutica, de este modo que los medios de estudio permitan evaluar el efecto de estos factores.

A partir de todos los estudios realizados se intenta desarrollar una forma farmacéutica en la cual se tenta una disponibilidad del fármaco por un tiempo más prolongado, esto es el desarrollo de un medicamento de liberación sostenida, utilizando una base insoluble y como ingrediente activo un hipnótico.

El hipnótico es diazepam, el cual es útil en el tratamiento de la ansiedad y las depresiones, bien sean reaccionales ó de angustia, así como en las psicosis de situación y diversos trastornos somáticos con sintomatología emocional. Es un agente que produce baja toxicidad y es el fármaco de elección en el tratamiento para una acción tranquilizante-combinada con ligeras propiedades musculo-relajantes; por lo que es necesario en ocasiones administrarlo en periodos prolongados.

De acuerdo con lo anterior, es evidentemente útil el uso de una forma de dosificación de liberación sostenida a base de este fármaco, para eliminar los máximos y mínimos en el nivel sanguíneo, la posibilidad de obtener resultados terapéuticos con dosis menores debido a la acción eficaz del medicamento, disminuir el número de dosis diarias y los posibles errores de dosificación.

Con este tipo de formas farmacéuticas se logran obtener niveles sanguíneos uniformes del fármaco, sin necesidad de la administración de unidades de dosis repetidas.

La mayoría de las formas de dosificación de liberación sostenida están diseñadas en tal forma que la administración de una sola dosis proporciona la liberación inmediata de una cantidad de fármaco (quizás, la mitad de la dosis total que ha de ser liberada) necesaria para producir el efecto terapéutico deseado y posteriormente una liberación gradual y uniforme del resto del fármaco, en el periodo de tiempo que se desee, para mantener el nivel terapéutico sobre un periodo de tiempo que generalmente oscila entre las 8 y las 12 horas. (3)

Los ingredientes activos que son incorporados dentro de formas de dosificación de liberación sostenida son generalmente aquellos cuyas propiedades farmacológicas, estructura química, indicaciones terapéuticas y riesgos han sido evaluados.

La forma de dosificación no cambia el efecto del fármaco, pero está especialmente diseñada para alterar las propiedades de liberación del fármaco hacia los fluidos del tracto gastrointestinal.(4)

La ventaja principal de aumentar la duración de acción de un fármaco es prolongar su efecto terapéutico, particularmente en aquellos casos en los cuales una acción continua a un nivel adecuado es esencial para que los síntomas de la enfermedad desaparezcan. Un efecto prolongado es especialmente valioso cuando la droga de otra manera tiene que ser administrada durante horas de la noche debido a la acción demasiado corta.

Por otra parte una acción sostenida puede necesitar para un periodo de 12 horas, de las dosis medicamentosas de las cuales, la liberación inicial acarrea el riesgo de una concentración tóxica para el organismo. Debido a esto es la necesidad de seguridad de la programación del producto para evitar problemas cuando éste se encuentra a la disposición del organismo y la necesidad de una tecnología nueva y reproducible de la fabricación así como de un protocolo de control "in vitro" de la cual la correlación con el programa de liberación "in vivo" sea lo más cercano posible.

El objeto de las formas de acción sostenida es de obtener y de mantener la concentración terapéutica durante un tiempo su

perior al que será obtenido con una forma farmacéutica sin efecto retardante.

## GENERALIDADES

## 1 LIBERACION SOSTENIDA

Las formas farmaceuticas de liberación sostenida fueron introducidas hace menos de veinte años y han logrado notable uso clínico. Una razón para administrar una droga en esta forma es obtener un efecto de más tiempo que con formas de dosis ordinarias. Un efecto prolongado es especialmente valioso cuando la droga de otra manera tiene que ser administrada durante horas de la noche debido a la acción demasiado corta.

Un número reducido de administraciones por día es también más conveniente para el paciente y puede reducir el riesgo de errores de dosis debido al olvido. El mantenimiento de una concentración de droga relativamente constante en el cuerpo también dá una respuesta farmacológica y puede reducir la frecuencia de efectos secundarios. Especialmente las drogas las cuales han irritado la mucosa gastro-intestinal pueden ser mejor toleradas cuando son dadas en formas de liberación prolongada.

Las propiedades especiales de estos productos dependen de la liberación gradual de la droga durante su paso a través del tubo digestivo. La vía de absorción de esta forma será prolongada a través de un periodo mayor de tiempo y la concentración inicial generalmente obtenida después de formas de dosis ordinarias será disminuida. La absorción persistente mantendrá la concentración de la sangre de la droga. Además, la concentración de la droga en el tracto gastrointestinal --

será menor debido a la liberación lenta.

Si una concentración constante de la droga debe mantenerse en el cuerpo, la droga tiene que ser absorbida de la misma manera que es eliminada, de cualquier modo, es apenas posible concebir una preparación dando tal absorción a causa de la gran variación de factores biológicos mezclados en la absorción y eliminación de la droga.(5)

De cualquier modo, una adecuada formulación de una preparación de liberación sostenida generalmente da una más considerable uniformidad en las concentraciones sanguíneas o el efecto de curvas que productos convencionales.

El transporte de una dosificación sólida a través del tracto gastrointestinal no es un proceso estandarizado debido a que está sujeto a muchas variaciones por ejemplo: Velocidad de propagación, agitación, composición de los fluidos de alimentación. Si la disolución del producto es afectada por estos factores un valor reproducible de liberación de la droga "in vivo" no puede ser esperado. Grandes variaciones casuales en el valor de solución y absorción son evidentemente no aceptables para drogas con un estrecho margen entre la concentración para el efecto terapéutico y la concentración para los efectos secundarios.

La mayor parte de las drogas parecen ser absorbidas por un

transporte pasivo a través de la mucosa gastrointestinal. A pesar de esto la absorción en diferentes partes del tracto gastrointestinal puede variar considerablemente. Una razón para esto es la diferencia en PH que puede afectar la concentración de drogas absorbidas no ionizadas en una gran proporción. Otra razón es que el área de superficie destinada para la absorción es diferente en las varias regiones del canal gastrointestinal. El poder de absorción es usualmente superior en las partes más altas del pequeño intestino donde la superficie de absorción está marcadamente aumentada debido al vello y al microvello. En las partes distales del vello intestinal es menos frecuente y pobre la capacidad de absorción. Las propiedades de un fármaco tienen que ser ajustadas a las cualidades de absorción de la droga en particular. Sustancias las cuales son absorbidas solamente en una muy limitada area del tracto gastrointestinal no son apropiadas para administrarse en formas de liberación sostenida. [Además, el producto deberá ser formulado para liberar prácticamente toda la dosis antes que haya alcanzado las partes del intestino donde la absorción no es la más adecuada. A causa de que las preparaciones de liberación sostenida son formuladas deliberadamente para prevenir una disolución rápida es necesario siempre prevenir el riesgo de perjudicar la absorción del farmaco.] (6)

## II BIODISPONIBILIDAD

Una definición sobre el término absorción, sería el paso de una sustancia a través de las barreras constituyentes por la piel, las mucosas, ó el epitelio gastrointestinal, y conexiodades dentro de la sangre y la linfa.

Así, de este modo, la absorción de un medicamento será el proceso por el cual un principio activo podrá alcanzar la sangre o la linfa que lo conducirán dentro de los tejidos a fin de permitirle ejercer su acción terapéutica.

La difusión dentro de estos tejidos será la reabsorción.

La intensidad del fenómeno de absorción depende de la naturaleza del principio activo, de las modificaciones que se le hayan podido experimentar y sobre todo de la forma farmacéutica dentro de la cual está incluido.

Absorción del principio activo.- Dentro de este tema, serán estudiados los:

- I Factores dependientes del organismo:
  - 1.- Importancia de barreras fisiológicas.
  - 2.- Mecanismo de absorción de un medicamento administrado por vía oral.
  - 3.- Factores fisiológicos que intervienen en sitio de la absorción gastrointestinal.
- II La influencia de factores dependientes del principio activo.

III La influencia de las modificaciones fisicoquímicas que se le puedan efectuar al principio activo.

- 1.- Procedimientos químicos.
- 2.- Procedimientos físicos.

#### I FACTORES DEPENDIENTES DEL ORGANISMO.

1.- Las barreras fisiológicas. - La absorción de un producto dependerá antes que todo de su vía de administración. Según el lugar de introducción en el organismo un principio activo habrá de franquear las barreras, las cuales difieren en grado de importancia.

Estas barreras son nulas dentro del caso de una administración por vía intravenosa, constituidas simplemente por el epitelio de las capilares; en el caso de una administración por vía subcutánea o intramuscular, y mucho más importantes para otras vías.

La tabla I, resume las diferentes vías de administración con las formas galénicas utilizadas y las diferentes membranas absorbentes que deberá franquear el princi-

pio activo antes de ejercer sus efectos -

2.- Mecanismo de la absorción.- Cuatro mecanismos pueden regular la absorción de un medicamento administrado por vía oral: (7 y 8)

a) Difusión lipídica pasiva: el producto pasa de la fase acuosa del lumen gastrointestinal a la fase lipídica constituida por el epitelio, en función de su gradiente de concentración. Según la ley de Fick, el producto difunde con una velocidad  $dv/dt$  directamente proporcional: a la superficie  $S$  de la membrana absorbente; a la diferencia de concentración  $dc$ , entre los dos lados de la membrana; e inversamente proporcional: al espesor de la membrana  $dx$ .

$$dv/dt = - D \cdot S \cdot dc/dx$$

$D =$  A una constante de proporcionalidad que representa el coeficiente de difusión del producto.

b) Difusión acuosa: las pequeñas moléculas de masa molar inferior a 200, o bien moléculas solubles dentro del agua se aprovechan de las interrupciones del film lipídico, constituyente de la membrana celular, para atravesar el epitelio por filtración. El diámetro de los poros no - -

TABLA 1 VIAS Y MODOS DE ADMINISTRACION DE LOS MEDICAMENTOS.

<u>VIA DE ADMINISTRACION</u>	<u>TIPO DE MEMBRANA ABSORBENTE</u>	<u>TIPO DE PREPARACION</u>
ORAL	MUCOSA DEL TRACTO GASTROINTESTINAL	SUSPENSIONES, SOLUCIONES, COMPRIMIDOS, CAPSULAS, ETC.
SUBLINGUAL	MUCOSA	COMPRIMIDOS.
RECTAL	MUCOSA	SUPOSITORIOS PUMADAS.
INTESTINAL (COLON)	MUCOSA	LAVADOS.
URETRAL	MUCOSA	PRODUCTOS CEROSOS.
VAGINAL	MUCOSA	OVULOS, TABLETAS VAGINALES.
NASAL	MUCOSA	GOTAS, POLVUS NASALES.
INHALACION	MUCOSA DEL TRACTO RESPIRATORIO EPITELIO DE LOS ALVEOLUS	AEROSOL- INHALACION - VAPORES, GASES, HUMUS.
CUNJUNTIVAL	MUCOSA CUNJUNTIVAL, EPITELIO DE LA CURNEA.	CULIRIOS, LOCIONES, PUMADAS.
EPIDERMICA	EPITELIO QUERATINOSU	POMADAS, LUCIONES, CREMAS, LINIMENTUS, POLVUS PASTAS.
PARENTERAL J.C. - I.M.	ENDOTELIO DE LOS CAPILARES - VASCULARES Y LINFATICUS	SULUCIONES Y SUSPENSIONES.
I.V. - I.A.	NINGUNA	SULUCIONES.

Excede ni 4 angstroms para el epitelio gas  
trointestinal. La intensidad de este fenó  
meno está en función del estado de equili  
brio de la presión hidrostática y osmóti  
ca en parte, y en otra de la membrana.

- c) Transporte activo: este fenómeno difiere  
de los precedentes por su selectividad.  
En efecto, solo los principios activos de  
configuración cercana de las sustancias fi  
siológicas serán absorbidas según este me  
canismo. El gradiente de concentración no  
interviene. El producto se encuentra uni  
do de manera provisional a un ácido amina  
do sirviendo de agente de transporte. Es  
ta unión afecta ciertas uniones orgánicas  
y ciertas moléculas polares como la de los  
azúcares, de los ácidos aminados o de las  
pirimidinas utilizadas para fines terapéu  
ticos. La energía requerida para la forma  
ción de esta unión y del trabajo de los --  
transportes activos, parece ser suminstr  
do por el sistema ATP y ADP.
- d) Pinocitosis: Los medicamentos de alto pe  
so molecular o existente bajo forma de mi  
celas serán absorbidas por las scé  
lulas de la mucosa por un proceso análogo a la fago  
citosis. Este fenómeno es poco importante

dentro de la absorción al nivel del tracto gastrointestinal.

3.- Los factores fisiológicos.- Estos factores son de dos órdenes:

- a) Factores dependientes de la mucosa: El epitelio absorbente de naturaleza lipídica y un gran número de sustancias serán absorbidas por la liposolubilización. La superficie del epitelio intervendrá directamente sobre la importancia de la absorción. - El PH reinante en la superficie del epitelio, la existencia de una película mucosa-onserosa, así como también la irrigación sanguínea de la mucosa, juegan un gran papel dentro de la absorción. Los movimientos peristálticos, con renuevo de la superficie de contacto entre medicamentos y mucosa juegan un papel favorable sobre el paso de medicamentos. (9)
- b) Factores dependientes del medio ambiente gastrointestinal.- El PH del medio, condicionará la solubilidad del producto en función de su grado de ionización; el cual favorecerá o abatirá su difusión lipídica. - (10-11) La viscosidad podrá intervenir en la manera de variar la repartición uniforme

del principio activo dentro de su sitio de absorción o la disgregación de formas farmacéuticas. (12)

No se omite que la presencia de alimentos puede modificar también la absorción del producto:

- Sea por acción directa en el recubrimiento.
- sea indirectamente en modificar las condiciones de PH, viscosidad, peristaltismo, etc. (13)

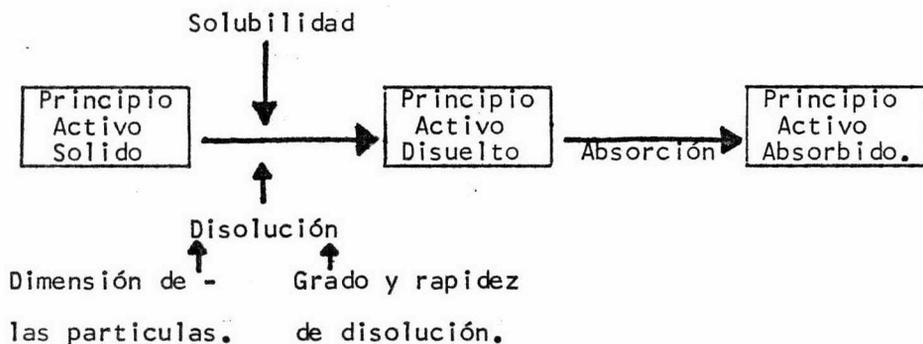
A estos diversos factores, es conveniente añadir la influencia de agentes complexantes como la mucina y la presencia de agentes emulsionantes y disolventes como la bilis.

Es indispensable mencionar el fenómeno de vaciamiento gástrico que interviene en el proceso de pasar el producto más o menos rápidamente dentro del intestino en donde es absorbido.

## II Factores dependientes del principio activo.-

Los procesos de absorción de un principio activo sólido administrado por la vía oral (comprimido, cápsula o suspen-

sión), o por la vía intramuscular (suspensión), puede ser esquematizado de la forma siguiente: (14)



De acuerdo en este esquema, se observa que un principio activo no puede ser absorbido, sino está disuelto. La solubilización constituye por consiguiente una etapa fundamental. Dentro de la mayor parte de los casos, ésta etapa es la más lenta o la que tiene más riesgo de retrasar la velocidad de absorción; la disolución es considerada como el factor clave de la absorción. (15).

Dentro de estas condiciones, todos los factores que influyen en la solubilidad, influyen en la velocidad y en el grado de absorción.

### III Factores dependientes de las modificaciones fisicoquímicas que se le puedan efectuar al principio activo.

Estas modificaciones parten esencialmente sobre el aumento de la solubilidad del producto y la velocidad de disolución dentro de los medios fisiológicos. Dos tipos de pro-

cedimientos pueden ser colocados dentro de esta finalidad:

1.- Procedimientos Químicos.- Se ha observado en estos procedimientos que una base o un ácido son menos hidrosolubles que sus sales. (16) - La salificación podrá ser efectiva dentro del objeto de aumentar la absorción del producto.

2.- Procedimientos Físicos:

a) Modificaciones de la estructura cristalina.- Los medicamentos químicos presentan un polimorfismo acompañante con diferencia en solubilidad. La búsqueda y la utilización de una forma amorfa más soluble puede ser efectuada; más la actividad termodinámica de estas formas es elevada y ellas evolucionan más o menos rápidamente hacia un estado estable cristalino; dichas formas tienen mayor reactividad química que las formas estables.

b) Influencia de la dimensión de las partículas.-

- Un producto más finamente dividido, es más vulnerable por los agentes exteriores, más también, por los líquidos orgánicos.
- Un medicamento demasiado dividido puede franquear a veces la barrera intestinal bajo formas particulares.
- Una división demasiado pulverizada-

- puede disminuir la acción de un medicamento destinado a obrar al nivel de la porción inferior del intestino ya que, al nivel del estómago se ha de eliminar una parte importante de la sustancia la cual, arribará en cantidad demasiado débil al nivel del sitio de acción. (17)
- Un polvo demasiado fino tiene el riesgo de mal solubilizarse por consecuencia de una mala humectación debido a la presencia de aire entre las partículas.
  - Cada vez que la absorción de un medicamento no está en función únicamente de su velocidad de disolución, la disminución del diámetro de las partículas no intervendrá; éste, es el caso de las bases débiles que son fácilmente solubles dentro del estómago, más no son absorbidas al nivel del intestino. (18)

#### INFLUENCIA DE LA FORMA GALENICA.

Toda forma galénica comprende un principio activo con excipientes.

Los excipientes son utilizados a fin de permitir la fabricación

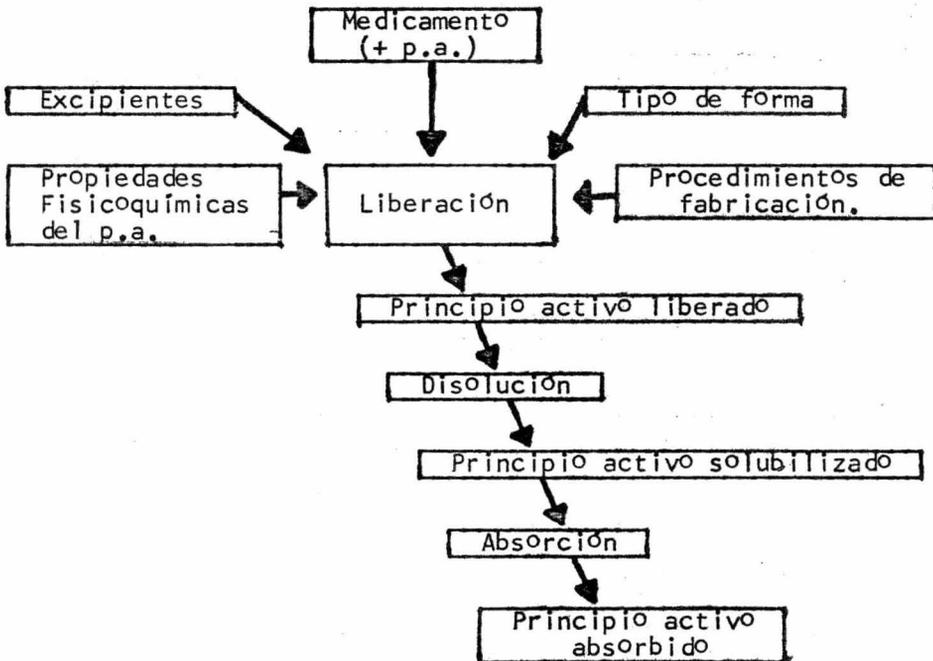
del medicamento y su toma por el enfermo; más éstos, no solo juegan el papel de acompañantes, y todas las modificaciones que se le hayan podido hacer al principio activo, serán vanas si éste, no se puede desprender de la forma medicamentosa dentro de la cual él, se haya incluido.

El excipiente por consiguiente apela a jugar un papel fundamental dentro de la absorción del medicamento; esta influencia se manifiesta por dos puntos:

La liberación del principio activo.

La disolución del principio activo.

El esquema de la absorción del medicamento quedará por consiguiente:



Influencia que ejerce la forma galénica sobre la disolución del principio activo y sobre su liberación.

I Influencia sobre la solubilización.- Esta influencia se manifiesta principalmente por una modificación de la interfase líquido-sólido.

División del principio activo.- La influencia de la granulometría ya desde el punto de vista galénico:

El primero, se refiere a la definición de la granulometría de un polvo y a los aparatos de elección susceptibles a la determinación de manera precisa y reproducible. (20)

El segundo.- se refiere a la utilización de los polvos micronizados; diversos tratados muestran que estos polvos pueden perder todo o parte de sus propiedades después de la compresión. (21-24)

II Liberación del principio activo.- De acuerdo a las propiedades fisicoquímicas del principio activo y de las modificaciones que se le hayan podido efectuar, la liberación será función esencialmente:

- Del tipo de forma utilizada.
- De los excipientes que le acompañan.

Se examinarán los factores susceptibles de influenciar la liberación del principio activo a partir de la forma que se utilizó en la experimentación: Los gránulos.

La liberación del principio activo se desarro-

llará en dos estadios:

Primer estadio: La disgregación del gránulo.

Segundo estadio: La disolución del principio activo.

La disgregación.- Se hace dentro de una temperatura conveniente dentro del tracto gastrointestinal. El resultado mas satisfactorio es - la formación de rupturas del gránulo por donde pueda liberarse el principio activo o la disgregación del mismo en finas partículas coloidales susceptibles, de liberar al principio activo.

Diversos factores influyen el tiempo y el aspecto morfológico de la disgregación: (25)

- La fórmula de base que sirve en la preparación del gránulo.
- La talla y la forma del gránulo.
- El tipo de máquina utilizada para la -- formación del gránulo.
- La conservación.
- El método utilizado para determinar el tiempo de disgregación.
- El grado de humedad del gránulo.
- La dimensión de los gránulos.

La fórmula de base. Ella comprende: principio activo y excipientes; la solubilidad del principio activo puede jugar un papel dentro de su liberación, porque, en la ausencia de todo desin-

tegrante, ella constituye el elemento preponderante dentro de la desintegración de la forma sólida. (26-27)

Ahora examinemos los excipientes: Los aglutinantes: el almidón, la carboximetilcelulosa, la polivinilpirrolidona, la gretina y ciertos cuerpos grasos como el preciprol, aumentan el tiempo de disgregación.

Los desintegrantes: Ellos influyen de gran manera el tiempo de disgregación y, según su acción se pueden clasificar en tres categorías:

- Desintegrantes que disminuyen el tiempo de disgregación: Almidón, metilcelulosa, sílice coloidal, alginato de calcio.
- Desintegrantes que aumentan el tiempo de disgregación en una fuerte proporción: Carboximetilcelulosa, alginato de sodio.
- Desintegrantes que aumentan el tiempo de disgregación en una débil proporción: etil celulosa.

El envejecimiento natural o acelerado del gránulo obtenido a partir de productos solubles o insolubles aumentan el tiempo de disgregación.

Es bien evidente que de los factores enumerados anteriormente, de su efecto combinado, dependerá

la disgregación "in vivo" del producto y la disposición del principio activo al organismo.

Disolución del principio activo.- Este estadio - depende de la solubilidad del producto puro; son- casos a examinar:

- El caso en donde uno desea controlar y retardar la disolución de manera - que se pueda prolongar la acción del producto: Es este el caso de las -- formas llamadas retardantes.
- El caso en donde uno desea una diso- lución muy rápida de manera que se - obtenga una solución extemporánea -- que será buena para el enfermo, es - este el caso por ejemplo de comprimi- dos efervescentes.

III METODOS DE OBTENCION DE LIBERACION SOSTENIDA Y MEDIOS  
DE ESTUDIO.

Los productos antiguos en este campo utilizaron capas ordenadas de lenta desintegración para obtener la deseada disolución lenta. De allí en adelante un considerable número de productos de liberación sostenida basados en otros principios fueron desarrollados; estos principios se resumen a continuación (28-29):

- 1.- Solubilidad reducida.- Tal efecto es generalmente obtenido por formación de una sal o complejo. Algunas drogas con una solubilidad limitada pueden dar un cierto efecto sin el uso de formulaciones farmacéuticas especiales.
- 2.- Resinas de intercambio iónico.- La droga en forma ionizada está dirigida a una resina intercambiadora de iones. El complejo obtenido es insoluble en agua pero la droga puede ser liberada por un intercambio con iones en los fluidos gastrointestinales. La liberación está sujeta a la disponibilidad de iones intercambiables, la difusión de estos iones a través de la resina y la difusión de la droga fuera de la resina.
- 3.- Englobamiento del fármaco en un acarreador poroso no digerible.- Esta matriz es intercambiadora más o menos a lo largo del proceso entero de liberación y la droga es liberada por difusión a través de la estructura porosa.

- 4.- Dispersión de la droga en material lentamente digerible.- En contraste a el principio mencionado arriba, la droga es liberada por la continua erosión de la superficie de la tableta o gránulo. La droga -- puede también ser liberada por difusión a través de la estructura insoluble. Ahora bien, cual de los dos mecanismos será el predominante. Esto depende de la composición del producto y sus propiedades de porosidad, resistencia a la digestión, solubilidad de la droga, etc.
- 5.- Capas con desintegración controlada.- Gránulos, -- tabletas conteniendo la sustancia activa, son cubiertos con capas de lenta desintegración. Mientras -- las capas estén intactas, la droga no puede ser disuelta. En orden para obtener no solamente un efecto retardado sino también una prolongación del proceso de liberación, varias fracciones de droga con cubiertas de diferente resistencia son generalmente mezcladas juntas en la misma preparación. La dosis inicial es proveída por una fracción sin cubierta.
- 6.- Cubiertas permeables.- La preparación farmacéutica con la droga es cubierta con capas suficientemente permeables para permitir una difusión lenta de la sustancia. El valor de liberación puede ser modificado por cambios en la permeabilidad y en la superficie de la capa de la cubierta.

7.- Englobamiento del fármaco dentro de un gel.- Un ejemplo de tal producto son las tabletas conteniendo una suficiente cantidad de goma hidrofílica de alta viscosidad. En contacto con el agua un gel mucilaginoso es formado al rededor de la tableta y la disolución de la droga es retardada por la lenta difusión a través de esta capa.

MEDIOS DE ESTUDIO QUE PERMITEN EVALUAR LA IMPORTANCIA DE  
LOS FACTORES TECNOLÓGICOS SOBRE LA ABSORCIÓN DE UN  
PRINCIPIO ACTIVO.

Se pueden distribuir en dos grandes grupos:

Técnica in vitro.

Técnica in vivo.

Elas son aplicadas dentro de dos objetos y bajo puntos de vista diferentes:

- El control in vitro.- Está destinado a proveer de criterios constantes y reproducibles con un aparato específico, sobre la velocidad de liberación de un principio activo a partir de la forma farmacéutica definitiva. De esta manera, se podrá verificar la homogeneidad de comportamiento de diferentes lotes de fabricación.
- El control in vivo.- Está destinado a evaluar de que manera se hace la absorción de un producto activo puro.

Su objeto es de verificar cual será la formulación capaz de poner a la disposición del organismo el principio activo dentro de las condiciones deseables.

Así pues, se observa que estos dos tipos de pruebas, lejos de ser opoñibles, son complementarias.

### Técnicas in vitro.

Estas técnicas exponen sobre el estudio de la capacidad de una forma oral a liberar su principio activo. A este efecto, se estudia:

- El tiempo de desintegración en medio acuoso.
- La disolución del principio activo a partir de la forma farmacéutica.
- El tiempo de desintegración. Esta prueba figura en todas las farmacopeas. Se puede de esta manera estudiar el tiempo de disgregación de las formas sólidas.

Diferentes aparatos son apropiados y permiten el estudio de este tiempo de manera reproducible a condición de bien respetar la uniformidad de las dimensiones de los recipientes dentro de los cuales se efectuará la desintegración, el volumen del líquido, su temperatura y las condiciones de agitación exigidas por esta prueba. Dentro de estas condiciones, se ha podido poner en evidencia diferentes tipos morfológicos de desintegración de formas sólidas, reflejándose la aptitud de estos a poder dispersar sus elementos constitutivos en partículas coloidales más fácilmente absorbibles.

Estas pruebas serán más fiel reflejo de los pasos dentro del or

ganismo si el operador imita las condiciones fisiológicas de -- temperatura, PH, viscosidad y presencia de enzimas. Diversos - autores han propuesto adaptar a la morfología del aparato el -- sistema gastrointestinal y de recrear los movimientos peristálticos, sea para el movimiento del producto examinado, sea para el movimiento del medio de estudio.

Desgraciadamente, ninguna de estas técnicas es universalmente - adoptada y los resultados obtenidos por los diferentes métodos - no pueden ser comparados entre sí.

- Estudio de la disolución del principio activo. Las técnicas precedentes nos proporcionan indicaciones sobre los parámetros tecnológicos que influyen a la liberación del principio activo; más ellas no -- nos informan sobre la posibilidad que el organismo tiene de utilizar el medicamento liberado; esto es para decir sobre la etapa más importante de la reabsorción: la disolución del principio activo. Esto es porque las pruebas de disgregación son completas para las pruebas colocadas en solución del producto y tienden a reemplazarse. (30)

Aquello permite determinar el tiempo de disolución máximo in vitro del medicamento o bien la cantidad solubilizada en un tiempo dado.

Diferentes técnicas son aquí igualmente utilizadas y ellas son - aplicadas más especialmente al caso de los medicamentos para - acción prolongada, porque estas preparaciones contienen dosis mucho más importantes que la de las formas habituales. Una preparau

ción defectuosa puede conducir a una liberación demasiado rápida acarreado efectos tóxicos ó bien una cesión demasiado lenta conduciendo a una ineficacia terapéutica.

Del establecimiento de una técnica de estudio, uno debe de tener en cuenta los factores siguiente: (31)

- a) La temperatura del medio ambiente debe ser regulada a 37°C., de manera precisa durante todo el tiempo del ensayo.
- b) Los movimientos del recipiente: Los ensayos deben ser efectuados dentro de los recipientes móviles de manera de imitar el peristaltismo. Estos movimientos pueden ser:
  - Lineales: El producto a estudiar es depositado sobre una rejilla en la parte inferior de una canastilla dotada de movimientos de arriba a abajo.
  - Rotativos: La preparación puede ser movida libremente dentro de un recipiente giratorio alrededor de un eje.
  - Circulares: La preparación puede ser introducida dentro de una corona giratoria dentro de varios planos.
- c) La forma del recipiente: Se busca a veces dar a los recipientes móviles un aspecto cercano, al del intestino.
- d) La dimensión y la talla de las partículas: los aparatos deberán ser abastecidos de rejillas -

que impidan a las partículas sólidas su paso e introducción - al medio de solubilización.

e) La calidad del líquido eluente: Su composición debe ser la más cercana posible a la de los jugos gastrointestinales. A este efecto se elaborarán los jugos gástrico e intestinal artificiales fijando el PH del medio para los valores fisiológicos con adición de las sales, para respetar la presión osmótica y las enzimas que juegan igualmente un gran papel dentro de la disolución de un producto.

Las técnicas utilizadas introducen dos tipos de procedimientos:

- Poner en contacto directo el producto con el líquido eluente.
- Diálisis o filtración; La membrana dialisante figura la mucosa gastrointestinal.

A estos procedimientos se pueden añadir las técnicas usadas en presencia de una fase acuosa y una fase orgánica, esto permitirá determinar el balance hidrofílico-lipofílico del producto y reflejará su aptitud a franquear las barreras lipídicas que le sean opuestas por el organismo. (32-33)

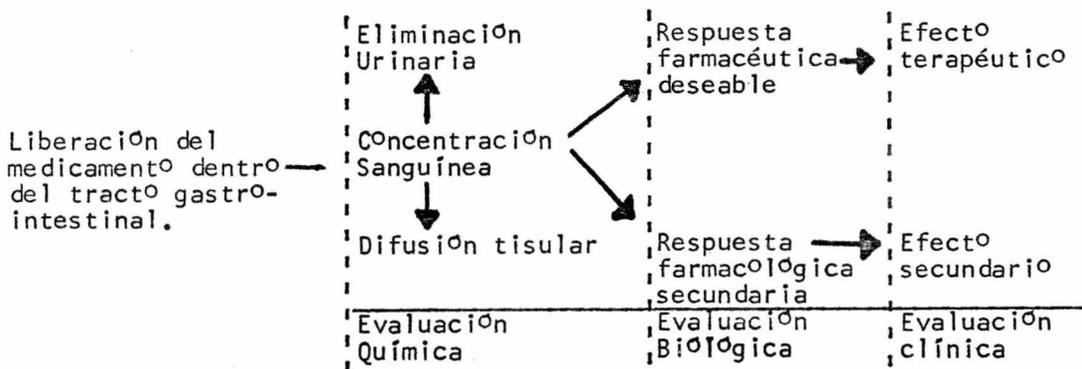
La apreciación de la solubilidad del principio activo podrá hacerse por dosis ya sea sobre el líquido eluente, o bien sobre el producto restante insoluble. Más, dentro del primer -

caso, si el medicamento está directamente en contacto con su solvente, un riesgo aparece: Que éste es capaz de interceptar partículas del producto no disueltas y de falsear considerablemente el resultado (este escollo es evitado dentro de las técnicas por diálisis). Dentro del segundo caso, el riesgo de error es mínimo por el hecho de que se filtra todo el medio a fin de recuperar las materia sólidas. No se podrá sin embargo evitar el estudio de la disolución del producto en función del tiempo. Es evidente que solo la utilización conjugada de los dos tipos de dosificación, dará resultados interesantes sobre la cinética de disolución, y procedimientos de dosificación ricos en enseñanza.

### Técnica in vivo.

Las técnicas in vivo podrán aportar a la experimentación informes sobre las dos fases de absorción de un producto por el organismo, a saber: la liberación del principio activo a partir de la forma farmacéutica y la absorción del medicamento.

Existen muchos puntos sobre los cuales se podrá apreciar la eficacia de tal o tales formas: (34)



1.- Liberación del principio activo. Las técnicas de estudio son esencialmente físicas: siendo así que para seguir la disgregación de un comprimido, la disolución de una capsula, la fusión de un supositorio, se puede utilizar:

- Los rayos X con sustancias de contraste o no.
- La fibroscopia para los comprimidos.
- Un endoradio-sonda de PH para las cápsulas.

Se resume aquí dentro del mismo caso que del estudio de la disgregación in vitro, se sabe si la forma es susceptible de liberar su principio activo, sin embargo, se ignora dentro de que medida ella lo hará; además, se --prefiere a esta medida la de la absorción real del producto.

2.- Absorción del producto.

a) Evaluación clínica.

Esto es del dominio del médico y este es el punto que decide el futuro de una especialidad farmacéutica.

Este método hará un llamamiento a una estimación subjetiva del estado del paciente.

Es bien conocido que los placebos acarrear a veces una respuesta terapéutica, respuesta que se podrá eliminar estudiando la diferencia entre la respuesta obtenida con el principio activo - en la dosificación terapéutica y la respuesta -

Obtenida con un placebo en donde el principio se encuentra en una dosisificación muy débil. El empleo de este procedimiento soluciona problemas humanos de una gran importancia.

b) Evaluación del efecto farmacodinámico. (35-36)

Las pruebas farmacodinámicas que permiten la apreciación de la eficacia de una forma farmacéutica son muy numerosas, y en estas se podrá determinar el tiempo de aparición del efecto, su intensidad y su duración. Estos resultados serán obtenidos por estudio de la acción farmacológica directa o bien de la acción secundaria.

INTERPRETACION MATEMATICA DE LOS RESULTADOS.

Las causas reunidas del estudio de las concentraciones sanguíneas y urinarias permiten apreciar: (37)

- La eficacia de la absorción del medicamento en función de su vía de administración.
- La duración de su permanencia dentro del organismo.
- Su volumen de distribución.
- Su velocidad de transferencia fuera de la sangre.
- La capacidad de eliminación o de excreción renal.

La farmacocinética tiene como finalidad definir y calcular --

las constantes a partir de las causas experimentales, a fin de determinar la importancia de cada factor, enumerados anteriormente.

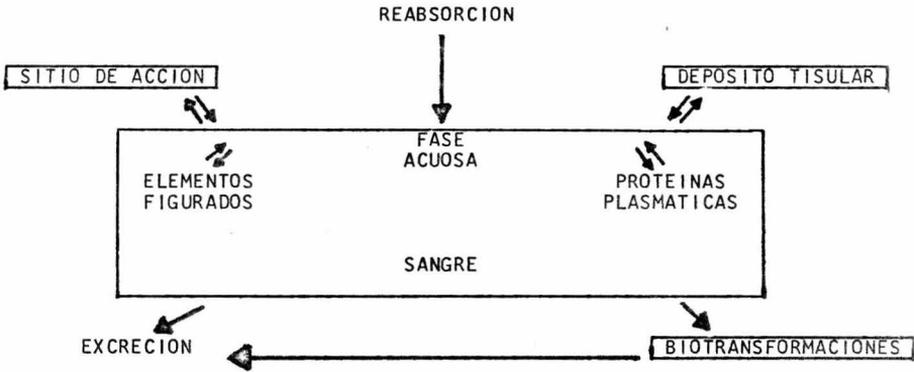
La primera fase de cualquier estudio es el establecimiento de un modelo de estudio de la distribución de un medicamento dentro del organismo. Este modelo permitirá la ilustración de manera simple del metabolismo del medicamento, así como también la de definir las constantes investigadas.

#### Los modelos de estudio.

La distribución de un medicamento dentro del organismo ha sido estudiada desde 1937. A partir de los puntos de vista depositados, dentro del organismo una sustancia migra dentro de la sangre y dentro de los tejidos, en donde penetra por difusión.

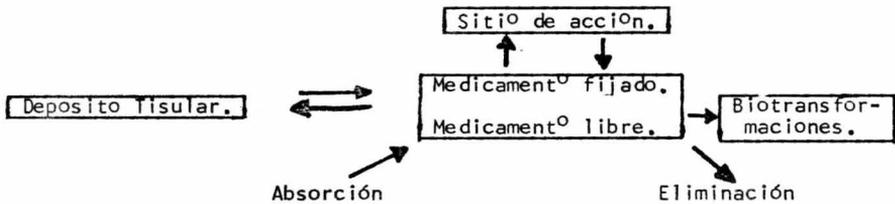
Una parte del producto es metabolizada, otra parte es fijada, y otra parte es difundida en regreso a la sangre. Al nivel de diferentes excretorios la sustancia es eliminada del organismo.

Cito a continuación el modelo general de la distribución de un medicamento;



Se trata a continuación, un modelo con compartimentos donde figuran diversos procesos de orden fisiológico o farmacológico: (38)

- El ingreso y la salida del medicamento al organismo.
- El desplazamiento de un sitio a otro distinto, a través de barreras.
- La transformación enzimática del medicamento.
- La unión del medicamento con proteínas.



En fin, cada m<sup>o</sup>del<sup>o</sup> utilizad<sup>o</sup> n<sup>o</sup> es más que un esquema pr<sup>o</sup>pi<sup>o</sup> a explicar la significaci<sup>o</sup>n de parametr<sup>o</sup>s investigad<sup>o</sup>s p<sup>o</sup>r el experimentad<sup>o</sup>r. Sin embarg<sup>o</sup>, deben c<sup>o</sup>nsiderárseles c<sup>o</sup>m<sup>o</sup> una representaci<sup>o</sup>n abs<sup>o</sup>luta del metab<sup>o</sup>lism<sup>o</sup> de la distribuci<sup>o</sup>n de un medicament<sup>o</sup>. Según l<sup>o</sup>s fines buscad<sup>o</sup>s, el m<sup>o</sup>del<sup>o</sup> p<sup>o</sup>drá -- ser muy simple<sup>o</sup> o muy c<sup>o</sup>mplej<sup>o</sup>.

#### ESTUDIO DE LA ELIMINACION.

La eliminaci<sup>o</sup>n de un medicament<sup>o</sup> se efectua según una ley exponencial de primer orden.

El estudio de eliminaci<sup>o</sup>n fué realizado por mediaci<sup>o</sup>n de Lapp (39) quien, introdujo las nociones de tiempo de vida media -- biol<sup>o</sup>gica y de velocidad inicial de absorci<sup>o</sup>n.

El tiempo de vida media biol<sup>o</sup>gica está dado por la relaci<sup>o</sup>n:

$$T \ 1/2 = \frac{0.693}{K}$$

Donde K es el valor de eliminaci<sup>o</sup>n; es calculada por la relaci<sup>o</sup>n:

$$K = \frac{2.303}{T} \log \frac{C_0}{C}$$

C<sub>0</sub> es la concentraci<sup>o</sup>n en medicament<sup>o</sup> del nivel del substrato al tiempo t<sub>0</sub> elegido de los que el equilibrio de difusi<sup>o</sup>n del medicament<sup>o</sup> es alcanzad<sup>o</sup>.

El concepto de tiempo de vida media es muy imp<sup>o</sup>rtante, él, - permite calcular la d<sup>o</sup>sis retard de medicament<sup>o</sup> para incorp<sup>o</sup>-rarlo dentro de una preparaci<sup>o</sup>n para c<sup>o</sup>m<sup>o</sup>pensar las p<sup>o</sup>rdidas- debidas a la eliminaci<sup>o</sup>n:

La dosis retard está dada por la relaci<sup>o</sup>n:

$$D_R = K D_o \cdot h$$

K= Tipo de eliminación.

Do= Dosis necesaria para producir el efecto terapéutico deseado.

h= Tiempo durante el cual el efecto deberá ser realizado.

La dosis global a incorporar dentro de la forma farmacéutica es la suma de la dosis Do inicialmente utilizable y de la dosis retard, de donde:

$$\text{Dosis global: } D_o + K D_o h$$

El cálculo de K es igualmente accesible para la medición de las concentraciones sanguíneas:

$$K = \frac{0.693}{T_{1/2}}$$

Falta sin embargo aportar restricciones tocantes a la significación del tiempo de vida media biológica; el medicamento no es eliminado intactamente, sino bajo forma metabolizada.

Cada metabolito posee su propio tipo de eliminación y su propio -- tiempo de vida media biológica.

Es conveniente considerar que los tipos de eliminación y los tiempos de vida media biológica de un mismo medicamento varían según los individuos y según el estado particular del sujeto.

De donde se hace necesaria la prudencia para observar desde la utilización de las relaciones precedentes para la preparación de los medicamentos con acción retardante.

#### IV PSICOFARMACOLOGÍA.

La psicofarmacología (40) es la rama de la farmacología que se ocupa de las drogas psicotrópicas, psicofarmacológicas o simplemente psicofármacos, cuya acción principal se ejerce sobre los procesos mentales o emocionales, modificando la actividad psíquica. Delay y Deniker han clasificado las drogas psicotrópicas en tres grupos, como sigue:

- 1) Psicolepticas o drogas depresoras psíquicas:
  - a) Hipnóticas.
  - b) Neurolépticas o tranquilizantes mayores.
  - c) Tranquilizantes menores.
- 2) Psicoanalépticos o drogas psicotrópicas estimulantes:
  - a) Estimulantes psíquicos.
  - b) Drogas antidepresivas o timoanalépticos.
- 3) Psicodislépticos ó drogas perturbadoras psíquicas:

Alucinógenos o drogas psicotomiméticas.

#### Drogas tranquilizantes.

Con el nombre de drogas tranquilizantes o atorácicas se designan - las que poseen un efecto calmante de la hiperexcitabilidad nerviosa, sin embotamiento de la conciencia y sin tendencia al sueño con las dosis usuales. Se trata de depresores selectivos del sistema nervioso, a diferencia de los sedantes, depresores no selectivos, que poseen justamente las dos propiedades citadas en el último término en forma positiva.

Las drogas tranquilizantes corresponden al grupo más importante de las drogas psicotrópicas o psicofarmacológicas y su aplicación al tratamiento de las enfermedades mentales constituye un importante progreso, puesto que hasta no hace mucho se carecía de una forma farmacológica eficaz para esos trastornos.

Es interesante señalar que algunas drogas tranquilizantes no solo poseen una acción calmante sobre los pacientes, sino que son capaces de modificar el proceso psicopatológico de los enfermos mentales, por ejemplo, los esquizofrénicos, por lo que puede hablarse de una verdadera acción antipsicótica. Esto se debe a que dichos fármacos actúan principalmente a nivel subcortical, sobre todo hipotálamo, sistema activador mesodiencefálico y sistema límbico - depresores selectivos-, sin actuar en forma preponderante sobre la corteza cerebral, de manera que el paciente, al que se disminuye en esta forma el bombardeo excesivo de estímulos emocionales sobre la corteza, puede así reorganizar sus procesos mentales superiores.

Pero las drogas tranquilizantes no solo son útiles en las psicosis - tranquilizantes mayores -, sino también en los trastornos mentales más leves, las neurosis, tan frecuentes en la vida moderna con sus tensiones y ansiedad, que son modificadas favorablemente por los tranquilizantes, siendo en esos casos suficientes las drogas de acción más suave del grupo - tranquilizantes menores-.

El gran uso y el abuso de los tranquilizantes trae los siguientes inconvenientes:

- a) Peligro físico para el paciente:  
reacciones adversas producidas por las drogas con casos de muerte.
- b) Fenómenos de dependencia, que se observan con los tranquilizantes menores.
- c) Peligro emocional para el paciente, -- trastornos creados por la droga en personas generalmente normales, en los que la misma puede precipitar una seria reacción de ansiedad.
- d) Peligro para el médico, debido a la -- presión por parte de la propaganda comercial y del mismo paciente que lo -- llevan al empleo indiscriminado de dichos fármacos, muchas veces sin realizar un diagnóstico correcto.
- e) Peligro para la sociedad, pues en estado de tranquilidad demasiado pronunciado en las personas, es capaz de frenar tendencias sociales.

Clasificación.- Las drogas tranquilizantes de acuerdo con sus acciones farmacológicas se pueden clasificar en dos grupos: El primero corresponde a los neurolépticos o tranquilizantes - mayores, que son drogas poderosas que actúan con eficacia en las psicosis y que son capaces, además, de dar lugar a manifestaciones nerviosas somáticas intensas y definidas, o un verdadero síndrome neurológico con trastornos extrapiramidales y a-

manifestaciones relacionadas con el sistema nervioso autónomo, también definidas. Esta clase de drogas no producen dependencias.

La segunda clase corresponde a los tranquilizantes propiamente dichos o tranquilizantes menores, menos potentes que las anteriores, aplicables especialmente a las neurosis, sobre todo -- cuando existen tensión y ansiedad, y que no dan lugar al síndrome neurológico de los neurolépticos, sino a algunas manifestaciones nerviosas somáticas, especialmente relajación muscular, poseen algunas características de las drogas sedantes, por lo que se les denomina también tranquilosedantes y son capaces de llevar a fenómenos de dependencia; comprenden principalmente - las benzodiazepinas.

#### Las Benzodiazepinas.

- a) Origen y Química. La benzodiazepina es un sistema anular-heterocíclico formado por la unión de un anillo bencénico y un anillo heptagonal que contiene dos átomos de nitrógeno. Los derivados empleados, todos de origen sintético, poseen un grupo fenilo en la posición 5 y un cloro en la posición 7, y son el clordiazepóxido, el diazepam y el oxazepam.
- b) Acción Farmacológica. Las benzodiazepinas poseen acción - tranquilizante, pero al parecer son más activas en los estados de ansiedad, calman también la tensión y alivian el insomnio, y a dosis algo elevadas provocan somnolencia y - aún ataxia. La inyección intravenosa de esos fármacos produce sueño, sin llegar a la anestesia general. Al no exisu

tir manifestaciones extrapiramidales por administración de dichas drogas y por el hecho de producir somnolencia y estado de ebriedad -y aún sueño- es que las benzodiazepinas deben -- clasificarse como tranquilizantes propiamente dichos y también como tranquilosedantes.

Las benzodiazepinas son potentes anticonvulsionantes en los animales de experimentación. También en el hombre se observa dicha acción anticonvulsivante, sobre todo en el estado de -- mal epiléptico -convulsiones subintrantes.

El modo de acción de las benzodiazepinas es semejante y sus efectos se deben probablemente a una acción depresora sobre el sistema activador ascendente reticular y especialmente sobre el sistema límbico.

Las benzodiazepinas tienen la propiedad de estimular el apetito con aumento del consumo alimentario y el peso corporal.

En el hombre, el diazepam es dos veces más potente que el clordiazepóxido y el oxazepam algo menos potente que el anterior; además como ansiolítico, el diazepam es superior.

c) Absorción, destino y excreción. Las benzodiazepinas se absorben con facilidad cuando se administran por vía bucal, rectal y parenterales. La absorción en el tracto digestivo es muy rápida y todos esos compuestos aparecen en la sangre a los pocos minutos.

La biotransformación varía para las distintas benzodiazepinas.

El clordiazepóxido sufre dos oxidaciones sucesivas para transformarse en un derivado lactámico y en un aminoácido -lactama abierta-; dichos metabolitos no son farmacológicamente activos y su producción se realiza probablemente en el hígado. Por su parte, el diazepam sufre los procesos de demetilación y oxidación por dos caminos diferentes para transformarse en oxazepam; este último se conjuga a su vez con el ácido glucurónico, única transformación de esa droga.

Las drogas y sus metabolitos se excretan en su mayor parte en la orina -un 90%- y el resto en las heces.

- d) Intoxicación. Las benzodiazepinas son drogas poco tóxicas y de este rasgo deriva la popularidad de su uso; sin embargo, son capaces de provocar manifestaciones nerviosas (somnia, lencia, ataxia, cefálea, alteraciones de la memoria, astenia, trastornos que se exageran en los ancianos), trastornos gastrointestinales, hemáticos y manifestaciones alérgicas. Todos estos trastornos ceden con la supresión del medicamento o la disminución de la dosis.

La dependencia se ha descrito para la benzodiazepina y es del tipo barbitúrico y semejante a la provocada por el meprobamato, pero al parecer de menor frecuencia y con dosis altas. Siendo drogas relajantes musculares, las benzodiazepinas no han de utilizarse en los casos en que exista hipotonía muscular y en la miastenia grave.

Las benzodiazepinas se emplean generalmente por vía bucal;-

las vías parenterales, intramuscular y aún intravenosa, se utilizan en estados intensos de excitación psíquica, en las indicaciones quirúrgicas y obstétricas, así como en el estado de mal epiléptico.

- e) **Indicaciones terapéuticas y plan de administración.** El uso de las benzodiazepinas es muy amplio. Debe insistirse una vez más en los peligros del empleo indiscriminado de las drogas tranquilizantes, incluyendo el de la dependencia.

Se indican las benzodiazepinas como tranquilizantes menores en todos los casos de neurosis, sobre todo en los casos de ansiedad, tensión emocional, histeria, reacciones obsesivas, estados depresivos con tensión, y los trastornos emocionales que acompañan a las enfermedades orgánicas.

## V ESTUDIOS FARMACOCINETICOS

J. A. F. De silva y colaboradores (41) hicieron un amplio estudio farmacocinetico en donde el objetivo era el de establecer la distribución de los niveles sanguíneos de diazepam y sus metabolitos, producidos por una variación en la dosificación.

Las curvas de niveles sanguíneos, están reportadas para dosis terapéuticas sencillas administradas por vía oral e intravenosa, rutas intramusculares para dosis terapéuticas repetidas y para tratamientos crónicos con dosis masivas.

Se utilizaron tres procedimientos analíticos para poder evaluar los estudios clínicos:

- a) Un ensayo espectrofotométrico cuantitativo.
- b) Un procedimiento cromatográfico gas-líquido cuantitativo, diferenciando entre la droga intacta y su principal metabolito.
- c) Técnica cromatográfica en capa fina cualitativa, capaz de identificar individualmente los derivados benzodiazepínicos en extractos de materiales biológicos.

El ensayo espectrofotométrico de U.V. es capaz de medir el diazepam intacto y su principal metabolito, diazepam N-demetilado.

Estos dos compuestos son extraídos de la sangre con eter dietílico a un PH 7.0 y exhiben una absorción espectrofotométrica en U.V. similar con máxima en 241 mu y 281 mu respectivamente (fig 1). La absorbancia a 241 mu será dos veces más grande que la de 285 mu.

La cromatografía en capa fina, fué empleada para identificación cualitativa del diazepam y sus metabolitos en la sangre; para su extracción se utilizó el método de U.V. las placas fueron desarrolladas por cerca de dos horas en cloroformo-acetona, 90:10 y entonces reveladas bajo luz ultravioleta de onda corta para identificar los compuestos sobre la placa. Los resultados fueron aún verificados por cromatografías bidimensionales en capa fina, usando: cloroformo-heptano-etanol (10:10:1).

El método cromatográfico de gas, es capaz de determinar cuantitativamente diazepam y su principal metabolito en la sangre. Por este método la cantidad de diazepam y su principal metabolito pudo ser determinada en la misma muestra de sangre en un ensayo sencillo.

Diazepam y su principal metabolito sintetizado por Sternbach y Reeder, de grado farmacéutico superior al 99% de pureza, fueron usados en la preparación de soluciones standard puras.

10 mg. de cada compuesto puro, fueron pesados dentro de un matraz volumétrico de 100 ml y disueltos en 10 a 15 ml de etanol absoluto, calentando el matraz si fuera necesario para efectuar la solución. Las soluciones fueron llevadas a volumen con etanol absoluto.

La solución Stock (A) contiene 100 mcg/ml; 1 ml de esta solución fué transferida dentro de otro matraz volumétrico de 100 ml y diluido a volumen con agua destilada. La solución standard (B) contiene 1 mcg/ml.

Alícuotas apropiadas de solución (B) fueron usadas para obtener datos en la sangre. Las soluciones (A) y (B) fueron recientes del día.

## NIVELES SANGUINEOS DE DIAZEPAM OBTENIDOS CON DOSIS SENCILLAS.

Las curvas del nivel sanguíneo siguiendo dosis orales sencillas de 10 mg. (fig. 2), indican que el pico sanguíneo del diazepam alcanza niveles desde 0.18 a 0.22 mcg/ml, los cuales fueron obtenidos una hora después de la dosificación.

Las curvas del nivel sanguíneo (fig. 3) obtenidas utilizando -- una formulación parenteral con una dosis sencilla de 10mg. de diazepam por vía intravenosa y una dosis sencilla de 10 mg. de diazepam por vía intramuscular, indican que el nivel sanguíneo máximo obtenido con la formulación parenteral, fué del mismo orden de magnitud como aquel obtenido con las dosis orales.

### Distribución del nivel sanguíneo de Diazepam y sus meta-

bolitos durante la administración de dosis

repetidas.

Los niveles sanguíneos de diazepam y su metabolito N-demetilado, fueron estudiados durante periodos repetidos de dosificación -- diaria a las cuales siguió la interrupción del tratamiento.

Las curvas del nivel sanguíneo mostraron el importante hecho de que la concentración del diazepam, la proporción de diazepam a sus metabolitos y el valor de eliminación de estos componentes de la sangre no depende solamente en la dosis administrada, sino también depende grandemente en el procedimiento de la dosificación y su duración. Estos niveles son gobernados específicamente por las cantidades acumulativas de drogas y por el tiempo de

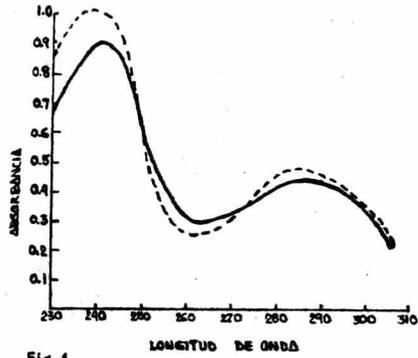


Fig. 1

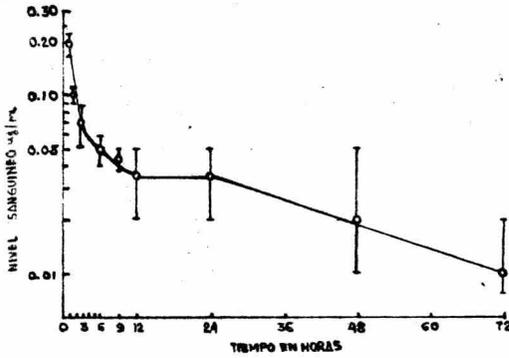


Fig. 2

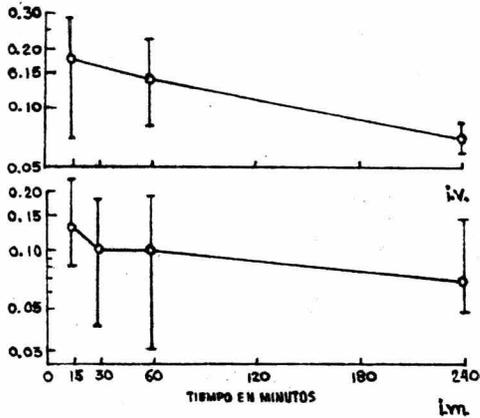


Fig. 3

duración de la dosificación.. Todos estos parámetros además - de influir en la distribución del nivel sanguíneo indican acumulación de droga en algunos tejidos de almacenaje, los cuales están complicados en la acumulación, metabolismo y excreción - de la droga. Tales almacenes son definidos en la terminología biofarmacéutica, como compartimentos de suave tejido extravascular, por ejemplo: hígado, riñón, tracto intestinal y otros-organos asociados y compartimentos de tejidos tales como: hueso, médula, músculo, grasa. Todos son accesibles e intercomunican por medio de la sangre al sistema circulatorio.

Los compuestos químicos transportados en la sangre, pueden ser almacenados y/o metabolizados en estos almacenes y más tarde - regresados a la circulación antes de su excreción.

#### Distribución del nivel sanguíneo de diazepam y sus metabolitos

##### durante administraciones crónicas de dosis masivas.

Una oportunidad para estudiar la distribución del nivel sanguíneo de diazepam y sus metabolitos, bajo más extremas condiciones de dosis crónicas, fué presentada por un experimento terapéutico. Se comprometió un paciente varón, de 53 años de edad con una historia de alcoholismo crónico y desórdenes psíquicos, quien fué capaz para tolerar dosis diarias de diazepam tan altas como 200 mg sin mayores efectos colaterales.

Las muestras de sangre fueron tomadas en intervalos semanales, éstas fueron originalmente analizadas por el ensayo espectrofotométrico en U.V. para determinar cantidades totales de diazepam y entonces reexaminados por el procedimiento diferencial-

GLC.

La distribución del nivel sanguíneo de los dos componentes individuales, la suma calculada de los dos, y la total medición espectrofotométrica del material se calculó con el método ordinario.

Esto indica al parecer que un equilibrio fué establecido entre la droga tomada y su disposición para metabolizarse, excretarse, y/o su distribución tisular.

Las curvas para el nivel total de la droga fueron medidas por los dos procedimientos indicados, razonablemente en acuerdo.

La observación clínica de una anormal tolerancia hacia dosis altas de droga, sugirió la posibilidad de un factor congénital ó de una droga-inducida aumentando el valor metabólico en éste sujeto. Un valor incrementado en el metabolismo del diazepam debido a factores congénitales podría manifestarse por una -- más lenta elaboración de los niveles sanguíneos, por un infe--rior nivel de estabilización. Una estimulación droga-induci--da de un sistema metabolizante enzimático, por ejemplo; el -- sistema metabolizante enzimático del hígado, podría ser refle--jado en una depresión gradual de la estabilización del nivel--durante dosis contínuas en un valor constante.

Los niveles estabilización de diazepam y de su principal metabolito, conservan un valor constante a lo largo del período - de dosificación.

Puesto que el método GLC es capaz de determinar diazepam de su principal metabolito, la especificidad del método depende de la ausencia de otro análogo del diazepam, el cual si está presente en la sangre y/o está en los extractos etéreos, podrá ser hidrolizado a MACB y ACB, (benzofenonas) respectivamente y dará valores erroneos para diazepam y su principal metabolito.

Las muestras de sangre de pacientes con dosis altas, fueron mezcladas y analizadas primero por cromatografía de capa fina unidimensional y después bidimensional para observar la presencia de otro posible metabolito análogo, el cual puede interferir con el ensayo GLC.

Las placas cromatográficas mostraron solamente la presencia del diazepam intacto y su principal metabolito.

Esto fué además verificado en los extractos etéreos de sangre de pacientes que recibieron las dosis más bajas durante el experimento.

Las áreas sobre la placa, correspondiente al diazepam y a su metabolito, fueron retiradas de ahí para extraerlas con éter y entonces aplicar el procedimiento GLC.

Los cromatogramas verifican la formación de M ACB y ACB (benzofenonas) de la hidrólisis de su respectivo compuesto padre establecido en la sangre, de esta manera se establece la especificidad del método GLC para diazepam y su principal metabolito. Por dos procedimientos analíticos (TLC y GLC) diazepam

y su análogo N-demetilado, han sido demostrados a ser los principales componentes éter-extractables presentes en la sangre de un paciente tratado con las formulaciones farmacéuticas de diazepam.

Puesto que los compuestos 3-hidroxi, se han demostrado que son metabolitos significativos del diazepam en la sangre como tal fueron también investigados.

Alícuotas de sangre fueron combinadas (32ml), acidificadas con HCl diluido a PH 5.5 e incubadas a 37°C en un baño de agua -- con 0.5ml de enzima glucosidasa por dos horas, agitando cada 15 minutos. Las muestras fueron entonces llevadas a PH 7.0, extratadas con éter y analizadas por TLC bidimensional usando los mismos solventes anteriores.

Las placas cromatográficas demostraron la presencia de cantidades significativas de diazepam y de su principal metabolito, - así como también pequeñas cantidades de los compuestos 3-hidroxi y oxazepam.

Después de la hidrólisis ácida y análisis GLC, la identidad del diazepam y de su principal metabolito, recuperados de las cromatoplasas, fué nuevamente establecida con cantidades significativas de sus respectivas benzofenonas, mientras que los compuestos 3-hidroxi y oxazepam presentes en las trasas tienen poca - significancia, pero medibles cantidades de MACB y ACB, respectivamente.

Fué estimado que la sangre combinada contenía aproximadamente-

te 0.19 mcg/ml de diazepam y 0.13mcg/ml de su principal metabolito mientras que el compuesto 3-hidroxi (0.008 mcg/ml) y el oxazepam (0.004mcg/ml), fueron extractados en pequeñas cantidades (trasas) como los compuestos hidroxi, únicamente después de la incubación con glucosidasa.

De estos cuatro compuestos, solamente diazepam y su principal metabolito fueron extraídos directamente y analizados por el procedimiento GLC, los otros dos son presentados como glucuronidos conjugados no extractables en la sangre.

Estudios sobre el metabolismo del diazepam en el perro, tienen indicado un camino metabólico en esta especie, la cual es similar al hombre.

Sin embargo cuando a los conejos, les fueron administradas dosis crónicas de diazepam (600-800mg/kg.) se detectó la presencia de otros dos posibles metabolitos en adición a aquellos establecidos en el hombre y en el perro. Estos fueron identificados después de una hidrólisis ácida fuerte como dos metilamino 5-cloro-hidroxi-benzofenona y dos amino-5-cloro-4'-hidroxi-benzofenona, siendo derivados de su respectiva 1,4-benzodiazepinas.

Los correspondientes metabolitos de estos dos compuestos, todavía no han sido reportados en hombre ó perro.

Los descubrimientos de Schwartz sobre el metabolismo del diazepam en el hombre, usando diazepam marcado en el C<sub>5</sub> del anillo del fenilo, fueron verificados usando TLC y GLC como técnicas analíticas.

El camino metabólico del diazepam en el hombre y los datos obtenidos indican que el principal camino es a través de la N-de metilación del diazepam a su principal metabolito, el cual es entonces hidroxilado en la posición del C-3 a oxazepam. Hay también evidencia para una hidroxilación en el c-3 del diazepam para producir el compuesto 3-hidroxi, el cual puede entonces ser N-demetilado para dar oxazepam.

Los compuestos 3-hidroxi, son excretados como glucuronidos con jugados, por cuanto al metabolito N-demetilado, es excretado como el compuesto intacto. Las cantidades no medibles de diazepam intacto que hasta aquí han sido establecidas serán excre tadas en la orina.

## PLAN DE TRABAJO

- 1.- Determinación del nivel sanguíneo a partir de los datos reportados.
- 2.- Elección de los excipientes para la liberación sostenida.
- 3.- Pruebas de liberación con los diferentes excipientes.
- 4.- Pruebas intensivas de liberación del producto en la formulación elegida.
- 5.- Observaciones y resultados.
- 6.- Conclusiones.

1.- Determinación del nivel sanguíneo a partir de los datos reportados.

Para llegar a conocer este dato, se consideraron los valores de concentración sanguínea reportados en la literatura.

Concentración en sangre (mcg/ml) de Diazepam obtenida después de la administración oral de 10 mg.

<u>Tiempo (minutos).</u>	<u>Concentración.</u>
0	0.0
60	0.2
120	0.1
180	0.07

Sabemos que la velocidad de eliminación es proporcional a la concentración del medicamento en sangre. Como el medicamento es eliminado, los niveles sanguíneos disminuyen y la velocidad de eliminación disminuye. Ahora bien, como el proceso de eliminación sigue una cinética de primer orden, una gráfica en el papel semilogarítmico mostrará una línea recta.

La linealidad observada en el período de post-absorción, es -- expresada por la ecuación:

$$\text{Log } c = \text{Log } C_0 - \frac{K_e t}{2.303}$$

En donde:

C= Concentración en sangre a un tiempo "t"

C<sub>0</sub>= Es una constante. Asumiendo que la dosis de un fármaco se encuentra en equi-

librio instantáneamente en el cuerpo, -  
lo que sucede en I.V., entonces  $C_0$  es -  
la concentración del fármaco en el tiemp  
po cero.

$K_e$  = Constante de eliminación.

Siendo la pendiente de la porción linear igual a:

$$m = - \frac{K_e}{2.303}$$

La cual se puede calcular a partir de dos puntos sobre la rec-  
ta que se ha graficado sobre el papel semilogarítmico.

$$\text{Tenemos: } m = \frac{T \cdot 1079 - 0.7447}{168 - 72}$$

$$m = -.00378$$

Entonces:

$$K_e = -2.3(-0.00372)$$

$$K_e = 0.008694$$

Ahora ya podemos calcular el tiempo de vida media, para poder-  
conocer el tiempo de liberación de las otras cantidades de fár  
maco.

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{0.008694}$$

$$t_{1/2} = 79.7 \text{ min.}$$

Para mayor seguridad podemos reproducir el dato obtenido de --

$t_{1/2}$ ; por la siguiente fórmula:

$$\log C_1 = - \frac{KT}{2.303} + \log C_0$$

Considerando  $t = 120$  min.

$$K = 0.00874$$

Substituyendo:

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{0.00874}$$

$$t_{1/2} = 79.2 \text{ min.}$$

El valor así obtenido de  $t_{1/2}$ , nos indica que para la administración oral de 5mg. de Diazepam en la dosis inicial, al cabo del tiempo calculado tendremos la mitad de la concentración inicial, es decir 2.5mg; por lo que será necesario liberar 2.5mg en el tiempo de 79.5 minutos para estar manteniendo esa concentración inicial, lo cual repercutirá en el mantenimiento del nivel terapéutico.

2.- Elección de los excipientes para la liberación sostenida.

Una vez determinada la dosis teórica que habrá que liberar, se efectuaron las pruebas de liberación del fármaco utilizando -- los diferentes excipientes.

Fué determinada la liberación del fármaco en las distintas formulaciones mediante la obtención de los siguientes pasos:

- 1.- Fabricación de los gránulos.
- 2.- Su ensayo de liberación.

Ambos métodos se describen a continuación;

## TECNICA PARA LA ELABORACION DE PARTICULAS ESFERICAS.

La máquina de esferonización Marumerizer (fig. 4), ofrece una nueva técnica para esferonización de materiales sólidos por medio de una fricción rotatoria inter-partícula.

Los procesos de esferonización en la Marumerizer, envuelven el corte parcial de una píldora seguida por la utilización de fuerzas superficiales de fricción para formar las esferas.

Las materias primas pulverizadas son convertidas en una masa plástica usando agua únicamente o en conjunto con agentes de ligazón. Estas masas son arrojadas por la máquina bajo presión a través de una manpara preformada o matriz.

Los espaguetis cilíndricos arrojados, son quebrados hasta que su longitud es igual a su diámetro.

Estos se ponen en la otra sección de la máquina Marumerizer - en donde son alisados en forma de esferas por fuerzas de fricción y centrifugación. La mezcla inicial de los materiales secos es efectuada en los mezcladores tradicionales.

El equipo específico al proceso de esferonización consiste de un troquel y de la Marumerizer.

El troquel contiene un tornillo sencillo o doble, el cual alimenta el material humedecido a un tamiz radial o a un molde axial, por el que es estirado a presión a través de aberturas de 0.5 mm. a 15 mm. de diámetro saliendo en cilindros de 2 a 20 cm. de largo.

El tamiz radial está arreglado en forma para que el estiramiento a presión sea de 0.5mm a 3mm. de diámetro, los tornillos alimentadores terminan en hojas, radialmente dispuestos a sus ejes, lo cual presiona la masa plástica a través del tamiz adaptador-perforada cilíndricamente alrededor de las hojas.

El troquel axial consiste básicamente de la misma máquina con tornillos alimentadores cortos, y una placa perforada de estrias ajustada, que se puede cambiar. Con esta adaptación la masa plástica es prensada a través de la placa perforada en dirección paralela a los tornillos alimentadores. Ejerciendo mayor presión sobre el material que en los tamices radiales de este modo se dá mayor densidad al estiramiento por presión. Este método se usa para píldoras de diámetro mayor de 2.0 a 15 mm.

La facilidad del estiramiento por presión y las propiedades son controlados por humedad o contenido de solvente, temperatura, velocidad de alimentación, velocidad de estiramiento, lubricación y propiedades de endurecimiento de la masa.

La marumerizer consiste en un cilindro vertical fijo, abierto por ambos extremos con paredes interiores lisas y diámetro de 30 a 100 cm. Dentro de la base de este cilindro gira una placa de superficie rugosa a 0.25mm. de la superficie interna del cilindro. La velocidad de rotación de la placa puede cambiarse de 400 a 1600 r.p.m. y la superficie de la placa está estirada con muescas intersectadas en ángulos rectos profundos de 1 a 2 mm. y apartados de 2 a 4 mm.

El producto del estiramiento a presión es alimentado a la placa del Marumerizer, y dispuesto sobre las paredes en forma anular- o como buñuelo con una sección cuadrante en cruz.

Este buñuelo aparece como una cuerda tejida que se está torcien- do. Esta disposición característica del material es debida a - que las píldoras son transportadas por acción centrífuga a la - periferia de la placa, en donde su impulso residual hace que se levanten hacia la pared fija y después caer sobre la masa de -- píldoras cuando su impulso se ha disipado. La aceleración y la desaceleración de las partículas dentro de la masa forma un pa- tron de gradientes de velocidad, de lo cual resulta la forma- - ción de una cuerda.

El estirado por presión es agotado por este movimiento a formar unos cortes iguales a su diámetro. El material es suficiente- mente plástico para que las píldoras sean esferonizadas por las fuerzas de frotamiento de la placa estriada, la cual dá un movi- miento de rotación y la fricción interparticular de las píldoras en movimiento. La operación se puede hacer en un lote o en pro- cesos continuos.

En procesos continuos se utiliza un sistema de placas múltiple- con exceso de vertedero. El tiempo para obtener las esférulas- es de 5<sup>1</sup>15 segundos, el tiempo promedio es de 1 a 2 minutos.

La uniformidad del tamaño, la regularidad de las esferas y el - tiempo del proceso dependen de la plasticidad y contenido de -- humedad del estiramiento por presión, la naturaleza de los in- gredientes de la fórmula, la temperatura, la velocidad de rota- ción de la placa de fricción, la profundidad y espacio de las en

dentaduras de la placa y la cantidad procesada. Las esferas resultantes (fig. 5), son descargadas de la Marumerizer a través de una abertura en la pared del cilindro y son secadas en una secadora.

### METODO DE VALORACION.

Tanto en el desarrollo de preparaciones de liberación regulada como en el control de producción de tales productos, es necesario controlar la liberación del fármaco en una forma significativa.

En vista de los diferentes mecanismos por los cuales la liberación regulada está acompañada, ningún artificio mecánico único o fluido de elución puede ser apropiado en todos los casos, por lo tanto, el método de prueba debe ser seleccionado para adaptarse al fármaco particular y a su mecanismo de liberación.

Para diseñar el método de prueba in vitro, se tomaron en consideración los requerimientos que se consideran generales para dichas pruebas, con los cuales se trata de simular los parámetros físicos de interés.

El producto a examinar es sometido a numerosas y sucesivamente variables condiciones mecánicas de ambiente químico durante un tiempo prefijado y a una temperatura constante; es decir, el producto debe ser puesto en condiciones rigurosamente reproducibles y fácilmente medibles.

Ello se consigue con el uso de soluciones a distintos PH, en este caso se utilizaron los fluidos gástrico e intestinal simula-

dos, pero omitiendo la fase enzimática para facilitar el ensayo químico; y de un aparato que proporcione un movimiento constante, no sólo con el fin imitar la movilidad gastrointestinal, sino también para comprobar que el movimiento no provoca un comportamiento imprevisible de la liberación.

Descripción del Aparato. El aparato usado es la unidad de -- pruebas "JEL" de la casa J. Engels Mann A.G. Apparatebau Ludwigshafen; equipado con un motor controlado por un reloj marcador de determinado tiempo o con operación continua por un botón control, dando velocidades de 25 a 40 rpm. La sección de tubos, que constan individualmente de una canastilla para depositar ahí la forma farmacéutica, se introducen en un baño de agua regulado a la temperatura de 37°C mediante un termómetro, usando la velocidad de 30 rpm.

Fluido de Disolución. Se utiliza fluido gástrico simulado -- (PH 1.2) durante la primera hora, después de la cual esta solución es reemplazada por el fluido intestinal simulado (PH - 7.5) y la disponibilidad en éste medio es medida por el resto del ensayo.

Procedimiento. Se vierte la cantidad necesaria del medio de disolución en los tubos de prueba, los cuales fueron sumergidos en un baño a temperatura constante y se permite que el -- fluido alcance una temperatura de 37°C. Poco después, se coloca una cápsula conteniendo los gránulos recubiertos dentro de una canastilla, la cual es sumergida en el medio de disolución y se empieza la agitación a la velocidad antes especificada.

Valoración. Para llevar a cabo la valoración del principio activo disuelto, se usó un método de absorción ultravioleta, haciendo uso de un espectrofotómetro Beckman. Las muestras preparadas fueron leídas a 241nm.

La determinación de la confiabilidad del método se hizo tomando como standard de referencia Diazepam N.F. y como muestras para análisis, cápsulas llenas de gránulos recubiertos.

Los resultados así obtenidos por este método se muestran en -- las siguientes gráficas en las cuales se muestra la velocidad de disolución de los gránulos de diazepam recubiertos con los diferentes agentes retardantes.

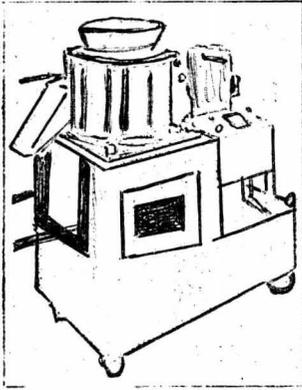


Fig. 4

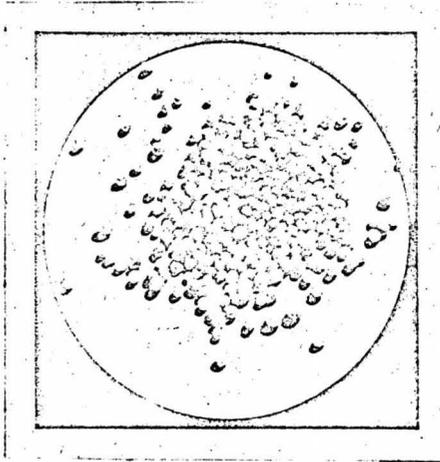


Fig. 5

TABLA QUE ILUSTRA LAS CONCENTRACIONES DE AGENTE RETAR-  
DANTE UTILIZADO EN LAS FORMULACIONES CON SU  
RESPECTIVA REPRESENTACION GRAFICA.

GRAFICA	1	GRENETINA	5%	(Con lactosa en la formulacion)		
	2	"	10%	" "	" "	" "
	3	"	20%	" "	" "	" "
	4	"	5%	Y PRECIROL	5%	
	5	"	10%	"	5%	
	6	"	5%	"	10%	
	7	"	10%	"	10%	
	8	"	15%	"	15%	
	9	"	10%	"	20%	
	10	PRECIROL	5%	(Con lactosa en la formulacion)		
	11	"	10%	" "	" "	" "
	12	"	20%	" "	" "	" "
	13	"	30%	" "	" "	" "
	14	"	40%	" "	" "	" "
	15	"	50%	" "	" "	" "
	16	"	5%	Sin	" "	" "
	17	"	10%	" "	" "	" "
	18	"	15%	" "	" "	" "
	19	"	18%	" "	" "	" "
	20	"	20%	" "	" "	" "
	21	"	25%	" "	" "	" "
	22	"	30%	" "	" "	" "
	23	"	18%	" "	" "	" "

# RESULTADOS

# ESTADÍSTICOS

No	GRAFICA	n	$\bar{x}$	$\sigma^2$	$E = \frac{\sigma}{\bar{x}}$	$\bar{m}$	$T_{95}$	$Vr = \bar{m} \pm e \times t$	FORMULACIONES
1		10	1.49	0.4329	0.1367	79.1	2.31	0.315	99.1 ± 0.31
2			5.09	0.7516	0.2376	91.5		0.548	98.5 ± 0.54
3a		142.6	3.9956	1.2625	0.2655	49.0		2.9	49.0 ± 2.9
b		91.2	3.3057	1.0453	0.1473	74.3		2.4	74.3 ± 2.4
c		1.96	0.4658	0.1473	0.1473	99.0		0.34	99.0 ± 0.3
4		1.62	0.1800	0.1341	0.1341	99.3		0.30	99.3 ± 0.3
5		4.28	0.6892	0.2179	0.2179	98.7		0.50	98.7 ± 0.5
6a		33.17	1.9196	0.6070	0.6070	66.1		1.4	66.1 ± 1.4
b		6.75	0.8660	0.2738	0.2738	98.3		0.63	98.3 ± 0.6
7a		389.3	6.5689	2.0773	0.2773	55.6		4.7	55.6 ± 4.7
b		7.67	0.9230	0.2918	0.2918	98.2		0.67	98.2 ± 0.6
8a		62.7	8.6969	2.7502	0.2750	41.7		6.3	41.7 ± 6.3
b		74.5	9.0771	2.8705	0.2870	64.4		6.6	64.4 ± 6.6
c		6.41	0.2438	0.2468	0.2468	98.8		0.61	98.8 ± 0.6
9a		987.2	10.4728	3.3118	0.3118	55.7		7.6	55.7 ± 7.6
b		665.9	8.5985	2.7191	0.2719	79.9		6.2	79.9 ± 6.2
c		0.45	0.2167	0.0685	0.0685	98.4		0.15	98.4 ± 0.1
10		28.6	1.7852	0.5645	0.5645	101.5		1.3	101.0 ± 1.3
11a		390.8	6.5899	2.0839	0.2083	62.8		4.8	62.8 ± 4.8
b		182.7	4.5057	1.4248	0.2424	100.4		3.2	100.6 ± 3.2
12a		366.3	5.8345	1.8450	0.2450	56.4		4.2	56.4 ± 4.2
b		399.1	6.1839	1.9555	0.2555	36.3		4.5	86.3 ± 4.5
c		364.2	1.9838	0.6273	0.6273	99.8		1.4	99.8 ± 1.4
13a		42.3	2.1694	0.6860	0.6860	51.8		1.5	31.8 ± 1.5
b		41.31	2.1424	0.6775	0.6775	48.1		1.5	48.1 ± 1.5
c		32.41	1.8976	0.6001	0.6001	64.5		1.3	64.5 ± 1.3
d		24.58	1.8129	0.5733	0.5733	74.9		1.3	74.9 ± 1.3
e		72.15	2.8505	0.9014	0.9014	91.4		2.0	91.4 ± 2.0
f		39.28	2.0191	0.6606	0.6606	101.8		1.5	101.8 ± 1.5
14a		48.4	2.3271	0.7359	0.7359	24.9		1.6	24.9 ± 1.6
b		33.98	2.4490	0.7744	0.7744	35.7		1.7	35.7 ± 1.7
c		48.37	2.1179	0.6697	0.6697	46.7		1.5	46.7 ± 1.5
d		82.16	3.0397	0.9612	0.9612	55.2		2.2	55.2 ± 2.2
e		24.0	1.7950	0.5676	0.5676	63.8		1.3	63.8 ± 1.3
f		36.09	1.3370	0.4228	0.4228	73.6		0.9	73.6 ± 0.9
g		24.9	1.8107	0.5726	0.5726	65.0		1.3	85.0 ± 1.3
h		34.58	1.9601	0.6198	0.6198	101.6		1.4	101.6 ± 1.4
15a		19.9	1.4869	0.4702	0.4702	18.0		1.0	18.0 ± 1.0
b		46.8	2.2749	0.7192	0.7192	27.6		1.6	27.6 ± 1.6
c		3.34	0.6091	0.1926	0.1926	32.3		0.4	32.3 ± 0.4
d		39.35	1.8514	0.5854	0.5854	40.1		1.3	40.1 ± 1.3
e		6.79	0.8679	0.2744	0.2744	48.2		0.6	48.2 ± 0.6
f		27.89	1.7603	0.5566	0.5566	56.0		1.2	56.0 ± 1.2
g		37.11	2.0305	0.6421	0.6421	65.6		1.4	65.6 ± 1.4
h		19.4	1.4681	0.4642	0.4642	82.0		1.0	82.0 ± 1.0

FORMULACIONES

CON LACTOSA

GRENETINA 5%

" 10%

" 20%

GRENETINA 5% y PRECIOL 5%

" 10% " 5%

" 5% " 10%

" 10% " 10%

" 15% " 15%

" 10% " 20%

PRECIOL 5%

" 10%

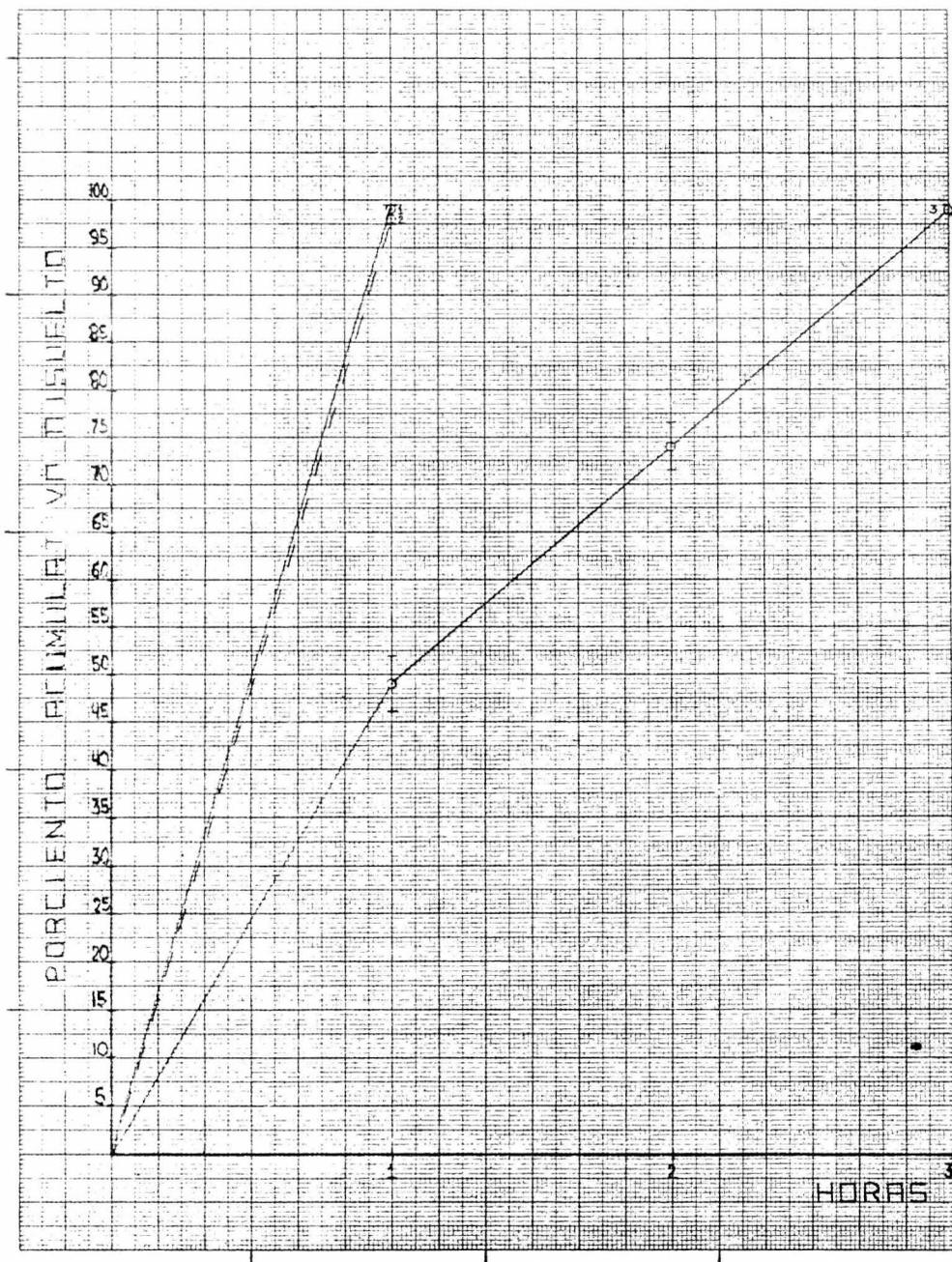
" 20%

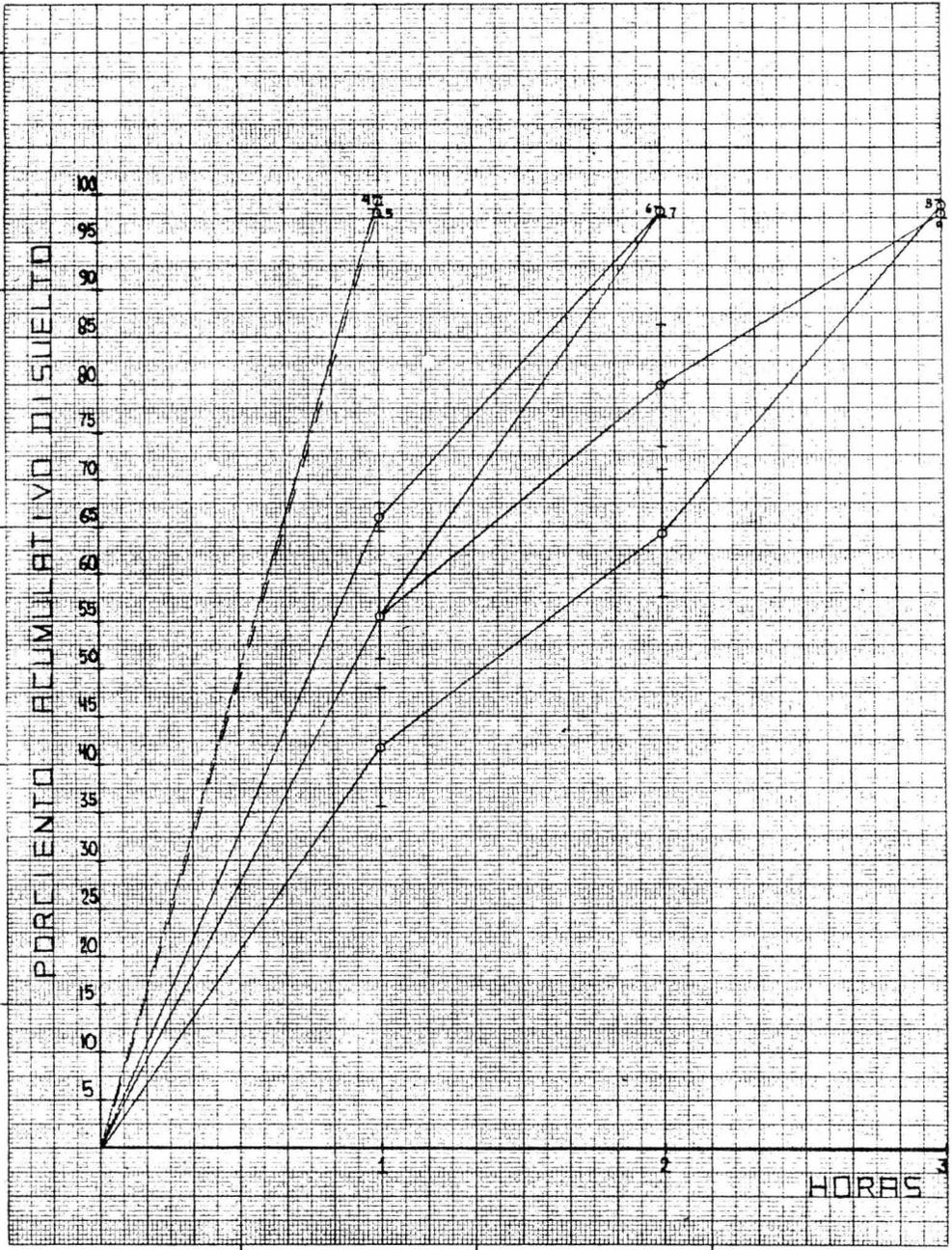
" 30%

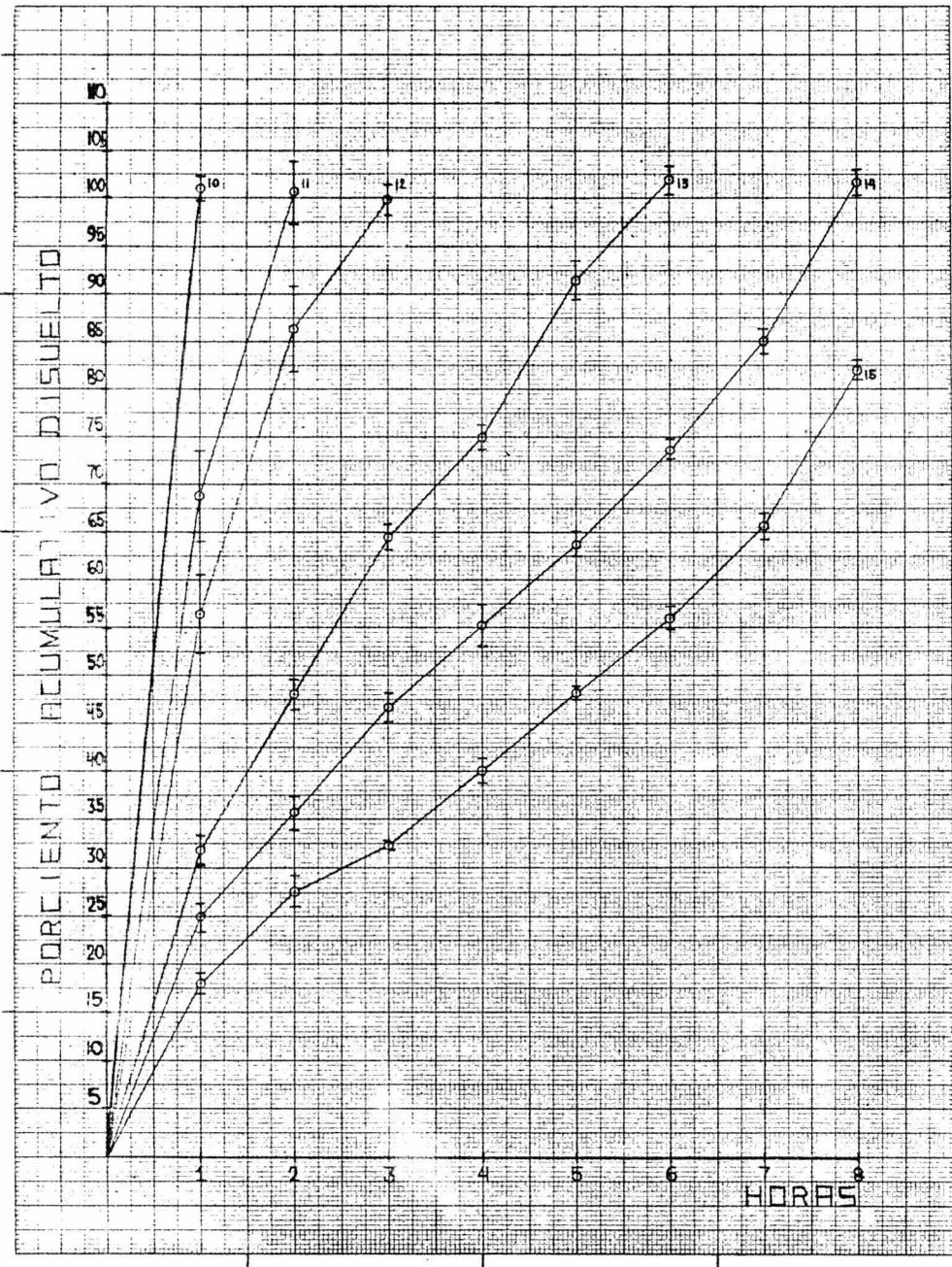
" 40%

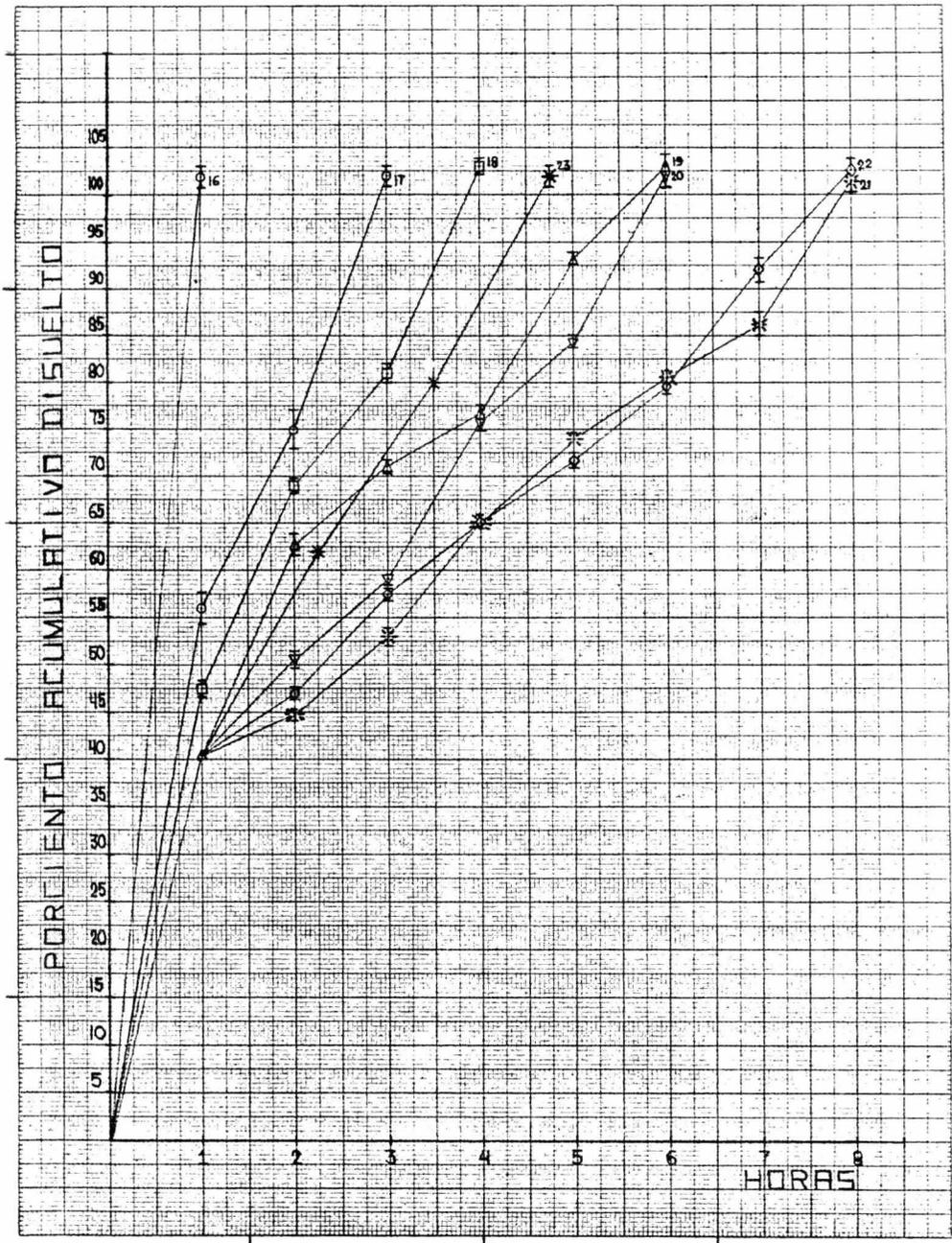
" 50%

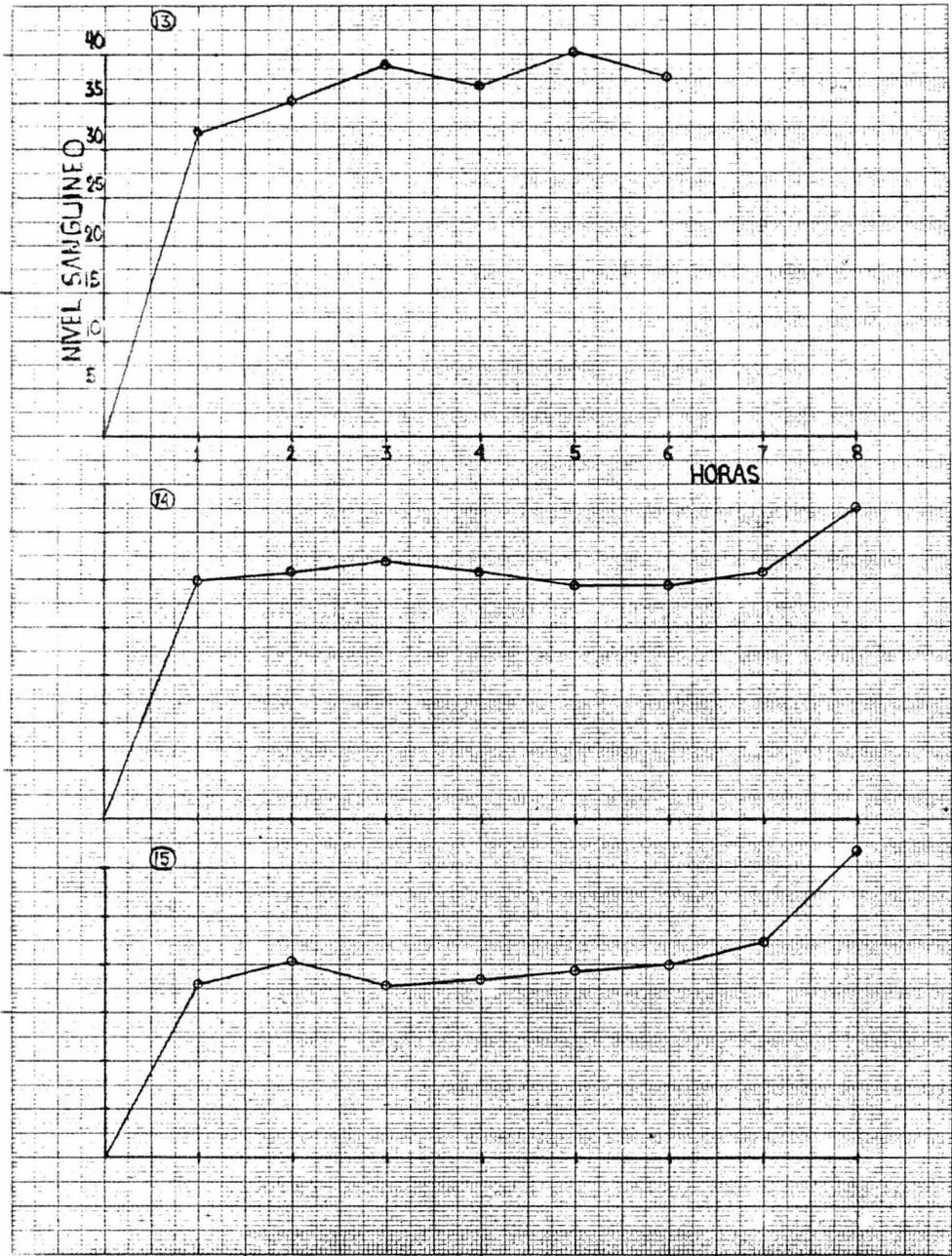
							SIN LACTOSA		
16	10	2538	1.6792	0.5310	101.9	2.31	1.2	101.9 ± 1.2	PRECIROL 5%
17 a	16.39	2.2825	0.7218	56.0			1.6	56.0 ± 1.6	" 10%
b	22.74	2.8429	0.8990	74.9			2.0	74.9 ± 2.0	
c	23.98	1.6302	0.5155	102.0			1.1	102.0 ± 1.1	
18 a	11.89	1.1493	0.3634	47.5			0.8	47.5 ± 0.8	" 15%
b	12.97	1.2004	0.3796	68.9			0.8	68.9 ± 0.8	
c	22.32	1.7422	0.5509	80.8			1.2	80.8 ± 1.2	
d	9.57	1.0038	0.3174	102.9			0.7	102.9 ± 0.7	
19 a	14.72	1.2788	0.4044	40.5			0.9	40.5 ± 0.9	" 18%
b	19.74	1.4809	0.4683	62.8			1.0	62.8 ± 1.0	
c	3.78	0.6480	0.2049	71.1			0.4	71.1 ± 0.4	
d	7.84	0.9333	0.2951	76.7			0.6	76.7 ± 0.6	
e	5.22	0.7615	0.2408	93.2			0.5	93.2 ± 0.5	
f	34.6	1.9567	0.6187	102.9			1.4	102.9 ± 1.4	
20 a	0.77	0.2924	0.0924	40.5			0.2	40.5 ± 0.2	" 20%
b	9.60	1.0327	0.3265	50.6			0.7	50.6 ± 0.7	
c	1.43	0.4255	0.1345	59.2			0.3	59.2 ± 0.3	
d	3.29	0.6574	0.2078	76.3			0.4	76.3 ± 0.4	
e	1.97	0.4678	0.1479	84.3			0.3	84.3 ± 0.3	
f	26.30	1.7094	0.5405	102.6			1.2	102.6 ± 1.2	
21 a	0.42	0.2160	0.0683	40.5			0.1	40.5 ± 0.1	" 25%
b	4.79	0.7257	0.2294	47.1			0.5	47.1 ± 0.5	
c	16.22	1.3424	0.4245	57.4			0.9	57.4 ± 0.9	
d	2.27	0.5022	0.1588	65.2			0.3	65.2 ± 0.3	
e	3.21	0.5972	0.1888	71.7			0.4	71.7 ± 0.4	
f	5.28	0.7659	0.2422	79.6			0.5	79.6 ± 0.5	
g	21.30	1.8196	0.5754	92.2			1.3	92.2 ± 1.3	
h	21.39	1.8223	0.5762	102.6			1.3	102.6 ± 1.3	
22 a	0.07	0.0881	0.0278	40.7			0.0	40.7 ± 0.0	" 30%
b	5.28	0.7659	0.2422	44.7			0.5	44.7 ± 0.5	
c	2.87	0.5647	0.1785	53.1			0.4	53.1 ± 0.4	
d	4.32	0.6428	0.2190	65.5			0.5	65.5 ± 0.5	
e	4.92	0.7393	0.2337	73.9			0.5	73.9 ± 0.5	
f	2.54	0.5333	0.1686	80.1			0.3	80.1 ± 0.3	
g	15.94	1.3308	0.4208	86.3			0.9	86.3 ± 0.9	
h	27.77	1.7565	0.5554	102.8			1.2	102.8 ± 1.2	
23 a	0.23	0.1598	0.0505	40.6			0.1	40.6 ± 0.1	" 18%
b	7.92	0.9380	0.2966	62.0			0.6	62.0 ± 0.6	
c	3.65	0.6368	0.2013	80.1			0.4	80.1 ± 0.4	
d	26.06	1.7009	0.5378	102.0			1.2	102.0 ± 1.2	

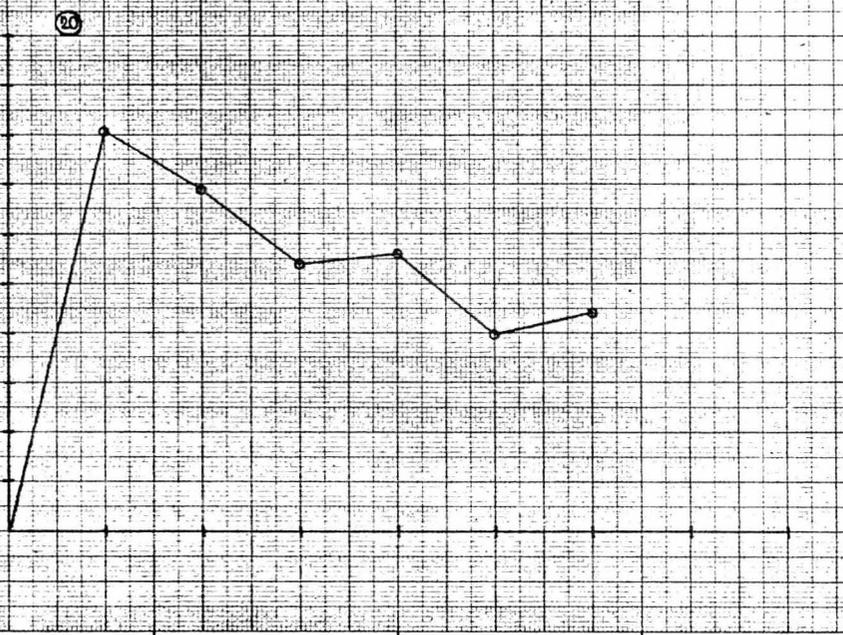
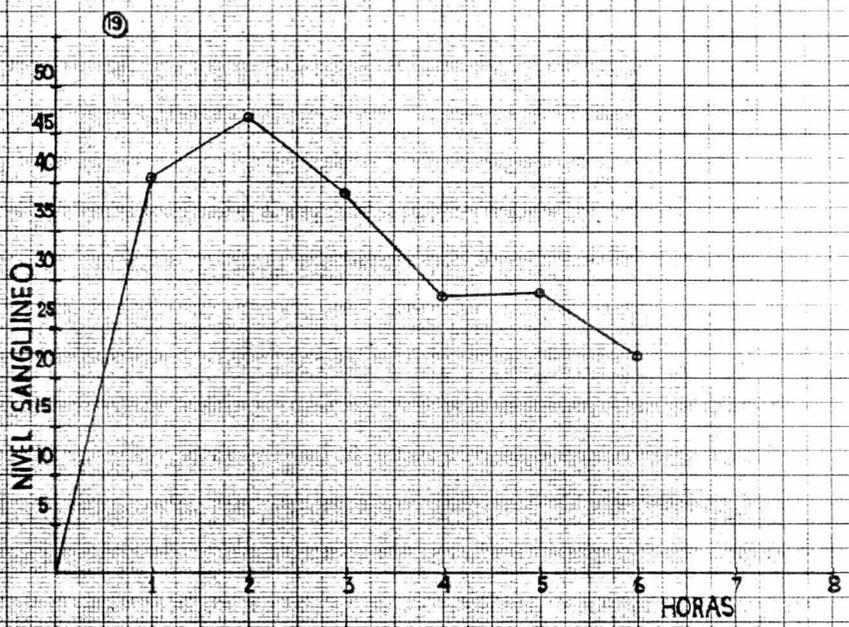




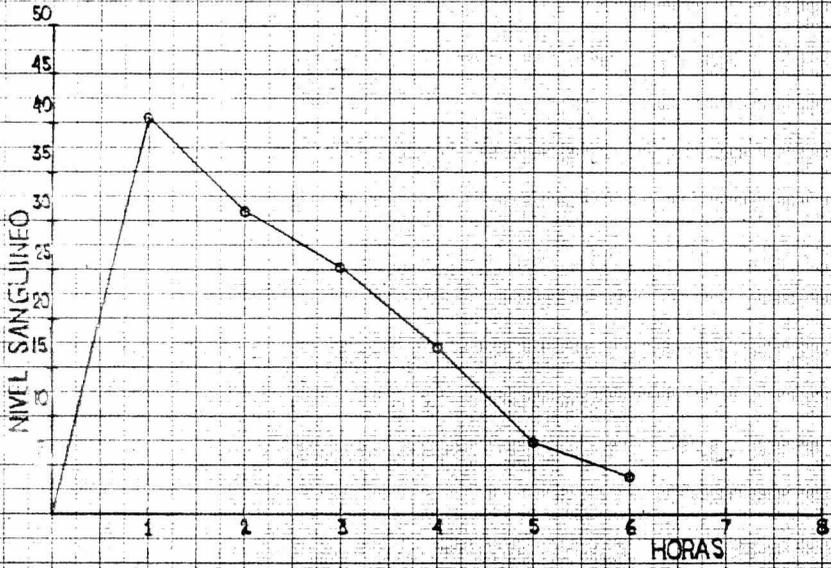




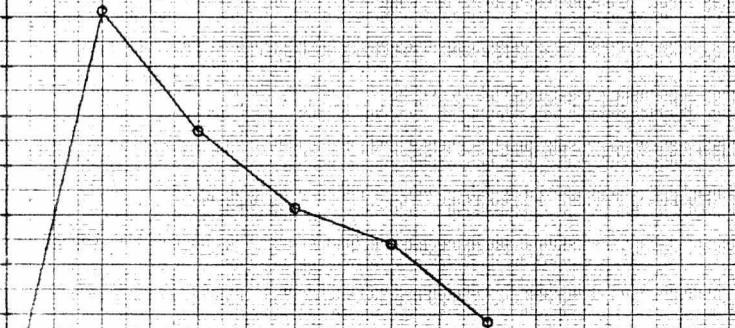




21



22



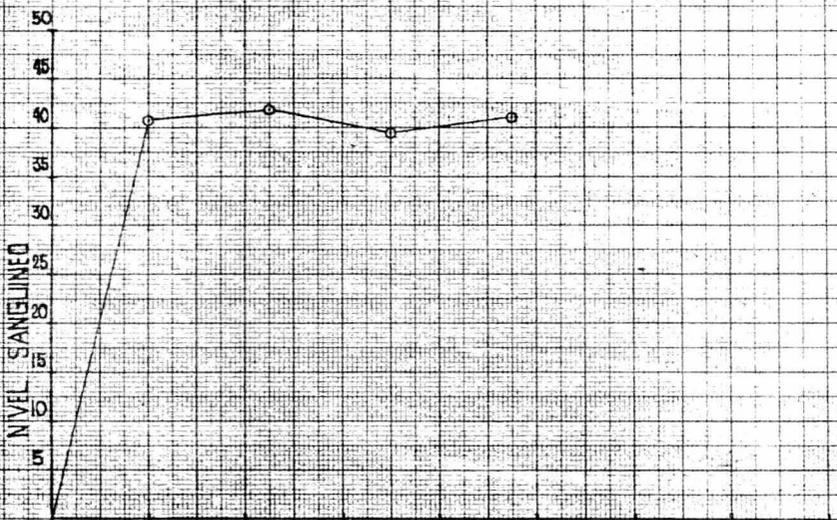
(12)

NIVEL SANGUINEO

55  
50  
45  
40  
35  
30  
25  
20  
15  
10  
5

HORAS

1 2 3 4 5 6 7 8



## OBSERVACIONES Y RESULTADOS.

Dos objetivos se buscaban en la formulación deseada, los cuales eran:

- 1.- Que la liberación total del principio activo no excediera al tiempo total determinado teóricamente para liberar la totalidad del fármaco del medicamento.
- 2.- Que la liberación sostenida del principio activo fuera específica a las cantidades que se habían determinado.

El primer objetivo ya se había logrado con las formulaciones con precirol al 18%, sin lactosa; ahora era buscar que esa liberación se efectuara de acuerdo a las cantidades requeridas de liberación.

De acuerdo a los resultados obtenidos mostrados en las gráficas anteriores, se observa que tanto las pruebas con grenetina como las de la mezcla de grenetina con precirol a diferente concentración, están liberando el fármaco rápidamente, abajo del tiempo máximo necesario.

Con las pruebas en las que se utilizó precirol, se formularon éstas incluyendo el excipiente lactosa y dichas pruebas revelaron una alta concentración del agente retardante. Posteriormente se encontró que la lactosa facilitaba la formación de grietas en el gránulo, lo que facilitaba la liberación del fármaco; por lo que fué difícil establecer en este tipo de formulación un patrón de liberación.

Posteriormente se efectuaron pruebas con el mismo ingrediente retardante pero sin utilizar en la formulación lactosa.

En estas pruebas no solo se observó que la concentración del agente retardante disminuía en relación con las efectuadas en las que se incluía la lactosa, sino que también en ella se encontró el patrón de liberación para lograr el primer objetivo.

Sobre la formulación con precirol al 18% (sin lactosa), se hicieron ajustes para lograr el segundo objetivo, llegando a la formulación deseada la cual es:

Avicel	181.90	mg
Almidón	27.00	mg
Diazepam	12.50	mg
Precirol	48.60	mg (equivalente al 18%)
	<hr/>	
	270.00	mg por cápsula.

Conclusiones:

Dentro de la gran variedad de métodos de fabricación para obtener partículas esféricas para liberación sostenida, pensamos que la esferonización, es uno de los métodos mejores por su rapidez y por obtenerse partículas de tamaño homogéneo.

De los materiales empleados para retardar la liberación del principio activo, el que mejores resultados produjo, fué el precirol, cuyas cualidades le confieren al producto formado una eficacia terapéutica y una estabilidad máxima.

De las formulaciones empleadas, la que produjo las liberaciones adecuadas, fué aquella que contenía precirol en una proporción del 18%, siendo ésta la formulación final.

Ahora bien, de acuerdo con los resultados obtenidos en relación con la acumulación del Diazepam en el organismo, sería recomendable que después de un tratamiento continuo por 7 días con esta forma farmacéutica, se suspenda éste por 1 día, para que en este lapso de tiempo se pueda llegar a los niveles sanguíneos mínimos.



BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Steiger-Trippik - Gal. acta 1962, 15, 263.
- 2.- Martín B.K. - Absorption and Distribution of drug 1964, 167.
- 3.- Ansel C. Howard - "Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms  
Lea and Febiger. - Philadelphia, Pa., Pag. 274 (1969).
- 4.- Levy Gerhard - J. Pharm. Sci., 50, 388-392 (1961).
- 5.- Levy G. Prescription pharmacy, Lippincott Co, Philadelphia,  
Montreal, 1963, 8. 31.
- 6.- Bowman W.C., Brand M.J., West G.B. - Text-book of Pharmacolo-  
gy 1968, Blackwell Scientific.
- 7.- Goodman L. S., Gilman A.- The pharmacological basis of thera-  
peutic. MacMillan Cy New York, 1963.
- 8.- Ruivo María Luisa, Da Graca Faria María.- Revista Portuguesa  
de Farmacia 1969, 19, 4, 161.
- 9.- Roland M.- J. Pharm. Belg. 1970, 6, 439.
- 10.- A.R. Cooke, J.N. Hunt.- Digestivo Diseases 1970, 15, N82,95
- 11.- Truitt E.B., Morgan A.M.- J. Pharm. Sci. 1964, 53, 129.
- 12.- Anello J.A., Levy G.- J. Pharm.Sci. 1969, 58, 721.
- 13.- Levy G. Jusko W.J.- J. Pharm. Sci. 1965, 54, 219.
- 14.- Gibaldi M., Feldmanns.- J. Pharm. Sci. 1969, 58, 1477.
- 15.- Sjogren, J.- J. Mond. Pharm. 1967, 3, 332.
- 16.- Robertson J.S., Bode O.-, J. Pharmacol. 1970, 22, 423.
- 17.- Levy G., Sahli B.A.- J. Pharm. Sci. 1962, 51, 58.
- 18.- Levy G.- Amer. J. Pharm. 1963, Mars, 78.
- 19.- Beckett A.H., Tucker G.T.- J. Mond. Pharm. 1967, 3, 181.
- 20.- Nelson E.- J. Pharm. Sci. 1959, 48, 96.
- 21.- Levy G., Knox F.G.- Amer. J. Pharm. 1961, 133, 255.
- 22<sup>98</sup>- Levy G.- J. Pharm. Sci. 1963, 52, 1039.

- 23.- Levy G., Antrowik J.M. Procknal J. A., White D.C.-J.Pharm. Sci.
- 24.- Levy G., Gumtow R.H.- J. Pharm. Sci., 1963, 52, 1139.
- 25.- Ward J.B., Tracktenberg.- Drug Cosm.Ind. 1962, 91, 35.
- 26.- Bergman L.A.Q., Bandelin F. J.- J. Pharm. Sci. 1965, 54, 3.
- 27.- Puech A., SeFrano J.J.- J. Pharm. Belg. 1970, 27, 299.
- 28.- J. Sjogren.- J. Mond. Pharm. 1967, 10, 322.
- 29.- J. Sjogren.- Acta Pharm. Suecica 8, 153, (1971).
- 30.- Schroeter L.C., Tingstad J. E., Knochel E. L., Wagner I.G.- J. Pharm. Sci. 1962, 5, 865.
- 31.- Cotty V. E., Ederma H.M.- J. Pharm. Sci. 1966, 55, 837.
- 32.- Dolinsio, Swintowsky.- J. Pharm. Sci. 1964, 53, 597.
- 33.- Perrin.- J. Pharm. Pharmacol. 1967, 19, 25.
- 34.- Beckett A.H. Tucker G.T.- J. Mond. Pharm. 1967, 3, 181.
- 35.- Levy G., Miller K.E.- J. Pharm. Sci. 1964, 53, 1301.
- 36.- Smith P.K., Gleason H. L., Soll C.G., Ogorzalek L.S.- J. -- Pharmacol. Exp. Terap. 1946, 87, 237.
- 37.- Cohen Y.- Bull. d'Informations Scientifiques du C.E.A. 1970, No. 147.
- 38.- Brodie B.B., Binns T.B.- Absorption and Distribution of -- drugs. Livingstone publ. Edinburgh 1964.
- 39.- Lapp C.- Congr s A.F. A.S. Poitiers Jwillet 1954.
- 40.- Litter M.- Compendio de Farmacolog a 1972, 89.
- 41.- De Silva J.A.F., Koechlin B.A., Bader G.- J. Pharm. Sci. 1966. 55, 692.
- 42.- NF XIII, 1970 (pag. 882-883).
- 43.- Boletin: Eurand Microencapsulaci n S.P.A. Milano, Italia.