

ARS PHARMACEUTICA

REVISTA DE LA FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE GRANADA

Tomo XIX - Núm. 1

1978

Consejo de Redacción

Director:

Prof. Dr. D. Jesús Cabo Torres

Director Ejecutivo:

Prof. Dr. D. José Luis Valverde

Vocales:

Prof. Dr. D. Alberto Ramos
Cormenzana

Prof. Dr. D. Fermín Sánchez
de Medina Contreras

Prof. Dra. María A. López

Prof. Dr. D. Diego Carlos
Guevara Benítez

Prof. Dr. D. José Jiménez
Martín

Secretario de Redacción:

Prof. Dr. D. Luis Bravo Díaz

Redacción y Administración:

Facultad de Farmacia.
Granada - España.

Dep. Legal. GR: núm. 17-1960

Imprime:

Gráficas del Sur, S. A.
Boquerón, 6
Granada 1978.

Sumario

PAG.

Memoria de Actividades de la Facultad de Farmacia... .. 3

TRABAJOS ORIGINALES DE LA FACULTAD

- Biodisponibilidad de corticoides fluorados en preparaciones semi-sólidas. Por M.^a J. Hernández, J. Sánchez-Morcillo y E. Selles... .. 95
- Determinación colorimétrica de derivados de dehidroxifenilamino-etanol. Por J. Vanaclocha, M. Sánchez y J. Thomas 115
- Algunos hongos de interés bromatológico y farmacéutico de la provincia de Granada. Por F. Esteve, J. Varo, A. Ortega y J. Ramírez ... 125

TRABAJOS DE COLABORACION

- Determinaciones espectrofotométrica y valoración fotométrica de Cu(II) con el ácido furfuraliminodiacético. Por F. Capitán, F. Salinas y P. Vallejo 151
- Congresos... .. 169

TRABAJOS ORIGINALES DE LA FACULTAD

DEPARTAMENTO DE FARMACIA GALENICA
Prof. Dr. E. SELLÉS

BIODISPONIBILIDAD DE CORTICOIDES FLUORADOS EN PREPARACIONES SEMISOLIDAS (*)

M.^a J. HERNANDEZ, J. SANCHEZ-MORCILLO y E. SELLES

RESUMEN

En el presente trabajo se ha realizado un estudio de la biodisponibilidad de tres corticoides fluorados contenidos en diversas preparaciones semisólidas. Las sustancias medicamentosas objeto de ensayo, Flupamesona, Flupredniliden y Formocortal, se han incluido en dos excipientes usuales, el Hydrophilic Ointment y el de Polyethilenglycol, ensayándose además tres formulaciones comerciales que los conti-

Las pruebas efectuadas en todas ellas son de dos tipos:

- "In vitro", según la técnica de cesión en miristato de isopropilo.
- "In vivo", por el procedimiento de vasoconstricción o emblanquecimiento de MCKENZIE y STUGHTON.

De los resultados obtenidos se comprueba que el Hydrophilic Ointment presenta mejores características de cesión, superiores incluso a las formulaciones del mercado farmacéutico. Asimismo, de los tres corticoides ensayados, el Formocortal presenta mayor actividad vasoconstrictora, siguiéndole el Fluprednyliden, y encontrándose en último lugar la Flupamesona.

RESUME

Dans le travail présent on a effectué une étude sur la disponibilité de trois corticoides fluorés contenus dans diverses préparations semi-solides. Les substances médicinales objets de l'essai, Flupamesona, Fluprednyliden y Formocortal, ont été inclus dans les excipients usuels, le Hydrophilic Ointment y le Polyethilenglycol. D'ailleurs, trois fomulations commerciales qui les contiennent ont été essayées.

(*) Trabajo presentado al II Congreso Nacional de Biofarmacia y Farmacocinética. Madrid, 16-18 mayo de 1977.

Les preuves effectuées dans les trois substances ont été de deux classes:

- "In vitro", suivant le technique de cession dans myristate de isopropyle.
- "In vivo", par la procédure de vasoconstricción ou d'emblanchissement de MCKENZIE et STOUGHTON.

A partir de résultats obtenus on démontre que le Hydrophilic Ointment présente de meilleures caractéristiques de cession qui sont même supérieurs aux formulation du marché pharmaceutique. De même, des trois corticoïdes essayés, le Formocortal présente une plus grande activité de vasoconstriction, étant suivi par le Fluprenyliden; la Flupamesona se trouve en dernier lieu.

SUMMARY

In the present work a study on the bioavailability of three fluorate corticoids contained in various semisolid preparations have been carried out. The medicinal substance submitted to the assay, Flupamesona, Fluprednyliden y Formocortal, have been included in two usual excipients, the Hydrophilic Ointment and the Polyethyleneglycol. Furthermore, three commercial formulations in which they are contained, were assayed.

The test carried out in all of them are of two kinds:

- "In vitro", following the technique of cession in isopropyl myristate.
- "In vivo", following the procedure of vasoconstricción and bleaching of MCKENZIE and STOUGHTON.

From the results obtained we verify that the Hydrophilic Ointment shows better properties of cession, even better than the formulations which are available in the pharmaceutical market. Likewise, from the three corticoids assayed, the Fomocortal shows a greater vasoconstricting activity, being followed by the Fluprednyliden; the Flupamesona is found in the last position.

INTRODUCCION

El empleo de formulaciones de uso tópico en terapéutica dermatológica puede considerarse como uno de los procedimientos clásicos más utilizados. En condiciones normales, la piel actúa como una barrera que impide el paso de los medicamentos sobre ella colocados, pero aunque no existe una absorción completa de los mismos, si tiene lugar una penetración a través de la barrera epitelial hasta llegar a la capa córnea donde se depositan y ejercen su acción.

En algunos casos, se ha comprobado que la penetración es muy deficiente (1, 2), indicándose como factores responsables

el excipiente, la insolubilidad de la sustancia medicamentosa y los emulgentes, cuando se trata de emulsiones (3). En un principio se pensó que los excipientes de tipo oleoso, por su semejanza a las secreciones cutáneas, facilitarían la cesión de la sustancia medicamentosa, pero después se comprobó que, en algunos casos (4), las pomadas de fase externa acuosa presentaban un porcentaje de cesión mayor, e incluso, el aumento de su contenido acuoso favorecería su actividad, llegándose a la conclusión de que ésta aumenta en el sentido de emulsión A/O, O/A y gel (5).

Asimismo, la sustancia activa juega un papel muy importante dentro de la formulación, pues aunque el excipiente condiciona la cesión de la misma, el efecto terapéutico dependerá principalmente de su potencia. Por tanto, paralelamente a los estudios efectuados sobre excipientes, se han realizado otros relativos a la sustancia medicamentosa tratando de mejorar su actividad farmacológica mediante modificaciones de tipo físico-químico.

Una de las formulaciones más estudiadas bajo los aspectos anteriores son las preparaciones tópicas de corticoides, y, aunque su origen es relativamente reciente, ya que su primer paso importante lo constituye la introducción de la hidrocortisona en 1952 (6, 7), son muy numerosos los trabajos encaminados a determinar, bien el excipiente idóneo (8, 9, 10), bien el corticoide que, junto a una potencia antiinflamatoria elevada presente disminuidos sus efectos tóxicos.

OBJETO Y PLAN DE TRABAJO

Considerando lo anteriormente expuesto, y teniendo en cuenta la importancia que los esteroides tienen en las formulaciones de uso tópico, el principal objetivo de nuestro trabajo es efectuar un estudio de la biodisponibilidad de varias de estas formas farmacéuticas.

Dicho estudio se ha enfocado desde tres vertientes diferentes; por un lado se determina, de forma comparativa, el poder antiinflamatorio de diversos corticoides fluorados, ya que este tipo de derivados se considera como los de mayor potencia dentro de los de su clase. Por otra parte, se utilizan dos excipientes tradicionales, de características diferentes, para observar la in-

fluencia que ejercen en la cesión de la sustancia medicamentosa. El tercer aspecto del trabajo consiste en un estudio comparativo entre las preparaciones de elaboración propia y otras similares existentes en el mercado farmacéutico.

Los ensayos a efectuar sobre las preparaciones anteriores son de dos tipos diferentes: "in vitro", realizados en el laboratorio, empleando la técnica de difusión en miristato de isopropilo (11), e "in vivo", utilizando el procedimiento de McKENZIE STOUGHTON (12), basado en la observación del grado de vasoconstrucción producida por el corticoide tras su aplicación sobre la piel.

Independientemente, se realizan diferentes cálculos matemáticos encaminados a determinar el tipo de cinética seguida por estos esteroides, tanto "in vitro" como "in vivo", cuando se liberan de la base donde están incorporados.

PARTE EXPERIMENTAL

1.—MATERIAL

Se han utilizado diferentes preparaciones tópicas, tanto del mercado farmacéutico como de elaboración propia, que se caracterizan por presentar iguales sustancias medicamentosas. Los principios activos elegidos han sido tres corticoides fluorados, Flupamesona, Flupredniliden y Formocortal. Todos ellos llevan fluor en su molécula en el carbono 9, y, en el caso del Formocortal, existe, además, un átomo de cloro en posición 3. En su elección se ha tenido en cuenta no hayan sido utilizados en trabajos similares, no habiéndose encontrado nada al respecto después de revisar abundante bibliografía.

En el Cuadro n.º I se indican las sinonimias, fórmula y nombre químico de ellos.

1.1.—*Pomadas del mercado*

Se han elegido tres preparaciones comerciales que contienen los referidos esteroides. Presentan el mismo sistema de interposición (emulsión de fase externa acuosa de consistencia cremosa), igual, asimismo, al de las formulaciones de elaboración propia.

CUADRO N.º I

CARACTERISTICAS DE LOS CORTICOIDES UTILIZADOS

NOMBRE GENERICO	SINONIMIAS	FORMULA	NOMBRE QUIMICO
FLUPAMESONA (13)	Flutental (R) (Flupamesona naftoato)		4-'4metilenbis (3-metoxi-2-naftoato de 9 -fluoro-11, 21 dihidroxi-16 17 isopropilidencioxi-1,4 pregnadieno-3 20 diona).
FLUPREDNYLIDEN (14)	<p>Fluprednilidene BAN, DCF, NFN.</p> <ul style="list-style-type: none"> — Fluprednylidene acetato: — Corticoderm (R) (Merck) — Decoderm (R) Merck) — Emcortina (R) (Merck) — Etacortina (R) (Hermal-Chemie). 		Fluoro-9 trihidroxi-11, 17, 21 metilen-16 pregnadien-1,4 diona-3,20.
FORMOCORTAL (15)	<p>Formocortal BAN, NFN, Deflamene (R) Farmitalia) Fluderma (R) (Farmitalia)</p>		Acetoxi-21(Cloro-2 etoxi)-3 fluoro-9 hidroxi-11 isopropilidencioxi-16, 17 pregnadien-3,5 ona-20, carbaldehido-6.

La descripción de cada una de las tres muestras, junto a lote de fabricación y composición, se especifican en el Cuadro II.

CUADRO N.º II

FORMULACIONES DEL MERCADO FARMACEUTICO

MUESTRA (n.º)	LOTE	COMPOSICION
1	*	Flupomesona 0,3 g Excip. acuoso c.s.p. 100 g
2	K - 1	Flupredniliden acetato 0,1 g Excip. cremoso c.s.p. 100 g
3	K - 2	Formocortal 0,025 g Excip. hidrófilo 100 g

(*) Sin datos del lote de fabricación.

1.2.—*Pomadas de elaboración propia*

En la elaboración de estas preparaciones se han utilizado dos excipientes muy usuales, el Hydrophilic Ointment U.S.P. (16) y el Polyethyleneglycol U.S.P. (17), ambos de fase externa acuosa. En ellos se ha aumentado el contenido acuoso para poder hidrosolubilizar la sustancia medicamentosa que va incorporada en esta fase. Previamente, para determinar su solubilidad, se han efectuado diferentes ensayos encaminados a calcular la cantidad mínima de dicha fase, y el índice de agua de cada excipiente, comprobándose que la cantidad de agua que absorben es suficiente para solubilizarlas.

Las cantidades de principio activo empleadas han variado según la actividad de cada corticoide, y la presentación usual en las formas comerciales ensayadas, incluyéndose porcentajes idénticos con objeto de que los resultados obtenidos sean comparativos.

Finalmente, la elaboración de estas pomadas se ha efectuado siguiendo los métodos clásicos, empleando un baño termostático para la fusión de los componentes, y un agitador eléctrico de velocidad constante para su interposición, mantenién-

dose constantes, de esta forma, estos factores en todas las formulaciones.

En el Cuadro n.º III se expone la composición cuantitativa de las seis formas elaboradas, junto al número de muestra correspondiente.

CUADRO N.º III

COMPOSICION DE LAS FORMULACIONES DE ELABORACION PROPIA

MUESTRA (n.º)	COMPOSICION					
	SUSTANCIA ACTIVA			EXCIPIENTE		
4	Flupamesona	...	0,3 g	P.E.G. c.s. 100 g
5	Flupamesona	...	0,3 g	O.H. c.s. 100 g
6	Flupredniliden	...	0,1 g	P.E.G. c.s. 100 g
7	Flupredniliden	...	0,1 g	O.H. c.s. 100 g
8	Formocortal...	...	0,025 g	P.E.G. c.s. 100 g
9	Formocortal...	...	0,025 g	O.H. c.s. 100 g

P.E.G. = Exc. Polyethyleneglycol

— P.E.G. 400 52,15 g

— P.E.G. 4000 34,77 g

— Agua... .. 13,08 g

H.O. = Hydrophilic Ointment

— Lauril sulfato sódico... 0,77 g

— Alcohol estearílico ... 9,61 g

— Propilenglicol... .. 9,23 g

— Vaselina 28,85 g

— Agua... .. 51,54 g

2.—METODOS

Los métodos empleados en la determinación de la cesión de sustancias medicamentosas contenidas en pomadas han sido muy numerosos y variados. FUMANERI (18) hace una revisión de ellos clasificándolos en dos grandes grupos: "in vitro" e "in vivo". En la literatura farmacéutica encontramos gran cantidad de trabajos sobre este tema. Dentro de los "in vitro", el primero de ellos, relativamente reciente, es el desarrollado por CZETSCH-LINDENWALD (19), que determina la cesión de una pomada de salicilato por la intensidad de coloración que producía al sumergirla en una solución de cloruro férrico.

Posteriormente surge el método de difusión en plancha de agar que utiliza una lámina de este material sobre la que se coloca la prueba a examinar, determinándose el grado de difu-

sión alcanzado mediante técnicas diversas. WAND y RAMSAY (20), lo hacen mediante reacciones de tipo químico, y CHRISTIAN (21) y PLEIN (22) con sustancias radiactivas de fácil detección.

Después se utilizan diversos métodos que difieren del anterior por el tipo de membrana de difusión; MUHLEMANN y cols. (23) lo hacen con un modelo de celofán; WOOD y cols. (24) ponen a punto una célula de difusión especial; GOLUCKI (25) introduce una membrana semipermeable, y SHULTE y SACHE (3) por una parte y WITMORTH y BECKER (26) por otra, utilizan diafragmas de origen animal.

Los métodos "in vivo" han sido realizados generalmente sobre animales de laboratorio, siendo limitados los que tienen lugar en el hombre. Se basan en la observación de las modificaciones histológicas, histoquímicas o funcionales, que la forma farmacéutica provoca en el lugar de la aplicación, o en las concentraciones hemáticas y tasas de excreción alcanzadas, o valoración farmacológica de los efectos producidos por la sustancia medicamentosa (27). Dentro de este grupo se pueden considerar encuadrados los aplicables a medicamentos con propiedades vasoconstrictoras.

En el presente trabajo se van a utilizar dos procedimientos diferentes realizados "in vitro" e "in vivo".

2.1.—Método "in vitro"

El procedimiento utilizado se basa en medir la difusión de los esteroides a través de miristato de isopropilo que actúa de membrana. Inicialmente, se debe a POUlsen y cols. (11) que lo ensayaron en preparaciones diversas de acetónido de flucinolona, siendo posteriormente utilizado por otros autores; COLL y cols. (28) y BEAUS y cols. (29) también en formulaciones esteroídicas.

En esencia la técnica operativa es la siguiente: La pomada objeto de ensayo, en cantidad aproximada de 30 g, se coloca en una placa de vidrio de 100 mm \varnothing y 5 mm de alto. A su vez, se introduce en un vaso de precipitados de 1.000 ml, y se añaden 300 ml de miristato de isopropilo calentado a 37°C. El conjunto se sumerge en un baño termostático graduado a 37°C, temperatura que se mantiene durante todo el ensayo. El miristato de isopropilo es sometido a un movimiento rotatorio, mediante un

agitador mecánico de pala rectangular, que gira a 40 r.p.m. Después, a intervalos específicos de tiempo, se toman muestras del líquido, que se reponen con miristato de isopropilo y se valoran al final del ensayo.

En el método original la recogida de muestras se efectuaba cada 24 horas. COLL y cols. (28), reducen este tiempo y realizan las tomas del líquido a 1, 3, 6 y 12 horas. Nosotros, después de efectuar diferentes ensayos previos, comprobamos que 24 horas era un intervalo excesivamente largo, por lo que siguiendo a los autores anteriores utilizamos sus mismos tiempos.

La técnica de valoración utilizada es la general para esteroides α -cetol, descrita en la Ph. Int. (30).

Los resultados obtenidos corresponden a las extinciones presentadas por las muestras recogidas. Con objeto de pasar estos valores a cantidades de sustancia medicamentosa, se han hecho diferentes curvas de calibración utilizando esteroides puros. Se observa que los tres casos siguen la ley de Lambert-Beer.

2.2.—Metodo "in vivo"

Se ha utilizado la técnica descrita por Mc KENZIE y STOUGH-TON en diferentes trabajos (12, 31, 32), con las modificaciones propuestas por otros autores (33, 34, 35, 29).

La técnica operativa que se ha seguido ha sido descrita previamente por BAEUS y cols. (29) y VERICAT y cols. (35) en sendos trabajos, y consiste en la determinación de la vasoconstricción producida por la aplicación de los preparados en el antebrazo de voluntarios sanos.

Se han empleado veinte voluntarios para cada prueba, procurando fuesen de la máxima homogeneidad; así, todos son del sexo femenino, de edad comprendida entre 18 y 22 años, y peso de 50 a 60 kg.

Para la aplicación de la pomada se han preparado retículos especiales de material adhesivo con 32 aberturas de 7×7 mm. Después de adheridos al antebrazo se han rellenado con la pomada a ensayar retirando las cantidades sobrantes.

Las figuras siguientes (n.º 1 y 2) corresponden a dos fotografías tomadas antes y después de la aplicación de la pomada, observándose en la primera el retículo pegado a la cara anterior

del antebrazo, y en la segunda toda la superficie cubierta por la pomada aplicada.

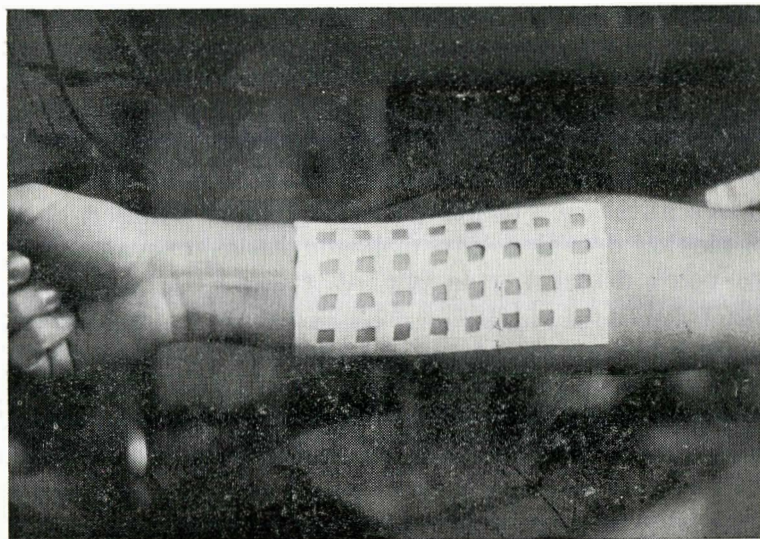


Figura 1

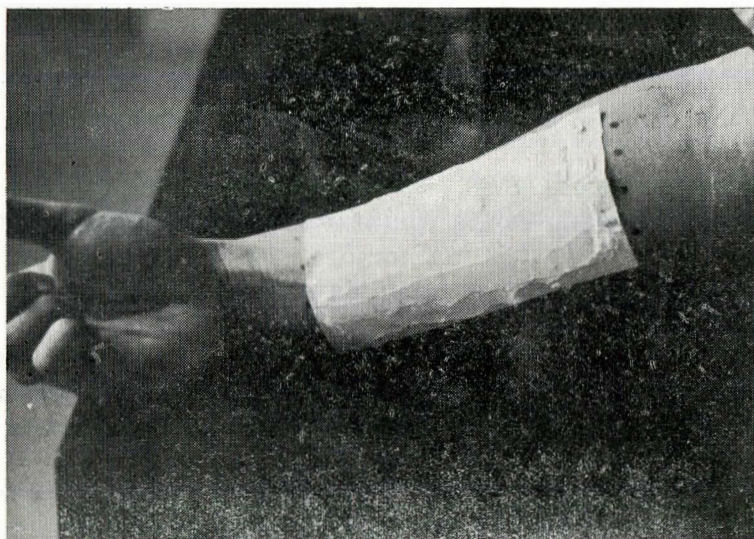


Figura 2

Los productos se han mantenido en contacto con la piel durante seis horas, sin tapar, procediéndose después a un lavado cuidadoso hasta su eliminación total. La observación de la vasoconstricción se ha realizado a diferentes intervalos (24, 31, 48, 55, 72 y 79 horas), elegidos a tiempos en los que es posible hacer las lecturas sin entorpecer la vida normal de los voluntarios.

La valoración de la vasoconstricción ha sido realizada por dos sujetos diferentes, de forma independiente, debiendo coincidir ambos para aceptar un valor como positivo. Los datos obtenidos en cada lectura efectuada en todos los voluntarios han sido reunidos, determinándose los porcentajes de vasoconstricción por el número de puntos positivos, siendo la vasoconstricción total teórica, o 100 % de la misma, la totalidad de los observados.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos en los diversos ensayos se han reunido en diferentes grupos para proceder a su estudio comparativo. En primer lugar se considerarán los de las pruebas "in vitro" y a continuación los de las "in vivo".

Unos y otros han sido sometidos a diferentes cálculos matemáticos encaminados a determinar la cinética seguida por los corticoides en su cesión en miristato de isopropilo, o en su penetración a través de la piel.

1.—RESULTADOS DE CESION "IN VITRO"

Los valores de cesión presentados por las muestras ensayadas se agrupan en el Cuadro n.º IV. En primer lugar se incluyen los relativos a las formulaciones con Flupamesona (muestras n.º 1, 4 y 5), después las de Flupredniliden (muestras n.º 2, 6 y 7), y a continuación las de Formocortal (muestras n.º 3, 8 y 9).

CUADRO N.º IV

RESULTADOS DE CESION "IN VITRO"

TIEMPOS (Horas)	CANTIDADES CEDIDAS (%)								
	FLUPAMESONA (Muestras)			FLUPREDNILIDEN (Muestras)			FORMOCORTAL (Muestras)		
	1	4	5	2	6	7	3	8	9
0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1	17,6	7,0	26,1	4,3	5,1	6,4	27,7	37,3	42,7
3	22,0	13,9	29,6	10,2	9,4	16,7	38,4	42,7	53,3
6	26,4	19,2	45,3	13,2	11,1	21,3	48,0	58,7	66,7
12	44,0	22,6	50,5	29,9	17,1	32,0	55,5	93,3	98,7

A partir de estos datos se procede a sus representaciones gráficas, reuniendo las correspondientes a las tres formulaciones de Flupamesona en la Fig. 3, las de Flupredniliden en la Fig. 4, y las de Formocortal en la Fig. 5.

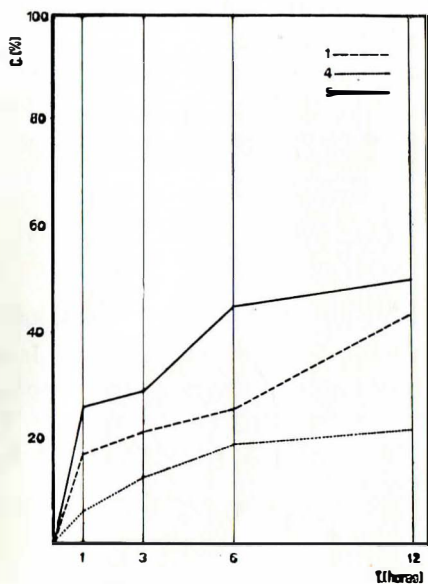


fig. 3

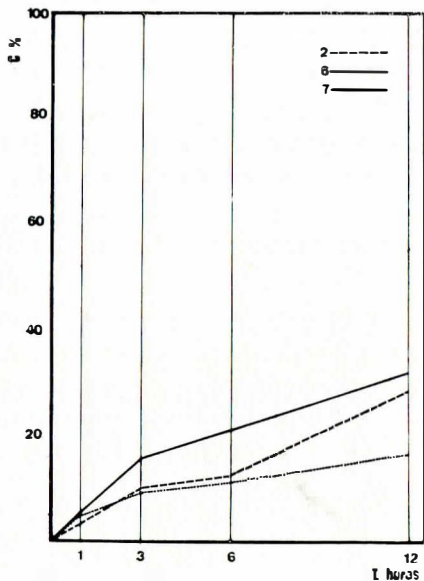


fig. 4

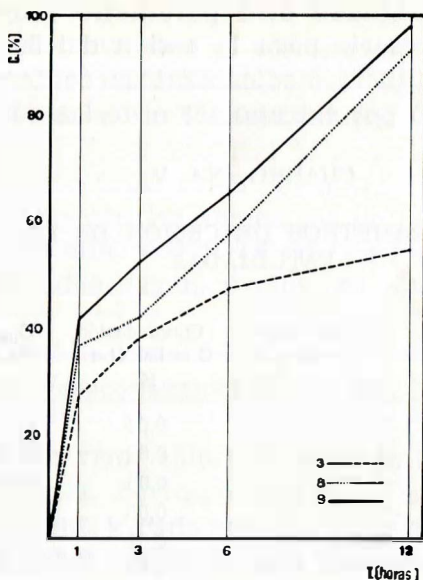


fig. 5

Las curvas anteriores son acumulativas y similares a sus homólogas de excreción urinaria de los medicamentos. Considerando la pomada como un compartimento especial del medicamento, a medida que es cedido, desaparece de la forma farmacéutica, y se puede considerar como eliminado. Si a esto unimos que los procesos de eliminación siguen, en general, una cinética de primer orden, según se ha comprobado en diversas formas farmacéuticas (36, 37, 38), podremos predecir que la cesión de los corticoides en formulaciones tópicas sea mediante un modelo farmacocinético similar. Para su determinación, se efectúa la representación semilogarítmica de las curvas anteriores, observándose su rectificación por el coeficiente de correlación. En caso afirmativo, el proceso es de orden uno, procediéndose a calcular la ecuación de la recta, su pendiente y la constante de cesión K , para después exponer la ecuación general indicativa de la cesión del medicamento. Los cálculos anteriores, previamente descritos en trabajos precedentes (39, 40), se han efectuado para cada una de las nueve muestras estudiadas. Los parámetros cinéticos más indicativos (coeficiente de correlación, recta teórica, constante de cesión, curva de disolución, etc.), se exponen en el Cuadro n.º V. Asimismo,

también se ha consignado otro parámetro muy significativo, el T_{50} o tiempo necesario para la cesión del 50 por ciento de la totalidad de sustancia medicamentosa contenida en la pomada, dato obtenido por extrapolación de las curvas de cesión.

CUADRO N.º V

PRINCIPALES PARAMETROS DE CESION DE LAS MUESTRAS ESTUDIADAS

Muestra (n.º)	Correlación (Exp.)	Recta teórica $y = a x + b$		Curva cesión $C = 100 (1 - e^{-Kx})$	C_{100} (%)	T_{50}
		a	b	K		
1	-0,959	-0,018	1,964	0,04	44,00	17 h. 20 min.
4	-0,915	-0,009	1,078	0,02	22,65	34 h. 39 min.
5	-0,899	-0,022	1,928	0,05	50,53	11 h. 55 min.
2	-0,989	-0,012	1,997	0,03	29,88	23 h. 6 min.
6	-0,853	-0,006	1,987	0,01	17,07	69 h. 20 min.
7	-0,973	-0,013	1,982	0,03	32,02	23 h. 6 min.
3	-0,901	-0,025	1,913	0,06	55,49	8 h. 30 min.
8	-0,970	-0,093	2,005	0,21	93,38	3 h. 20 min.
9	-0,958	-0,148	2,065	0,34	98,70	1 h. 45 min.

De la observación de los datos y gráficas se deduce que en todos los casos el proceso cinético es de orden uno, ya que los coeficientes de correlación experimentales son superiores a los teóricos para probabilidades de error del 1, 5 y 10 por ciento. En las muestras n.º 5, 6 y 3, lo anterior sólo se cumple para probabilidades del 5 y 10 por ciento, no siéndolo para el 1 por ciento, puesto que el valor teórico del mencionado coeficiente de correlación (0,91), es mayor a los experimentales (0,89, 0,85 y 0,90, respectivamente).

De todas las muestras estudiadas, las elaboradas con Hydrophylic Ointment presentan una velocidad de cesión superior, estando a continuación las del Mercado Farmacéutico, y después aquellas que llevan Polyetyleneglycol, a excepción de las formulaciones de Formocortal, que aun elaboradas con este excipiente son superiores a las segundas.

En general, las muestras que llevan Formocortal presentan valores de cesión más elevados que las restantes, independientemente del excipiente empleado. Ello puede ser debido a que dicha sustancia medicamentosa se libera más fácilmente de los

excipientes que las restantes. A continuación, en cuanto a velocidad de cesión, estarían situadas las formulaciones de Flupamesona y al final las de Flupredniliden.

Los valores del T_{50} corroboran lo anterior, siendo los más bajos para el Formocortal (1, h. 45 min., 3 h. 20 min. y 8 h. 30 min.), a continuación les siguen los de la Flupamesona (17 h. 20 min., 34 h. 39 min. y 11 h. 55 min.) y los más elevados son para el Flupredniliden (23 h. 6 min., 69 h. 20 min. y 23 h. 6 min.).

2.—RESULTADOS DE VASOCONSTRICCIÓN “IN VIVO”

Los ensayos “in vivo” sólo han sido realizados en tres formulaciones diferentes, correspondientes a las elaboradas con Hydrophilic Ointment y cada uno de los esteroides (muestras n.º 5, 7 y 9). El haber realizado sólo tres ensayos de este tipo se debe al número tan elevado de sujetos necesarios por prueba, por lo que sólo se han seleccionado aquellas preparaciones que en los ensayos “in vitro” presentaban una mayor velocidad de cesión o disponibilidad.

Con los datos obtenidos se han realizado determinaciones matemáticas similares a las anteriores. Pero teniendo en cuenta que los valores de vasoconstricción son decrecientes, pues indican la penetración y permanencia del esteroide en los tejidos, la rectificación de la curva indicativa de los mismos, se consigue de forma directa, sin tener que tomar cantidades remanentes.

Por tanto, en todos los cálculos se utilizarán estos porcentajes de vasoconstricción, y asimismo, la ecuación final será, en este caso, la propia de un proceso directo de eliminación.

Este método puede considerarse complementario del realizado “in vitro”, encontrándose una proporcionalidad de orden inverso entre sus principales parámetros. Así, al principio, cuando la sustancia medicamentosa ha sido prácticamente absorbida, la vasoconstricción es máxima, y a medida que es eliminada desaparece de forma gradual juntamente con su efecto vasoconstrictor. Por tanto, una formulación de gran velocidad de cesión “in vitro” (T_{50} pequeño, constante de cesión elevada, etc.) debe presentar una velocidad de eliminación de su poder vasoconstrictor lento (T_{50} alto, constante de elimina-

ción baja, etc.), ya que al haber sido muy alta la cesión, también debe serlo el efecto de la misma y mantenerse durante un tiempo elevado (41, 42).

Los resultados experimentales de vasoconstricción, y los principales parámetros cinéticos se exponen en el Cuadro número VI. Asimismo, al igual que en los datos obtenidos "in vitro", se incluye el T_{50} , en este caso Vida Media de vasoconstricción. Este parámetro, introducido por VERICAT y cols. (35), es de gran importancia, pues corresponde al tiempo durante el cual se mantiene la vasoconstricción en el 50 por ciento de los puntos ensayados, es decir, equivaldría a la Vida Media de permanencia del medicamento o de duración de sus efectos.

CUADRO N.º VI
VALORES EXPERIMENTALES DE VASOCONSTRICCIÓN Y
PARAMEROS MAS IMPORTANTES

Muestra (n.º)	Porcentajes de vasoconstricción Tiempos (Horas)						Correlación (Exp.)	Recta teórica $y = a x + b$		Curva vasoc.		T_{50} (horas)
1	89,2	80,0	62,0	44,9	30,8	22,6	-0,987	0,011	2,24	89,2	0,02	55
2	74,5	65,1	46,8	41,9	34,3	27,6	-0,995	0,007	2,04	74,5	0,02	45
3	91,6	85,9	78,1	70,1	56,2	40,2	-0,943	0,006	2,13	91,6	0,01	76

La representación gráfica de los valores experimentales de vasoconstricción se indican en la Fig. 6.

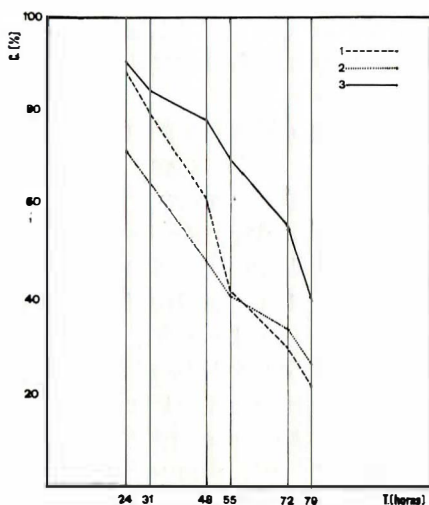


fig. 6

Se observa, a partir de las gráficas anteriores y datos numéricos, que estos valores de biodisponibilidad son muy superiores a los obtenidos "in vitro". La velocidad de desaparición de la vasoconstricción es muy lenta, por lo que la duración de efectos es elevada.

En los tres casos el proceso es de orden uno, ya que los coeficientes de correlación experimentales son superiores a los teóricos.

Los valores máximos de vasoconstricción, como asimismo los de mayor duración, los presenta la formulación elaborada con Formocortal ($T_{50} = 76$ horas y $K = 0,01$), después se encuentran las dos restantes con un comportamiento casi idéntico, pues aunque sus porcentajes máximos de vasoconstricción difieren algo, sus constantes son iguales (0,02).

CONCLUSIONES

- 1.— El proceso cinético, tanto de cesión "in vitro" como de vasoconstricción in vivo", es en todos los casos de orden uno. Solamente en la muestra n.º 5 se puede aceptar este hecho para probabilidades de error del 5 y 10 por ciento.
- 2.— De los excipientes ensayados, el Hydrophylic Ointment presenta las mejores características de cesión, siendo sus preparaciones, en este aspecto, superiores, incluso, a las del Mercado Farmacéutico.
- 3.— Las formulaciones con Polyethyleneglycol presentan las velocidades de cesión más bajas, aunque en el caso del Formocortal es superior a su homóloga comercializada.
- 4.— Tanto los valores del T_{50} como los de la constante de cesión corroboran las conclusiones anteriores, presentando valores concordantes a lo enunciado.
- 5.— De los tres esteroides ensayados, el Formocortal posee un poder de vasoconstricción superior a los restantes, ya que el porcentaje máximo de vasoconstricción producida y el T_{50} son superiores a los otros, y, además, la constante de eliminación de la vasoconstricción es inferior a la de los otros esteroides.
- 6.— La mayor actividad del Formocortal queda demostrada, además, por ser la preparación con menor contenido en principio activo. Teniendo en cuenta las diferentes concentra-

- ciones, y tomando como signo demostrativo de la actividad vasoconstrictiva el T_{50} , se puede decir que es 15 veces más activa que la Flupamesona y 6 más que el Flupredniliden.
- 7.—El Flupredniliden posee una actividad vasoconstrictora superior a la Flupemasona, pues aunque sus constantes de eliminación son similares, el porcentaje máximo alcanzado y T_{50} son algo inferiores, y teniendo en cuenta que su concentración es tres veces más baja, resulta, proporcionalmente, 2,4 veces más activo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—SCHEUPLEIN, R. J., BLANK, I. H., BREUNER, G. J. y Mc vest. *Dermatol.*, 52, 63 (1969). Ref.: COLDMAN, M. F., POULSEN, B. J. y HIGUCHI, T. J.: *J. Pharm. Sci.*, 58, 1098 (1969).
- 2.—FELDMANN, R. J. y MAIBACH, H. I.: *J. Invest. Dermatol.*, 52, 89 (1969). Ref.: COLDMANN (1).
- 3.—SCHULTE, K. E., SACHSE, J.: *Pharmacie*, 20, 412 y 497 (1965).
- 4.—REDDING, G. F., WALES, H.: *J. Arm. Pharm. Assoc. Sci. Ed.* 18, 576 (1929).
- 5.—FRANKK, E., STRAK, G.: *Pharm. Acta Helv.*, 29, 81 (1954).
- 6.—GOLDMAN, L.: *J. Invest. Dermatol.*, 18, 89 (1952).
- 7.—SULBERGER, M. B.: *J. Invest. Dermatol.*, 19, 101 (1952).
- 8.—HEILESEN, B., KRISTJANSEN, A. y REYMANN, F.: *Arch. Derm. (Chicago)*, 70, 360 (1974). Ref.: BEAUS (29).
- 9.—POULSEN, B. J.: *Brit. J. Derm.*, 82, 49 (1970). Ref.: BEAUS (29).
- 10.—OSTRENGA, J., STEINMETZ, C. y POULSEN, B. J.: *J. Pharm. Sci.*, 60, 1175 (1971).
- 11.—POULSEN, B. J., YOUNG, E., COQUILLA, V. y KATZ, M.: *J. Pharm. Sci.*, 57, 928 (1968).
- 12.—Mc KENZIE, A. W. y STOUGHTON, R. B.: *Arch. Derm.*, 86, 608 (1962).
- 13.—FLUTENAL (Flupamesona): *Literatura de promoción de Laboratorios. J. URIACH. Barcelona.*
- 14.—"Index Nominum 1975/76". Ed. Société Suisse de Pharmacie. Zurich 1975, pág. 626.
- 15.—"Index Nominum 1975/76". Ed. Société Suisse de Pharmacie. Zurich 1975, pág. 630.
- 16.—U.S.P. XIX: "The United States Pharmacopeia". XIX ed., Ed. Mack Publishing Co., Easton 1975, pág. 562.
- 17.—U.S.P. XIX: "The United States Pharmacopeia". XIX ed., Ed. Mack Publishing Co., Easton 1975, pág. 566.
- 18.—FUMANERI, A. E.: *Boll. Chim. Farm.*, 100, 257 (1961).
- 19.—CZETSCH-LINDENWALD, V. H., SCHMIDT-LA BAUME, F., *Salben, Puder, Externa*, Springer Verlag, Berlin 1950. Ref.: CASADIO (27).
- 20.—WAND, R. A., RAMEAY, A.: *Canad. Med. Ass. J.*, 48, 121 (1943).

- 21.—BARKER, D. Y., CHRISTIAN, J. E., DE KAY, H.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, 45, 61, 527 y 601, 1956. Ref.: CASADIO (27).
- 22.—PLEIN, G. B., PLEIN, E. M.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, 46, 716, 1957.
- 23.—MÜHLEMANN, H.: *Pharm. Acta Hel.*, 31, 205, 1956.
- 24.—WOOD, J. A. e COLL.: *J. Pharm. Sci.*, 51, 686, 1962.
- 25.—GOLUCKI, Z.: *Dissertat. Pharmac.*, 18, 403, 1966. Ref.: CASADIO (27).
- 26.—WHITMORTH, C. N., BECKER, C. H.: *J. Pharm. Sci.*, 54, 569 (1965).
- 27.—CASADIO, S.: "Tecnología Farmacéutica", 11 ed. vol. 2.º, Ed. Cisalpino, Milano (1972), pág. 1372-82.
- 28.—COLL, J., CUARTERO, F., BEAUS, R. y VERICAT, F.: "Influencia de variaciones en el excipiente sobre la cesión "in vitro" y biodisponibilidad de un nuevo esteroide formulado en gel tópico". I Congreso Nacional de Biofarmacia y Farmacocirética. Barcelona (1975).
- 29.—BEAUS, R., VERICAT, F. y COLL, J.: Ensayo de biodisponibilidad de esteroides en formulaciones de uso tópico. Influencia del excipiente". 35.º Congreso Internacional de Ciencias Farmacéuticas. Dublin (1975).
- 30.—*Pharm. Inter.*: "Especificaciones para la inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas". Ed. O.M.S., Ginebra 1970, pág. 750.
- 31.—Mc KENZIE, A. W.: *Arch. Derm.*, 86, 611 (1962)
- 32.—STOUGHTON, R. B.: *Arch. Derm.*, 99, 753, 1969.
- 33.—BURDICK, K. H., POULSEN, B. J. y PLACE, V. A.: *JAMA* 211, 462, 1972.
- 34.—PLACE, V. A., GINER, J. y BURDICK, K. H.: *Arch. Derm.*, 101, 351 (1970).
- 35.—VERICAT, F., BEAUS, R. y COLL, J.: "Variaciones de la biodisponibilidad de esteroides de uso tópico según la formulación del excipiente". I Congreso Nacional de Biofarmacia y Farmacocinética. Barcelona, 1975.
- 36.—SWINSOTKY, J. V.: *J. Amer. Pharm. Sci. Ed.*, 45, 395 (1956).
- 37.—PLA, J. M. y POZO, A.: "Manual de iniciación a la Biofarmacia". Vol. I. Farmacocinética aplicada. Ed. Romargraf, Barcelona 1973, págs. 102-114.
- 38.—SANCHEZ-MORCILLO, J.: "Disgregación/Disolución de comprimidos como factores condicionantes de su actividad terapéutica". Tesis Doctoral, Granada 1973.
- 39.—SANCHEZ-MORCILLO, J. y SELLES, E.: *Ars Pharm.*, 27, 97 (1976).
- 40.—SANCHEZ-MORCILLO, J., CEREZO, A. y SUÑÉ, J. M.: *Boll. Chim. Farm.*, 114, 457 (1975).
- 41.—MALKINSON, F. D.: *Arch. Dermatol.*, 88, 427 (1963).
- 42.—Mc KENZIE, A. M.: *Arch.*