

Universidad Nacional de La Plata

Facultad de Ciencias Exactas

□

Dispensación de Medicamentos en formas
sólidas ("ESFEROIDES") obtenidas en fases
sólido / sólido

Héctor Martín Chechile

□

T E S I S

Catedra de Farmacotecnia Industrial

1977

Universidad Nacional de La Plata
Facultad de Ciencias Exactas
Biblioteca
50 y 115 1º subsuelo
biblioteca@exactas.unlp.edu.ar
Tel 0221 422-6977/79 int. 129



DEX-56392

IAOION.....

.....

ha

8-9-99

, R.

56 392

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS



DISPENSACION DE MEDICAMENTOS
EN FORMAS SOLIDAS ("ESFEROIDES")
OBTENIDAS EN FASES SOLIDO/SOLIDO

Héctor Martín Chechile

T E S I S

CATEDRA DE FARMACOTECNIA INDUSTRIAL

1977

DONACION.....
A.....
Fecha 8-9-99
Inv. B..... Inv..... B. 56 392

A la memoria del

Profesor Doctor VICTOR NETHOL

ASESOR CIENTIFICO

Profesor Doctor FELIPE MANJON

Mi reconocimiento

al Profesor Doctor FELIPE MANJON

Agradezco a los Profesores:

Doctor ELOY MANDRILE

Doctor RICARDO L. ELIÇABE

Doctor RAUL MANUELE

PLAN DE TESIS

1. Parte introductoria

- 1.1. Objeto del trabajo.
- 1.2. Comentarios y antecedentes.
- 1.3. Ventajas del sistema.

2. Parte experimental

- 2.1. Elección de excipientes simples y compuestos
- 2.2. Incorporación de la base medicamentosa
- 2.3. Técnica básica ensayada
- 2.4. Diversificaciones aplicables: punto de fusión, escu
rrimiento, temperatura, caída libre y forzada y ten
sión superficial. Fijación de las modificaciones -
que cada una origina en la forma original.
- 2.5. Ensayos, valoración y resultados
- 2.6. Variables tecnológicas previsibles

3. Conclusiones

4. Bibliografía

1.- PARTE INTRODUCTORIA

1.1. OBJETO DEL TRABAJO

Este trabajo se ha realizado con el fin de hallar una forma sencilla, eficaz, estable y reproducible, para dispensar medicamentos por vía bucal, con bases medicamentosas que requieren dosis bajas y rigurosamente dosificadas.

La técnica básica que empleamos, constituida por el escurrimiento en forma de gotas, de una sustancia sólida fundida, simple o compuesta y posterior solidificación del material escurrido al caer sobre un medio inmiscible reconoce, originalmente, patente europea (1).

Tal circunstancia no otorga originalidad total a nuestro trabajo puesto que la técnica seguida responde a la anteriormente mencionada. Pero en cambio, otorgamos originalidad a las fases intervinientes que en este caso son sólido/sólido, dado que en los trabajos consultados fueron sólido/líquido y líquido/líquido.

La modificación no significa un mero cambio de estado físico. Al seleccionar la fase sólida que cumple la función de excipiente, es decir, en la que disolvemos directa o indirectamente la base medicamentosa, exigimos que posea punto de fusión superior a 60°C y punto de solidificación superior a 40°C, que representan valores superiores a los medios utilizados en las experiencias anteriores.

Por tal motivo, se suscitan una serie de alternativas técnicas importantes que anteriormente no fueron tenidas en cuenta en su totalidad, como ser: punto de fusión, diámetro de escurrimiento libre y forzado y tensión superficial, que son estudiados en este caso e incluso, experimentados conjuntamente, por lo que es posible llegar a conclusiones que representan mayores ventajas técnicas y de aplicación.

1.2. COMENTARIO Y ANTECEDENTES

Además de la referencia bibliográfica anterior, en nuestro medio hemos tenido en cuenta, preferentemente, el trabajo de Ballará (2). En éste, no sólo encontramos comentarios tecnológicos útiles, sino también la escasa bibliografía disponible, la que hemos podido consultar a través de las copias de los distintos trabajos, cedidas gentilmente por el citado autor.

En dichas publicaciones, que se refieren a la preparación de "píldoras por goteo" (3,4,5,6y7) según trabajos realizados por Ernerfoldt, Sandell, Bjornsson y Termansen, figuran aspectos técnicos que en nuestras experiencias hemos modificado ventajosamente. Tales los casos del peso de las unidades obtenidas, que en dichos trabajos fueron manifiestamente superiores (oscilan entre 45 y 150 mg); el empleo de fases de recepción líquidas, lo que significó que las formas obtenidas se retiraran mojadas y que luego debían ser secadas; se trabajó en medios con bajo punto de fusión (38-42°C) lo que las hace físicamente inestables y por último, el carácter oleoso del excipiente que limita el número de bases medicamentosas que se podrían incorporar.

En nuestro trabajo los aspectos mencionados han sido modificados. Por ejemplo, hemos obtenido formas de hasta 5,6 miligramos de peso, es decir, aproximadamente diez veces más pequeñas, mientras que al igual que en el caso de las píldoras por "goteo", es ilimitado el peso máximo pues depende del tubo de escurrimiento; la fase de recepción es sólida (talco o licopodio lavado, secado y pasado por tamiz n° 50) por lo que las formas se retiran secas; el punto de fusión del excipiente es superior a 60°C lo que le confiere mayor estabilidad física y el excipiente que se aconseja, aumenta el número de bases medicamentosas que pueden incorporarse por poseer mayor capacidad disolvente.

El hecho de utilizar la fase sólida activa con alto punto de fusión, da lugar a una serie de alternativas tecnológicas que en el caso presente hemos considerado y aclarado. Dichas alternativas, que aparentemente - complicarían el método constituyen, en cambio, factores que permiten llegar a formas mas estables, tal como se demues--tra en la parte experimental.

Consideramos necesario seguidamente, explicar la designación "esferoides" que hemos acordado a - las formas obtenidas.

Si se tienen en cuenta los antecedentes técnicos a los que nos hemos referido antes, deberían - designarse "píldoras" o "gránulos". Sin embargo, existen motivos que a nuestro producto lo colocan fuera de las especificaciones correspondientes a ambas formas farmacéuticas; - además, aunque la técnica básica concuerda, tal como se ha manifestado antes, con la seguida para la obtención de "píldoras por goteo", la designación acordada al producto de estas experiencias tampoco la compartimos pues se trata de métodos diferentes.

De acuerdo con las características - de nuestras formas y teniendo en cuenta la definición de -- píldoras y gránulos que figuran en la F.N.A. (8) y (9), anotamos los siguientes aspectos diferenciales que se observan en nuestros "esferoides": a) la técnica es distinta; b) son formas con consistencia sólida en lugar de la característi--ca "pilular"; c) en todos los casos, la base medicamentosa se incorpora disuelta, lo que asegura una distribución --- ideal; d) no requiere envolturas con sustancias inertes; -- e) el peso unitario mínimo es muy inferior; f) el excipien--te posee puntos de fusión y de solidificación especiales y superiores y g) son mas estables.

Por lo que precede, consideramos conveniente hallar una designación distinta, adecuada y que -- por otra parte, fuese original, dentro del campo farmacotécu

nico.

En tal sentido, se ensayaron varias hasta que se coincidió en que la designación "esferoides" resultó, a nuestro entender, la mas conveniente teniendo en cuenta, preferentemente, dos motivos: uno, que el material fundido, al caer dividido en gotas sobre el lecho sólido y solidificarse inmediatamente, adquiere forma casi esférica por lo que el sufijo "oide" es el indicado para agregarlo a la raíz del vocablo definitorio de la forma geométrica indicada y otro, que satisface la pretendida originalidad.

En consecuencia, consideramos que la designación propuesta, "esferoides" además de satisfacer -- nuestra inquietud al respecto, no cuenta con inconvenientes conocidos que se opongan a su empleo.

1.3. VENTAJAS DEL SISTEMA

Tal como hemos mencionado al comienzo, la finalidad del trabajo era encontrar una forma farmacéutica medicamentosa sencilla, eficaz, estable y reproducible.

Señalaremos, seguidamente, en qué medida nuestro producto satisface las condiciones enunciadas.

Sencilla: Como se verá en el punto - 2.3 de la Parte Experimental, la técnica seguida es sencilla y rápida y el dispositivo que se requiere es simple, accesible a cualquier laboratorio y de fácil fabricación y además, convenientemente modificado, puede producir "esferoides" en forma continuada para satisfacer demandas importantes.

Eficaz: La eficacia de la preparación obtenida se fundamenta en varios aspectos: a) el importante número de bases medicamentosas que pueden llegar a administrarse por este procedimiento; b) la exacta dosificación que se consigue; c) la estabilidad de la base medicamentosa, tal

estamos en condiciones de asegurar, observando el estado de "esferoides" mantenidos en condiciones ambientales durante mas de diez meses, que no se han alterado lo que por otra parte, corrobora las opiniones de Colwel y Livengood (10) referentes al excipiente que en nuestro caso aconsejamos.

Reproducible: La condición de una técnica de ser reproducible, es esencialmente calificadora en cuanto a su aceptación. En nuestro caso, la técnica seguida cumple con tal condición, como queda demostrado en la Parte Experimental correspondiente.

Finalmente, la especial circunstancia que la fase activa, que es la que contiene la base medicamentosa, debe ser tratada y mantenida en condiciones - térmicas artificiales pues el excipiente se mantiene fundido; que las formas obtenidas "esferoides", resultan de dividir esa fase en gotas y que ese estado da lugar, a su vez, a la consideración y puesta a punto de una serie de variables: fusión de la fase (temperatura); escurrimiento (diámetro del tubo de goteo); caída libre y forzada (goteo libre y forzado) y tensión superficial, constituyen una serie de alternativas técnicas que hemos estudiado y adecuado hasta que las formas conseguidas cumplieran con las condiciones anteriormente enunciadas y que en definitiva, asegurarán las ventajas que desde ya le reconocemos.

Además de las ventajas que en el orden intrínseco le otorgamos a los "esferoides", las que en forma sintética quedan mencionadas y sobre las que volveremos con mas detalle al desarrollar el punto 2.1 de la Parte Experimental, consideramos oportuno agregar, también suscintamente, pues ampliaremos en el punto 2.6 de la misma Parte, otras vinculadas con la forma de utilizarlos que, en principio, nos depara consideraciones importantes.

En tal sentido, en primer lugar mencionamos las distintas maneras en que pueden ser administrados. Al respecto, anotamos: a) ingeridos tal cual dispues--

tos en oblea o cápsula de gelatina endurecida; b) en solución, la que puede ser convenientemente modificada desde el punto de vista gustativo y c) en comprimidos. Esta última alternativa, fué ensayada con éxito, obteniéndose comprimidos de calidad aceptable y cuyo estudio en particular no incluimos en el presente trabajo por considerarlo fuera de su objetivo específico, pero que reservamos para realizarlo en otra oportunidad.

Otro aspecto al que es posible aludir, por ahora nada mas que con cierta certeza, pues ensayos posteriores determinarán la seguridad del objetivo, es llegar a establecer en las formas obtenidas importantes variables terapéuticas como por ejemplo, dotarlas de acción prolongada. Para ello se tiene en cuenta en principio, dos formas posibles: disolver en el excipiente la parte retardadora o recibir en un medio retardador el producto fundido. Las experiencias realizadas en tal sentido sólo permiten, hasta el momento, alentar esperanzas. Este tema será tenido en cuenta para un trabajo futuro.

2.- PARTE EXPERIMENTAL

2. PARTE EXPERIMENTAL

2.1. ELECCION DE EXCIPIENTES SIMPLES Y COMPUESTOS

De acuerdo con las consideraciones formuladas en la parte introductoria y teniendo en cuenta que los "esferoides" deberían responder a las condiciones de simplicidad, eficacia, estabilidad y reproducibilidad establecidas al comienzo y que para ello, el excipiente cumpliría una función de fundamental importancia, la elección de éste, no constituyó tarea fácil.

En primer lugar, fué necesario fijar las condiciones que deberían requerirse del vehículo para concretar la finalidad buscada.

Estas condiciones fueron las siguientes:

1. Adecuado poder disolvente para que el número de bases medicamentosas utilizables fuese suficientemente útil.
2. Inocuidad, en cuanto se refiere a descartar la posibilidad de riesgos tóxicos e inercia química, en cuanto a evitar reacciones indeseables con la base medicamentosa.
3. Punto de fusión suficientemente alto para salvar los cambios térmicos producidos en el ambiente pero al mismo tiempo, adecuadamente bajo para compatibilizarlo con las condiciones de termoestabilidad de las bases medicamentosas utilizables, teniendo en cuenta que estas son, casi en su totalidad, de naturaleza orgánica.
4. Punto de solidificación superior a la temperatura ambiente para que el endurecimiento de las gotas cuando se ponen en contacto con el lecho sólido, sea rápido y si es posible, instantáneo.
5. Fácilmente soluble o fácilmente dispersable en me

dios acuosos.

6. Débil o nula higroscopicidad.

7. Facilitar la técnica.

Estas condiciones sobre las que puede haber la observación de no ser completas fueron, en cambio, suficientes y constituyeron el punto de partida para llegar a la elección del excipiente.

Como se dijo antes, la tarea no fué fácil. En primer término, fijamos la nómina de sustancias - que a "priori" poseerían las mejores condiciones para el fin mencionado. En tal sentido, entre la bibliografía consultada tuvimos en cuenta, particularmente, la incluida en el trabajo de Ballará, ya citado.

En la nómina figuraron: grasa hidrogenada, polietilenglicoles sólidos (Carbowax N.R.), monoestearato de glicerilo, glicerina solidificada con gelatina, ceras simples y compuestas y manteca de cacao modificada (cera blanca 5% p/p).

Cada una fué motivo de especial estudio, tratando de adecuar sus propiedades a las condiciones básicamente presentadas.

Consideramos innecesario mencionar los resultados de los ensayos correspondientes a cada sustancia, sólo corresponde informar que únicamente los polietilenglicoles sólidos, conformaron las exigencias.

Teniendo en cuenta que de los productos patentados con el nombre Carbowax (N.R.) se conocen cinco variedades: 1000-1500-1540-4000 y 6000, cifras estas que tienen aproximada relación con sus respectivos pesos moleculares, la tarea siguiente consistió en determinar cual o cuales de estos derivados, eran los mas convenientes. Para ello fueron sometidos a cuidadosa selección, fundada en la valoración de su comportamiento físico y especialmente, sus puntos de fusión y de solidificación.

En tal sentido, los resultados obtenidos, con seguridad, conceden a los derivados 1500 y 6000 - las mejores posibilidades. Los motivos por los que se eligieron ambos representantes son: a) son sólidos, presentando en cambio, el Carbowax 1500 (N.R.) menor consistencia; b) puntos de fusión más adecuados, por ser los representantes límites en la línea de los polietilenglicoles sólidos, lo que permite preparar mezclas utilizables en casos particulares y c) el bajo punto de fusión del derivado 1500 que puede ser necesario para casos de bases medicamentosas con termolabilidad pronunciada.

Tal como se informa en la Parte Experimental, es el Carbowax 6000 (N.R.) en definitiva, por sus valores más adecuados en ambas constantes físicas, el que mejor resultado tiene para la tecnología seguida.

Lo que precede, reiterando opiniones, no significa descartar la utilidad del otro derivado (1500). No sólo interviene en nuestros ensayos aportando información útil en el aspecto comparativo, sino que a favor de sus propias condiciones físicas, llega a convertirse en el indicado para determinados casos.

Similares consideraciones formulamos respecto de la mezcla formada con partes iguales de ambos derivados, sobre la que también volveremos.

El Carbowax 6000 (N.R.) químicamente responde a la fórmula general $H(O-CH_2-CH_2)_nOH$, siendo n variable entre 8 y 10. Soluble en agua, alcohol, acetona, benceno, cloroformo y glicoles. Insoluble en éter de petróleo. Se emplea como lubricante en las industrias del caucho y textil. Componente de pomadas, supositorios, se reconoce como estabilizador de emulsiones y espesante de pomadas. - Buen disolvente de sulfamidas, azufre, ácido undecilénico, etc. e incompatible con lanolina, fenol, ácido salicílico, penicilina y plásticos.

En el cuadro que sigue (sintetizando informaciones de Del Pozo (11) y Nethol (12) se ubican sus propiedades físicas comparativamente con las de los restantes derivados:

Derivado	P.Fusión °C	Solub.agua p/p	Consistencia	Higroscopicidad	L.D.50 ratas blancas
1500	35-40	70%	Blanda	Pequeña	44,2 g/kg
1540	40-45	70%	Cerea	Pequeña	
4000	50-55	55%	Dura	Nula	
6000	58-62	55%	Dura	Nula	> 50 g/kg

En nuestro trabajos empleamos "Poly-ethylenglykol 6000" de origen suizo, con punto de fusión entre 60-66°C.

A continuación informamos en qué medida el Carbowax 6000 (N.R.) cumple con las condiciones establecidas anteriormente (punto 2.3.).

1.- Buen disolvente de bases medicamentosas en forma directa o indirecta (por intermedio). Si tenemos en cuenta, en este último caso, que el agua y el alcohol son a su vez, muy utilizados para disolver bases orgánicas y siendo el Carbowax 6000 (N.R.) compatible con ambos, asegura para éste una importante condición cual es la de incorporar buen número de sustancias básicas sin que la ventaja mencionada en el inciso 3 del punto 2.1., debido al empleo de intermedios líquidos, se vea disminuída por el margen que brinda el punto de fusión del polietilenglicol y tal como se dijo, la pequeña cantidad de disolvente que se requiere.

En el caso de tratarse de bases oleosas, la condición emulgente -aunque débil- de este derivado, compatibiliza el medio creando estados farmacotécnicamente aceptables y estables, como por ejemplo, emulsiones.

2.- Inocuidad. Los trabajos de Gradnik y Kettlitz (13) informan que la dosis letal 50 del Carbowax 6000 (N.R.) en ratas y por vía oral, es superior a 50 g/kg de peso; en el hombre, 1 gramo por vía venosa durante dieciocho días, no produce disturbios evidentes y quince dosis de 10 gramos por vía oral, se soporta bien. La dosis letal 50 por vía intravenosa, es de 16 g/kg. Además, los autores Miller y Chavkin (14) sostienen que la toxicidad del Carbowax 6000 (N.R.) es prácticamente nula. En similares conceptos se expresa DenBel (15).

3.- Punto de fusión adecuado para no afectar la estabilidad de la base medicamentosa. El Carbowax 6000 (N.R.) posee un punto de fusión comprendido entre 58 y 66°C que es compatible con la mayoría de las sustancias e incluso, calentado moderadamente por encima de esa temperatura para lograr una fluidez que facilite la producción de las gotas, no arriesga la termoestabilidad de las bases medicamentosas utilizadas (2.1.3). Otro dato que reiteramos porque es digno de tenerse en cuenta, es que el punto de fusión, superior a la temperatura ambiente, facilita y asegura el acondicionamiento, traslado y mantenimiento de las formas obtenidas.

4.- Punto de solidificación superior a la temperatura ambiente. El Carbowax 6000 (N.R.) posee valores similares a los del punto de fusión lo que favorece el rápido y casi instantáneo endurecimiento de las gotas.

5.- Facilmente soluble en medios acuosos (jugos gástrico y entérico).

6.- Comprobada inercia química fundada especialmente, en su condición no iónica. La estabilidad química de los polietilenglicoles fué comprobada entre otros trabajos, por el de Colwel y Livengood ya citado, quienes además, expresan que son biológica y fisiológicamente inertes, que la descomposición por microorganismos es rara y que en tal caso, requieren condiciones especiales. Solo re-

acciona con limitado número de sustancias, tal como se informó antes. Gans y Chavkin (16) y Patel y Guth (17) admiten la estabilidad del Carbowax 6000 (N.R.) al proponerlo para cubrir comprimidos.

7.- La higroscopicidad es prácticamente nula.

8.- Libera fácilmente la base medicamentosa en medios acuosos por su solubilidad.

9.- Se adapta fácilmente a los fines propuestos mediante un método simple y rápido.

10.- Las características del Carbowax 6000 (N.R.) ya enunciadas, permiten encarar la posibilidad de interesantes alternativas tecnológicas.

Excipientes compuestos.-

De acuerdo con las ventajas que tienen los polietilenglicoles sólidos para nuestro trabajo, hemos ensayado algunas mezclas de los distintos derivados, teniendo en cuenta las ventajas que ya se les había otorgado a los derivados 1500 y 6000.

De todas las proporciones que se probaron, la constituida por partes iguales de cada uno, fué la mas conveniente.

Es natural que los valores correspondientes a los puntos de fusión y de solidificación varían, lo que no significa alterar la mayor conveniencia que presenta el Carbowax 6000 (N.R.) sino que se tiene en cuenta la posibilidad que la mezcla mencionada u otras, resulten las indicadas para otros casos. Al respecto, en la Parte Experimental, daremos mayor información.

2.2 INCORPORACION DE LA BASE MEDICAMENTOSA

La elección y posterior incorporación de las bases medicamentosas constituyó una tarea que requirió el cumplimiento de un aspecto previo, cual fué el que respondieran a ciertas condiciones las que a su vez, fueron fijadas de acuerdo con las características de la técnica y del producto.

Esas condiciones son las siguientes:

1. Actividad farmacológica comprobada.
2. Ser utilizada con frecuencia para conferirle utilidad a los resultados del trabajo.
3. Representar a importantes grupos farmacológicos.
4. Ser sustancia de naturaleza orgánica.
5. Administrarse por vía oral.
6. No ser incompatible con el excipiente.
7. Requerir dosis bajas, preferentemente inferior a 0,050 gramo.
8. Ser soluble directa o indirectamente (agua o alcohol) en el excipiente.
9. Ser estable a temperatura de 66°C.
10. Poseer métodos de valoración.

De acuerdo con lo que precede, hemos trabajado con codeina, diazepam (Valium N.R.), sulfato de atropina y clorhidrato de efedrina, sustancias estas que por la calidad, representatividad, actividad farmacológica y número, se consideraron adecuadas.

2.3. TECNICA BASICA ENSAYADA

Anteriormente hemos hecho referencia a la técnica seguida; en esta oportunidad, corresponde que vol vamos a mencionarla pero en forma detallada.

Las fases o medios sólidos con los que se trabajó fueron dos: el excipiente-Fase A- constituido por Carbowax 6000 (N.R.) o Carbowax 1500 (N.R.) o mezcla de ambos en partes iguales y el lecho sólido -Fase B- representado por licopodio lavado, secado y pasado por tamiz n° 50, es decir, que se parte de dos fases originalmente sólidas.

Para lavar el licopodio procedimos de la siguiente manera: se pesan 300 gramos que se vierten en un vaso, agregándole 1.000 ml. de agua destilada, se agita durante 15 ó 20 minutos durante 12 horas y se deja en reposo otras doce, al cabo de las cuales se separa el agua. Se repite el tratamiento dos veces mas.

Finalmente, se separa el agua y se vuelca el polvo sobre un papel de filtro liso, se deja escurrir el agua y se lleva a estufa para secarlo. Se desprende del papel y se pasa por tamiz n° 50. El licopodio se dispone en una caja de 10 cm por 30 cm con borde de 1,5 ó 2 cm de alto, que es donde se reciben las gotas.

Para preparar los "esferoides" se coloca en un recipiente adecuado la cantidad indicada del excipiente y se mantiene en B.M. con temperatura entre 60 y 66°C; una vez fundido, se disuelve la base medicamentosa en forma directa o por intermedio. Mientras tanto, el aparato con su recipiente de carga y el tubo de escurrimiento se ha conectado con tiempo suficiente para que alcance las condiciones térmicas (66°C).

Una vez cumplidas las tareas precedentes, se pasa la solución al recipiente de carga, se espera un lapso adecuado para uniformar la temperatura y comienza -

el goteo casi inmediatamente. Las primeras gotas (diez o doce) se desechan, reservándose las pues es material útil y se reciben las posteriores sobre el licopodio, cuya caja se mueve para que no caigan en el mismo lugar.

El punto de solidificación del excipiente, elegido expresamente, determina que la gota al ponerse en contacto con el lecho sólido -Fase B- solidifique casi en forma instantánea, constituyendo las formas que hemos designado "esferoides" conteniendo, cada uno, una determinada cantidad de base medicamentosa.

La técnica enunciada se considera básica; en los puntos que siguen se estudiará la incidencia de las distintas variables: punto de fusión, diámetro del tubo de escurrimiento, caída libre y forzada y tensión superficial.

2.3.1. Dispositivo empleado.

Antes de entrar en la consideración de las diversas técnicas ensayadas, estimamos oportuno describir el aparato que hemos utilizado y que nos ha permitido obtener "esferoides" con relativa facilidad, uniformes y en número variable y suficiente.

El dispositivo que usamos, constituye una sencilla modificación del "Pilluterm" propuesto por Termansen y registrado según patente Danesa n°72.260-1948 (18).

Trátase de una caja, con material aislante interior, cuyas dimensiones son: 25 cm. de largo, -- 19 cm. de ancho y 15 cm. de alto; posee dos orificios, uno superior y otro inferior. Este tiene un diámetro de 0,5 cm. y coincide posicionalmente con el centro del anterior. Por el orificio superior se introduce el recipiente de carga, es decir, el destinado a contener la solución medicamentosa, - que es de vidrio y tiene diámetro adecuado para cerrarlo -

(50 mm.) y evitar así la pérdida de temperatura. Este recipiente termina en un tubo de salida afilado cuyo diámetro coincide con el orificio inferior (fig. 1).

La temperatura se consigue por medio de una resistencia eléctrica, posee termorregulador y se registra con un termómetro cuyo bulbo se encuentra en el ambiente interior. El aparato está sostenido por un soporte que permite graduar la altura, lo que tiene importancia pues regula la caída de las gotas desde el tubo de escurrimiento hasta el lecho sólido. La altura se mantiene en 20 cm. que es la más conveniente, pues si se disminuye los "esferoides" no se forman correctamente y si es mayor, golpean con cierta violencia en el polvo, aplanándose y pueden iniciar la solidificación en el trayecto, adquiriendo formas diferentes.

El aparato, tal como queda descrito, fué utilizado en el trabajo de Ballará, que ya hemos citado. Por nuestra parte, se hicieron adecuadas modificaciones en el recipiente de carga y en el tubo de escurrimiento, de las que informaremos mas adelante.

2.3.2. Puesta punto del sistema.

La primer tarea fué colocar el aparato en régimen de trabajo. Para ello, ajustamos el termorregulador, encendemos el sistema calefactor y esperamos el tiempo suficiente para que la temperatura se estabilice en 66°C.

A continuación probamos el tubo vertical del dispositivo que como se ha dicho, fué preparado para una técnica diferente (Píldoras por goteo). Por separado fundimos el polietilenglicol 6000 en B.M. con el fin de acortar el lapso de fusión en el aparato, lo colocamos en el tubo y observamos la forma en que fluyen las gotas, las que recibimos en licopodio lavado y tamizado.

Los primeros ensayos no fueron satisfactorios; especialmente el tamaño de las gotas por ser superior a nuestras previsiones y luego el número de gotas en un determinado lapso, no cumplían con nuestras exigencias al respecto, por lo que comenzamos a realizar necesarias modificaciones en el sistema.

En primer lugar, tomamos nota que el tubo original tiene un diámetro superior de 50 mm., de manera que consideramos necesario disminuir esa superficie expuesta y consecuentemente, reducir la presión. Para conseguirlo, colocamos un tapón perforado, por el que se pasó un tubo de vidrio de 5 mm. de diámetro y 4 cm. de longitud, al que se adaptó un tubo de goma de 3 cm. y a éste, una pinza de Mohr para regular la entrada de aire.

En tales condiciones, se cargó nuevamente el tubo con Carbowax 6000 (N.R.), que fué el excipiente que se empleó en primer término, se mantuvo la temperatura y se dejaron fluir las gotas sobre el lecho sólido.

Es evidente el cambio operado. A partir de las primeras doce o quince gotas, el goteo se regula y aprovechamos en consecuencia, para hacer la primera determinación del peso de los "esferoides". Se recogen las gotas sobre papel tarado y se pesan en grupos de diez, veinte, cincuenta y cien gotas. El peso promedio final asigna a cada gota o "esferoide" 0,066 gramo \pm 0,001 gramo, repetido en tres ensayos.

De acuerdo con el resultado conseguido, que representa la seguridad de la técnica pues se consiguen "esferoides" de peso uniforme y goteo regular, establecemos nuestra primera observación: consideramos elevado el peso por lo que ensayaremos modificaciones para llegar a unidades menores.

Antes de entrar en el detalle de las modificaciones, anotamos como válido el resultado anterior

para casos en el que el tamaño de los "esferoides" conseguidos, resulte útil.

2.4. DIVERSIFICACIONES APLICABLES.

2.4.1. Punto de fusión del excipiente.

La posibilidad que el punto de fusión del excipiente tuviera vinculación con el peso o tamaño de los "esferoides", fué necesario aclararlo y para ello se repitió la experiencia anterior trabajando con distintas mezclas de Carbowax 6000 y 1500 (N.R.)

Se prepararon tres mezclas conteniendo, respectivamente, 75, 50 y 25% de Carbowax 6000 (N.R.) y el resto de la variedad 1500. En la medida que la proporción de este último aumenta, el punto de fusión disminuye: 61°C, 58°C y 56°C por lo que el goteo comienza en menos tiempo y se hace más rápido.

El peso de las unidades conseguidas no se considera satisfactorio, pues el cambio manifestado no es importante. Nuevos intentos, incluso modificando la temperatura dentro de límites compatibles, ratificaron los valores anteriores pues la diferencia observada no se tiene en cuenta por ser pequeña.

Optamos, en consecuencia, por estudiar la incidencia de otras variables, dirigiendo nuestros ensayos hacia el diámetro del tubo de escurrimiento. Este aspecto, de indudable importancia, fué ensayado siguiendo dos criterios: uno, por caída libre, es decir, dejando fluir libremente el material fundido y otro, por caída forzada, es decir obligando al material a fluir.

2.4.2. Diámetro del tubo de escurrimiento.

2.4.2.1. Escurrimiento por caída libre.

De acuerdo con lo realizado hasta el momento, consideramos que el tamaño de los "esferoides" debería estar determinado por el diámetro o calibre del tubo de escurrimiento.

En primer término, trabajose con tubos de vidrio estirados por acción de la llama, obteniendo distintos calibres que sucesivamente fuimos ensayando, adaptándolos al extremo inferior del tubo original, manteniéndolos en similares condiciones térmicas y con el mismo excipiente.

En tales condiciones, obtuvimos valores muy diferentes. El peso de los "esferoides" fué disminuyendo hasta llegar a peso promedio de 0,010 gramo \pm 0,0005 gramo, lo que resultó realmente alentador. En este caso, el tubo de vidrio estirado, tenía un diámetro exterior de 1,09 mm., tomado con un calibrador.

Al indicar como mínimo el peso promedio de cada "esferoide" de 0,010 \pm 0,0005 gramo en las condiciones térmicas señaladas, tuvimos en cuenta que al disminuir el diámetro del tubo estirado y llevarlo a 0,99 mm., siempre controlado con el mismo calibrador, las gotas dejaron de fluir libremente, pues aunque se formaban, no alcanzaban a desprenderse.

Es decir, el tamaño del "esferoide" conseguido por caída libre (presión normal) había llegado al límite ante la imposibilidad de trabajar con diámetro de escurrimiento menor.

A esta altura, teniendo en cuenta - que se había trabajado con temperatura de 66°C, nos pareció interesante comprobar si aumentándola se lograba variar los valores conseguidos.

Para tal fin, se preparó un tubo de vidrio estirado hasta llevarlo al mismo diámetro que en el caso anterior impidió que las gotas se formaran (0,99 mm.), lo adaptamos al aparato y se fué elevando la temperatura, paulatinamente. Recién se consiguió restablecer el goteo - cuando se alcanzó 86°C con la que conseguimos "esferoides" de $0,0099 \pm 0,0005$ gramo, lo que no representó ventaja apreciable respecto de los anteriores.

La temperatura alcanzada, sin dejar de reconocer que puede resultar útil para otros casos, no se consideró conveniente en el nuestro, pues tal como se ha dicho antes, tenemos en cuenta que hemos de utilizar bases medicamentosas orgánicas y con acentuada termolabilidad.

Por lo tanto fué desechado y quedó fijado que el peso mínimo de "esferoides" que puede conseguirse con Carbowax 6000 (N.R.) fundido y fluyendo libremente (caída libre) a través de un tubo de vidrio estirado con diámetro exterior de 1,09 mm., es de $0,010 \pm 0,0005$ gramo, en las condiciones fijadas. Si bien constituyó un hecho alentador, esperamos modificarlo apelando a menor calibre de escurrimiento y forzando la salida del material (caída forzada).

Además debe tenerse en cuenta que el uso de tubos de vidrio estirado, da lugar a dos inconvenientes que aunque diferentes en sus respectivas características, son igualmente importantes.

Por una parte, es difícil conseguir calibres iguales al estirar tubos de vidrio pues aunque el diámetro exterior sea el mismo, la calidad del material y el espesor de la pared, determinan cambios significativos. Por otra parte, la extrema fragilidad del tubo estirado, da lugar a continuas roturas.

Ambos inconvenientes fueron subsanados con una sola modificación: se apeló a agujas hipodérmicas.

cas de diferente diámetro 0,5- 0,8 y 1,2 mm., como elementos para escurrimiento, unidas a las correspondientes jeringas. Este material, jeringa y aguja, se dispuso en el aparato convenientemente adaptados, en reemplazo del tubo de vidrio original y como se utilizaron agujas cortas (20 mm.) - se consiguió que cupiera totalmente. Esto constituyó un hecho importante: la temperatura sería uniforme para el sistema vertedor (jeringa y aguja) pues estaría íntegramente en el interior del aparato.

2.4.2.2. Escurrecimiento por caída forzada.

Dispuesto el sistema en la forma como queda explicado y de acuerdo con el objetivo fijado cual es el de llegar a "esferoides" de menor peso y teniendo en cuenta que debe intentarse por vía del menor calibre de escurrimiento, iniciamos los ensayos forzando la salida del material, en sucesivos y repetidos intentos, a través de los calibres correspondientes a los diámetros exteriores 0,5-0,8 y 1,2 mm.

2.4.2.2.1. Caída forzada con presión manual sobre la jeringa.

Comprobada la eficacia del nuevo sistema en repetidos ensayos tentarios que sirvieron simultáneamente, para poner al sistema en régimen de trabajo, se ensayó, en primer término, la presión ejercida manualmente sobre el émbolo de la jeringa. Los resultados conseguidos corroboraron las previsiones establecidas: la imposibilidad de mantener una presión uniforme determinó que el goteo fuese irregular y los "esferoides" conseguidos, de peso desigual.

2.4.2.2.2. Caída forzada por presión de peso sobre la jeringa.

La posibilidad de solucionar el inconveniente anterior quedó sometida, en consecuencia, a -- contar con un sistema que asegurara presión uniforme y permanente durante el proceso. Excluido el uso de aire con presión impulsado a través de válvulas reguladas, por la dificultad de conectarlo con el sistema, optamos por el empleo de pesas hasta conseguir el peso que obligara al goteo en las condiciones exigidas: frecuencia y tamaño uniformes.

Para efectuar la experiencia, fué necesario modificar el sistema para sostener las pesas que se irían colocando. El artificio utilizado satisfizo el objetivo. Se tomo un trozo de madera terciada de 12 x 15 cm. que se soldó al émbolo en la forma que ilustra la figura 2.

Así dispuesto el aparato, se iniciaron los ensayos, correspondiendo, en primer término determinar cual era el peso mínimo que con temperatura de 66°C, daba lugar al goteo en la forma requerida. Se trabajó con Carbowax 6000 (N.R.), Carbowax 1500 (N.R.) y con mezcla de partes iguales de ambos, utilizando para el escurrimiento agujas hipodérmicas de 0,5-0,8 y 1,2 mm.

La técnica seguida fué la indicada antes. Se conectó el aparato para alcanzar la temperatura deseada (66°C) y se comenzó trabajando con Carbowax 6000 (N.R.) que previamente fundido en B.M. se vertió en la jeringa y se probó el goteo con los tres tipos de agujas como elemento escurridor. En la misma forma se probaron después los restantes excipientes.

El primer ensayo se realizó con Carbowax 6000 (N.R.) y aguja de 0,5 mm.

Se comenzó colocando sobre el soporte pesas por un total de 500 gramos, una vez logradas las -

condiciones térmicas deseadas. Paulatinamente se fué aumentando el peso, acordando después de cada agregado, un lapso suficiente para esperar goteo regular.

De tal manera se llegó hasta 1400 gramos que fué el peso que dió lugar a un goteo que a los pocos instantes, se hizo regular. Repetido el ensayo, el resultado se reprodujo. De acuerdo con la superficie del soporte, el peso ejercido es de 7,7 gramo por cm^2 .

Como quedó dicho, el orden en que se efectuaron los ensayos, fué el siguiente: se cargó la jeringa, sucesivamente, con Carbowax 6000 y 1500 (N.R.) y con mezcla de partes iguales de cada uno, previamente fundidos. Se dispuso sobre el soporte el peso fijado (1400 gramos) y se conectó al dispositivo, esperando el lapso necesario hasta que las gotas comenzaron a fluir, recibíendoselas en la forma habitual.

Como elemento de escurrimiento se emplearon sucesivamente los tres calibres de agujas: 0,5-0,8 y 1,2 mm.

Los resultados conseguidos fueron - los siguientes:

ENSAYO 1

Temperatura: 66°C

Peso empleado: 1400 gramos

Diámetro de escurrimiento: variable

Calibre (mm)	Peso del "esferoide" en miligramos		
	Carbowax 1500(N.R.)	Carbowax 6000(N.R.)	Mezcla
0,5	6,5	5,6	7,0
0,8	9,0	11,5	10,5
1,2	16,0	17,0	17,0

Los resultados demuestran que con temperatura y peso uniformes, el tamaño de los "esferoides" depende del calibre del tubo de escurrimiento.

Las cifras establecidas son valores promedio resultantes de pesar veinte, cincuenta y cien unidades, en cada caso.

Los resultados los consideramos óptimos, teniendo en cuenta que hemos obtenido "esferoides" de hasta 5,6 miligramos de peso. De acuerdo con el criterio fijado, intentamos disminuirlo, siguiendo la misma técnica. Para ello modificamos en un caso la temperatura y en otro, apelamos a mayor peso, que constituyen las variables posibles. En los ensayos que siguen, 2 y 3, informamos sobre los resultados.

ENSAYO 2

Peso empleado: 1400 gramos

Calibre de escurrimiento: 0,5 mm.

Temperatura: variable

Temperatura (°C)	Peso del "esferoide" en miligramos		
	Carbowax 1500(N.R.)	Carbowax 6000(N.R.)	Mezcla
66	6,5	5,6	7,0
86	6,8	6,5	7,2

Los resultados demuestran que con calibre y peso uniformes, con mayor temperatura el peso del "esferoide" aumenta por ser mayor la cantidad de material que fluye.

ENSAYO 3

Temperatura: 66°C

Calibre de escurrimiento: 0,5 mm.

Peso empleado: variable

Peso (g.)	Peso del esferoide en miligramos		
	Carbowax 1500 (N.R.)	Carbowax 6000 (N.R.)	Mezcla
1400	6,5	5,6	7,0
2100	6,8	6,0	7,4
2800	7,0	6,3	7,8

Los resultados demuestran que con temperatura y calibre uniformes, el aumento de peso origina "esferoides" de mayor tamaño por ser mayor la cantidad de material que está obligado a fluir.

De acuerdo con los datos que preceden y teniendo en cuenta nuestro objetivo cual era el de llegar a obtener "esferoides" más pequeños con condiciones tecnológicas accesibles, proponemos las siguientes condiciones de trabajo, para obtener "esferoides" con peso promedio de 5,6 miligramos, que es el menor conseguido:

Temperatura: 66° C

Calibre de escurrimiento: 0,5 mm.

Caída forzada: 1400 gramos

Los valores mencionados, es oportuno repetirlo, no excluyen los restantes obtenidos según las distintas variables ensayadas, porque según las características de otros casos, pueden ser igualmente útiles.

2.4.3. Tensión superficial

Uno de los aspectos no considerados en los antecedentes experimentales citados, fue la forma en que la tensión superficial podría incidir en la característica de los "esferoides".

En nuestro trabajo, no se asignó al aspecto mencionado mayor importancia al principio, pues cuanto los polietilenglicoles poseen la condición de disminuir la tensión superficial en medios acuosos. Sin embargo, se tuvo en cuenta la posibilidad que alguna base medicamentosa aportara valores importantes en tal sentido, con lo que podrían llegar a modificarse las condiciones del excipiente que justamente, fueron las que determinaron su elección en nuestro trabajo.

Los ensayos se efectuaron con Carbowax 6000 (N.R.) 1500 (N.R.) y mezcla de partes iguales de cada uno.

Empleamos laurilsulfato de sodio U.S.P. con el que se preparó una solución al 15% P/V en agua destilada; de ésta, se incorporó 1 mililitro a 9 gramos de cada excipiente.

Los ensayos consistieron en determinar, comparándolos con excipiente solo, el peso de los "esferoides" y la solubilidad.

Para el primer ensayo, se obtuvieron lotes de 10-20-50 y 100 "esferoides" que se pesaron separadamente para obtener peso unitario promedio. En cuanto a la solubilidad, se utilizó agua destilada a 37°C.

El ensayo del peso establece una diferencia que oscila entre 8 y 10% respecto de los valores anteriores y en cuanto a la solubilidad, aumenta visiblemente.

De acuerdo con los resultados conse-

guidos y considerando que la modificación de peso no resulta importante por el bajo porcentaje comprobado, a pesar de haberse empleado una sustancia con alta tensioactividad y que la mayor solubilidad no aporta ventaja apreciable porque la que posee cada excipiente ya es suficiente para asegurar la liberación de la base medicamentosa, los ensayos se dieron por finalizados.

En consecuencia, el aumento de la tensión superficial, no trae modificaciones fundamentales en el comportamiento de los "esferoides".

2.4.4. Número de "esferoides" obtenidos por minuto en cada ensayo.

Hemos considerado útil aportar al trabajo una información no provista originalmente en el plan. Trátase de los ensayos realizados con el fin de establecer el rendimiento de cada experiencia, referido al número de "esferoides" que se obtienen por minuto.

La ventaja de disponer de los datos inherentes al rendimiento, fué advertida al notar la frecuencia del goteo producido de acuerdo con las condiciones acordadas precedentemente para producir "esferoides" de 5,6 mg.. En este caso, si bien se había logrado el objetivo que era llegar a "esferoides" mas pequeños, el número de unidades que se obtienen por minuto alcanza a tres lo que constituye un rendimiento bajo y oneroso en tiempo.

Procedimos, entonces, a realizar los ensayos correspondientes para los que se tuvieron en cuenta tres diámetros de escurrimiento: 0,5-0,8 y 1,2 mm. con las siguientes condiciones de trabajo: se emplearon tres excipientes: Carbowax 1500 y 6000 (N.R.) y mezcla de partes iguales de cada uno; se trabajó con dos temperaturas: 66°C y 86°C y el goteo forzado se consiguió utilizando distintos

pesos: 1400-2100 y 2800 gramos.

En el cuadro que sigue figuran los valores obtenidos en cada caso y en la figura 3 "esferoides" obtenidos en las siguientes condiciones:

Temperatura: 66°C

Diámetro de escurrimiento: 0,8 mm.

Caída forzada: 2100 gramos.

(ver página 36).

2.5. ENSAYOS, VALORACION Y RESULTADOS.

2.5.1. Preparación de "esferoides" con bases medicamentosas.

Tal como se informó en el punto 2.2: "Elección de las bases medicamentosas", las elegidas fueron: codeína, diazepam (valium N.R.), sulfato de atropina y clorhidrato de efedrina, que satisfacen las condiciones fijadas.

2.5.1.1. "Esferoides" con codeína.

La codeína o metilmorfina, posee definida actividad antitusígena (19) usándose casi exclusivamente en adultos; no posee efecto narcótico, carece de efectos secundarios y difícilmente crea hábito. La dosis habitual por vez, es de 0,010 gramo hasta 0,030 gramo, pudiendo repetirse hasta 0,200 gramo en las 24 horas (20). Es frecuentemente utilizada en los hospitales para adultos por vía oral, ya sea en gotas o píldoras.

Es justamente la técnica de esta última forma, por ser la mas utilizada en esos ambientes, la que nos estimuló para obtener una manera que mejorara las condiciones de elaboración.

Los "esferoides" con codeína se prepararon de la siguiente manera.

En un vaso pequeño tarado, colocado en B.M., se funden 8 gramos de Carbowax 6000 (N.R.) al que se incorpora una solución que contiene 0,500 gramo de codeína disuelta en 1 mililitro de alcohol. Se deja solidificar. Se pesa nuevamente, siendo el peso total del producto 8,910 gramos.

En primer lugar se determina el punto de fusión según método de la F.N.A. (21) obteniéndose valores entre 53 y 56°C.

A los efectos de obtener los "esferoides" y considerando que si trabajamos con las condiciones básicas establecidas obtendríamos un rendimiento de -- tres "esferoides" por minuto, lo que se considera bajo, hemos optado por otra de las condiciones ensayadas que figuran en el cuadro n°1, teniendo en cuenta que todas son aprovechables según las exigencias del caso.

Por lo tanto, trabajamos con las siguientes condiciones: temperatura: 66°C; diámetro de escurrimiento: 0,8 mm. y caída forzada 2100 gramos. De esta forma se obtienen doce "esferoides" por minuto, lo que constituye una producción promedio aceptable.

Iniciamos la operación poniendo en marcha el aparato con tiempo suficiente para que alcance - las condiciones térmicas establecidas. Se funde nuevamente el producto que contiene la codeína en B.M., se carga la - jeringa, se adapta el tubo de escurrimiento (aguja hipodéermica de 0,8 mm. de diámetro) y se dispone en el aparato. Se deja aproximadamente una hora para que se uniforme la - temperatura.

Transcurrido el lapso, se coloca el peso en la forma indicada (2100 gramos), inmediatamente - fluyen las gotas, desechándose las 8 ó 10 primeras para a- asegurar uniformidad en el tamaño. El material desechado se reserva para una próxima operación.

En primer lugar, se reciben cincuenta gotas en un papel impermeable tarado; se pesa, dando un peso total de 550 mg., por lo que cada "esferoide" pesa - 11 mg.

Seguidamente procedemos a valorar la codeína. Para ello se reciben otras cincuenta gotas en un vaso pequeño de precipitación y tal como se mencionó antes, se sigue el método de la F.N.A. (22), disolviendo el producto en 10 ml. de agua destilada recientemente hervida y en--

friada. Se incorporan tres gotas de solución de rojo de metilo (R.) y se hace caer la solución 0,1 N. de HCl desde una microbureta.

Se gasta 1 ml. de la solución ácida, que multiplicado por el factor 0,029935, significa que existe 0,029935 gramo de codeína por lo que cada esferoide de 0,011 g. contiene 0,00059 g. de base medicamentosa.

El dato obtenido es practicamente igual al teórico, pues este alcanzaría a 0,00060 g. de codeína, teniendo en cuenta que si en 8,910 gramos de producto existe 0,500 g. de codeína, las cincuenta gotas que pesan 0,550 g. contienen 0,030 g., de modo que cada "esferoide" tiene 0,00060 g. de base medicamentosa.

En consecuencia, si se desea administrar 0,010 g. de codeína (dosis habitual para adulto) se necesitan 17 "esferoides".

A los efectos de asegurarse que la cantidad de solución 0,1 N. de HCl gastada corresponda exclusivamente a la codeína presente, se realizó un ensayo en blanco con la misma cantidad de la mezcla sin la base. Practicamente no consume solución ácida pues vira con la primera gota.

2.5.1.2. "Esferoides" con sulfato de atropina.

Se disolvieron 0,5 gramo de sulfato de atropina en dos mililitros de agua destilada y se incorporaron a 8 gramos de Carbowax 6000 (N.R.). Los datos obtenidos fueron:

peso del vaso de precipitación + 8 gramos de Carbowax 6000 (N.R.) + 2 ml. de solución que contiene 0,5 g. de sulfato de atropina.....	39,520 gramos
peso del vaso de precipitación solo.....	<u>29,250</u> gramos
peso total del preparado.....	10,070 gramos

Se colocó la mezcla en el aparato, se puso en régimen de trabajo y se recogieron doscientas - gotas que pesaron: 2,34 gramos.

A las doscientas gotas colocadas en un vaso de precipitación se le agregaron 25 ml. de agua destilada y luego se continuó la valoración como indica el método de la F.N.A. (23). Los datos obtenidos fueron: mililitros de solución 0,1 N. de ácido clorhídrico utilizados: 3 ml.

dato práctico: 3 ml. de sol. 0,1 N. de HCl por el factor - 0,03384: 0,1015 gramo de sulfato de atropina.

dato teórico: Si tenemos en cuenta que hemos colocado 2,34 gramos de preparado tenemos:

En 10,070 g. de preparado.....0,5 g. de sulfato de atropina

En 2,34 g. de preparado....x: $\frac{2,34 \times 0,5}{10,070}$: 0,1161 gramo de sulfato de atropina.

2.5.1.3. "Esferoides" con clorhidrato de efedrina.

Se disolvieron 0,250 gramo de clorhidrato de efedrina en un mililitro de agua destilada y se incorporaron a 4 gramos de Carbowax 6000 (N.R.). Los datos obtenidos fueron los siguientes:

peso del vaso de precipitación + 4 g. de Carbowax 6000 (N.R.) + 1 ml. de solución de clorhidrato de efedrina que contiene 0,250 gramo de clorhidrato de efedrina.....26,220 gramos
peso del vaso de precipitación solo.....21,260 gramos
peso del preparado..... 4,960 gramos

Se colocó la mezcla en el aparato, se puso en régimen de trabajo y se recogieron doscientas gotas que pesaron: 2 gramos.

A las doscientas gotas colocadas en un vaso de precipitación se le agregaron 10 mililitros de

agua destilada y 5 mililitros de amoníaco diluído (R) y luego se continuó con el método de valoración que indica la F.N.A. (24).

Los datos obtenidos fueron:

mililitros de solución 0,1 N. de HCl utilizados: 4,2 mililitros

dato práctico: 4,2 ml. de sol. 0,1 N. de HCl por el factor 0,01652: 0,069 gramo de efedrina base.

Si tenemos en cuenta que:

80 gramos de efedrina base

equivalen a.....98 g. de clorhidrato de efedrina

0,069 gramos de efedrina

base equivalen a.....x: $\frac{0,069 \times 98}{80}$: 0,084 gramo de clorhidrato de efedrina.

dato teórico: Si tenemos en cuenta que hemos colocado 2 gramos de preparado tenemos:

En 4,960 gramos de

preparado hay.....0,250 gramo de clorhidrato de efedrina

en 2 gramos de

preparado.....x: $\frac{2 \times 0,250}{4,960}$: 0,1008 gramos de clorhidrato de efedrina.

2.5.1.3. "Esferoides" con diazepam.

Se disolvieron 0,5 gramo de diazepam en 8 gramos de Carbowax 6000 (N.R.) y se obtuvieron los siguientes datos:

peso del vaso de precipitación + 8 gramos de Carbowax 6000

(N.R.) + 0,5 gramo de diazepam.....36,285 gramos

peso del vaso de precipitación solo.....27,805 gramos

peso del preparado..... 8,480 gramos

Se colocó la mezcla en el aparato, se puso en régimen de funcionamiento y se recogieron ciento veintiseis gotas que pesaron: 1,512 gramo (1 "esferoide" pesa 0,012 gramo).

A las ciento veintiseis gotas colocadas en un Erlenmeyer se le agregaron 50 mililitros de anhidrido acético mas cinco gotas de Azul Nilo (solución de Azul Nilo al 1% en ácido acético glacial) y se tituló con solución 0,1 N. de ácido perclórico en ácido acético glacial tal como indica el National Formulary (25). Previamente se efectuó un ensayo en blanco para observar cuanto reactivo gastaba el Carbowax 6000 (N.R.) mas el anhidrido acético. Los datos obtenidos fueron:

mililitros de reactivo gastados en el ensayo en blanco: 0,6 ml.
mililitros de reactivo gastados en la valoración: 3,5 ml.
mililitros de reactivo gastados en la valoración del diazepam: 2,9 ml.

dato práctico: mililitros de ácido perclórico (2,9 ml.) por el factor 28,48 : 0,08259 gramo de diazepam;

dato teórico: Si sabemos que:

En 8,480 gramos de preparado hay.....0,5 gramo de diazepam
en 1,512 gramos de preparado hay....x: $\frac{1,512 \times 0,5}{8,480}$: 0,08915
gramos de diazepam.

2.6. VARIABLES TECNOLOGICAS PREVISIBLES

Se consideró la viabilidad de modificar tecnológicamente la producción de "esferoides".

Una posibilidad fué la de modificar el tamaño de la jeringa hipodérmica (normalmente con capacidad de 5-10-20 ml.) con el fin de obtener una producción mayor pero se consideró inconveniente esa tarea ya que con la técnica y el aparato utilizado llegamos a resultados satisfactorios.

Diámetro de oscurecimiento (milímetros)		NÚMERO DE ESFEROIDES POR MINUTO														
		CARBOMAX 1500 (N.R.)				CARBOMAX 6000 (N.R.)				CARBOMAX 1500 y 6000 (N.R.) (mezcla) (partes iguales)						
		Temp. 66 °C			Temp. 86 °C			Temp. 66 °C			Temp. 86 °C					
0,5	1460 g.	100 g.	2800 g.	1400 g.	2100 g.	2800 g.	1400 g.	2100 g.	2800 g.	1400 g.	2100 g.	2800 g.	1400 g.	2100 g.	2800 g.	
	40	50	60	90	3	4	6	4	5	7	6	9	12	8	10	20
0,8	110	130	250	mas de 250	7	12	15	13	17	23	16	30	46	20	30	66
	mas de 500	Incon- table	Incon- table	Incon- table	44	65	85	72	120	140	110	200	mas de 500	mas de 500	Incon- table	Incon- table
1,2	mas de 500	Incon- table	Incon- table	Incon- table	44	65	85	72	120	140	110	200	mas de 500	mas de 500	Incon- table	Incon- table

Figura 1

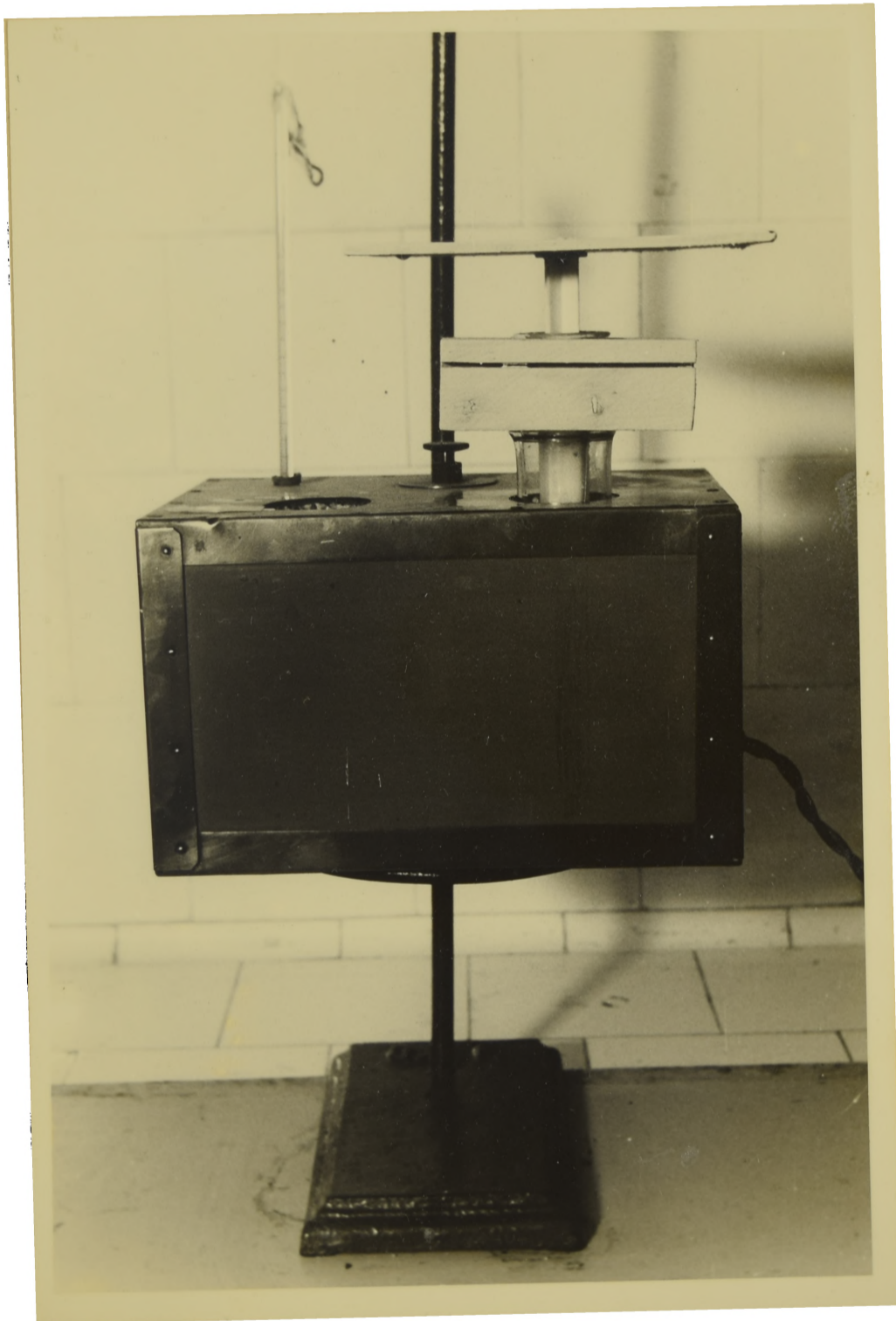
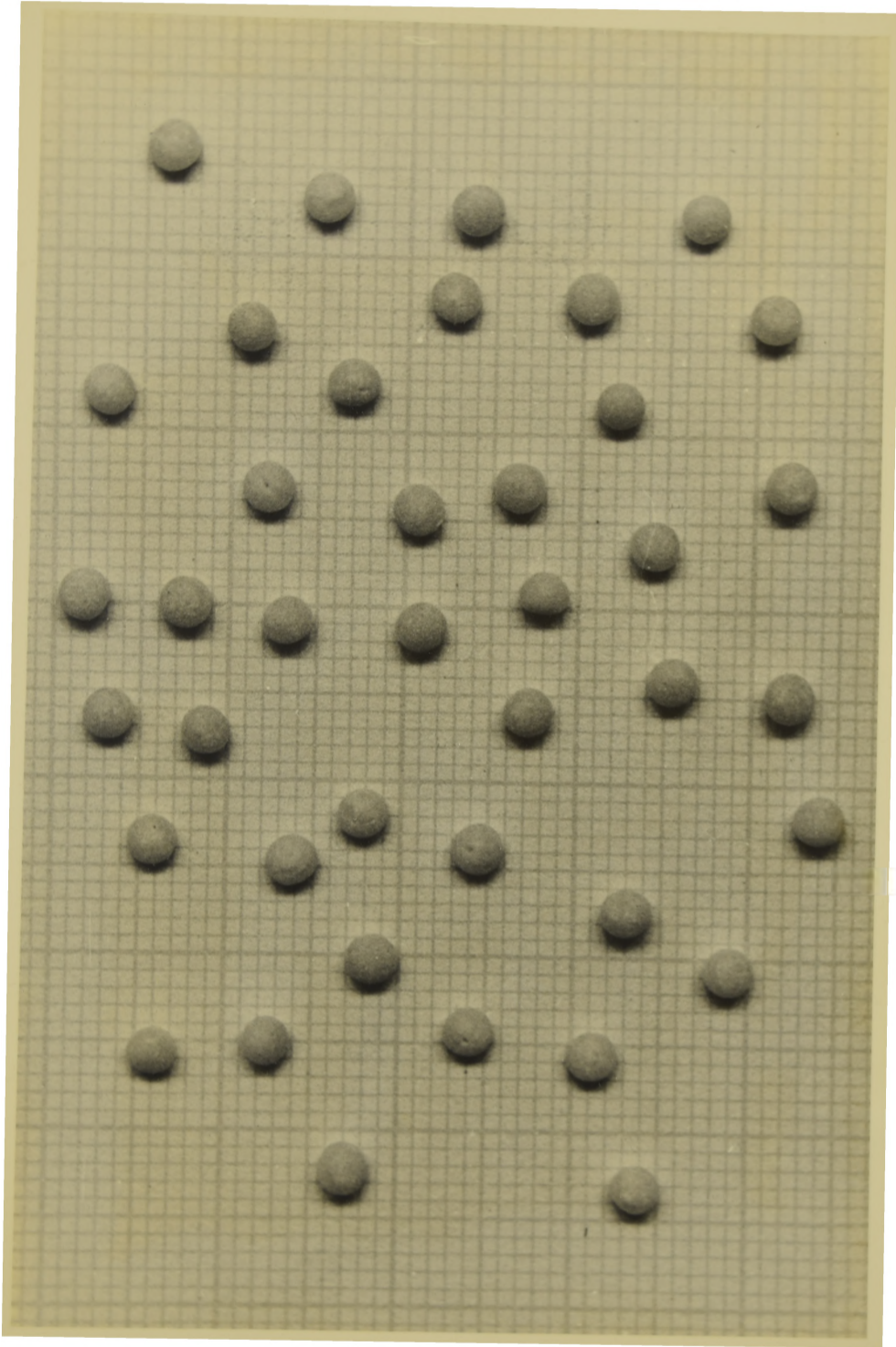


Figura 1



Figura 3



3. - CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

En principio corresponde manifestar que el objeto del trabajo ha sido logrado con seguridad: se ha conseguido una forma diferente, "esferoides", para administrar bases mediamentosas que requieren dosis bajas, exigentemente controladas y que además, técnicamente es sencilla, estable, eficaz y reproducible.

El punto de partida ha sido la técnica seguida para preparar píldoras por el sistema de "goteo" a la que hemos modificado ventajosamente en dos aspectos: uno fué reemplazar la fase líquida por otra sólida, lo que significó que nuestra técnica se realizara entre fases sólido/sólido en lugar de sólido/líquido. La segunda modificación fué sustituir la fase activa (excipiente mas base medicamentosa) de bajo punto de fusión, por otra cuyos puntos de fusión y de solidificación son marcadamente superiores, pero mantenidos dentro de valores que no arriesgaran la termolabilidad de las bases, teniendo en cuenta que estas son en su casi totalidad, de naturaleza orgánica.

La primera de las modificaciones aportó las siguientes ventajas: los "esferoides" obtenidos salen secos y no es necesario refrigerar el medio para que se formen. En cuanto a la segunda, significó llegar a formas sólidas; casi esféricas, estables, con diferentes pesos unitarios desde **0,0056 gramo**, según nuestros ensayos, con cantidades previsibles, bajas y controladas de base medicamentosa, con la seguridad de aportar dosis totales o parcializadas, con la facilidad de ser administradas de distinta manera: tal cual (en obleas o cápsulas), en solución y en comprimidos y solubles en medios acuosos.

Además, las diferentes condiciones de trabajo ensayadas, nos ha permitido obtener esferoides de muy distintas características en cuanto a tamaño, número y puntos de fusión y de solidificación, por lo que se justifi-

ca asignarles amplias posibilidades de uso, teniendo en cuenta las propiedades de las bases medicamentosas utilizables y fundamentalmente, los requerimientos técnicos aplicables para asegurar su valor farmacológico.

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke at the bottom.

4. - BIBLIOGRAFIA

- 1) Ernerfoldt A.F. y Sandell E.: Sartryck ur Farmaceutisk, 49, 41. 1950
- 2) Ballará J. "Obtención de píldoras por el método de la gota". Trabajo Adscripción-1962-Facultad de Ciencias Exactas.- La Plata.
- 3) Termansen J.V.: Arch.Pharm.Chemi. 59, 311. 1952
- 4) Sandell E.: Pharmaceutical Journal, 175, 55, 1955
- 5) Sandell E.: Collectanea Pharmaceutica Suecia, 10. 1955
- 6) Bjornsen O.M.: J. Am. Pharm. Ass.(Sc.Ed.) 45, 608. 1956
- 7) Sandell E.y Johansson S.:Collectanea Pharmaceutica Suecia 14. 1959
- 8) Farmacopea Nacional Argentina - Quinta Ed. p.427. 1966
- 9) Farmacopea Nacional Argentina - Quinta Ed. p.588. 1966
- 10) Colwel Ch.E. y Livengood S.: J. of the Society of -
Cosmetics Chemist. 13, 201. 1962
- 11) Del Pozo Ojeda A.: Enciclopedia Farmacéutica. Tomo I -
pag.701, Editorial Científico Médica.1962
- 12) Nethol V.: Revista Farmacéutica, 94, 60. 1952
- 13) Gradnik B. y Kettlitz V.: Bolletino Chimico Farmaceutico 89, 45. 1950
- 14) Miller B. y Chavkin L.: J. of the Am.Pharm.Ass. 43, 486.
1954
- 15) Denoël A.: Cours de Pharmacie Galénique, p.518. Ed. Les
Presses Universitaires de Liege 1964
- 16) Gans E.H. y Chavkin L.: J. of the Am. Pharm. Ass. 43,
483. 1954
- 17) Patel K.S. y Guth E.: J. of the Am. Pharm. Ass. 43, 754
1954
- 18) Nota Técnica - II Farmaco - Ed.Pr. 8, 74. 1953
- 19) Camponovo L.E. y Bandoni A.J.: Farmacología-Materia Mé-
dica y Terapéutica-Tomo III-pág.1413-Editorial
López Libreros Ed.
- 20) Farmacopea Nacional Argentina - Quinta Ed. pág.283. 1966

- 21) Farmacopea Nacional Argentina - Quinta Ed. pág.886.1966
- 22) Farmacopea Nacional Argentina - Quinta Ed. pág.284.1966
- 23) Farmacopea Nacional Argentina - Quinta Ed. pág.716.1966
- 24) Farmacopea Nacional Argentina - Quinta Ed. pág.216.1966
- 25) National Formulary - XIII Ed. pág. 221. 1970

- - - - -
- - - - -
- - - - -