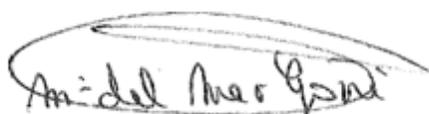


CARACTERISTICAS DEL ESTADO SOLIDO DE LORACEPAN E
INFLUENCIA EN SU DISPONIBILIDAD

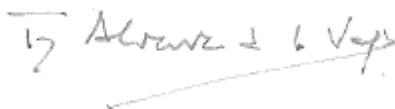
Trabajo presentado para aspirar al grado de Doctor en Farmacia



Fdo.: Mª del Mar Goñi Leza

Visado en Pamplona, el 4 de Junio de 1987.

EL DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO



Prof. Dr. Félix Alvarez de la Vega

EL DIRECTOR DE LA TESIS



Prof. Dra. Carmen Martín Bachiller

Servicio de Publicaciones de la Universidad de Navarra

ISBN 978-84-8081-295-5

A mis padres

Este trabajo ha sido realizado en el Departamento de Farmacia, Galénica de la Universidad de Navarra.

Deseo expresar mi agradecimiento al Prof. Dr. Félix Álvarez de la Vega, por su continua solicitud y consejo durante la realización de este trabajo.

A la Prof. Dra. Carmen Martín Bachiller por haber aceptado la dirección de este trabajo, por el tiempo dedicado y por su estímulo, consejo y ayuda durante el desarrollo del mismo.

A Dña. Pilar Guillén por su ayuda y continuo apoyo durante todo este tiempo.

A Dña. Gisela Krispel, D. Félix Recarte y a todos los compañeros del Departamento.

Al Departamento de Edafología, en especial al Prof. Dr. Jaime Iñiguez Herrero por tantas orientaciones necesarias en los métodos térmicos y de difracción de rayos X; también a Dña. Blanca Galar, D. Javier Peralta y D. Manuel Vidal por su inestimable colaboración técnica y al Prof. Dr. Pedro García Casado que me cedió parte de su tiempo en la utilización de los aparatos.

A los profesores Dr. Antonio Monge y Dr. Juan Antonio Palop del Departamento de Química Orgánica por permitirme en todo momento utilizar los aparatos que necesité y de forma especial a Dña. Rosa Jiménez y Dña. Carmen Elizalde a quien recurrí tantas veces.

A D. Julián Tapia por la realización de todos los gráficos y dibujos de este trabajo.

Mi agradecimiento también a Dña. M^a Luisa Beruete y Dña. Raquel Díaz por su labor mecanográfica.

Por último a los laboratorios Kuei, S.A., Impex Química, S.A. y Schering por el envío de los principios activos utilizados.

SUMARIO

	Pág.
I. INTRODUCCION.....	9
1. Equivalentes genéricos.....	9
2. Formas cristalinas.....	13
a. Polimorfismo.....	15
b. Aductos moleculares.....	22
c. Hábito cristalino.....	24
d. Técnicas de identificación.....	27
e. Velocidad de disolución de formas.....	37
3. Dispersiones sólidas.....	42
a. Características generales.....	42
b. Velocidad de disolución.....	45
c. Conservación.....	48
d. Portadores.....	51
4. Velocidad de disolución.....	56
5. Objeto del trabajo.....	62
II. MATERIAL Y METODOS.....	66
A. MATERIAL.....	66
1. Principios activos.....	66
2. Formas farmacéuticas.....	72
3. Disolventes y productos.....	72
B. METODOS.....	73
1. Cinéticas de disolución de comprimidos de loracepán.....	73
2. Preparación de las formas cristalinas.....	76
3. Caracterización de las formas cristalinas.....	77
a. Cristalografía óptica.....	78
b. Espectroscopia infrarroja.....	78
c. Calorimetría diferencial de barrido.....	78
d. Análisis térmico gravimétrico.....	83
e. Difracción de rayos X.....	84
4. Preparación de las dispersiones de loracepán.....	85

III. RESULTADOS.....	92
1. Características de disolución de los comprimidos de loracepán.....	92
a. Recta de calibrado.....	92
b. Velocidad de disolución.....	95
2. Formas cristalinas de loracepán.....	110
a. Propiedades ópticas.....	110
b. Espectroscopia infrarroja.....	111
c. Calorimetría diferencial de barrido.....	122
d. Análisis térmico gravimétrico.....	128
e. Difracción de rayos X.....	130
f. Conservación.....	134
3. Formas cristalinas de lormetacepán.....	135
a. Propiedades ópticas.....	135
b. Espectroscopia infrarroja.....	139
c. Calorimetría diferencial de barrido.....	142
d. Difracción de rayos X.....	142
4. Formas cristalinas de oxacepán.....	148
a. Propiedades ópticas.....	148
b. Espectroscopia infrarroja.....	149
c. Calorimetría diferencial de barrido.....	152
d. Difracción de rayos X.....	152
5. Dispersiones sólidas.....	158
a. Características fisicoquímicas del sistema.....	159
b. Ensayos de disolución.....	184
c. Conservación.....	187
IV. DISCUSION.....	198
V. CONCLUSIONES.....	212
VI. BIBLIOGRAFIA.....	216

I. INTRODUCCION

1. Equivalentes genéricos

Un medicamento genérico es una especialidad copia de otra que ya existe en el mercado y no se encuentra protegida por una patente (Leger, 1984); esta definición se admite internacionalmente. En España se llama "genérico" a la especialidad farmacéutica sin marca o nombre específico, sino con nombre "genérico" o "Denominación Común Internacional". El que junto al nombre genérico figure el Laboratorio fabricante no es significativo, ni cambia sustancialmente el enunciado anterior (Reol Tejada, 1983).

Pueden establecerse diferencias entre varios tipos de medicamentos genéricos (Tisseyre, 1982). Así los genéricos integrales que se limitan a reproducir el producto elegido; los genéricos equivalentes intentan reproducir la misma actividad de un principio activo en una formulación diferente, es decir en una forma farmacéutica o con un excipiente distinto. Por último los "genéricos plus" son susceptibles de aportar alguna mejora a la terapéutica, al utilizar una forma galénica con mejor rendimiento; presentan un medicamento optimizado y sólo los principios activos son idénticos al modelo copiado.

La polémica sobre medicamentos genéricos, que surgió en varios países de Europa y en EE.UU. a finales de los años 70, cuando las patentes de importantes productos registrados antes de 1960 empezaban a caducar, tiene dos aspectos. Un aspecto sanitario pues la Industria Farmacéutica afirma que el "genérico" no es "bioequivalente" del producto original, es decir no produce los mismos efectos en el organismo humano; y un segundo aspecto económico por el que las Administraciones Sanitarias tienden a propiciar la dispensación de genéricos por ser su precio inferior al del producto original al no tener costes de investigación.

En España el debate se abrió por una Orden Ministerial sobre Especialidades "repetitivas" (B.O.E. nº 294 del 9 de diciembre de 1983) y la situación es distinta a la citada anteriormente porque no existe patente de producto; por ello pueden acceder al mercado especialidades farmacéuticas de un principio activo, sin que transcurra un plazo de comercialización en exclusiva para el Laboratorio descubridor.

De esta compleja situación se hace eco la bibliografía con diversos comentarios. Así Vérain (1983) señala que desde un punto de vista galénico un medicamento genérico no existe; si se imita una fórmula en su integridad (genéricos integrales), el principio activo y los excipientes pueden diferir en su origen, pureza química y biológica y estado cristalino; y la calidad tecnológica del producto puede así mismo ser distinta. Estas consideraciones conducen a la preparación de dos medicamentos que no son realmente idénticos. Si la formulación no es la misma (genéricos equivalentes) puede ser también diferente la bioequivalencia y debe ser comparada con la del producto patrón.

Algunos laboratorios farmacéuticos han reaccionado ante la invasión de copias de sus productos. Así los laboratorios Roche piden a la FDA cambios en los ensayos de bioequivalencia para las copias de diacepán (Anonymous, 1985a) y los Mc Neill Pharmaceuticals se dirigen a la FDA en relación a los ensayos de biodisponibilidad de haloperidol (Anonymous, 1985b). Por otro lado, la gran ventaja de la Denominación Común Internacional es la transparencia y el ser universal (Arbon, 1983). Además se pueden disminuir costes y aumentar la seguridad del paciente (Pepper, 1985).

Se han realizado en los últimos años numerosos trabajos de investigación para comprobar si diferentes especialidades de un mismo principio activo son o no equivalentes. En estos estudios se efectúan fundamentalmente ensayos de velocidad de disolución o ensayos in vivo con determinación de parámetros farmacocinéticos. Dentro del grupo de las benzodiazepinas Naylor y Burlingham (1985), no encuentran diferencias significativas en los niveles plasmáticos de dos formulaciones de emulsiones de diacepán. Se ha investigado también la equivalencia de diferentes preparaciones de diacepán mediante ensayos de disolución y determinaciones de niveles plasmáticos en pacientes (Berlin et al., 1972) y se han realizado estudios de biodisponibilidad para ensayar la bioequivalencia de genéricos de diacepán (Anonymous, 1985c).

Se ha observado que el lormetacepán se absorbe más rápidamente desde cápsulas de gelatina blandas que de comprimidos preparados por granulación húmeda (Nicholson,

1984). Se han demostrado también variaciones en la disponibilidad de distintas marcas comerciales de oxacepán (Socias et al., 1984) y el estudio de la velocidad de disolución de oxacepán, clordiacepóxido, fluracepán, loracepán y oxacepán, en cápsulas, comprimidos y comprimidos con cubierta conduce a resultados muy variables para la misma forma de dosificación y contenido en medicamento (Ragazzi y Portioli, 1983).

Warren et al. (1979) constatan diferencias significativas en las características de disolución del clorhidrato de clordiacepóxido, en cápsulas de diferentes marcas comerciales y Crevat et al. (1984) realizan un estudio comparativo de la bioequivalencia de dos marcas comerciales de nitracepán en comprimidos.

2. Formas cristalinas.

Haleblan (1975) en un trabajo sobre modificaciones cristalinas de sólidos y sus aplicaciones farmacéuticas traza un esquema de las distintas formas de presentarse una sustancia química en estado sólido (fig. 1) diferenciando su apariencia externa de su estructura interna y el polimorfismo de aductos moleculares.

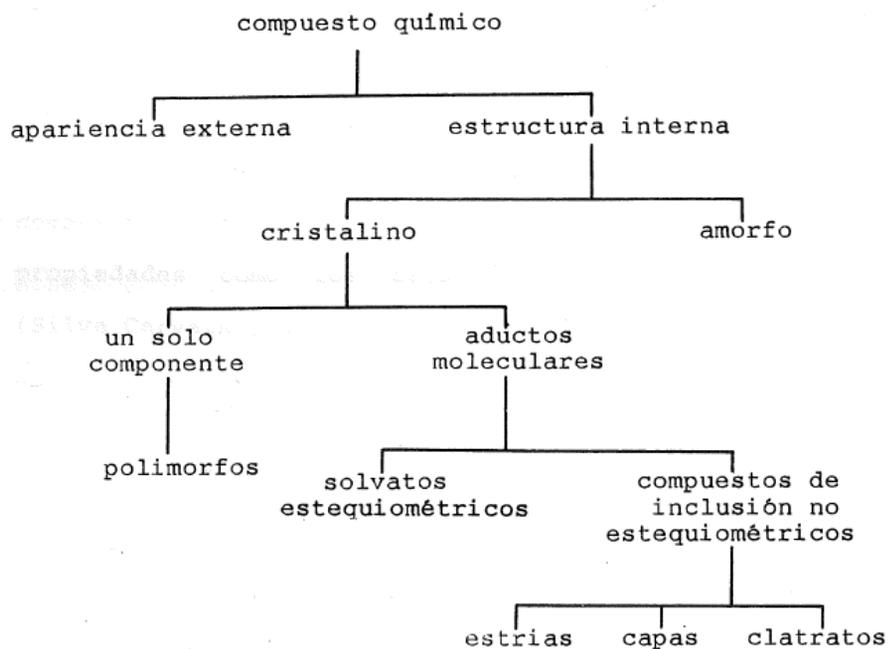


Figura 1. Distintas formas de presentarse una sustancia química en estado sólido.

a. Polimorfismo.

La definición de polimorfismo como el fenómeno en virtud del cual una misma sustancia puede presentarse en distintas formas cristalinas se repite constantemente a lo largo de la bibliografía (Verma et al., 1966; Kuhnert-Brandstätter, 1973; Cadórniga, 1977; Bouchè et al., 1977, 1985; Burger, 1978, 1979a y 1982 y Girón, 1981). Puede afirmarse que los distintos polimorfos de un compuesto determinado son tan diferentes en estructura y propiedades como los cristales de compuestos distintos (Silva Carvalho, 1971). Químicamente son idénticos, pero sus presiones de vapor, puntos de fusión, solubilidades, propiedades ópticas, espectros infrarrojos y difractogramas de rayos X son diferentes.

Aunque el fenómeno del polimorfismo se pone de manifiesto con anterioridad, son Whohler y Liebig en 1832 los primeros en detectarlo en una sustancia orgánica, la benzamida. Desde entonces se ha demostrado que un gran número de compuestos orgánicos e inorgánicos cristalizan en dos o más ordenaciones distintas. Así, Deffet en 1942 hace referencia a unos 1200 compuestos orgánicos que presentan polimorfismo; Bouchè y Draguet-Brughmans (1977) recogen una lista no exhaustiva de sustancias medicamentosas con distintas variedades polimorfas, pseudopolimorfas y amorfas y posteriormente Manso (1984) presentaba también una tabla en la que se recogen los resultados no exhaustivos de la revisión bibliográfica realizada sobre medicamentos que presentan polimorfismo. Kuhnert-Brandstätter (1965) afirma que más del 60 % de los esteroides y barbitúricos y el 40 % de las sulfonamidas presentan polimorfismo y Burger (1979b) estima que aproximadamente el 36 % de los principios activos incluidos en la Farmacopea Europea tienen esta propiedad.

Bouchè y Draguet-Brughmans (1977) analizan las causas por las que muchos medicamentos presentan polimorfismo e indican que la mayor parte de los principios activos tienen, en su estructura molecular, grupos polares susceptibles de asociarse formando puentes de hidrógeno o uniones dipolo-dipolo intermoleculares. Para esteroides y sulfonamidas (Mesley, 1966) se establece una relación causal entre puentes de hidrógeno o uniones dipolo-dipolo intermoleculares y el fenómeno analizado. También se

ha comprobado que las mayores diferencias en el espectro infrarrojo de sulfonamidas, cuando aparecen polimorfos, se produce en las regiones correspondientes a las vibraciones de tensión de los grupos NH_2 , NH y SO_2 , pues la formación de puentes de hidrógeno hace que se modifiquen las frecuencias de vibración correspondientes a dichos grupos (Yang y Gillory, 1972). Azibi et al. (1984) realizaron un trabajo con butirofenonas, para obtener información acerca de la estructura química que predispone a los elementos a presentar polimorfismo. Utilizan cinco compuestos que difieren únicamente en la naturaleza de un sustituyente. Después de la cristalización en quince disolventes, parece que dos compuestos del grupo presentan más de una forma cristalina. La presencia o ausencia de polimorfismo se justifica por la influencia de los sustituyentes en posición 26.

Para una sustancia química, durante el proceso de cristalización, pueden existir diversas posibilidades de interacción y asociaciones moleculares, en parte condicionadas por las características del disolvente de cristalización. Este interacciona de forma preferente con algunos grupos funcionales moleculares, y favorece ciertas asociaciones que darán lugar a una forma cristalina determinada. Sin embargo, estas consideraciones no permiten establecer por qué una sustancia química presenta polimorfismo y en otra de estructura similar no se da este fenómeno.

El interés que el estudio del polimorfismo tiene desde el punto de vista farmacéutico se debe a su incidencia sobre la biodisponibilidad, comportamiento farmacotécnico y estabilidad de las formas de dosificación. Además, permite ampliar el conocimiento básico sobre las propiedades de la materia y clarificar correlaciones físicas, fisicoquímicas y de biodisponibilidad (Burger, 1983).

Diversos autores han establecido correlaciones entre solubilidad y biodisponibilidad (Aguiar et al., 1967; Tawashi, 1969 y Miyazaqui y Arita, 1974). La solubilidad está ligada a la forma cristalina que presenta el principio activo y por ello, en la etapa de preformulación, es indispensable analizar el polimorfismo desde un punto de vista termodinámico para determinar las condiciones de estabilidad de la forma deseada.

La transición de una forma a otra puede ser reversible o irreversible, en el primer caso se denomina al fenómeno enantiotropía y la temperatura de inversión está por debajo del punto de fusión de ambos componentes, en la monotropía la temperatura de inversión está por encima de los puntos de fusión.

Se han propuesto diversos métodos para determinar, en un sistema polimorfo, qué modificación es estable a una temperatura dada. Higuchi et al. (1963) describen los aspectos termodinámicos que permiten conocer la temperatura, energía libre, entalpía y entropía asociadas a la transición entre dos formas polimorfas, basándose en medidas de solubilidad de ambas modificaciones a diferentes temperaturas. Otro método empleado en la evaluación de dichos parámetros, está basado en la determinación de la velocidad de disolución intrínseca (Wadke et al., 1972). También las características termodinámicas de un sistema polimorfo pueden determinarse a partir de los resultados obtenidos por análisis térmico diferencial o calorimetría diferencial de barrido (Burger, 1979 a).

La velocidad con que se produce una transición específica, en estado sólido, depende de la movilidad relativa de las moléculas en este estado (Burger, 1982). La cinética de la transición isotérmica entre formas polimorfas de benoxaprofen, a alta temperatura, se investiga por medio de rayos X (Yokoyama et al., 1986); Umeda et al, (1984) y Umeda et al. (1985a) estudian las cinéticas y mecanismo de la transición isotérmica de polimorfos de carbamacepina, tolbutamida, ácido mefenámico y acetazolamida y Matsuda et al. (1984) la velocidad de transformación de formas polimorfas de fenilbutazona por DSC y rayos X. También, la cinética de transición de dos polimorfos de acetazolamida se ha estudiado por DSC (Umeda et al., 1985b).

Estos procesos de transición repercuten en la estabilidad de las formas de dosificación. Así, en la preparación de suspensiones, soluciones, pomadas y supositorios es necesario utilizar formas polimorfas estables, en las condiciones en que el sistema se almacena y es utilizado, puesto que el empleo de una modificación metaestable, por tanto con una determinada velocidad de transición a la forma estable, puede ocasionar incrementos en el

tamaño de partícula, precipitaciones o variaciones del punto de fusión de la forma de dosificación. Por ello, las formas metaestables de clorpropamida presentan una velocidad de disolución más rápida que la forma estable, pero su velocidad de transición hace que no puedan ser explotados comercialmente (Al-Saieq y Riley, 1982a). Lo mismo ocurre con la forma polimorfa de tolbutamida que presenta mayor velocidad de disolución (Al-Saieq y Riley, 1981).

Es posible además, una influencia de la forma cristalina sobre la estabilidad química de un medicamento (Burger, 1983) y también se han constatado diferencias de higroscopicidad entre polimorfos de eritromicina y clorhidrato de tetraciclina.

El proceso tecnológico empleado en la preparación de formas farmacéuticas puede inducir una transición polimórfica. Así la forma estable de indometacina se transforma en una forma metaestable durante la molienda a 30QC, observándose, así mismo, cambios en el grado de cristalinidad de ambas durante ese proceso (Otsuka et al., 1986). Se han realizado trabajos sobre efecto de la molienda en las propiedades fisicoquímicas de cefalexina (Otsuka y Kaneniwa, 1983; Otsuka y Kaneniwa, 1984) y sobre las del palmitato de cloranfenicol (Kaneniwa y Otsuka, 1985a y Otsuka y Kaneniwa, 1986).

Durante la compresión cambia el tamaño de partícula de polimorfos de fenilbutazona, en función del tipo y de la concentración del diluyente utilizado (Tuladhar et al., 1983). La granulación húmeda y la compresión, empleadas en la preparación de comprimidos, dan lugar a transformaciones polimórficas de sulfanilamida (Cruaud et al., 1981).

Además el comportamiento del medicamento en un determinado proceso tecnológico puede estar ligado a la forma cristalina utilizada. Simmons y Ranz (1972) observaron el distinto comportamiento en la compresión de las formas A y B de la tolbutamida y Burger (1983) encontró que, en algunos medicamentos, la forma más soluble presenta problemas de disgregación.

Por último se han puesto de manifiesto diferencias evidentes en la biodisponibilidad de formas polimorfas tanto en el hombre como en animales de experimentación (Bouchè y Draguet-Brughmans, 1985; Hiroyuki et al., 1982; Otsuka y Kaneniwa, 1986 y Draguet-

Brughmans y Bouche, 1979). Sin embargo, algunos de los estudios realizados deben ser considerados con prudencia ya que comparan biodisponibilidades sin determinar la superficie específica o las granulometrías respectivas de las formas (Bouche y Draguet-Brughmans, 1985).

b. Aductos moleculares.

Se forman aductos moleculares si, en el proceso de cristalización de una sustancia a partir de disoluciones, las moléculas de disolvente se incorporan al sólido bien en cantidades estequiométricas denominándose solvatos, o no estequiométricas, dando origen a la formación de clatratos. Se denominan también formas pseudopolimorfas para distinguirlas de las verdaderas polimorfas (Kuhnert-Brandstätter y Gasser, 1971). En la bibliografía se encuentran algunos ejemplos de terminología incorrecta englobando como formas polimorfas lo que en realidad son aductos moleculares (Simmons et al., 1970; Waldmann, 1971).

Los solvatos son complejos moleculares, en los que las moléculas de la sustancia están ligadas a moléculas del disolvente de cristalización en proporciones estequiométricas, el disolvente interacciona normalmente con la molécula de medicamento de una forma específica, por ejemplo a través de enlaces de hidrógeno.

Los clatratos se denominan también compuestos de inclusión (Powell, 1948) y se caracterizan porque el compuesto cristaliza en una estructura muy abierta que contiene cavidades en las que pueden quedar atrapadas moléculas de disolvente, que deben tener, por tanto, una forma y tamaño adecuados (Cotton y Wilkinson, 1969). En estos compuestos las interacciones soluto-disolvente son más débiles que en los solvatos. Se puede obtener información acerca de las interacciones medicamento-disolvente y distinguir entre solvatos y clatratos, observando el comportamiento del cristal cuando tiene lugar la pérdida de disolvente. En los solvatos al perderse el disolvente, en muchos casos se desmorona la red cristalina del sólido; en

cambio en los clatratos no se originan más que pequeñas alteraciones en la red cristalina del producto (Byrn, 1982).

Mediante rayos X se ha comprobado también que con la pérdida de disolvente se desmorona la estructura cristalina de los solvatos y se forma una nueva; aunque en ocasiones las formas solvatadas y sin solvatar tienen una estructura cristalina muy próxima (Yang y Gillory, 1972).

La formación de un aducto molecular con un determinado principio activo puede tener repercusiones sobre su estabilidad química. Así, se han comprobado diferencias en la estabilidad a la luz ultravioleta de formas anhidras e hidratadas de un mismo medicamento (Burger, 1983). También estos compuestos pueden modificar las características farmacotécnicas y la velocidad de disolución de un determinado principio activo.

c. Hábito cristalino

El hábito cristalino es la descripción de la apariencia externa de los cristales. La probabilidad de que los cristales desarrollen formas externas características depende de los procesos de nucleación y crecimiento cristalino. Un proceso de cristalización rápido, a partir de un gran número de núcleos, no es adecuado para que se formen cristales con formas externas reconocibles. Sin embargo, cuando existen pocos núcleos y el crecimiento es lento, se obtienen cristales aislados de considerable tamaño y forma regular.

Durante el crecimiento cristalino el entorno puede originar variaciones en la apariencia externa sin afectar a la estructura interna de los cristales. Estas alteraciones se producen por interferencias en la aproximación uniforme de las moléculas que cristalizan a las diferentes caras del cristal en crecimiento (Haleblian, 1975) y están originados por otros cristales adyacentes en crecimiento simultáneo, o por contacto con las paredes del contenedor. En la formación de distintos hábitos cristalinos intervienen numerosos factores como sobresaturación, grado de enfriamiento y agitación de la solución, naturaleza del disolvente de cristalización, presencia de cosolutos, cosolventes, etc., y variaciones en las condiciones de cristalización.

Las formas cristalinas irregulares se denominan alotriomórficas y las de caras planas, idiomórficas (Hartshorne et al., 1964). Los hábitos cristalinos idiomórficos se caracterizan por el ordenamiento predominante de uno de los parámetros cristalográficos (Kuhnert-Brandstätter, 1971).

Un método rápido para caracterizar los hábitos cristalinos es la observación morfológica por microscopía óptica. Los principales tipos de hábitos cristalinos se representan en la fig. 2 y pueden clasificarse en:

Cristales tabulares, caracterizados por el desarrollo moderado de un par de caras paralelas a expensas de las otras.

Cristales planos, en ellos se ha producido un excesivo desarrollo de las caras paralelas de un cristal tabular.

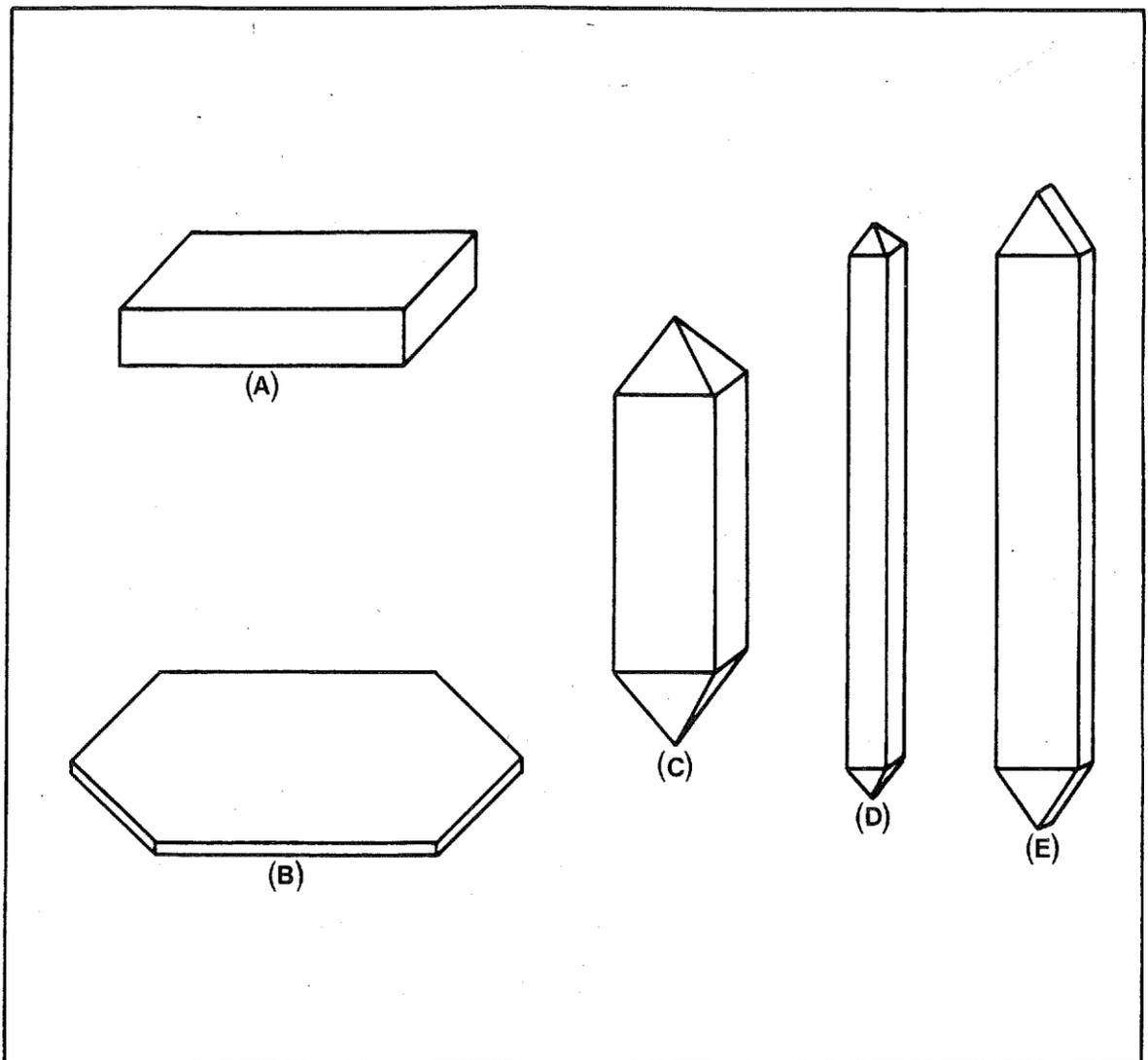


Figura 2 . Distintos hábitos de cristales:

(A), tabular;

(B), aplastado;

(C), prismático;

(D), acicular; (E), acicular aplastado.

Cristales prismáticos, con forma de columna.

Cristales aciculares, donde el prisma se ha alargado mucho hasta formar un símil de aguja.

Cristales aciculares aplastados.

El hábito cristalino condiciona, en ocasiones, el comportamiento farmacotécnico de un producto. Así, Shell (1963) indicó que suspensiones de cristales planos se inyectaban más fácilmente que otras con cristales aciculares de la misma sustancia. También se ha encontrado que el hábito cristalino modifica las características de disolución de una sustancia. Lorduy (1983) estudia la influencia de la forma externa de cristales de bromacepan en su velocidad de disolución; Margallo (1981) y Goñi (1983) realizan un estudio similar con pracepan y De No (1986) con el antidiabético oral glipentida.

d. Técnicas de identificación.

Existen numerosos medios para caracterizar formas cristalinas, presentando cada una ventajas y limitaciones (Bouche y Draguet-Brughmans, 1985). La mejor manera de identificarlos es combinar la información procedente de diversos métodos instrumentales (Biles, 1963), que se repite a lo largo de la bibliografía (Maury et al., 1984; Azibi et al., 1982; Trotier et al., 1984, Kawashima et al., 1985; Shibata et al., 1983; Al-Saieq y Riley, 1982b)

Microscopía óptica

Los polimorfos de un compuesto tienen estructura interna diferente, esto hace que las propiedades ópticas de los cristales sean diferentes. Sin embargo esta técnica no permite afirmar si una forma cristalina contiene disolvente. Biles (1962) describe la aplicación de la cristalografía óptica a la identificación de polimorfos.

Termomicroscopía

El microscopio de platina caliente permite visualizar los procesos de fusión, transición sólido-sólido, desolvatación, recristalización y descomposición. Los procesos de transformación de la estructura se reconocen por falta de transparencia en los cristales por luz transmitida, y por cambios del color de interferencia entre nicoles cruzados. Estas observaciones a menudo muy útiles son siempre de orden cualitativo (Bouche Y Draguet-Brughmans, 1985). La aplicación del microscopio de platina caliente y del DSC en la investigación del polimorfismo y pseudopolimorfismo en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos ha sido descrita por Smith (1986).

Esta técnica junto con otros métodos ha sido utilizada en la caracterización de polimorfos de gepirona (Behme et al., 1985), estradiol (Ebian et al., 1979) y butirofenona (Draguet-Brughmans, 1981) entre otros.

Espectroscopía infrarroja.

La diferente organización de las moléculas en el seno del cristal lleva consigo normalmente modificaciones estéricas y electrónicas, formación de enlaces por puente de hidrógeno y dipolos, detectables por la absorción en el infrarrojo. Esta técnica da información precisa sobre la estructura, en particular sobre las uniones intermoleculares por puentes de hidrógeno y permite, en ciertos casos, determinar la proporción de dos polimorfos en mezclas (Bouche y Draguet-Brughmans, 1985). Puede emplearse también en la identificación de aductos moleculares, así Shibata et al. (1983) comprueban por espectroscopía IR que una de las formas polimorfas de cimetidina contiene agua de cristalización mientras que las demás son anhidras.

El método tiene el inconveniente de que durante la pulverización y compresión pueden producirse transiciones sólido-sólido entre formas amorfas, polimorfas o pseudopolimorfas. Se ha constatado igualmente intercambio iónico en medio KBr (Bouche y Draguet-Brughmans, 1985).

La espectroscopía infrarroja ha sido ampliamente utilizada por los grandes estudiosos del polimorfismo y pseudopolimorfismo (Aguiar, 1969; Borka, 1970; Kuhnert-Brandstätter, 1971; Burger, 1983, entre otros).

Difracción de rayos X

Los difractogramas de rayos X son característicos de cada especie cristalina y constituyen uno de los mejores métodos de identificar las estructuras cristalinas en que puede presentarse un compuesto y sus transformaciones (Rao y Rao, 1967; Junginger y Führer, 1976; Schulz, 1982; Bouche y Draguet-Brughmans, 1985). Además a partir de espectros de formas puras se puede determinar la proporción de formas cristalinas en una mezcla y también puede utilizarse para medir el grado de cristalinidad, utilizando un estándar interno como LiF (Otsuka et al., 1986).

Sin embargo con esta técnica no se obtiene ninguna información en lo que concierne a la estructura química del producto y es imposible distinguir, a priori, una forma pura de una mezcla.

Según la técnica seguida se requiere una pulverización de la muestra. Bar y Bernstein (1985) consideran que la confusión que aparece en la bibliografía referente al polimorfismo de la sulfapiridina es debida a la pulverización de la muestra, que puede dar lugar a alteraciones de la forma original.

La mayoría de los trabajos publicados acerca de polimorfismo y pseudopolimorfismo hacen referencia a esta técnica (Draguet-Brughmans et al., 1981; Azibi et al., 1983; Yokoyama et al., 1986; Rambaud et al., 1983; Kaneniwa et al., 1985b; Yuasa et al., 1982, entre otros).

Métodos térmicos.

El análisis térmico diferencial (ATD), la calorimetría diferencial de barrido (DSC) y el análisis térmico gravimétrico (ATG) forman parte de los métodos térmicos de análisis y se emplean en la actualidad, cada vez con más frecuencia en el estudio de los medicamentos (Burger, 1982).

En ATD la temperatura de la muestra, se compara con la de un material inerte, cuando ambos se calientan en un horno común, a una velocidad de calentamiento controlada. Los cambios de temperatura en la muestra son debidos a transiciones entálpicas, endotérmicas o exotérmicas que ocurren durante los cambios físicos o químicos y son detectados por un método diferencial, ya que se produce un desfase térmico entre la muestra y la referencia, que conduce a la aparición de un pico en el termograma.

Por ello, las aplicaciones más comunes del ATD están relacionadas con fenómenos de solvatación, transiciones polimórficas, mezclas eutécticas y ensayos cualitativos de pureza. También se han utilizado en la investigación de compatibilidad y estabilidad de formulaciones (Marcotegui y Sánchez Monge 1976). El número, forma y posición de los picos con referencia a la temperatura, puede usarse para la identificación cualitativa de la sustancia a investigar. En el estudio de formas polimorfas, el ATD permite calcular las temperaturas de transición de una forma a otra.

Esta técnica proporciona más información cualitativa que cuantitativa y está siendo remplazada por la calorimetría diferencial de barrido (DSC) que se utiliza en análisis cuantitativo.

Como trabajos generales acerca de la aplicación del ATD al estudio del estado cristalino pueden citarse los de Amigó (1968), Guillory (1969), Cabasés (1975).

En la calorimetría diferencial de barrido se mide la energía necesaria para que la sustancia en estudio y la referencia se mantengan a la misma temperatura. Con ella, puede determinarse la entalpía de fusión, recristalización y transición (Masse y Sabon, 1974). También se ha propuesto esta técnica en el estudio de la estabilidad de los medicamentos en estado sólido (Po, 1986) y en la determinación de la pureza de algunos compuestos, entre ellos el medacepán Masse et al. (1976a). Masse et al. (1976b) indican, así mismo, que el conocimiento del comportamiento térmico de compuestos de interés terapéutico puede servir de orientación en el estudio de interacciones medicamentosas.

Mediante esta técnica instrumental se puede detectar, por tanto, la presencia de polimorfismo y la pureza relativa de las formas polimorfas preparadas. Así se han

constatado mezclas de polimorfos de palmitato de cloranfenicol (Suzuki et al., 1983). También puede estudiarse si una transición es monotrópica o enantiotrópica y la cinética de transición isotérmica entre dos formas polimorfas, como en el caso de la tolbutamida (Umeda et al., 1985b). Presenta, sin embargo, el inconveniente de que es difícil diferenciar entre polimorfos de puntos de fusión muy próximos y percibir transiciones muy poco energéticas.

La calorimetría diferencial de barrido permite, asimismo, comprobar la presencia de disolvente en las formas pseudopolimorfas y determinar entalpías de solvatación.

En la bibliografía se han encontrado numerosas referencias de aplicación de esta técnica en el estudio de formas polimorfas y pseudopolimorfas (Kaneniwa et al., 1985b; Yuasa et al., 1982; Maury et al., 1985; Azibi et al., 1983).

En el análisis térmico gravimétrico se determina la pérdida de peso del compuesto en función de la temperatura a una velocidad de calentamiento controlada. Con ella se obtiene información acerca de la estabilidad térmica y de la composición de la muestra inicial, así como la de los compuestos intermedios que puedan formarse.

Es un método básicamente cuantitativo ya que el cambio de masa puede determinarse exactamente. Sin embargo los intervalos de temperatura en que ocurren esos cambios son cualitativos, pues dependen del instrumento, condiciones de operación y características de la muestra. Este método tiene importantes aplicaciones en el análisis de la pérdida de disolvente en los aductos moleculares. Así Hirtz et al. (1968) detectan solvatos de diversos fármacos, Maury et al. (1984) comprueban un aducto molecular de sulfamida con dos moléculas de agua, Azibi et al. (1982) constatan que un polimorfo de cimetidina contenía agua de cristalización, Braguet-Brughmans et al. (1981) detectan un monohidrato en un medicamento del grupo de las butirofenonas. También se ha puesto de manifiesto por ATG la formación de clatratos, con disolventes apolares, de glibentida (De No, 1986), glibenclamida y gliquidona (Manso, 1984). Simmons et al. (1970) cuantifican la pérdida de peso del clorhidrato de clordiacépoído (fig. 3).

Otras técnicas.

La dispersión Raman ha sido utilizada en el estudio del polimorfismo y pseudopolimorfismo por algunos autores. Entre ellos Rambaud et al. (1983) la han utilizado juntamente con otros métodos instrumentales en la caracterización de polimorfos de sulfabenzamida y Maury et al. (1984) en los de sulfametomidina.

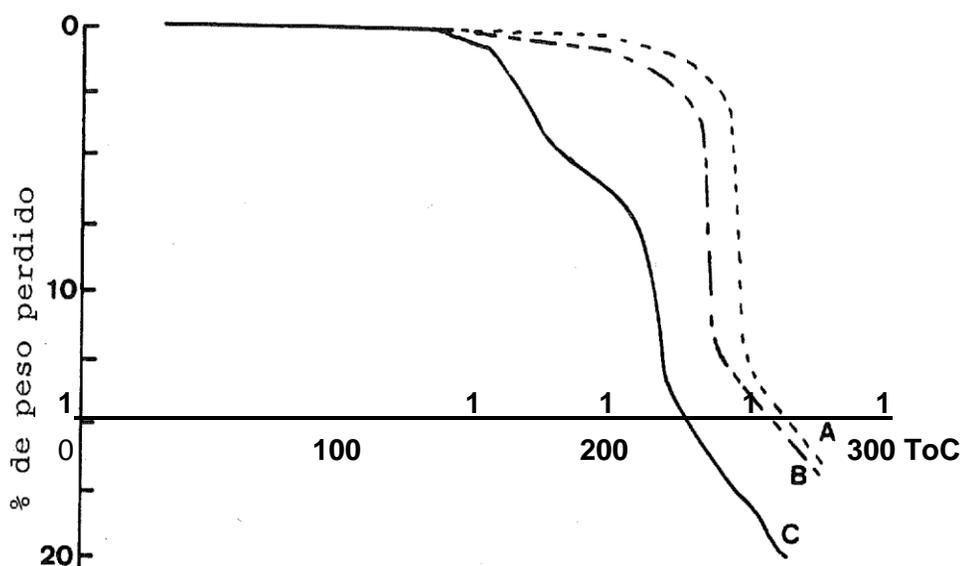


Figura 3. Termogramas correspondientes a la pérdida de peso de polimorfos de clordiacepóxido: forma estable (A), forma higroscópica (B) y monohidrato (C).

La aplicación de la espectroscopia RMN al estudio del polimorfismo y pseudopolimorfismo ha sido puesta de manifiesto recientemente por Byrn et al. (1985) en un trabajo sobre polimorfos de benoxapofén y nabilona y aductos moleculares de cefazolin. Kaneniwa et al. (1985b) utilizaron los resultados del análisis elemental junto con la espectroscopia RMN y mostraron que la forma O de indometacina en benceno era un solvato.

Por último, para detectar la pérdida del agua de cristalización puede utilizarse alguno de los métodos descritos en la U.S.P. XX, de los cuales el más empleado es el Karl-Fisher;

Miyazaki et al. (1975) identifican de esta manera los hidratos de las bases de tetraciclina, clortetraciclina y oxitetraciclina.

e. Velocidad de disolución de formas cristalinas.

En la velocidad de disolución de un sólido pueden influir significativamente sus características cristalinas; esto es, las variaciones en el grado de cristalinidad y la posibilidad de presentar polimorfismo o pseudopolimorfismo pueden modificar las características de disolución de un sólido.

Dos polimorfos pueden tener distinta solubilidad y a menudo la forma de los cristales difiere de un polimorfo a otro; estos cambios pueden hacer que su velocidad de disolución sea diferente. De esta forma se han puesto de manifiesto diferencias en la solubilidad, velocidad de disolución y biodisponibilidad de polimorfos de pentobarbital (Draguet-Brughmans y Bouchè, 1979), mientras que se encuentran pequeñas diferencias en la velocidad de disolución de polimorfos de tolbutamida (Ueda et al., 1982) y de acetazolamida (Umeda et al., 1985). En ocasiones se ha calculado la solubilidad de formas polimorfas desde sus perfiles de disolución (Behme et al., 1985; Ebian et al., 1979).

A priori no es posible, incluso conociendo la estructura cristalina detallada de cada forma polimorfa, determinar cual es más soluble y la que presenta mayor velocidad de disolución. Sólo experimentalmente se puede encontrar una respuesta (Bouche y Draguet-Brughmans, 1985).

Sin embargo se ha comprobado que las formas metaestables presentan una velocidad de disolución mayor que las estables. Así Al-Saieq y Riley (1982), comprueban con cinco polimorfos de clorpropamida que las formas metaestables presentan una velocidad de disolución más rápida que la forma estable y Al-Saieq y Riley (1982b) con tres formas polimorfas de acetohexamida llegan a una conclusión idéntica. También Sabon et al. (1979) y Miyazaki (1974) constatan mayor velocidad de disolución de formas metaestables.

Shefter e Higuchi (1963) son los primeros que realizan un estudio teórico y experimental sobre la velocidad de disolución y la determinación de magnitudes termodinámicas, por medidas de solubilidad, de aductos moleculares de principios activos. Las curvas de velocidad de disolución de los fármacos estudiados (succinil sulfatiazol y acetato de fludrocortisona) muestran que el proceso de disolución acuosa es más rápido en las formas solvatadas, siempre que el disolvente no sea el agua. En la fig. 4 se muestra el comportamiento en disolución de formas anhidras, hidratadas y solvatadas de succinilsulfatiazol.

En otros trabajos, se ha encontrado sin embargo que la velocidad de disolución de los solvatos es menor que la de algunos polimorfos (Haleblian et al., 1971; Moustafa et al., 1971 y Ebian et al., 1979). Puede afirmarse desde los resultados experimentales, que en general, en medios acuosos la velocidad de disolución de formas hidratadas es menor que la de formas anhidras, para solvatos con otros disolventes, la cinética de disolución del principio activo dependerá de las posibles interacciones entre el disolvente de cristalización y el medio de disolución. Sin embargo el grado de cristalinidad y el hábito cristalino de las diferentes formas pseudopolimorfas también tendrá influencia en su velocidad de disolución. Así se han encontrado pequeñas diferencias en la velocidad de disolución de la forma anhidra e hidratos de norfloxacin, que no repercuten en su biodisponibilidad (Yuasa et al., 1982) y en la carbamacepina la forma anhidra se disolvía más rápidamente que la forma hidratada (Paavo et al., 1983). Se ha comprobado también que el aducto no estequiométrico de glipentida con tetracloruro de carbono presenta menor velocidad de disolución que los cristales formados por un solo componente (De No, 1986), mientras que con gliquidona la cinética de disolución más lenta corresponde a la forma cristalina que sólo contiene principio activo (Manso, 1984).

Por último, como ya se ha indicado anteriormente, cambios en el hábito cristalino pueden también originar modificaciones en la velocidad de disolución de un medicamento.

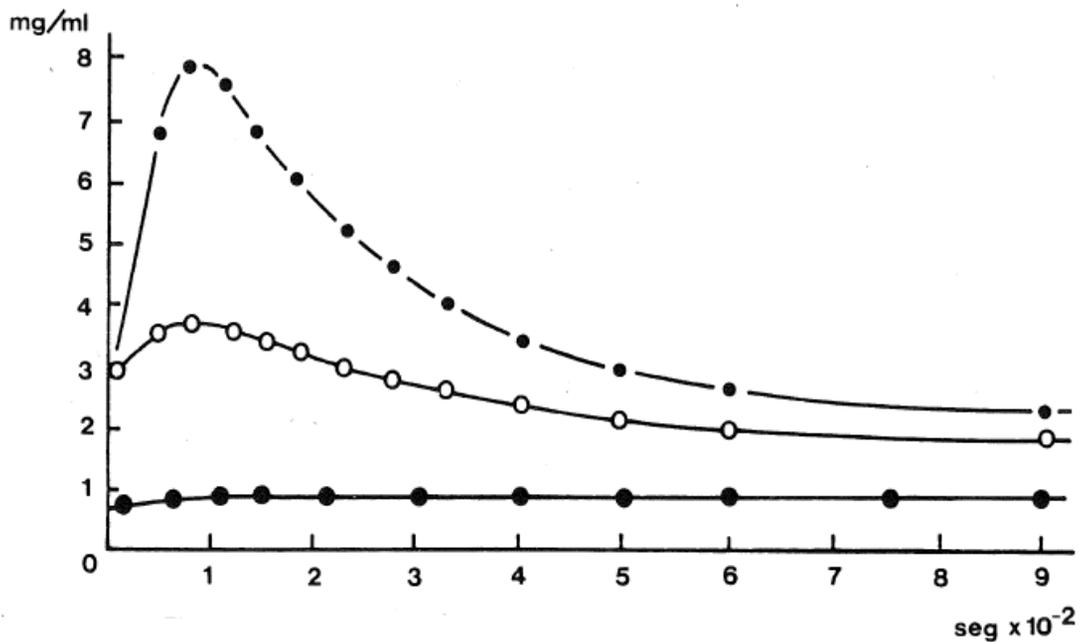


Figura 4 Comportamiento en disolución de diferentes formas de succinilsulfatiazol (Shefter e Higuchi, 1963) e solvato pentanol, ○ forma anhidra y hidrato.

3. Dispersiones sólidas

a. Características generales

Chiou y Riegelman (1971a) definen las dispersiones sólidas como la dispersión de uno o más principios activos en un portador inerte; según sea la solubilidad de este material en agua aumenta o disminuye la velocidad de disolución del producto.

En la preparación de dispersiones sólidas se han utilizado los métodos de fusión, fusión-cosolvente y cosolvente.

En el método de fusión (Sekiguchi y Obi, 1961) la mezcla medicamento-portador se funde y posteriormente se enfría para que las partículas de principio activo queden atrapadas entre las del soporte. También se ha empleado una modificación de este proceso denominada "spray-congeling" (Kanig, 1964 y Kreuschner et al., 1980) Durante el proceso de fusión de la mezcla pueden tener lugar problemas de inmiscibilidad (Kanig, 1964), degradación térmica, sublimación y transformaciones polimorfas (Goldberg et al., 1965). Numerosos autores (Chiou y Riegelman, 1969; Ravis y Chen, 1981; Allen et al., 1977 y Allen et al., 1978) han observado la aparición de coloración en dispersiones sólidas preparadas por el método de fusión, aunque no se traduce forzosamente en una degradación química del principio activo.

No se ha observado coloración en la asociación polietilenglicol con espironolactona (Geneidi y Hamacher, 1980a) o con diacepán (Geneidi y Hamacher, 1980a y Henry, 1982); sin embargo, el manitol y el ácido cítrico con diacepán (Henry, 1982) producen dispersiones coloreadas. La no aparición de color no indica ausencia de degradación química (Chiou y Riegelman, 1971b y Deshpande y Agrawal, 1982). Esta degradación depende, a menudo, de la composición de la dispersión (Chiou y Niazi, 1971 y Ford y Rubinstein, 1979) y está condicionada por el tiempo de fusión y la velocidad de enfriamiento (Carcamo y Gana, 1974).

Los problemas que presentaba en ocasiones el proceso de fusión, dieron lugar al método de fusión-cosolvente; en éste, el medicamento disuelto en un pequeño volumen de disolvente se mezcla con el portador fundido previamente (Chiou y Riegelman, 1971a). Es un método útil en medicamentos con alto punto de fusión o que son termolábiles. En 1961, se prepararon ya dispersiones de espironolactona y griseofulvina en PEG 4000 de esta forma (Chiou y Riegelman, 1971a).

El método cosolvente, utilizado en primer lugar por Tachibana et al. (1965), consiste en disolver conjuntamente medicamento y portador, y a continuación evaporar el disolvente. Las propiedades de las dispersiones obtenidas dependen del disolvente empleado (Shefter, 1981; El-Sayed et al., 1982 y El-Dalsh et al., 1982). La elección del disolvente se complica especialmente en medicamentos que presentan polimorfismo (El-Dalsh et al., 1982). Depende además de las condiciones del proceso de evaporación; en la bibliografía se proponen diversos métodos de eliminación del disolvente (Malone et al., 1966; Kim y Jarowski, 1977; Stevens y Padfield, 1977; Sekikawa et al., 1983; Takayama et al., 1982a; Graf et al., 1982a y El-Dalsh et al., 1982). La temperatura de vaporización del disolvente puede influir en la estabilidad del producto (Sekikawa et al., 1979). Otro inconveniente de este método es que puede requerir el empleo, en preparaciones industriales, de grandes cantidades de disolvente (Chiou y Riegelman, 1971a).

La estructura fisicoquímica de las dispersiones sólidas condicionará la liberación del medicamento; pueden distinguirse seis estructuras representativas (Duchéne, 1985 y Chiou y Riegelman, 1971a):

Mezclas eutécticas.

Soluciones sólidas.

Soluciones y suspensiones vítreas.

Precipitaciones amorfas en un portador cristalino. Formación de complejos

Sistemas mixtos.

La determinación de las características del sistema disperso puede realizarse por métodos térmicos, difracción de rayos X, microscopía, espectrofotometría, métodos termodinámicos y velocidad de disolución. Los resultados de estos métodos por su diferente sensibilidad suelen ser complicados y requieren mucho cuidado para su adecuada interpretación (Ford, 1986). La bibliografía muestra numerosos trabajos de aplicación de las técnicas citadas al estudio de dispersiones sólidas (Draguet-Brughmans et al., 1984; Kim et al., 1985; Ford, 1984; Draguet-rughmans et al., 1985; Bogdanova et al., 1984; Mc Ginity et al., 1984; Bloch et al., 1982 y Roger y Anderson, 1982).

b. Velocidad de disolución.

La velocidad de disolución de muchos medicamentos aumenta cuando se liberan desde una dispersión sólida. Así con las dispersiones de sulfatiazol (Sekiguchi y Obi, 1961) y cloranfenicol (Sekiguchi et al., 1964) en urea se incrementa su velocidad de disolución, que origina un aumento en la velocidad de absorción y en la extensión de la misma.

Puede además disminuirse la dosis de un medicamento utilizando dispersiones sólidas (Stupak y Bates, 1972; Barret y Bianchine, 1975; Barrett y Hanigan, 1975; Kornblum y Stoopak, 1977; Sandoz, 1977 y Aoyagi et al., 1982).

El aumento en la velocidad de disolución se atribuía inicialmente a la reducción del tamaño de partícula del medicamento dentro de la matriz; en las dispersiones de cloranfenicol-urea (Sekiguchi et al., 1964), griseofulvina-PEG 6000 (Kanig, 1964) y ácido salicílico-urea (Collett et al., 1976) era el factor determinante. También se ha constatado la aparición de formas microcristalinas (Brazier y Robert, 1983) y en la disolución de β -caroteno-PVP aparecen partículas coloidales (Tachibana y Nakamura, 1965).

Pero además el grado de cristalinidad condicionará el proceso de disolución (Allen y Kwan, 1969), por ello dispersiones que contienen el medicamento en formas altamente energéticas (Simonelli et al., 1969) aumentan la velocidad de disolución. Gracias a los estudios de rayos X se ha puesto en evidencia que al formarse la dispersión sólida medicamentos cristalinos se transforman en amorfos (Simonelli et al., 1976; Corrigan y Timoney, 1975; Stevens y Padfield, 1977; Merkle, 1981; Graf et al., 1982b y Bogdanova et al., 1982). La presencia de polimorfos metaestables puede aumentar también la velocidad de disolución (Ford y Rubinstein, 1978). Debe asimismo considerarse que la liberación del medicamento depende de las características del diagrama de fases y de la relación medicamento/portador.

Otros factores contribuyen a modificar la velocidad de disolución de las dispersiones; la presencia del portador puede facilitar el mojado del medicamento (Lefebvre et al., 1985; Stoll et al., 1969 y Kim y Jarowski, 1977), disminuir la energía de activación del proceso de disolución (Shin, 1979) y aumentar la solubilidad del fármaco en medios acuosos (Goldberg et al., 1965 y Ford y Rubinstein, 1977), pero tales incrementos no son el factor determinante, así, en presencia de urea disminuye la solubilidad del sulfatiazol y sin embargo, se produce un aumento en la velocidad de disolución del medicamento utilizando dispersiones sulfatiazol-urea (Sekiguchi y Obi, 1961 y Chiou y Niazi, 1971).

Por todo ello, la naturaleza del portador será en muchos casos un factor importante a considerar. Así, para nitrocepan (Shenoy y Thampi, 1985) y diacepán (Geneidi y Hamacher, 1980a) se ha constatado la influencia del portador en su proceso de disolución; también se ha estudiado la influencia de la naturaleza de los polímeros en las características de disolución de algunos fármacos (Takayama et al., 1982a y Takayama et al., 1982b).

El método empleado en la preparación de las dispersiones sólidas influye sobre las características del proceso de disolución. La formación de coprecipitados conduce en algunos casos a una velocidad de disolución más rápida que la preparación de fundidos (Anastasiadou et al., 1983; Mc Ginity et al., 1975 y El-Gindy et al., 1983). También la velocidad de disolución estará condicionada por el método de obtención del fundido (Bradley,

1984; El Fattah et al., 1976 y Kassem et al., 1979a), el disolvente elegido en la coprecipitación (Graf et al., 1982a y El-Sayed et al., 1982) y la forma de eliminar el disolvente (Takayama et al., 1982a).

c. Conservación

Durante el periodo de almacenamiento de las dispersiones sólidas se han producido pocas veces procesos de degradación química. Por ejemplo se ha observado un desarrollo progresivo de coloración en comprimidos de indometacina-PEG (Ford y Rubinstein, 1980). Sin embargo, los problemas de inestabilidad física son mucho más frecuentes; las dispersiones sólidas son susceptibles de evolucionar hacia una recristalización o hacia un aumento en el tamaño de partícula (Chiou y Riegelman, 1971a). También las formas polimorfas metaestables pueden transformarse en formas estables (Duchéne, 1985). En dispersiones de indometacina-PEG 6000 (Saboe y Dempski, 1976), aparecen cristalizaciones que llevan a una disminución en la velocidad de disolución.

La temperatura de almacenamiento es un factor a controlar; en la dispersión indometacina-PEG 6000 (Ford y Rubinstein, 1979) la reducción de la velocidad de disolución es mayor a temperaturas altas que a 4QC, pero en el sistema diacepán-PEG 4000 se ha observado el efecto contrario (Anastasiadou et al., 1983). Durante el proceso de diálisis dinámica se ha comprobado, así mismo, que los coprecipitados de hidrocortisona-PVP recién preparados presentan mayor velocidad de flujo que los productos envejecidos (Timko y Lordi, 1979).

Las sustancias elegidas como portadores son normalmente solubles en agua e higroscópicas, por ello las dispersiones sólidas son muy sensibles a la humedad, que puede inducir cambios que originan una disminución de su velocidad de disolución, como en el caso de nifedipina-PVP (Sugimoto et al., 1980), indometacina-PEG 6000 (Ford y Rubinstein, 1979) y diacepán -PEG 4000 (Anastasiadou et al., 1983).

En la dispersión clorpropamida-urea se ha observado tras el almacenamiento un aumento de la velocidad de disolución que no ha sido explicado (Ubbelohde, 1966); el mismo fenómeno se ha constatado para el sistema loracepán-PEG 4000 y sobre todo para

loracepán-PVP atribuido a la formación de complejos de alta energía (Udupa et al., 1986). En otras dispersiones no se produce modificación en la velocidad de disolución durante el almacenamiento (Hoelgaard y Moller, 1975; Froemming y Heyer, 1981; Bloch et al., 1982; Chiou, 1977; Roquecave-Anastasiadou, 1983 y Bogdanova et. al., 1983), y tampoco se encontró variación en la biodisponibilidad de la dispersión nabilona-PVP después de dos años (Thakkar et al., 1977).

Las dispersiones sólidas requieren ser formuladas dentro de formas de dosificación tales como comprimidos o cápsulas (Ford, 1986) y pueden plantearse en estos casos interacciones entre medicamentos o portadores con los excipientes del comprimido (Ford y Rubinstein, 1980; Ford y Rubinstein, 1981 y Ford, 1983) o producirse con el paso del tiempo variaciones en las propiedades físicas de la forma de dosificación (Ford y Rubinstein, 1980 y Ford y Rubinstein, 1981) especialmente en condiciones determinadas de humedad.

d. Portadores

Los materiales utilizados como portadores deben ser farmacológicamente inertes, solubles en agua y no presentar interacción con el principio activo; deben soportar sin degradación temperaturas elevadas y ser solubles en gran número de disolventes orgánicos (Ford, 1986).

Los portadores utilizados son muy numerosos, los más comunes son PEG y PVP (Ford, 1986).

Los PEG utilizados para preparar dispersiones sólidas tienen pesos moleculares comprendidos entre 1.000 y 20.000. Para hidroflumetiazida (Corrigan y Timoney, 1978), indometacina (Krasowska et al., 1975), sulfadimidina (Kassem et al., 1980) y tolbutamida (Miralles et al., 1982) la velocidad de disolución disminuye al aumentar el peso molecular del polímero; sin embargo para otros medicamentos ocurre lo contrario entre ellos papaverina (El-Gindy et al., 1976), sulfametoxidiazina (Salib y Ebian, 1978), furosemida (Shin, 1979), diacepán (Attia et al., 1982) e hidroclorotiazida (Kassem et al., 1982). Las dispersiones de glibenclamida (Geneidi et al., 1980) y griseofulvina (Chiou y Riegelman, 1969) no presentan modificaciones en la velocidad de disolución para distintos pesos moleculares del PEG, y en

las de testosterona (Hoelgaard y Moller, 1975) y cloranfenicol (Kassem et al., 1979a) varían de forma arbitraria con el peso molecular del polímero.

La presencia de PEG incrementa la solubilidad acuosa de algunos medicamentos (Asker y Whitworth, 1975; Chiou, 1977; Ford y Rubinstein, 1978; Kala y Traue, 1983 y Daabis y Mortada, 1980). Sin embargo con fenobarbital puede formar complejos poco solubles (Nakai et al., 1981) y la clortalidona es menos disponible en presencia de PEG (Williams et al., 1982). La utilización de PEG puede provocar a veces problemas de inestabilidad (Witworth et al., 1973 y Mueller, 1977).

El sistema diacepán-PEG 4000 presenta un eutéctico cuando la proporción del medicamento es del 17 % (Duchéne et al., 1981) y el laurilsulfato de papaverina forma con PEG 4000 un eutéctico en la relación fármaco portador 20:80 y se consiguen mejorar las características de absorción (Lefebvre, 1982).

La PVP es adecuada únicamente para preparar dispersiones sólidas por el método cosolvente. Su peso molecular oscila desde 10.000 hasta 700.000. En la bibliografía se reseñan un gran número de medicamentos dispersados en PVP (Herzfeldt y Prierer, 1982; Geneidi et al., 1978; Drommeyer et al., 1981; El-Gamal et al., 1981; etc.).

Generalmente al aumentar el peso molecular del polímero disminuye la velocidad de disolución del medicamento en el dispersado; así ocurre con el sulfatiazol (Simonelli et al., 1969), fenitoína (Sekikawa et al., 1978), sulfadimidina (Kassem et al., 1980), cloranfenicol (Kassem et al., 1979a); furosemida (Shin, 1979), digoxina (Amar et al., 1980), clorotiazida (Salama et al., 1981), hidrocortisona y prednisona (Merkle, 1981).

Los ácidos cítrico y succínico son utilizados para preparar dispersiones por el método de fusión e inadecuados en el método del cosolvente por la dificultad que tiene encontrar disolventes orgánicos en que sean solubles. El ácido cítrico aumenta la solubilidad de primidona (Summers y Enever, 1976) y su velocidad de disolución (Summers y Enever, 1977).

Los ácidos biliares, esteroides y derivados son portadores adecuados para preparar dispersiones por el método del cosolvente. El ácido cólico aumenta la velocidad de disolución

de la reserpina (Stoll et al., 1969), los ésteres de colesterol la de hidrocortisona (Kim y Jarowski, 1977) y el ácido cólico proporciona una liberación sostenida del ácido salicílico en medio ácido (Froemming y Veter, 1975), pero la velocidad de liberación en medio alcalino es mayor.

Los azúcares con excepción del manitol (Kanig, 1964) y xilitol (Sirenus et al., 1979) son inadecuados en el método de fusión. Poseen baja toxicidad, alta solubilidad acuosa y aceptación fisiológica (Allen, 1972). El trimetoprim (Meshali et al., 1983) y sulfametoxazol (Ghanem et al., 1980) han sido dispersados en sacarosa y la cinnarazina se dispersa en dextrosa y aumenta la velocidad de disolución (Bogdanova et al., 1981). También se ha utilizado glucosa como portador (Ghanem et al., 1980; Allen et al., 1977; Mc Ginity et al., 1975; Meshali et al., 1983 y Miralles et al., 1982).

La urea es un metabolito fisiológico que se ha empleado para preparar dispersiones sólidas con sulfabenzamida (Mc Ginity et al., 1975), sulfatiazol (Sekiguchi y Obi, 1961; Goldberg et al., 1965; Chiou y Niazi, 1971 y Allen y Kwan, 1969), hidrocortisona (Ho y Hajratwala, 1976), hidroclorotiazida (El-Banna et al., 1980), fenacetina (Moscoso, 1982). Este portador aumenta la solubilidad acuosa de fenilbutazona (Mortada, 1980), ácido salicílico (Collett et al., 1976), tolbutamida (El-Banna et al., 1974), fenobarbitona (El-Banna et al., 1975), clorpropamida (Ford y Rubinstein, 1977), meprobamato (Draguet-Brughmans et al., 1979), clortalidona (Bloch et al., 1982).

El bajo punto de fusión de algunos agentes tensioactivos los hace adecuados para preparar dispersiones sólidas por el método de fusión. El Mirj 52 incrementa la velocidad de disolución de tolbutamida, griseofulvina y furosemida (Kaur y Grant, 1979 y Kaur et al., 1980). El Mirj 51 se dispersa con testosterona (Hoelgaard et al., 1975) y el Mirj 59 con cloranfenicol (Kassem et al., 1979b) y ácido nalidíxico (El Gindy et al., 1983).

El Eudragit se ha usado como portador en comprimidos de liberación sostenida de codeína (El-Gindy et al., 1976 y El-Gindy et al., 1980) y aminosalicilato de feniramina (El Fattah et al., 1984).

Hay otro grupo de sustancias que han sido recomendadas como portadores pero que tienen actividad farmacológica intrínseca. Así el uretano se ha empleado en dispersiones sólidas de griseofulvina, hidrocortisona y alcaloides aumentando su velocidad de disolución (Maulding, 1978). Hidroxipropilteofilina, nicotinamida, hidroquinona e hidroxialquilxantinas se han usado respectivamente para dispersar khellin (E1-Fattah et al., 1976), cafeína (El-Banna et al., 1977) y digoxina (Bochner et al., 1977 y Ollenschlaeger y Eckert, 1977) y el ácido esteárico modifica la liberación de la insulina (Mesiha, 1981).

Otros portadores sugeridos incluyen ciclodextrinas (Uekama et al., 1983, Andersen y Bundgaard, 1982; Duchéne et al., 1985 y Sekikawa et al., 1983), ácido ascórbico y acetamida (Sekiguchi y Obi, 1961), ácido nicotínico y succinamida (Chiou y Riegelman, 1969), citrato sódico (El-Gindy et al., 1983) y otros polímeros entre los que se citan dextranos, metilcelulosa, alginato sódico, gelatina, carragen, pectina, carboximetilcelulosa, alcohol polivinílico y gomas (Takayama et al., 1982a).

El aerosil, lactosa y almidón fueron utilizados para preparar coprecipitados con ácido nalidixico (El-Gindy et al., 1981) y también se usan asociaciones de portadores como ácido cítrico-ácido succínico (Salama et al., 1977) y otras (Babar y Jarowski, 1983; Geneidi y Hamacher, 1980b; Miralles et al., 1982 y Geneidi et al., 1980).

4. Velocidad de disolución

Una de las primeras ecuaciones que rigen el proceso de disolución, fue dada por Fick a partir de la ecuación del calor desarrollada por Fourier; pero fueron Noyes y Whitney, en 1897, los primeros en estudiar cuantitativamente la velocidad de disolución de un sólido, expresando los resultados obtenidos mediante la siguiente ecuación:

$$\frac{dc}{dt} = k (C_s - C) \quad (1)$$

en la que dc/dt es la velocidad de disolución del sólido, C_s la solubilidad, C la concentración de la disolución en el tiempo t , y K la constante de velocidad de disolución.

Brunner y Tolozco (1900) demuestran que el valor de K depende de la superficie específica del sólido, la temperatura, estructura molecular del soluto, características del medio de disolución, agitación, etc.

Nernst (1904) y Brunner (1904) generalizan el mecanismo de disolución de los sólidos con su teoría de la "capa fina" por la que suponen que la velocidad de disolución esta controlada por un proceso de difusión. Obtienen, para cuantificar el proceso de disolución, una expresión que se conoce como ecuación de Noyes-Nernst:

$$\frac{dc}{dt} = \frac{S}{V} \cdot \frac{D}{\delta} (C_s - C) \quad (2)$$

siendo S la superficie efectiva del sólido, V el volumen de disolución, D el coeficiente de difusión del sólido en el medio de disolución y δ el espesor de la capa de difusión.

Si la superficie efectiva del sólido, S, y el volumen, V, se mantienen constantes, la ecuación (2) se transforma en:

$$\frac{dc}{dt} = K (C_s - C) \quad (3)$$

resultando que la velocidad de disolución sigue una cinética de orden uno. Nogami et al. (1966) en procesos de disolución de ácido benzoico y posteriormente de polivinilpirrolidona (Nogami et al., 1970), comprueban que los resultados experimentales se ajustan a dicha ecuación.

En algunos casos, el valor de la concentración en un tiempo determinado es muy pequeño frente a la concentración de saturación, el término (Cs-C) puede considerarse próximo a Cs y la ecuación (3) se transforma en:

$$\frac{dc}{dt} = K C_s \quad (4)$$

siguiendo el proceso de disolución una cinética de orden cero. Milosovich (1964) para el sulfatiazol y Hamlin (1965) en cuarenta y cinco compuestos orgánicos, entre los que había ácidos débiles, bases y sales, comprobaron que la cinética de disolución se ajusta al orden indicado.

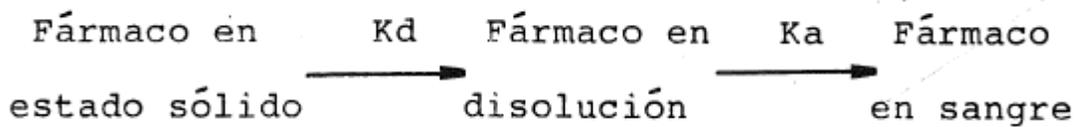
Nelson (1957) constata que en la disolución de preparados sólidos en el tracto digestivo se cumple la relación $C \ll C_s$, denominada condiciones "sink" (Gibaldi y Feldman, 1967), por ello, la constante de velocidad de disolución y la solubilidad del principio activo condicionarán el comportamiento del medicamento en el organismo.

Cuando no es posible explicar la cinética de disolución únicamente por un proceso de difusión, es preciso considerar además que tiene lugar una reacción interfacial. Wursted y Taylor (1965) proponen que tiene lugar un proceso consecutivo "reacción interfacial-difusión", originándose una doble capa para el transporte de sustancia desde la fase sólida hasta el disolvente. La expresión de la velocidad de disolución es análoga a la ecuación de Noyes-Nernst, pero ahora la constante de velocidad es una combinación de las constantes de velocidad de dos procesos en serie (reacción interfacial y proceso de difusión).

De este modo, cuando se realizan determinaciones de velocidad de disolución de diferentes formas cristalinas de un mismo compuesto, el valor de la constante de velocidad de la reacción interfacial debe ser distinta según la forma en que el compuesto esté cristalizado y la constante de velocidad global del proceso de disolución es diferente para cada forma cristalina (Wursted y Taylor, 1965).

Otra característica de las formas cristalinas que puede influir en la velocidad de disolución es la solvatación; en las formas solvatadas están presentes además de las moléculas de principio activo, las del disolvente. Por esta razón, la ecuación de Noyes-Whitney (1897) no puede utilizarse directamente para determinar su velocidad de disolución (Shefter e Higuchi, 1963). Teniendo en cuenta que la concentración de principio en la interfase esta condicionada por la presencia de disolvente, el valor de la velocidad de disolución difiere del obtenido para el fármaco cristalizado puro (Shefter e Higuchi, 1963) y dependerá de las posibles interacciones entre el disolvente de cristalización y el medio de disolución.

La gran relevancia que han alcanzado los ensayos de disolución, excluido su valor como técnica de control de calidad, esta relacionada con el hecho de que el medicamento debe ser transportado desde el lugar de aplicación hasta el de acción o biofase, para que ejerza su efecto terapéutico (Arancibia, 1981); cuando se administran formas farmacéuticas sólidas, la trayectoria del principio activo hasta el torrente circulatorio, puede esquematizarse en la forma siguiente:



donde los parámetros K_d y K_a representan las constantes de velocidad de disolución y absorción respectivamente.

En el caso de medicamentos poco solubles en medios acuosos, la etapa limitante del proceso suele ser en muchos casos la de disolución (Pla Delfina y Obach Vidal, 1982). Este hecho, que confiere gran importancia a la velocidad de disolución, puede tener influencia decisiva en la iniciación, duración e intensidad del efecto terapéutico, que se logra con una forma farmacéutica determinada.

Aunque la posibilidad de una correlación entre disponibilidad "in vitro" y biodisponibilidad es continuamente objeto de polémica, parece claro que los ensayos de disolución representan una determinación tecnológicamente útil, en especial para fármacos poco solubles (Sanz y Vazquez, 1984).

En la bibliografía se han encontrado numerosos estudios sobre la existencia de correlaciones "in vitro - in vivo", con diversas formulaciones de medicamentos. Entre ellos, Baichwal y Tipnis (1983) establecen una correlación entre los parámetros obtenidos "in vitro" y los determinados "in vivo", en formulaciones de comprimidos de fenitoina; Mizobe et al.(1982) calculan coeficientes de correlación entre la velocidad de disolución de comprimidos de bisbentamina y la excreción urinaria de este medicamento; Nieder et al. (1983) realizan un

estudio comparativo sobre disolución "in vitro" y biodisponibilidad de diferentes preparados de ácido acetilsalicílico, Stozek et al. (1982) en comprimidos de riboflavina, Komiyama et al. (1982) con cápsulas de indometacina y Straughn et al. (1982) con comprimidos de acetazolamida.

5. Objeto del trabajo

Este trabajo se ha iniciado analizando la disponibilidad de distintas formulaciones de comprimidos de loracepán presentes en el mercado español. Los resultados obtenidos permiten plantear dos preguntas: ¿En todas las preparaciones, el loracepán presenta la misma estructura en estado sólido?. ¿Es la formulación el único factor que condiciona el comportamiento de disolución?.

En la revisión bibliográfica realizada, se han encontrado pocos trabajos sobre las características en estado sólido de benzodiazepinas. Simmons et al. (1970) y Waldmann (1971) estudian el fenómeno de polimorfismo en clordiazepóxido, Margallo (1981) y Goñi (1983) la influencia del hábito cristalino en la velocidad de disolución del pracepan y Lorduy (1983) realiza un estudio similar con bromacepan.

Para loracepán se ha descrito por rayos X la estructura del solvato en etanol (Baldoni y Clemente, 1976) y Molina et al. (1983) han preparado distintas fases cristalinas de este principio activo, comprobando por análisis térmico diferencial la posible formación de fases metaestables, con diagramas de difracción de rayos X distintos.

En el presente trabajo se ha pretendido abordar de nuevo ese estudio para aislar e identificar dichas fases "metaestables" aplicando nuevos métodos instrumentales (DSC, ATG). Cuando se ha efectuado un análisis de por qué una sustancia química presenta polimorfismo o es capaz de formar aductos moleculares (Chapman et al., 1968; Himuro et al., 1971; Yang y Gillory, 1972; Mesley, 1966; Bouchè y Draguet-Brughmans, 1977) se ha indicado que la presencia de determinados grupos funcionales, sobre todo los capaces de dar enlaces por puente de hidrógeno, ejercen una influencia determinante en este fenómeno. Pero aún sigue sin poder justificarse por qué una sustancia presenta varias formas cristalinas

y en otra de estructura química similar no se da este fenómeno. Para investigar posibles relaciones estructura cristalina-estructura química se han preparado cristales de oxacepán y lormetacepán, de estructura química muy similar a la del loracepán, en condiciones idénticas.

El loracepán se utiliza como ansiolítico, antiepiléptico, y como medicamento preanestésico requiriéndose unas veces una acción inmediata y otras más lenta y prolongada. En los estudios de dispersiones sólidas con benzodiazepinas (Shenoy y Thampi, 1985; Geneidi y Hamacher, 1980a; Anastasiadou et al., 1983; Attia et al., 1982; Duchéne et al., 1981; Henry, 1982; Henry et al., 1983; Uekama et al., 1983; Kala y Traue, 1983; Uekama et al., 1983; Andersen y Bundgaard, 1982) se han abordado distintos aspectos del comportamiento de estas sustancias en presencia de portadores. Para el caso concreto del loracepan Udupa et al. (1985) postulan la posible formación de un complejo loracepan-PVP, aunque no claramente justificada, y comprueban el incremento de la velocidad de disolución y de difusión del fármaco al dispersarlo en PEG 4000.

Si las dispersiones se preparan por el método de fusión se ha comprobado que el loracepán se descompone durante este proceso, y su aplicación queda restringida a utilizar relaciones bajas medicamento/portador con mayor posibilidad de interacciones entre el portador y los constituyentes de la formulación. Si se utiliza el método del cosolvente se ha constatado en este trabajo la gran capacidad del loracepán para formar solvatos con diversos disolventes, lo que restringe este método de preparación. Por otro lado es necesario conocer la estructura fisicoquímica de la dispersión formada, no encontrándose en la bibliografía, para el sistema loracepán-PEG, nada en este sentido. Por todo ello la última parte de esta investigación intenta dilucidar estos aspectos y constatar sus posibles repercusiones en la velocidad de disolución.

II. MATERIAL Y METODOS

A. MATERIAL

1. Principios activos.

Este trabajo se ha efectuado con los principios activos siguientes:

Loracepán cuya fórmula estructural se representa en la fig. 5, ha sido suministrado por Laboratorios Kuei, S.A. Pertenece al grupo de las benzodiazepinas y su peso molecular es 321'2; se presenta como un polvo blanco cuyo punto de fusión está comprendido entre 166-168^oC y funde con descomposición. Es prácticamente insoluble en agua; soluble en etanol, acetona y ácido acético glacial; poco soluble en eter y cloroformo (Clarke, 1986). Su espectro ultravioleta en HC1 0'1 M presenta tres máximos (Rutgers y Shearer, 1980).

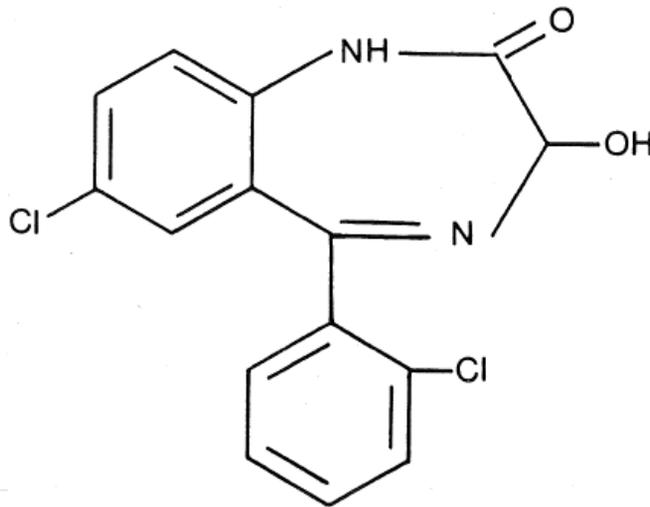


Figura 5. Estructura molecular de loracepán.

Es una benzodiazepina de acción corta, se administra en dosis diarias de hasta 10 mg (Catálogo de Especialidades Farmacéuticas, 1987). Administrada por vía oral está indicada en el tratamiento de la ansiedad asociada con depresión y por vía parenteral se utiliza como

medicación preanestésica; se usa también antes de una endoscopia y para el tratamiento de la epilepsia. Por vía oral y parenteral esta empezando a utilizarse para aliviar la sintomatología del síndrome de abstinencia de alcohol (U.S.P. DI/Review, 1985).

En el mercado español se encuentran las marcas comerciales: Donix; Drupal (pivalato); Idalprem; Lorazepam Medical; Orfidal Wyeth; Piralone (pivalato); Placidia; Placinor (pivalato) y Sedicepam (Catalogo de Especialidades Farmacéuticas, 1987).

Oxacepán cuya fórmula estructural se representa en la fig. 6, ha sido suministrado por Laboratorios Impex Química, S.A. Pertenece al grupo de las benzodiazepinas y su peso molecular es 286,7; se presenta como un polvo blanco o débilmente amarillo, cuyo punto de fusión es aproximadamente 198°C, es insoluble en agua, soluble en etanol y cloroformo y poco soluble en éter (Clarke, 1986). Su espectro ultravioleta en HCl 0,1 M presenta dos máximos (Clarke, 1986).

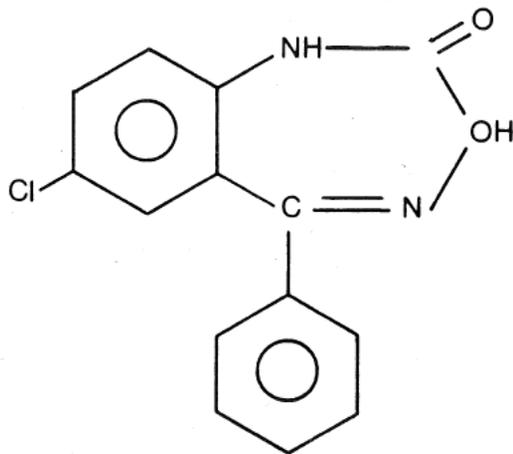


Figura 6. Estructura molecular de oxacepán.

Es una benzodiazepina de acción corta y se utiliza como ansiolítico e hipnótico; también está indicada en el tratamiento del síndrome de abstinencia del alcohol (U.S.P. DI/Review, 1985). En adultos se administran dosis de 10-30 mg, 3 ó 4 veces al día.

En el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas de 1987 se encuentra en las siguientes marcas comerciales: Adumbran; Aplakil; Buscopax; Neurofren; Novo Aerofil Sedante; Psiquiwas; Sobile y Suxidina (succinato ácido).

Lormetacepán cuya fórmula estructural se representa en la fig. 7, ha sido suministrado por Laboratorios Schering. Pertenece al grupo de las benzodiazepinas y su peso molecular es 335'2; se presenta como un polvo blanco, cuyo punto de fusión está comprendido entre 209-211°C y funde con descomposición. Es prácticamente insoluble en agua; poco soluble en etanol y metanol y muy soluble en cloroformo. Su espectro ultravioleta en HC1 0'1 M presenta dos máximos (Clarke, 1986).

Es una benzodiazepina recientemente introducida como agente hipnótico (Zecaa et al., 1986).

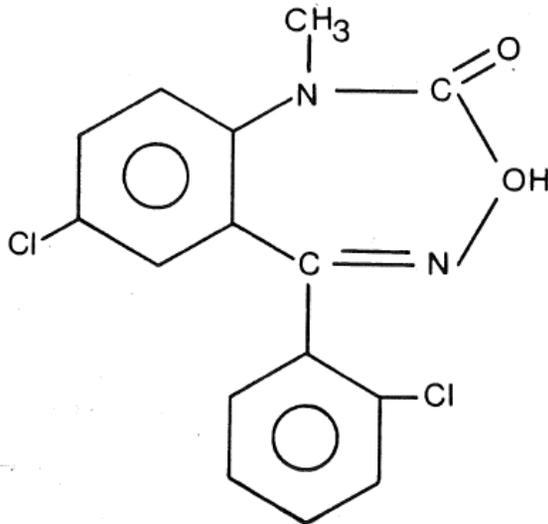


Figura 7 . Estructura molecular de lormetacepán.

En el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas de 1987 se encuentra registrado con los siguientes nombres: Lembrol; Loramet y Noctamid.

2. Formas Farmacéuticas

Se han efectuado ensayos de disolución con comprimidos de Loracepán de las especialidades y dosis que se indica:

- A, Donix, 5 mg (Laboratorios Llorens, S.A.)
- B, Donix, 1 mg (Laboratorios Llorens, S.A.)
- C, Loracepán Medical, 5 mg (Laboratorios Medical, S.A.)
- D, Loracepán Medical, 1 mg (Laboratorios Medical, S.A.)
- E, E. Idalprem, 5 mg (Laboratorios Frumtost-Prem, S.A.)
- F, Idalprem, 1 mg (Laboratorios Frumtost-Prem, S.A.)
- G, Sedicepan, 1 mg (Laboratorios Septa)
- H, Orfidal Wyeth, 1 mg (Laboratorios Orfi Farma, S.A.)

3. Disolventes y productos.

En la preparación de formas cristalinas de loracepán, oxacepán y lormetacepán se han utilizado etanol ($\epsilon = 24'30$, a 25°C), acetona ($\epsilon = 20'7$, a 20°C), acetato de etilo ($\epsilon = 6'02$, a 25°C), cloroformo ($\epsilon = 4'81$, a 20°C) y eter ($\epsilon = 4'33$, a 20°C) Merck p.a.; los valores de las constantes dieléctricas del disolvente están relacionadas con su polaridad (Yalkowsky y Roseman, 1981). En la preparación del medio de disolución se ha empleado ácido clorhídrico (Merck, p.a.) y en las dispersiones se ha utilizado como portador PEG 4000 (Barcia).

B. METODOS

1. Cinéticas de disolución de comprimidos de loracepán.

El medio de disolución elegido para efectuar estas experiencias, ha sido ácido clorhídrico $0'1\text{ M}$.

Las cinéticas de disolución se realizaron conforme a las especificaciones de la USP XXI (1985) utilizando un aparato Dissolutest mod. 0717 0025, que permite efectuar hasta seis experiencias de forma simultánea. En el método seguido, se introducen 900 ml del

medio de disolución en los vasos en que van a efectuarse los ensayos con comprimidos de 5 mg, y 500 ml para los de 1 mg; cuando la temperatura del termostato se ha estabilizado a $37 \pm 0.1^\circ\text{C}$ y la velocidad de agitación a 100 r.p.m., se añaden los comprimidos.

A intervalos de tiempo previamente fijados, se toman muestras de 5 ml de disolución, por medio de una jeringa provista de una cánula, en cuyo extremo inferior se ha colocado un filtro de 0.2 μm . La cantidad de muestra extraída, se reemplaza inmediatamente por 5 ml del medio de disolución, para mantener constante el volumen durante toda la experiencia. La duración del ensayo ha sido variable, dependiendo de la velocidad de disolución del medicamento; en algunos casos no ha sido posible realizar la cinética y sólo se ha determinado la cantidad de medicamento disuelto en un intervalo de tiempo.

Se ha registrado el espectro de absorción visible ultravioleta del principio activo en HC1 0.1 M, con un espectrofotómetro Zeiss DM 4; de acuerdo con los resultados obtenidos, se ha seleccionado la longitud de onda del máximo de absorción en 231 nm.

La comprobación de la ley de Lambert-Beer, a esa longitud de onda, se efectúa mediante 10 disoluciones de referencia; la correlación lineal absorbancia concentración permite obtener el coeficiente de absorción, la ordenada en el origen y el coeficiente de correlación. La concentración de loracepan disuelto se ha determinado midiendo la absorbancia de las muestras a 231 nm, después de comprobar que los excipientes no absorben a dicha longitud de onda. Para ello se disuelve totalmente el comprimido y se constata que el valor de la absorbancia medida no excede al correspondiente a la dosis del principio activo que contenía.

Con objeto de corregir el error debido a la pérdida de principio activo durante la toma de muestras, la cantidad total de medicamento disuelta en el tiempo t , $M_T(t)$, se determina sumando a la cantidad de principio activo en el medio de disolución, $M_d(t)$, la de medicamento extraída durante el ensayo, $M_m(t)$, hasta ese intervalo de tiempo (Bobbé et al., 1977)

$$M_T(t) = M_d(t) + M_m(t)$$

El primer sumando, $M_d(t)$, se calcula a partir de la concentración de medicamento en el medio de disolución a tiempo t y del volumen total de la disolución; la cantidad de principio activo recogida durante la toma de muestras, $M_m(t)$, en dicho periodo de tiempo, se evalúa

$$M_m(t) = \sum_{i=0}^{i=n-1} V_m C_i$$

siendo n el número de muestras extraídas en el tiempo t ; V_m el volumen de cada muestra (5 ml) y C_i la concentración de principio activo en cada una de las muestras analizadas.

Por último, la cantidad de medicamento que se ha disuelto a cada tiempo, $M_T(t)$, se expresa como porcentaje de la cantidad de loracepán que contiene cada comprimido.

El parámetro eficacia de disolución, que proporciona una idea global de la velocidad con que transcurre el proceso de disolución, se define como el área bajo la curva de disolución en un tiempo t , expresada como porcentaje del área del rectángulo de base la abscisa t , y de altura la cantidad de medicamento con que se realiza la experiencia cinética (Khan y Rhodes, 1972).

2. Preparación de las formas cristalinas.

La selección de disolventes de precipitación se ha efectuado atendiendo a criterios de polaridad y se han elegido aquellos que permiten profundizar el estudio de las características de las formas cristalinas de loracepán, iniciado anteriormente en este departamento (Molina et al., 1983). Para lormetacepán y oxacepán se han empleado los mismos disolventes con objeto de poder establecer concurrencias entre estas tres benzodiazepinas de estructura similar.

Se preparan, en todos los disolventes seleccionados, disoluciones del medicamento próximas a saturación, a una temperatura ligeramente inferior a la de ebullición del disolvente; una vez preparada la disolución se enfría, en algunos casos, de dos formas diferentes. En una de ellas el enfriamiento se realiza bruscamente a 2°C y se deja en reposo hasta la obtención de los cristales (método de enfriamiento rápido, m.r.); en la otra (método de enfriamiento lento, m.l.) se deja enfriar la disolución hasta temperatura ambiente y después se introduce en cámara frigorífica a 2°C hasta obtener

los cristales. Los cristales, una vez formados, se separan por filtración y, en viales abiertos, se colocan en un desecador con pentóxido de fósforo.

3. Caracterización de las formas cristalinas.

La caracterización del estado sólido se ha realizado por cristalografía óptica, difracción de rayos X, espectroscopia infrarroja, calorimetría diferencial de barrido y análisis térmico gravimétrico. Estas técnicas son complementarias y no puede obtenerse una información adecuada con solo alguna de ellas (Al-Saieq y Riley, 1981).

a. Cristalografía óptica.

El estudio cristalográfico de las formas cristalinas se ha efectuado con un microscopio de polarización (Zeiss Standard GFL) y se ha determinado forma, relieve, color, índice de refracción, isotropía o anisotropía, ángulo de extinción y signo óptico.

Los cristales para su estudio en el microscopio se trituran y tamizan para conseguir un tamaño de partícula entre 0'20 y 0'25 mm. A continuación, se colocan en el portaobjetos, se añade una gota de bálsamo y el cubreobjetos.

b. Espectroscopia infrarroja (IR)

Los espectros IR, fueron registrados en un espectrofotómetro de doble haz (Perkin-Elmer 681) en pastilla de bromuro potásico.

c. Calorimetría diferencial de barrido

Se ha determinado el calor de fusión y de pérdida de disolvente, por mol de principio activo, de las formas preparadas, con un aparato Du Pont 900, al que se acopla una célula de calorimetría diferencial de barrido.

El aparato se ha calibrado usando como patrones indio y estaño, según el método propuesto por Yang y Gillory (1972). Los termogramas de ambas sustancias muestran un único endotérmico asociable a sus respectivos procesos de fusión (fig. 8).

Las temperaturas de ambos patrones medidas extrapolando hasta la línea base el lado del pico correspondiente a la temperatura más baja (McNaughton et al., 1975) se utilizaron para calibrar la escala de temperaturas.

El coeficiente de calibrado, E, se ha calculado mediante la ecuación:

$$E = \frac{\Delta H \cdot M \cdot a}{A \cdot T_s \Delta T_s}$$

donde:

E = coeficiente de calibrado expresado en mcal. grado⁻¹. min⁻¹

ΔH = calor de fusión del patrón en mcal mg⁻¹

M = masa de la muestra en mg

a = velocidad de calentamiento en grado min⁻¹

A = área del pico en pulgadas²

T_s = sensibilidad en abscisas en grado pulgada⁻¹

ΔT_s = sensibilidad en ordeanadas en grado pulgada⁻¹

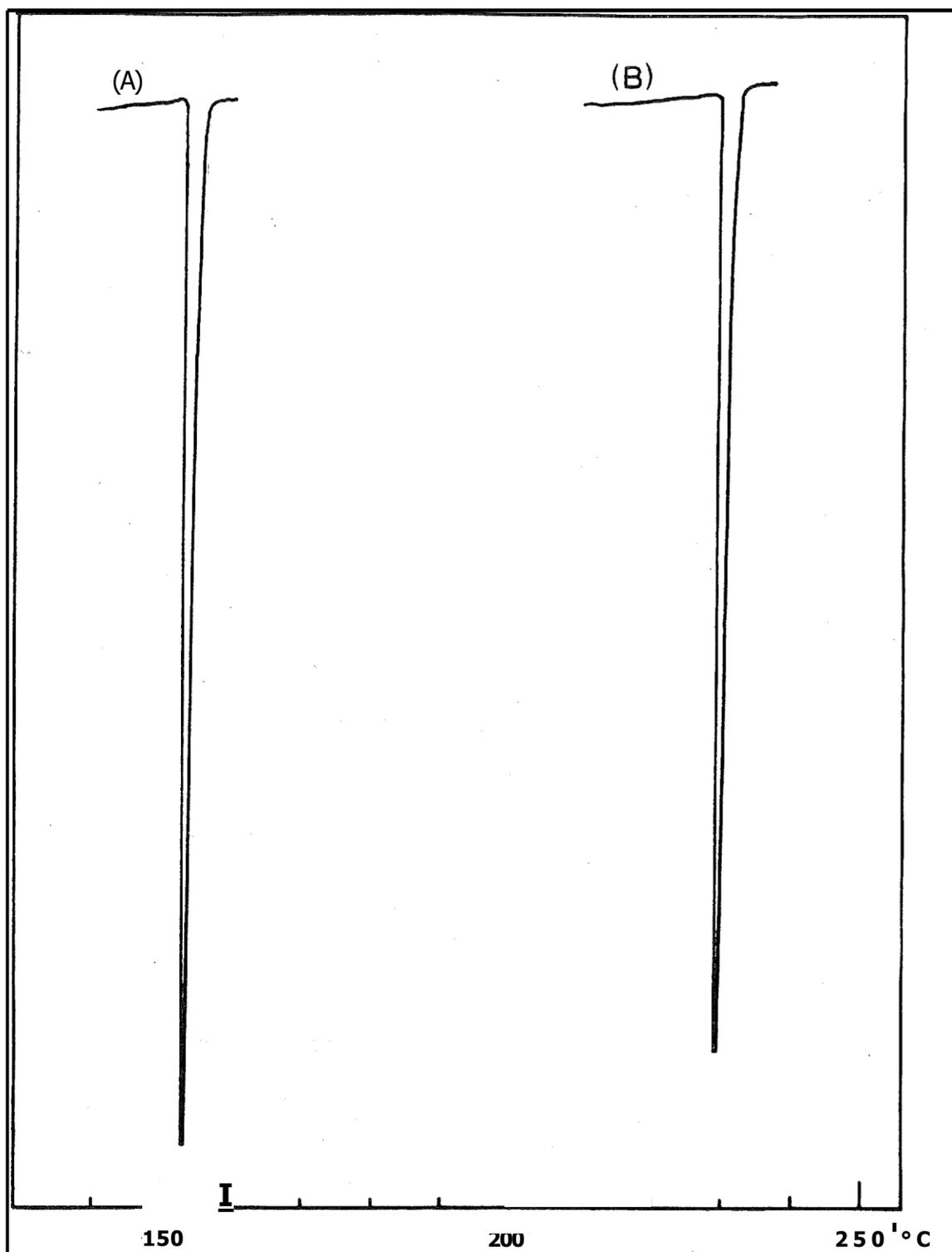


Figura 8 . Endotérmicos de fusión del indio (A) y del estaño (B), obtenidos por DSC.

Este proceso se repite dos veces con cada una de las sustancias patrón para calcular el valor medio.

Se obtiene un valor del factor de calibrado con el indio y otro con el estaño; cuando se utiliza como factor de calibrado el valor medio de los obtenidos con ambos patrones, $E = 212'96 \text{ mcal grado}^{-1} \text{ min}^{-1}$, el error de la determinación de los calores de fusión del indio y del estaño se reducen a un 2% respecto del valor verdadero. Este valor medio es el que se ha utilizado en la determinación de los calores de fusión y pérdida de disolvente de las diversas formas cristalinas preparadas.

La medida del área del pico se realizó con un computador Hewlett-Packard 9830 A provisto de integrador digital 9864 A, dibujando previamente una línea desde el punto en el que el registro se aparte de la línea de base hasta el que la recupera (Mc Naughton y Mortimer, 1975). En aquellos casos en que se produce una discontinuidad en la línea base, debido a la diferencia en el calor específico de la muestra antes y después de la transición, las áreas de los picos se han medido utilizando el método propuesto por Cunningham y Wilburn (1970), (fig. 9).

Las condiciones de trabajo han sido: velocidad de calentamiento $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$, sensibilidad en abscisas $20^{\circ}\text{C}/\text{pulgada}$, sensibilidad en ordenadas $0'2^{\circ}\text{C}/\text{pulgada}$ y atmósfera de aire.

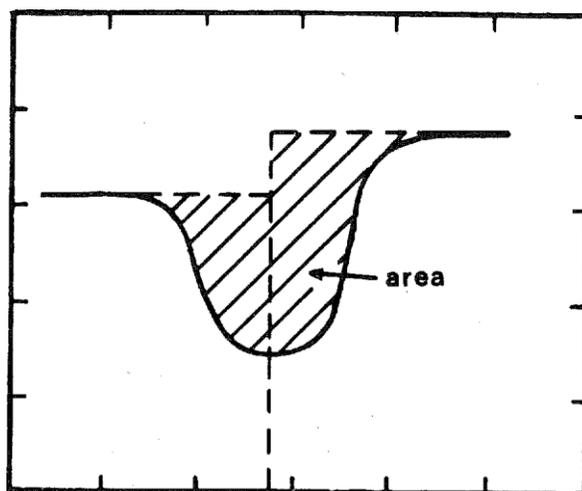


Figura 9 . Definición de "área de pico" en un termograma DSC (Cunningham et al., 1970).

Para cada forma cristalina la experiencia se ha realizado dos veces, con cantidades de muestra que varían desde 1'5 a 5'5 mg, pulverizada previamente en mortero de ágata; se ha determinado el valor medio y el error estándar de la media.

d. Análisis térmico gravimétrico (ATG)

Con esta técnica se determina la pérdida de peso de la sustancia al aumentar la temperatura, y permite distinguir entre una transición polimorfa y un aducto molecular.

Los termogramas se han realizado en una termobalanza Du Pont 950, conectada al módulo general Du Pont 900. Las condiciones de trabajo fueron las siguientes: velocidad de calentamiento 10°C/min, sensibilidad en abscisas 20°C/pulgada, sensibilidad en ordenadas 1 mg/pulgada y masa de muestra de 8'5 a 16 mg, excepto en los cristales obtenidos en acetona (forma 2) para los que se utilizó una velocidad de calentamiento menor (5° C/min).

En la escala de temperatura se ha efectuado la corrección correspondiente a los termopares cromo-aluminio, según las tablas adjuntas en el libro de instrucciones del aparato.

Se ha determinado el porcentaje de pérdida de peso y la relación moles disolvente/moles de principio activo, en los diferentes aductos moleculares de loracepán preparados, de cada ensayo se han efectuado dos o tres réplicas.

e. Difracción de rayos X

Los difractogramas de rayos X de cada una de las muestras estudiadas, se registraron en un generador Siemens Kristalloflex 810, con goniómetro D-500, provisto de monocromador de grafito, tubo de cobre y velocidad de registro $1^{\circ} 2 \text{ } \dot{\text{e}} \text{ min}^{-1}$. La muestra se tritura previamente y el polvo se extiende, de manera uniforme, sobre un portaobjetos (Hulburt, 1974). Los difractogramas se han realizado con atenuación $1 \cdot 10^3$, constante de tiempo 4, velocidad de papel 0'5 cm/min, 40 KV y 20 mA.

La intensidad de cada reflexión es proporcional a su altura en el difractograma y se expresa como porcentaje de la reflexión de máxima intensidad. Las distancias entre planos (d) se obtienen mediante la ecuación de Bragg:

$$2 d \text{ sen } \theta = n \lambda$$

teniendo en cuenta que los valores de λ se obtienen en el difractograma y que la longitud de onda de la radiación, es 1.540591 \AA .

4. Preparación de las dispersiones de loracepán.

Se han preparado mezclas físicas de loracepán en PEG 4000 y dispersiones sólidas por los métodos de fusión y del cosolvente; como disolventes se han utilizado acetona, etanol y cloroformo.

En el método del cosolvente se ha disuelto el medicamento junto con PEG 4000 en el mínimo volumen de los disolventes empleados; la evaporación de los disolventes se ha llevado a cabo en un rotavapor a temperatura ambiente. Los productos obtenidos, en viales abiertos, se han dejado en un desecador. Por este método se han preparado dispersiones sólidas con relaciones fármaco/portador 80:20, 40:60 y 20:80.

Por el método de fusión se han preparado dispersiones sólidas con relaciones fármaco/portador 40:60 y 20:80. Para ello se funde la mezcla PEG 4000-loracepán a 70°C en un baño de agua y a continuación se introduce en un baño de hielo.

Al aumentar el porcentaje de medicamento aumenta la temperatura de fusión de la mezcla y durante la preparación de la dispersión con una relación fármaco/portador 80:20 se observa un color amarillo en ésta que puede ser debido a una posible alteración del principio activo ya que éste se descompone durante el proceso de fusión.

Además, dispersando el medicamento en el portador, mediante un mortero, se han obtenido mezclas físicas con relaciones fármaco/portador 90:10, 80:20; 40:60 y 20:80.

5. Características de las dispersiones.

En el estudio de las dispersiones sólidas se han utilizado las siguientes técnicas: espectroscopia infrarroja, calorimetría diferencial de barrido, análisis térmico gravimétrico y difracción de rayos X ya descritas anteriormente y se ha trabajado en las condiciones indicadas en la caracterización de las formas cristalinas, excepto que los difractogramas de rayos X se han obtenido con una atenuación menor ($4 \cdot 10^{-2}$) disuelto a los 15 minutos de comenzar la cinética de disolución para algunas de las dispersiones preparadas. El aparato

utilizado, las condiciones experimentales y el método han sido idénticos a los descritos en los ensayos de disolución de formas comerciales de loracepán. Se ha comprobado, así mismo, que el PEG no interfiere la determinación espectrofotométrica de loracepán a 231nm.

METODOS ESTADISTICOS

Desviación típica.

Se denomina desviación típica a la raíz cuadrada de la suma de los cuadrados de las desviaciones de los resultados respecto a la media, dividida por el número de grados de libertad (Carrasco, 1982). Indica la dispersión de las diversas medidas alrededor de la media.

Error estándar de la media.

El resultado de un trabajo de investigación realizado sobre una muestra limitada tiene interés, únicamente en la medida en que puede representar una conclusión atribuible al conjunto de la población de donde aquella procede.

Mediante el análisis estadístico que se enuncia como "estimación de una población a partir de una muestra" el investigador puede desde el estudio de una muestra presentar conclusiones de aplicación a poblaciones inaccesibles. Esta generalización está fundamentada en la definición del concepto estadístico denominado error estándar. El error estándar nos mide la dispersión imaginaria ante una hipotética repetición del experimento. Su valor es igual a la desviación típica dividida por la raíz cuadrada del número de individuos (Carrasco, 1982).

Precisión

El término precisión, coeficiente de variación o desviación típica relativa, representa la desviación típica considerada como porcentaje de la media (Carrasco, 1982). Es la concordancia de las medidas entre sí, indica si los resultados son o no reproducibles.

Exactitud

Error relativo o exactitud es el error medio de una serie, considerado como porcentaje del resultado verdadero. Las medidas de exactitud se refieren a la diferencia entre el resultado promedio del ensayo y el resultado verdadero.

Ecuación de regresión y correlación

Existe una relación o regresión entre dos variables X e Y si puede encontrarse una ecuación que relacione ambos parámetros, en cualquier individuo de la muestra.

Correlación es la relación de dependencia que existe entre los valores de dos o más variables. Al representar las dos variables sobre ejes de coordenadas se obtiene un conjunto de puntos o diagrama de dispersión. El procedimiento matemático empleado para la sustitución de una nube de puntos por una recta es el denominado método de ajuste por mínimos cuadrados (Philippe, 1967).

El coeficiente de correlación, r , mide el grado de correlación entre dos variables: varía entre 0 y 1. Si $r=0$ no hay correlación; si $r=1$ la correlación es perfecta. El caso más general corresponde a un valor del coeficiente de correlación comprendido entre 0 y 1. El cálculo del coeficiente de correlación y la interpretación de los resultados se ha realizado tal como indica Philippe (1967).

Homogeneidad de dos muestras

Se realizan dos experimentos y por lo tanto se dispone de dos muestras. Se analiza en ellas una sola variable, que naturalmente podrá ser cuantitativa o cualitativa. Se trata de estudiar si la diferencia hallada en los resultados de una y otra muestra puede ser atribuida al azar o si, por el contrario, es excesiva para que el azar la explique; en cuyo caso diremos que el comportamiento de ambas muestras presenta una diferencia estadísticamente significativa, con una seguridad dada, por lo cual pueden ser consideradas distintas. Las pruebas que estudian si es significativa la diferencia entre muestras constituyen el capítulo de la Homogeneidad.

Para estudiar la homogeneidad de dos medias será preciso comprobar si su diferencia supera o no a la atribuible al azar. El proceso de abstracción que nos permite valorar la influencia del azar es idéntico al que fue descrito al definir el error estandar (Carrasco, 1982).

Análisis de la varianza

Esta prueba debida a Fisher, permite comparar, indirectamente, varias medias aritméticas obtenidas en diferentes muestras, por medio de la comparación directa de sus dispersiones. Mediante el análisis de la varianza se determina si las diferencias entre las medias son debidas al azar o, por el contrario son excesivas y hay que pensar que las muestras proceden de poblaciones distintas (Philippe, 1967).

Test de Duncan

Entre las numerosas pruebas propuestas para comparar medias, después de haber rechazado la hipótesis de que las muestras están sacadas de la misma población, esta la propuesta por Duncan, que permite clasificar las medias según las diferencias significativas entre ellas.

La amplitud reducida significativa tabulada es función del numero de muestras que se comparan, del numero de grados de libertad y del margen de seguridad con que se realiza el ensayo (Philippe, 1967).

Todos los cálculos se han realizado con un miniordenador Hewlett Packard mod 85.

III. RESULTADOS

1. Características de disolución de comprimidos de loracepán

a. Recta de calibrado

Se preparan diez disoluciones de loracepán en HCl 0,1 M de concentraciones 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5 y 5 mg/1 respectivamente; para cada solución de referencia se

hicieron cinco determinaciones de la absorbancia a 231 nm, de acuerdo con el espectro de absorción de loracepán (fig. 10).

En la tabla 1 se expresan las absorbancias medias obtenidas para cada concentración, los parámetros de la recta de regresión (pendiente y ordenada en el origen) y el coeficiente de correlación, calculados a partir de los valores de la absorbancia para cada concentración de correlación entre ambas variables. En la fig. 11 se representa la ley de Lambert-Beer para el loracepán en HC1 0,1 M, a 231 nm.

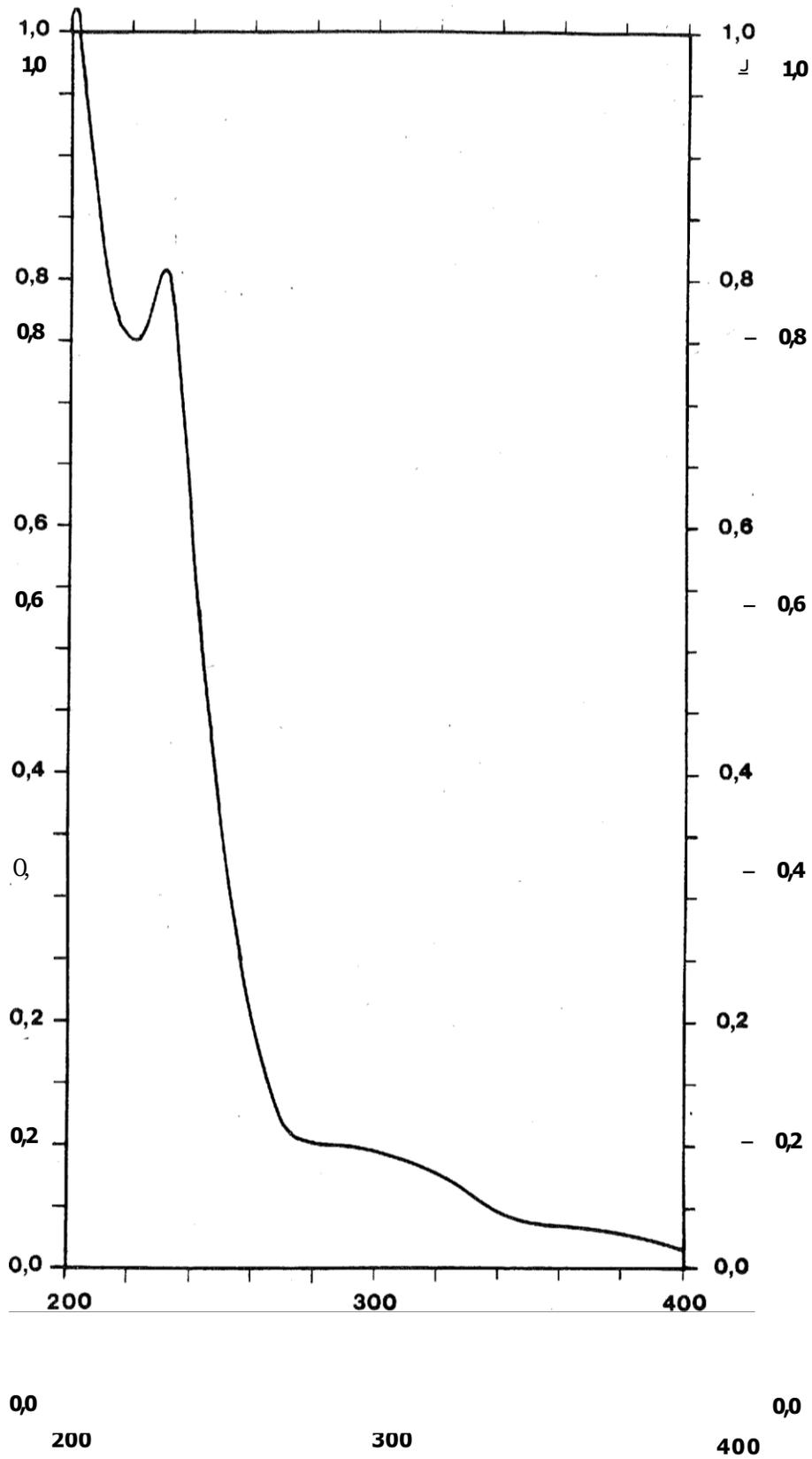


Figura 10. Espectro de absorción de loracepán en HCl 0, 1 M.

Tabla 1. Resultados de las pruebas realizadas a 231 nm para obtener la recta de regresión y la correlación absorbancia-concentración para loracepán en HCl 0,1M.

Pulse para ordenar por asunto

mg/l	A media	precisión %
0,5	0,062	1
1	0,114	1
1,5	0,168	1
2	0,224	1
2,5	0,281	1
3	0,336	1
3,5	0,392	1
4	0,448	1
4,5	0,505	1
5	0,561	1

$$m = 0,111$$

$$b = 0,003$$

$$r = 0,9999$$

$$p < 0,001$$

$$y = 0,111x + 0,003$$

La exactitud del método espectrofotométrico, utilizado en la determinación de la velocidad de disolución, se indica en la tabla 2.

b. Velocidad de disolución

Se ha estudiado la velocidad de disolución de comprimidos de loracepán de 5 mg (preparados A, C y D) y de 1 mg (productos B, D, F, G y H). Los comprimidos A y B, C y D, E y F son dosificaciones distintas de la misma especialidad.

Sólo ha sido posible efectuar la cinética de disolución con los productos A, B y C; la duración del ensayo ha ido de siete horas para comprimidos de 5 mg y de una hora para los de 1 mg. En el resto de los productos únicamente se ha determinado el porcentaje de medicamento disuelto a los 15 minutos de iniciarse el proceso de disolución, pues el principio activo se disuelve casi en su totalidad en ese período de tiempo. Todos los ensayos de velocidad de disolución se han efectuado en idénticas condiciones, excepto que el volumen del medio de disolución es menor en los comprimidos de 1 mg, y se han descrito anteriormente.

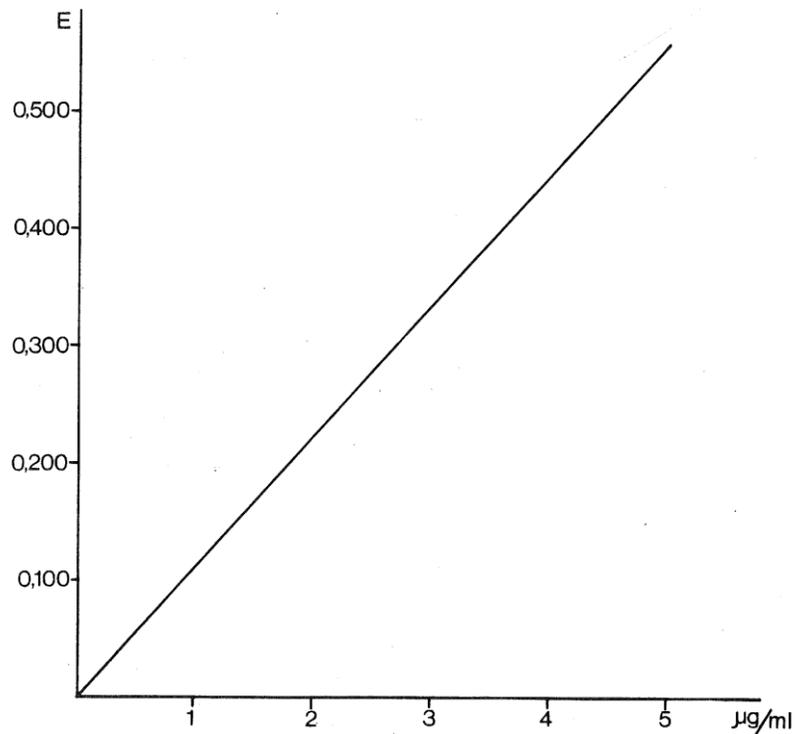


Figura 11. Ley de Lambert-Beer para loracepán en HCl 0.1 M.

Tabla 2 . Determinación de la exactitud del método para loracepán en disolución de HCl 0,1M.

X_e mg/l	X_t mg/l	exactitud %
0,5	0,528	6
1	0,996	1
1,5	1,481	1
2	1,984	1
2,5	2,496	1
3	2,991	1
3,5	3,494	1
4	3,997	1
4,5	4,509	1
5	5,013	1

X_e = valores experimentales de x

X_t = valores teóricos de x, calculados desde la recta de regresión

Para cada producto el número de experiencias realizadas ha sido función de la reproducibilidad de los resultados; en los comprimidos A, D, E, F y H el proceso de disolución es reproducible; mientras que en el resto de los preparados se observan variaciones considerables de una experiencia a otra en relación con el proceso de desintegración de los comprimidos que está sometido a una gran variabilidad.

Los porcentajes de loracepán disueltos a distintos tiempos en las cinéticas de disolución efectuadas con comprimidos de 5 mg se indican en la tabla 3 para el producto A y en la tabla 4 para el producto C. Los comprimidos E se disuelven más rápidamente y a los 15 minutos de iniciarse el proceso se ha disuelto ya un porcentaje de 95,3+1 de principio activo.

Los resultados experimentales "porcentaje de medicamento disuelto-tiempo" se han ajustado a la ecuación cinética:

$$y = \frac{t}{at + b}$$

donde y representa el porcentaje de principio activo disuelto. Los valores de los parámetros a, b y el coeficiente de correlación, junto con los valores de las eficacias de disolución correspondientes a cada una de las cinéticas efectuadas se indican en la tabla 5 para el producto A y en la tabla 6 para el producto C. En la fig. 12 se representan las cinéticas de disolución de ambos productos.

Tabla 3. Cantidad de principio activo disuelto a diferentes tiempos, en cada una de las cinéticas de disolución realizadas con comprimidos de loracepán de 5 mg del producto A.

tiempo min	% principio activo disuelto		
	I	II	III
15	8,7	14,5	10,2
30	18,0	21,2	18,9
45	27,9	30,3	26,8
60	36,0	34,5	33,1
90	46,9	42,3	44,8
120	55,7	48,6	48,6
150	59,9	53,9	51,9
180	64,9	59,1	57,4
240	72,4	65,2	66,4
360	80,9	74,4	77,5
420	82,9	78,2	81,4

Tabla 4. Cantidad de principio activo disuelto a diferentes tiempos, en cada una de las cinéticas de disolución realizadas con comprimidos de lorazepam de 5 mg del producto C.

tiempo min	I de principio activo disuelto									
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
15	22,6	10,8	22,0	13,6	11,8	18,6	13,1	12,3	24,9	18,6
30	26,1	14,7	23,9	14,3	14,0	21,8	16,9	16,0	28,6	19,0
45	28,4	16,8	26,8	17,4	16,0	25,3	23,1	19,9	28,9	19,9
60	30,3	19,1	28,2	18,8	18,5	30,6	24,2	21,6	31,0	21,0
90	34,1	22,8	32,6	22,7	23,0	35,6	29,7	26,1	37,6	24,8
120	37,6	25,7	34,4	25,7	25,7	38,6	34,2	30,0	42,8	27,0
180	43,0	29,1	39,2	30,8	29,7	42,8	-	-	43,3	27,7
210	-	-	-	-	-	-	43,6	37,4	-	-
240	45,8	32,6	42,7	31,5	32,4	43,7	-	-	46,1	29,7
255	-	-	-	-	-	-	44,2	39,9	-	-
345	52,7	37,6	47,3	36,5	37,3	-	-	-	-	-
360	-	-	-	-	-	55,6	-	-	56,8	39,8
390	-	-	-	-	-	-	49,1	47,4	-	-
420	54,9	41,4	50,3	38,8	40,1	57,5	51,2	48,1	58,8	40,0

Por consiguiente, se ha comprobado que diferentes marcas comerciales de comprimidos de loracepán de 5 mg presentan velocidades de disolución distintas; mientras que en 15 minutos se ha disuelto prácticamente todo el medicamento en la preparación E, en los comprimidos A y C los porcentajes de medicamento disuelto son inferiores al 20%. También, se constata que el proceso de disolución es más rápido para el producto A que para C, pues mientras que en el primero se disuelve un 80% de loracepán al finalizar la cinética (siete horas) con los comprimidos C se alcanza un valor medio Próximo al 50%. Con estos comprimidos se obtienen también resultados de disolución mucho menos homogéneos.

La aplicación del test de t a las eficacias de disolución obtenidas para los productos A y C (tabla 7) muestra que las diferencias entre los valores medios de dicho parámetro en ambas preparaciones son significativas con un nivel de significación inferior al 0,1%.

Tabla 5 . Parámetros de las curvas correspondientes a las cinéticas de disolución de comprimidos de loracepán de 5 mg del producto A.

Parámetro	I	II	III
$a \cdot 10^2$	0,9	1	0,9
b (min)	1,3	1,1	1,3
r	0,99	0,99	0,99
E.D.	60,7	57,1	57,4

Tabla 6 . Parámetros de las curvas correspondientes a las cinéticas de disolución de comprimidos de lorazepán de 5 mg del producto G.

parámetro	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
a . 10 ²	1,7	2,1	1,86	2,3	2,1	1,57	1,7	1,8	1,6	2,3
b (min)	0,9	1,75	0,9	1,6	1,74	1,1	1,3	1,6	0,8	1,3
r	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
E.D.	43,1	30,1	39,6	29,5	29,8	43,5	38,9	35,7	45,6	30,6

Figura 12 . Cinéticas de disolución de las formas comerciales A y C de loracepán de 5 mg.

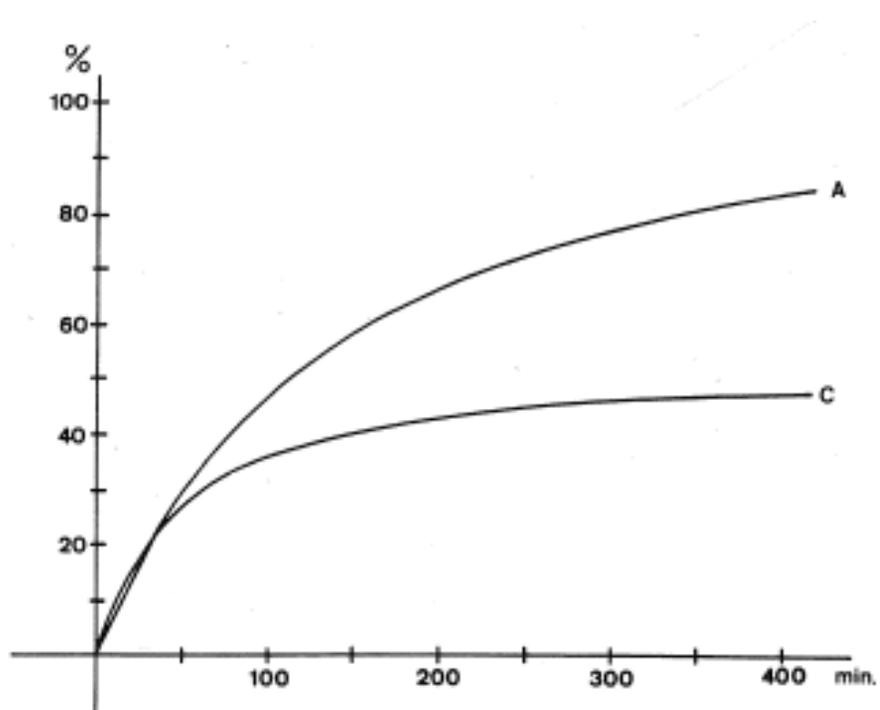


Tabla 7 . Tratamiento estadístico de las eficacias de disolución de comprimidos de loracepán de 5 mg de los productos A y C.

TEST DE t

Eficacia de disolución	
A	C
60,7	43,1
57,1	30,1
57,4	39,6
	29,5
	29,8
	43,5
	38,9
	35,7
	45,6
	30,6

t = 5,7087

G.L. = 11

p < 0,001. Existen diferencias altamente significativas

Los resultados de los ensayos de disolución realizados con distintos comprimidos de loracepán de 1 mg se indican en la tabla 8, en la que se recogen los porcentajes de principio activo disuelto a los 15 minutos de comenzar la cinética. Los productos F, G y H se han disuelto totalmente en ese intervalo de tiempo, mientras que con los comprimidos B se alcanza sólo un 54% de medicamento disuelto. Los resultados de la cinética de disolución

de este último producto se indican en la tabla 9 y en la tabla 10 se recogen los valores de los parámetros a, b y coeficientes de correlación de las correspondientes ecuaciones cinéticas junto con los valores de la eficacia de disolución.

La aplicación del análisis de la varianza a los porcentajes de principio activo disuelto al cabo de 15 minutos con comprimidos de loracepán de 1 mg (tabla 11) pone de manifiesto que existen diferencias significativas entre las distintas marcas comerciales, con un nivel de significación inferior al 5%. Mediante el test de t se comparan entre si dos especialidades con el nivel de significación indicado y los resultados, que se representan en la tabla 11, permiten señalar que no hay diferencias significativas en los porcentajes de medicamento disuelto entre los productos F, G y H, que éstos se disuelven más rápidamente que el producto D y que entre B y D no existen diferencias significativas.

Tabla 8 . Tanto por ciento de medicamento disuelto a los 15 minutos, de los comprimidos de loracepán de 1 mg, de las marcas comerciales indicadas.

	B	D	F	G	H
	67,0	63,7	92,6	102,4	100,1
	41,2	61,5	82,2	81,7	96,0
	32,3	67,3	94,0	105,4	104,6
	74,1	70,9		64,6	
				110,9	
				98,3	
$\bar{x} \pm s_{n-1}$	53,6 \pm 20	65,8 \pm 4	89,6 \pm 6	93,9 \pm 17	100,2 \pm 4

Tabla 9. Cantidad de principio activo disuelto a diferentes tiempos, en cada una de las cinéticas de disolución realizadas con los comprimidos de loracepán de 1 mg del producto B.

tiempo min	% principio activo disuelto					
	I	II	III	IV	V	VI
15	67,0	-	41,2	32,3	74,1	-
30	72,5	63,7	67,8	50,1	76,2	53,0
45	87,6	77,9	73,4	68,6	85,5	66,5
60	93	78,1	73,5	76,0	91,2	71,7

Tabla 10. Parámetros de las curvas correspondientes a las cinéticas de disolución de comprimidos de loracepán de 1 mg del producto B.

Parámetro	I	II	III	IV	V	VI
$a \cdot 10^2$	0,9	1,0	1,0	0,7	1,0	1,0
b	0,1	0,1	0,2	0,4	0,1	0,3
r	0,99	0,98	0,98	0,99	0,99	0,99
E.D.	70,8	59,3	55,7	48,0	73,7	48,5

Tabla 11. Tratamiento estadístico de las cantidades de medicamento disuelto a los 15 min de los comprimidos de loracepán de dosis 1 mg.

ANALISIS DE LA VARIANZA

fuentes de variación	nº de grados de libertad	suma de cuadrados	cuadrado medio	F
entre columnas	4	6235,3	1558,8	
error experimental	15	1896,6	193,1	8,07
total	19	9132,0		

TEST DE t

	B	D	F	G	H
B					
D	t = 1,19 G.L. = 3 p > 5%				
F	t = 3,36 G.L. = 4 p < 5%	t = 6 G.L. = 5 p < 5%			
G	t = 3,38 G.L. = 8 p < 5%	t = 3,78 G.L. = 6 p < 5%	t = 0,53 G.L. = 8 p > 5%		
H	t = 4,51 G.L. = 4 p < 5%	t = 10,72 G.L. = 5 p < 5%	t = 2,36 G.L. = 4 p > 5%	t = 0,84 G.L. = 7 p > 5%	

Por último, también, puede señalarse que para una misma especialidad el proceso de disolución es mucho más rápido cuando la dosis de medicamento disminuye de 5 a 1 mg, como ocurre con las preparaciones A y B y con C y D. En los productos E y F no hay diferencias en la velocidad de disolución de ambas dosificaciones.

2. Formas cristalinas de loracepán

Se han preparado fases cristalinas de loracepán por precipitación en acetona, etanol, acetato de etilo, éter y cloroformo; de cada una de las preparaciones se han efectuado como mínimo dos réplicas y se han contrastado sus propiedades. En acetona se han descrito, como se indica a continuación, dos fases con propiedades diferentes.

a. Propiedades ópticas

Se han determinado para las formas cristalinas preparadas forma, color, pleocroísmo, índice de refracción respecto al bálsamo, extinción, colores y figura de interferencia y signo óptico.

Se observa que todos los cristales son incoloros, no presentan pleocroísmo y el índice de refracción es siempre mayor que el del bálsamo; su extinción es casi recta, son biáxicos, lo que indica que pertenecen a uno de los sistemas de menor simetría (rómboico, monoclinico o triclinico).

Los cristales obtenidos por precipitación en acetona (forma 1), etanol, acetato de etilo y cloroformo tienen signo óptico negativo y en los preparados por precipitación en acetona (forma 2) y éter no se ha podido determinar esta propiedad.

Al analizar la forma se encuentra que los cristales obtenidos por precipitación en etanol, acetato de etilo y cloroformo presentan forma prismática, los de acetona (forma 1) prismática y acicular, los de acetona (forma 2) prismática tipo acicular y tabular y los de éter forma prismática tipo acicular.

b. Espectroscopia infrarroja

Rutgers y Shearer (1980) interpretan el espectro IR del loracepán e indican los números de onda de las vibraciones características de diferentes grupos funcionales (tabla 12). El espectro infrarrojo del loracepán comercial (fig. 13) es idéntico al dado en la bibliografía.

Tabla 12 . Números de onda de las vibraciones características de grupos funcionales de loracepán.

números de onda (cm^{-1})	grupo funcional
3500 - 2700	tensión O-H, N-H
1690	tensión C=O
1610	tensión C=N
1565 - 1475	tensión C=C aromático
825	deformación fuera del plano de C-H en anillos aromáticos sustituidos en 1, 2, 4
730	Deformación fuera del plano de C-H en anillos aromáticos sustituidos en orto
750 y 695	aromáticos sustituidos 1, 2, 4 y aromáticos ortodisustituidos

Cuando se van contrastando los espectros IR de las fases cristalinas de loracepán obtenidas por precipitación, con el espectro del producto comercial pueden observarse múltiples variaciones.

Los cristales obtenidos por precipitación en acetona (forma 1) presentan diferencias nítidas en la zona del espectro comprendida entre 3500 y 2700 cm^{-1} (fig. 14); desaparece la banda a 3200 cm^{-1} y se observan dos adicionales a 3440 y 3360 cm^{-1} . En esta zona del espectro se han asignado las vibraciones de tensión de los grupos N-H y OH, capaces de dar enlaces por puentes de hidrógeno, de diversa intensidad, en los cristales moleculares de loracepán. Se observan también diferencias marcadas entre 1100-1500 cm^{-1} (fig. 15), puede destacarse el notable aumento en la intensidad de la banda a 1215 cm^{-1} y cambios en la intensidad relativa de los picos a 1100-1150 cm^{-1} . También se han constatado diferencias por debajo de 1000 cm^{-1} (fig. 16).

Las bandas características del espectro IR de la acetona no se observan, o solapan con las del principio activo; la banda a 1410 cm^{-1} y el aumento en la intensidad a 1215 cm^{-1} pueden estar asociados a la presencia de disolvente.

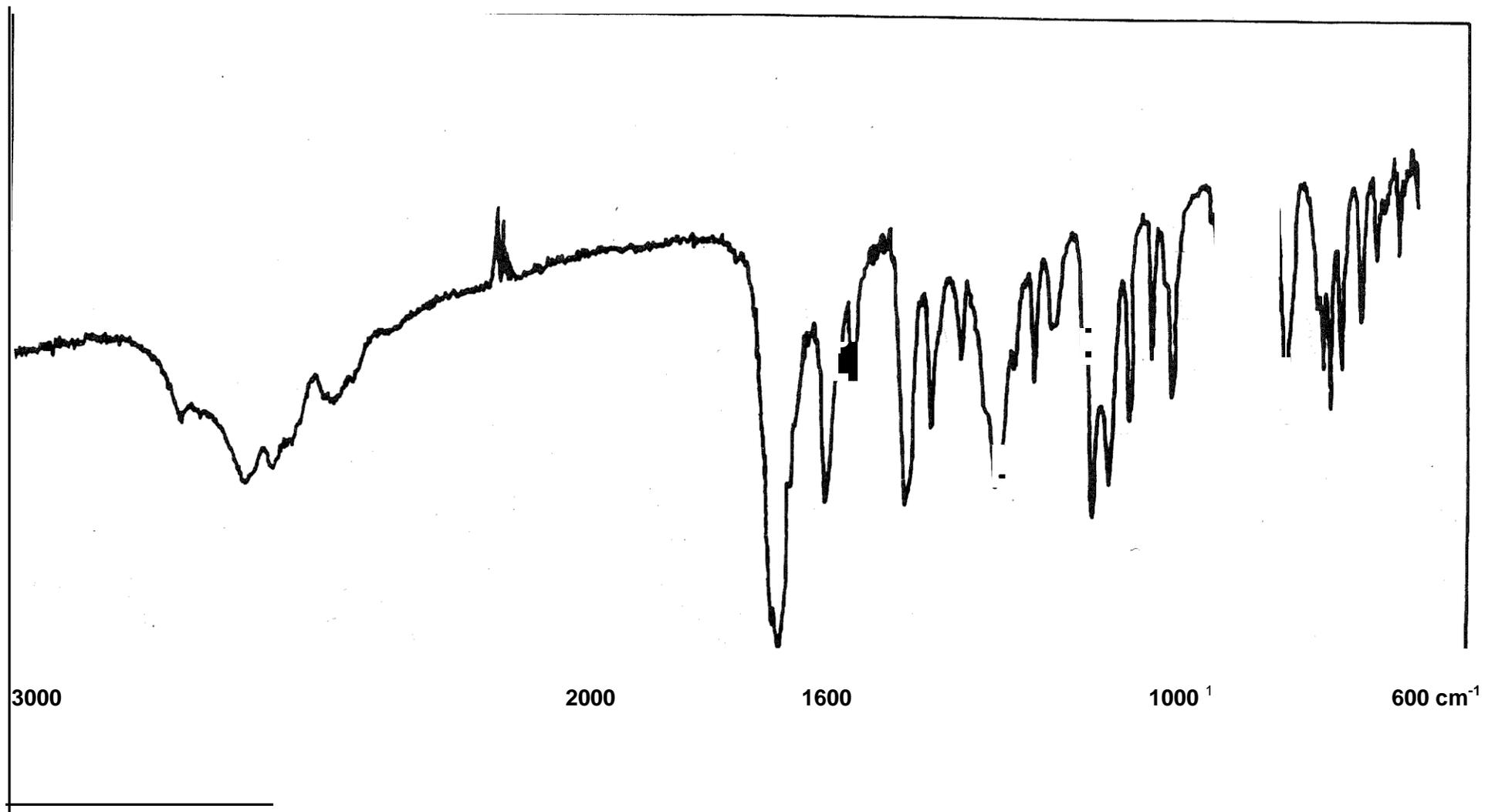


Figura 13. Espectro IR de loracepán.

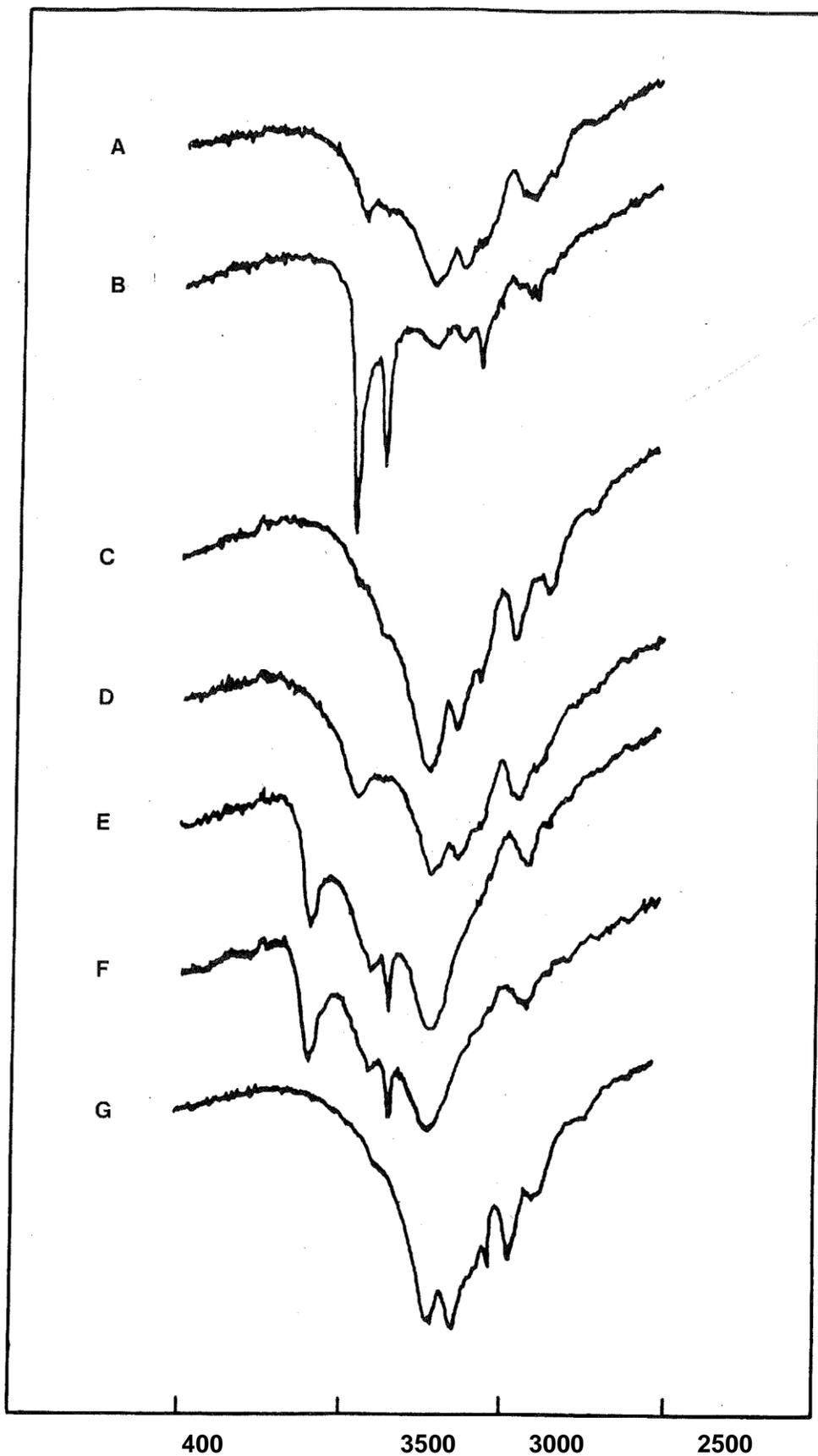


Figura 14 . Espectros IR de loracepán comercial (A) y de formas cristalinas preparadas por precipitación en acetona 1 (B), acetona 2 (C), etanol (D), acetato de etilo (E), eter (F) y cloroformo (G).

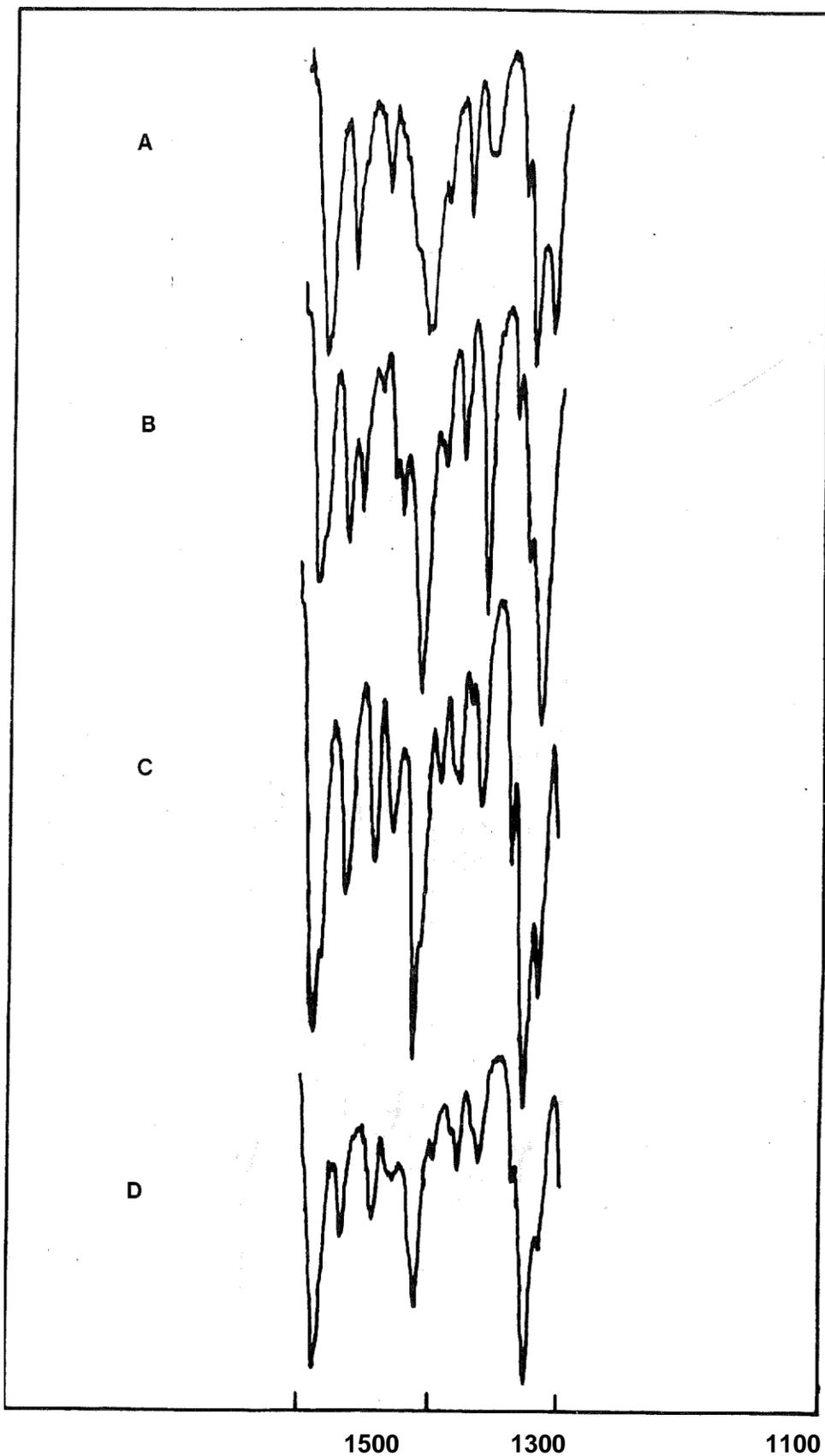


Figura 15. Espectros IR característicos de loracepán comercial (A) y formas cristalinas preparadas por precipitación en acetona 1 (B), acetona 2 (C) y etanol (D).

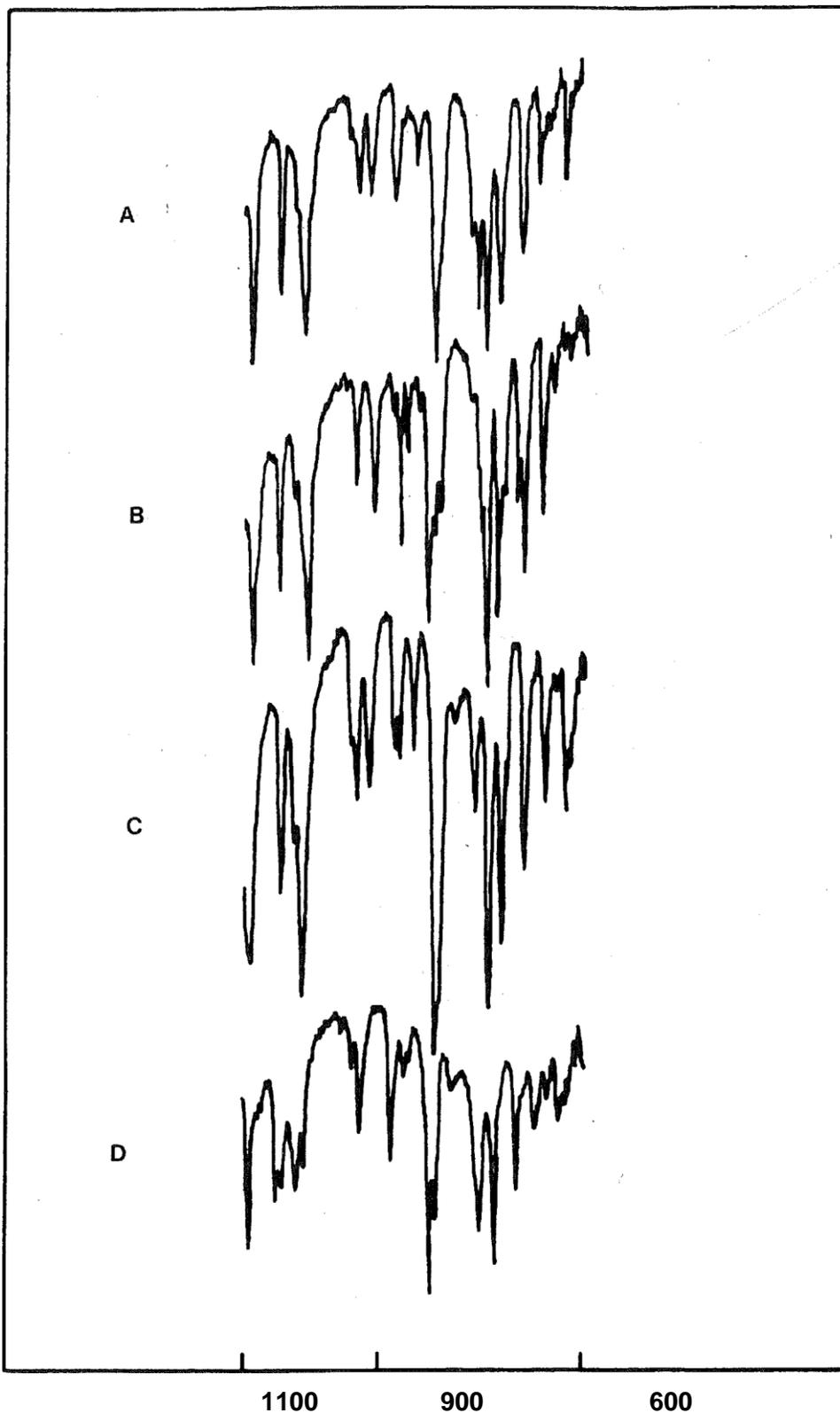


Figura 16 . Espectros IR característicos de loracepán comercial (A) y formas cristalinas preparadas por precipitación en acetona 1 (B), acetona 2 (C) y etanol (D).

El espectro IR de los cristales preparados por precipitación en acetona (forma 2) presenta notables diferencias con el descrito anteriormente; la banda a 3200 cm^{-1} tiene mayor intensidad que en el producto comercial (fig. 14) y no se observan las de 3440 y 3360 cm^{-1} , características de la forma 1; tampoco se detecta la banda a 1410 cm^{-1} ni el aumento de intensidad a 1215 cm^{-1} (fig. 15).

El solvato en etanol no presenta ninguna diferencia con el producto comercial entre 3500 y 2700 cm^{-1} (fig. 14), sin embargo se han detectado diferencias entre 1100 y 1300 cm^{-1} (fig. 15). Es la única de las fases obtenidas que presenta variaciones respecto al producto comercial en la zona del espectro comprendida entre 1100 - 1000 cm^{-1} (fig. 16); también han podido detectarse diferencias por debajo de 1000 cm^{-1} .

Las bandas de vibración características del etanol no se observan o solapan con las del principio activo; el desdoblamiento entre 1100 - 1000 cm^{-1} puede ser debido a la presencia de disolvente en los cristales de loracepán.

Los espectros IR de los cristales obtenidos por precipitación en éter y acetato de etilo son idénticos entre si. En la zona 3600 - 2700 cm^{-1} (fig. 14) se observa una banda adicional a 3580 cm^{-1} característica y otra a 3340 cm^{-1} común con los cristales obtenidos en acetona (forma 1). Se mantiene con notable intensidad la banda a 3200 cm^{-1} .

Entre 1400 - 1700 cm^{-1} (fig. 17) se desdoblan las bandas de 1600 y 1475 cm^{-1} asociadas respectivamente a las vibraciones de tensión del grupo C=N y C=C aromático. Se modifica el desdoblamiento de la banda 1100 - 1150 cm^{-1} y se constatan diferencias por debajo de 1000 cm^{-1} (fig. 18).

Las bandas correspondientes a los disolventes, éter y acetato de etilo, no se observan o solapan con las del principio activo.

Los espectros IR de los cristales obtenidos por precipitación en cloroformo también presentan diferencias con el producto comercial entre 2700 - 3500 cm^{-1} (fig. 14). Se observa un ligero desplazamiento en la banda asociada a la vibración de tensión del grupo C=N, y variaciones entre 1400 - 1100 cm^{-1} (fig. 17), así como por debajo de 1000 cm^{-1} (fig. 18).

En el espectro IR del cloroformo, la banda de mayor intensidad esta a 700-800 cm^{-1} ; en esta región, los cristales preparados en cloroformo presenta diferencias con el producto comercial, que pueden estar asociados con la presencia de disolvente.

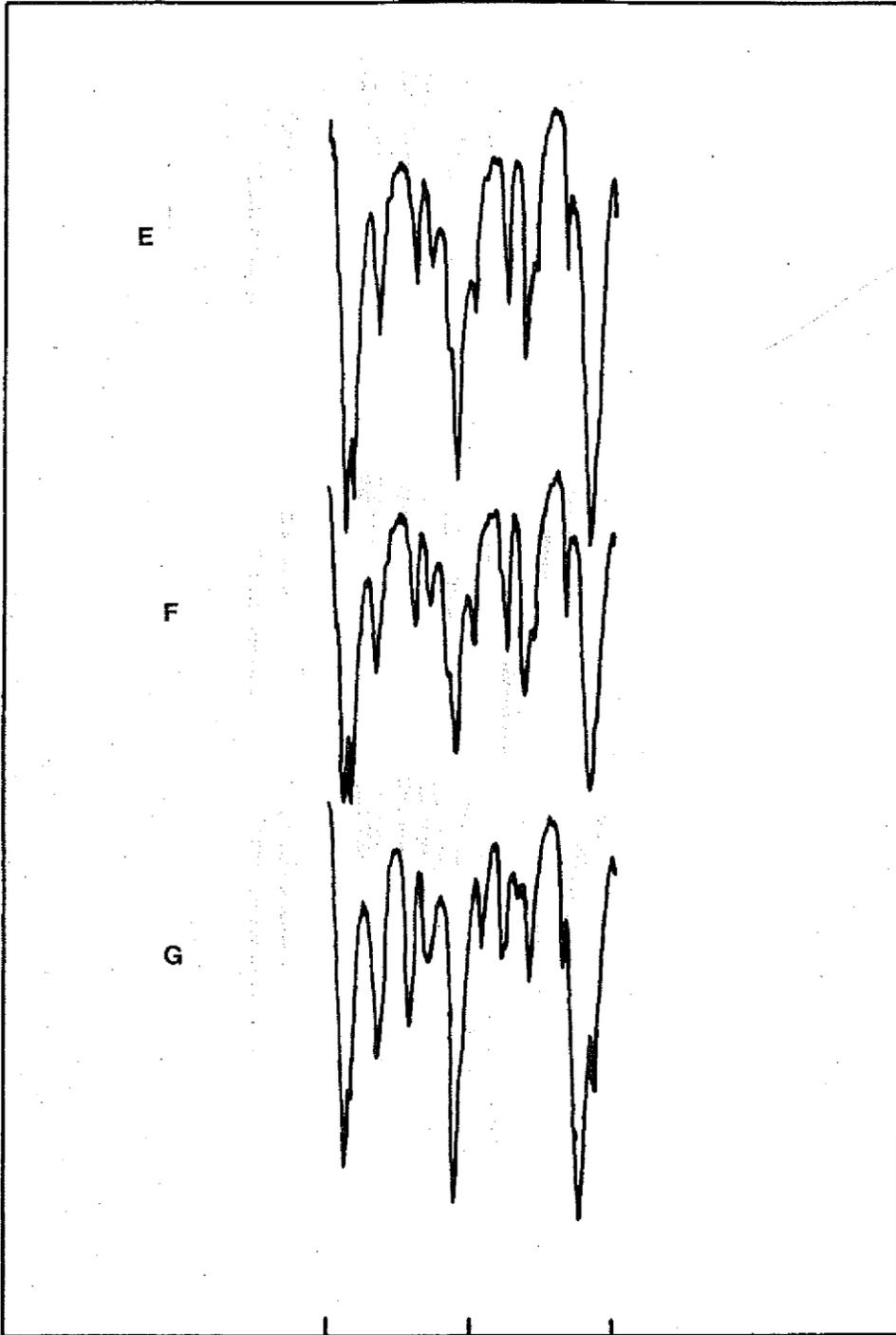
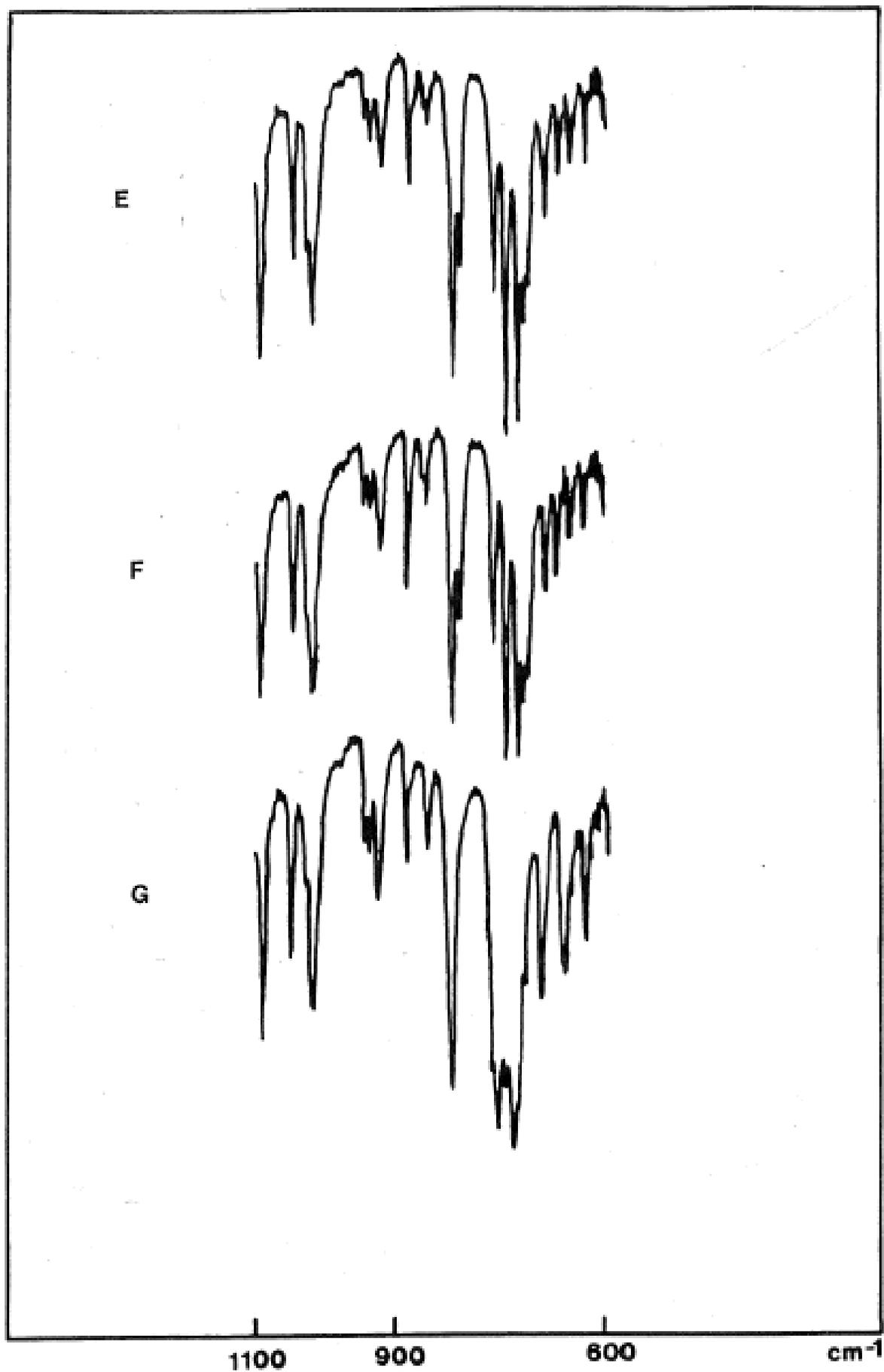


Figura 17. Espectros IR característicos de formas cristalinas de loracepán obtenidas por precipitación en acetato de etilo (E), éter (F) y cloroformo (G).

Figura 18. Espectros IR característicos de formas cristalinas de loracepán obtenidas por precipitación en acetato de etilo (E), eter (F) y cloroformo (G).



Cuando se ha repetido la preparación de cristales en las mismas condiciones o modificando el método de enfriamiento se han obtenido siempre espectros IR idénticos, excepto cuando la precipitación se efectúa en acetona donde en la mayor parte de las veces se obtiene la forma 1 y accidentalmente la forma 2.

c. Calorimetría diferencial de barrido

Los termogramas de los cristales obtenidos por precipitación en los disolventes citados y el correspondiente al producto comercial se representan en las figs. 19 y 20.

El termograma del producto comercial muestra un único endotérmico, aproximadamente a 170°C, asociable al proceso de fusión, mientras que fases obtenidas por precipitación presentan además un segundo endotérmico, a temperaturas inferiores a la de fusión y posiblemente asociado a una pérdida de disolvente; posteriormente se ha comprobado esta afirmación por análisis térmico gravimétrico. Estos endotérmicos son muy agudos para los cristales obtenidos en acetona (forma 1) y mucho más anchos para el resto de las fases cristalinas. En casi todos los casos la línea de base del producto solvatado y desolvatado es diferente, lo que indica posibles diferencias en las capacidades y conductividades térmicas de ambos productos.

Figura 19. Termogramas obtenidos por DSC para loracepán comercial (A) y las formaciones de cirtalinas obtenidas por precipitación en acetona 1 (B), acetona 2 (C) y etanol (D).

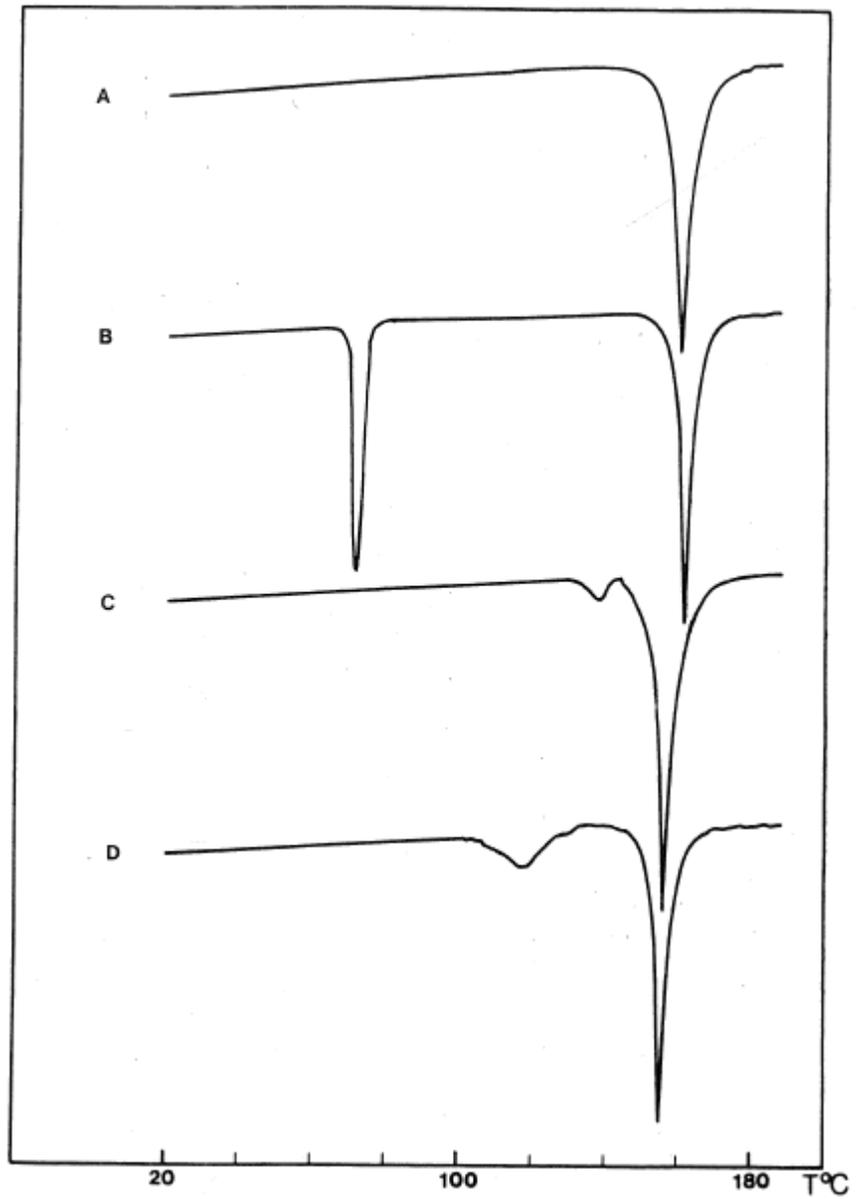
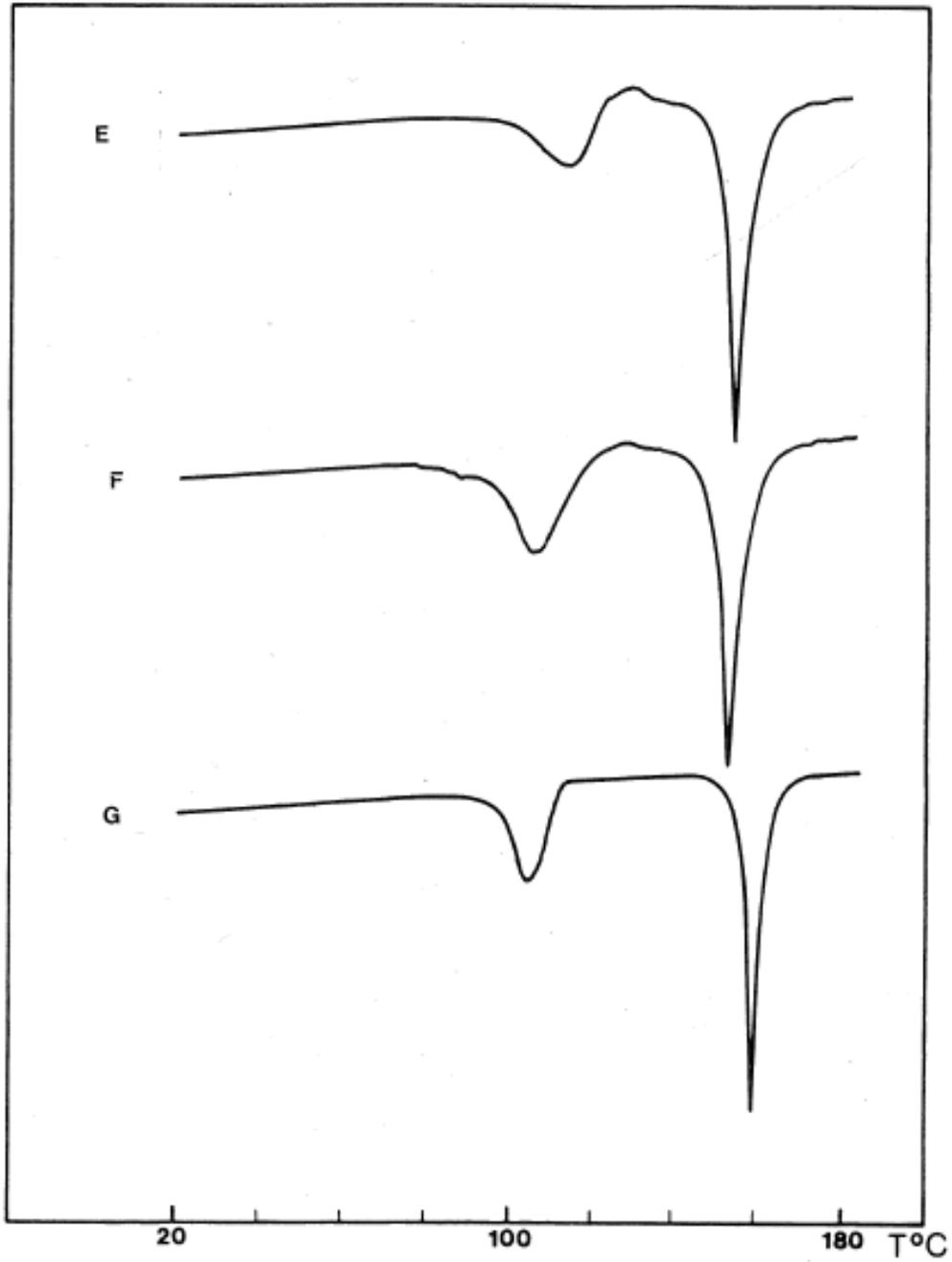


Figura 20 . Termogramas obtenidos por DSC para las formas cristalinas de loracepán obtenidas por precipitación en acetato de etilo (E), eter (F) y cloroformo (G).



El intervalo de temperaturas de este segundo endotérmico es distinto para cada una de las fases cristalinas (figs. 19 y 20) y oscila desde aproximadamente 80° C para los cristales preparados en acetona (forma 1) hasta 145° C en los preparados en acetona (forma 2). Siempre son superiores a las temperaturas de ebullición de los disolventes puros.

Se ha determinado la entalpía de fusión del producto comercial y de fusión y pérdida de disolvente de las formas cristalinas obtenidas; los resultados se indican en las tablas 13 y 14 respectivamente, junto con la temperatura a la que se producen dichos procesos. En la tabla 13 se indican también las respectivas entropías de fusión.

Los valores de la entalpía de fusión presentan oscilaciones de unas fases cristalinas a otras, correspondiendo el valor menor de la entalpía de fusión al solvato en etanol. Los valores de este parámetro pueden estar relacionados con posibles distorsiones en la red cristalina durante el proceso de pérdida de disolvente y con las posibles interacciones principio activo disolvente.

Tabla 13. Parámetros termodinámicos de fusión de formas cristalinas de loracepán.

Disolvente de cristalización	Temperatura de fusión (° C)	Entalpía de fusión (KJ . mol ⁻¹) $\pm S_{\bar{x}}$	Entropía de fusión (J. K ⁻¹ mol ⁻¹)
acetona (1)	170	96 \pm 3	216
acetona (2)	167	82 \pm 3	186
etanol	167	70 \pm 1	159
eter	167	75 \pm 1	170
acetato de etilo	169	90 \pm 2	204
cloroformo	170	82 \pm 1	185
producto comercial	172	98 \pm 3	220

Tabla 14. Entalpía de pérdida de disolvente de cristales de loracepán obtenidos por precipitación.

Disolvente de cristalización	Número de muestra	masa inicial de muestra (mg)	masa de disolvente perdida (mg)	Entalpía de pérdida de disolvente (KJ.mol ⁻¹) _{$\pm S_x$}
acetona (forma 1)	I	11,2	1,7	62 _{\pm1}
	II	15,8	2,5	
	III	13,8	2,9	
acetona (forma 2)	I	14,7	0,1	151 _{\pm1}
	II	12,3	0,1	
etanol	I	10,7	0,9	32 _{\pm2}
	II	11,3	0,9	
	III	11,3	0,9	
eter	I	9,5	0,5	169 _{\pm4}
	II	12,9	0,8	
	III	10,5	0,6	
acetato de etilo	I	11,4	0,6	303 _{\pm2}
	II	12,6	0,7	
cloroformo	I	8,5	2,1	59 _{\pm1}
	II	12,3	3,2	
	III	8,6	2,0	

Los valores obtenidos para la entalpía asociada a la pérdida de disolvente presentan grandes variaciones entre unas formas cristalinas y otras. En ellos incidirá además de la cantidad de disolvente las características del mismo, pues durante el proceso de desolvatación debe distorsionarse la red cristalina del sólido y romperse las interacciones loracepán-disolvente.

d. Análisis térmico gravimétrico.

Por termogravimetría se ha comprobado que el endotérmico a temperatura menor, observado por DSC, está asociado a una pérdida de disolvente y que esta se produce, en las condiciones experimentales, en un escalón único.

En la fig. 21 se representan los termogramas correspondientes al producto comercial y fases cristalinas obtenidas.

Durante la fusión se produce siempre una pérdida de peso, probablemente originada por la descomposición del loracepán. Esta descomposición tiene lugar con pérdida de una molécula de agua (Rutgers y Shearer, 1980); se ha constatado por ATG que la pérdida de peso observada en el loracepán comercial equivale a un mol de agua por mol de principio activo.

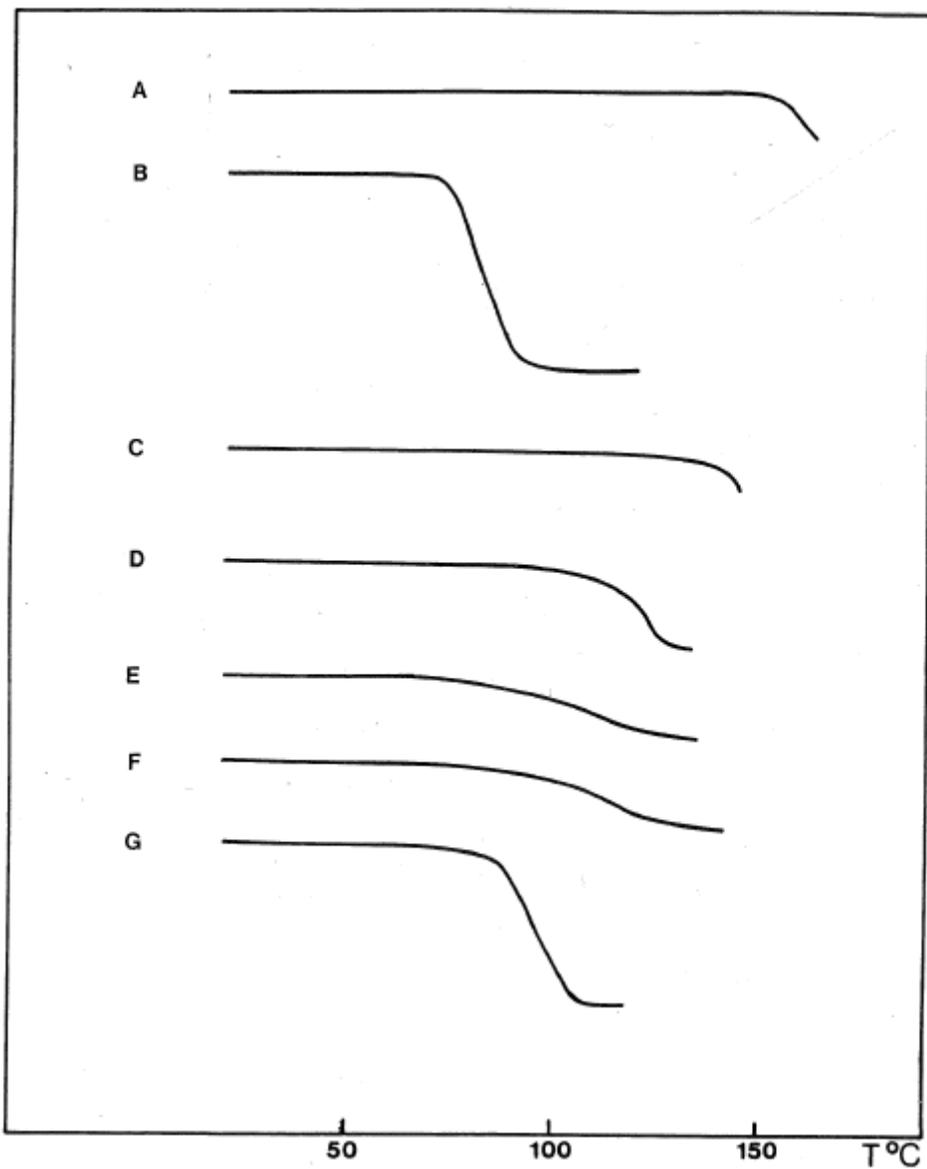


Figura 21. Termogramas correspondientes a la pérdida de peso de loracepán comercial (A) y de modificaciones cristalinas preparadas por precipitación en acetona 1 (B), acetona 2 (C), etanol (D), acetato de etilo (E), éter (F) y cloroformo (G).

En la tabla 15 se indican los porcentajes de pérdida de peso y la relación moles de disolvente/moles de principio activo para cada forma cristalina preparada.

La constancia en el porcentaje de peso perdido, dentro del error experimental apunta hacia la formación de aductos estequiométricos. En el solvato en cloroformo las variaciones en el porcentaje de peso perdido son superiores al error experimental y los valores indicados para la forma 2, obtenida por precipitación en acetona carecen de validez cuantitativa, por la proximidad de la temperatura a la que se produce la pérdida de disolvente a la temperatura de fusión del producto.

e. Difracción de rayos X

Se han realizado los difractogramas de rayos X del producto comercial y de todas las formas cristalinas obtenidas por precipitación. Los resultados de las distancias entre planos y las intensidades relativas de las reflexiones se indican en la tabla 16. Desde dichos valores puede apreciarse que los difractogramas de rayos X son característicos de cada fase preparada y presentan diferencias entre sí y con el producto comercial.

Tabla 15. Pérdida de disolvente de formas cristalinas de loracepán obtenidas por precipitación.

Disolvente de cristalización	Número de muestra	Intervalo de temperatura (° C)	% en peso perdido	moles disolvente/moles principio activo
acetona (forma 1)	I	70 - 100	15,1	1/1
	II	70 - 100	15,8	1/1
	III	70 - 100	15,2	1/1
acetona (forma 2)	I	100 - 150	0,7	1/26
	II	100 - 150	0,8	1/26
etanol	I	90 - 130	8,5	1/2
	II	90 - 130	8,5	1/2
	III	90 - 130	8,5	1/2
eter	I	70 - 130	5,8	1/4
	II	70 - 130	6,2	1/4
	III	70 - 130	5,7	1/4
acetato de etilo	I	80 - 130	5,7	1/5
	II	80 - 130	5,6	1/5
cloroformo	I	60 - 120	24,7	4/5
	II	60 - 120	25,9	4/5
	III	60 - 120	22,7	4/5

Tabla 16. Resultados de difracción de rayos X de formas cristalinas de loracepán preparadas por precipitación en distintos disolventes.

producto comercial		acetona (1)		acetona (2)		etanol		eter		acetato de etilo		cloroformo	
d(Å)	I	d(Å)	I	d(Å)	I	d(Å)	I	d(Å)	I	d(Å)	I	d(Å)	I
13,8	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	9,6	100	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10,8	16,6	-	-
-	-	-	-	7,6	20	-	-	7,9	34	-	-	-	-
7,4	12	-	-	-	-	-	-	-	-	9,2	12	-	-
6,8	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	6,5	12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	6,14	50	6,1	19	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	5,6	24	-	-	-	-	-	-	-	-
5,5	14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5,2	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	5	21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4,9	43	-	-	-	-	-	-	-	-	4,9	17	4,9	88
-	-	-	-	-	-	4,7	71	-	-	4,7	100	-	-
4,57	24	-	-	-	-	-	-	4,57	19	-	-	4,57	13
-	-	-	-	4,5	56	-	-	-	-	-	-	-	-
4,4	10	4,4	33	-	-	4,4	13	4,4	78	4,4	46	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	4,26	75	-	-	4,26	31
-	-	4,18	14	-	-	4,18	13	-	-	-	-	4,18	19
4,11	9	-	-	-	-	4,11	23	-	-	-	-	-	-
4	22	-	-	4	56	-	-	4	52	4	77	4	10

Tabla 16. Continuación

producto comercial	acetona (1)	acetona (2)	etanol	eter	acetato de etilo	cloroformo
3,89 32	- -	- -	- -	- -	- -	3,93 35
- -	- -	3,76 66	3,76 39	3,76 80	3,76 32	3,76 42
3,67 18	- -	- -	- -	- -	- -	- -
- -	- -	- -	3,6 16	3,6 29	3,6 19	- -
5,5 100	- -	- -	- -	- -	- -	- -
- -	- -	3,47 100	3,47 23	3,47 33	- -	3,47 100
- -	3,45 100	- -	3,45 30	- -	3,45 60	- -
- -	- -	- -	- -	3,4 80	- -	- -
- -	3,32 17	- -	- -	- -	- -	- -
3,2 41	3,22 16	3,2 50	- -	- -	- -	3,2 17
- -	3,14 10	- -	3,14 31	3,14 16	3,14 90	3,14 27
3,12 13	- -	- -	- -	3,12 12	3,12 19	3,12 15
3 18	- -	- -	3 15	- -	- -	- -
2,97 13	- -	- -	- -	- -	- -	- -
- -	- -	- -	- -	2,93 10	- -	2,93 27
- -	- -	2,9 14	- -	- -	- -	- -
2,82 10	- -	2,82 16	- -	2,82 29	2,82 42	- -
2,77 11	- -	- -	- -	- -	- -	- -
- -	2,71 19	2,71 14	- -	- -	2,71 19	- -
- -	- -	2,65 12	- -	2,65 100	2,65 19	- -
- -	- -	- -	2,57 14	2,57 18	- -	2,57 38
- -	- -	2,51 22	- -	- -	2,51 55	2,51 15
- -	- -	- -	2,45 25	- -	- -	- -
- -	- -	- -	- -	- -	- -	2,40 58
- -	- -	- -	- -	- -	2,37 14	- -

En el solvato en cloroformo cuando se ha repetido la preparación de los cristales en idénticas condiciones se han obtenido difractogramas diferentes aunque los resultados que se indican en la tabla 16 han sido los más reproducibles. También para el solvato en éter se han detectado múltiples cambios en la intensidad relativa de las líneas de unos cristales a otros.

Además se ha comprobado que los difractogramas de las fases cristalinas obtenidas en cloroformo y acetona (forma 1), después de calentar en estufa a 120-130° C y de comprobar por ATG la pérdida total de disolvente, son idénticos al del producto comercial.

f. Conservación

En los aductos moleculares preparados se ha detectado una pérdida de disolvente con el tiempo, a temperatura ambiente y dentro de viales cerrados.

Se han comparado los termogramas obtenidos por ATG para la misma cantidad de muestra del solvato en cloroformo recién preparado y al cabo de un año y medio (fig. 22) detectándose una pérdida de disolvente de un 70% aproximadamente.

También se ha comprobado la pérdida de disolvente con el tiempo en el solvato en acetona (forma 1) por la considerable pérdida de intensidad del endotérmico asociado a la pérdida de disolvente en el termograma de DSC (fig. 23). Además el IR de esta fase cristalina va asemejándose al del producto comercial en el transcurso del tiempo (fig. 24).

3. Formas cristalinas de lormetacepán

Se han preparado cristales de lormetacepán por precipitación en acetona, etanol, éter, acetato de etilo y cloroformo, en condiciones idénticas a cómo se efectuó la obtención de formas cristalinas de loracepan, y se han comparado sus propiedades. De todas las experiencias se han efectuado como mínimo dos réplicas.

a. Propiedades ópticas

Todos los cristales son incoloros por lo que no presentan pleocroísmo y su índice de refracción es mayor que el del bálamo en que se encontraba la preparación (1,55). Presentan extinción casi recta y el orden dado por los colores de interferencia, es siempre un orden superior.

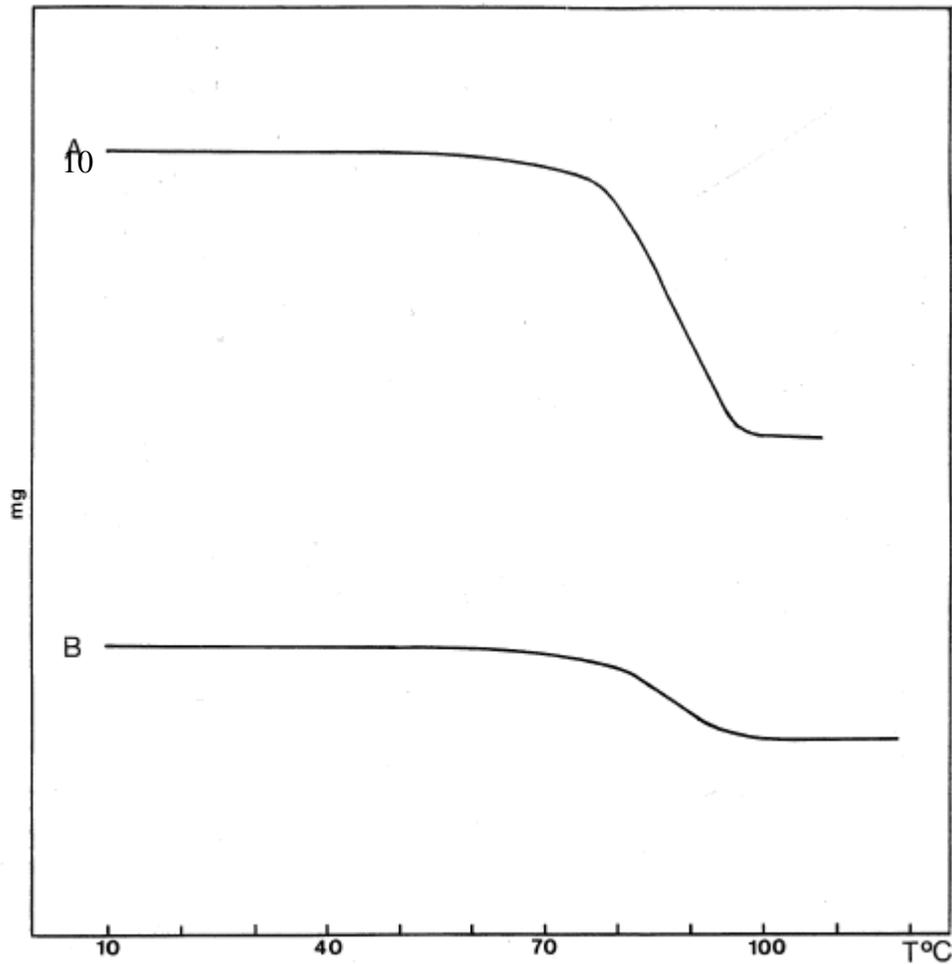
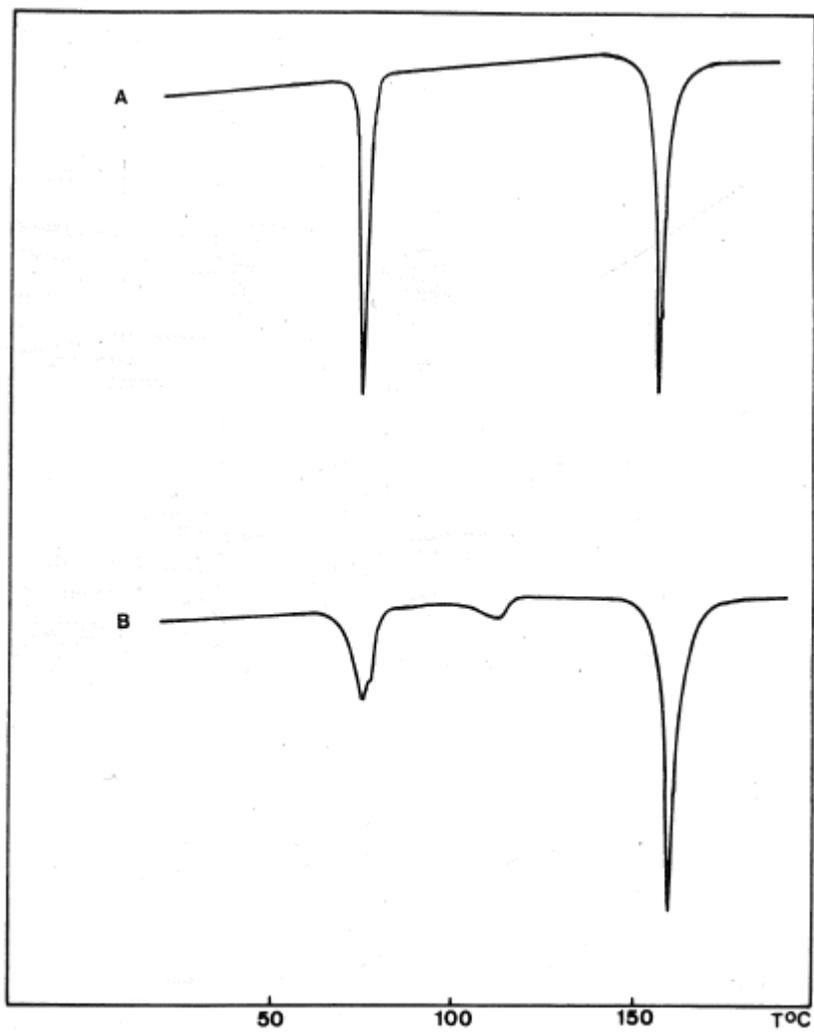


Figura 22. Termogramas correspondientes a la pérdida de peso del solvato en cloroformo del loracepán recién preparado (A) y al año y medio de envejecimiento (B).

Figura 23. Termogramas obtenidos por DSC del solvato de loracepán en acetona 1 recién preparado (A) y al año de envejecimiento (B).



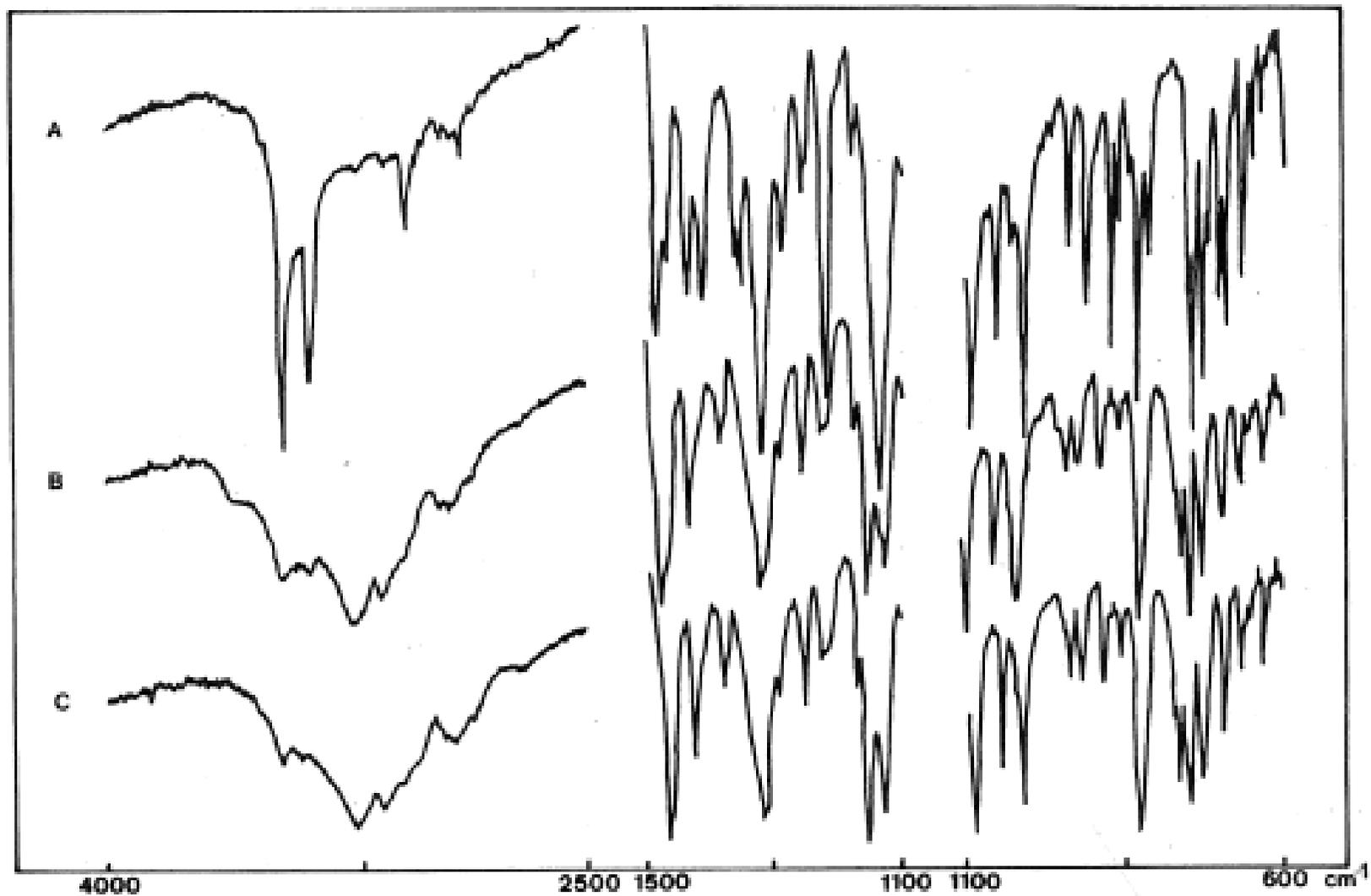


Figura 24. Espectros IR del solvato de loracepán de acetona 1 recién preparado (A) y al año (B) y del loracepán comercial (C).

Todos los cristales estudiados son biáxicos, lo que indica que pertenecen a uno de los sistemas de menor simetría, y de signo óptico positivo.

El disolvente de cristalización no modifica la forma externa de los cristales y estos presentan forma tabular.

b. Espectroscopia infrarroja

El espectro infrarrojo del lormetacepán comercial se representa en la fig. 25 y en la tabla 17 se indican los números de onda de las vibraciones características de los grupos funcionales de este principio activo.

Al comparar los espectros de los cristales obtenidos por precipitación del lormetacepán en los disolventes anteriormente indicados, con el obtenido para el producto comercial, no se observa ninguna diferencia, todos los cristales preparados tienen espectros IR idénticos.

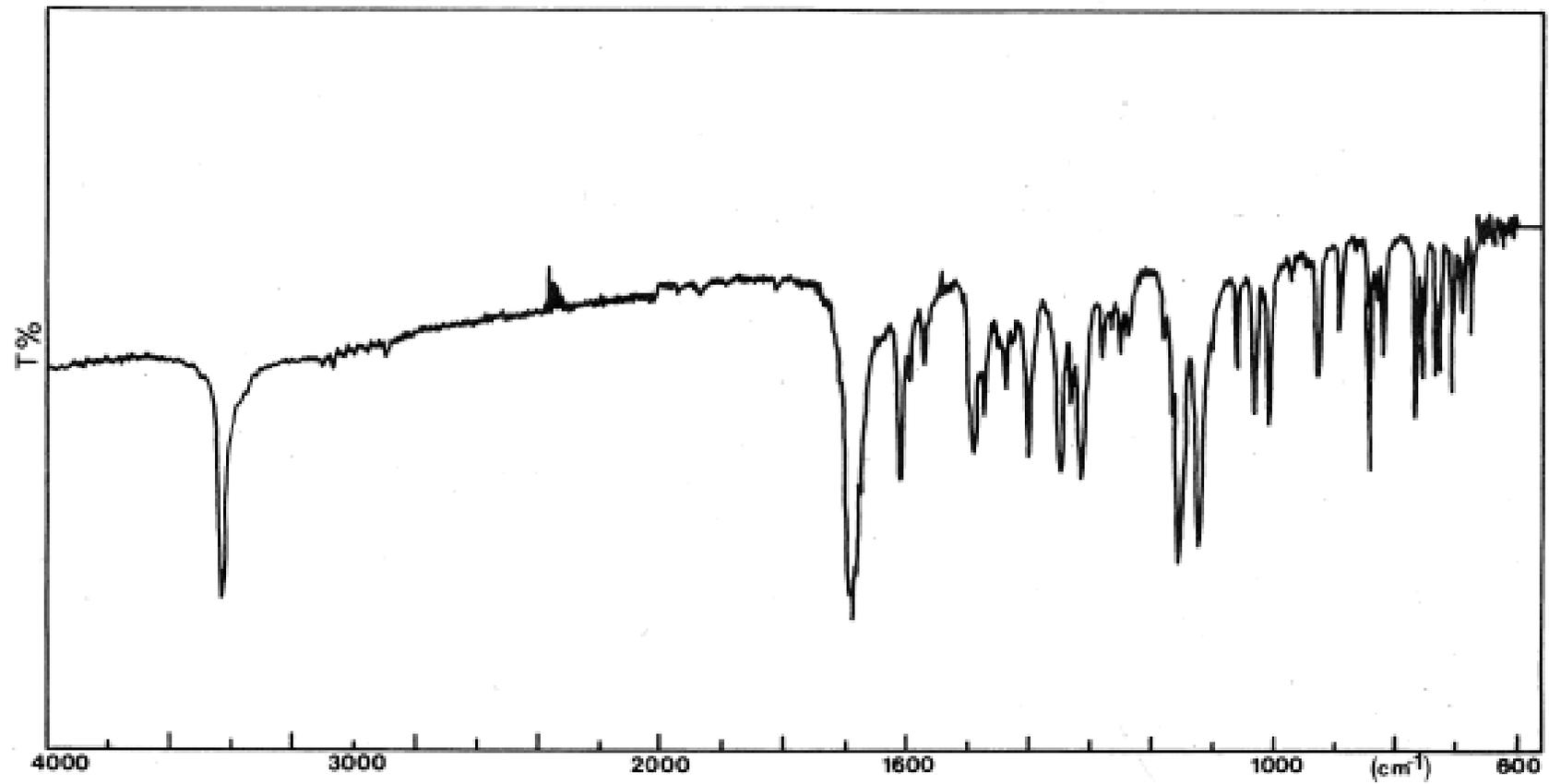


Figura 25 . Espectro IR de lorazepam.

Tabla 17. Números de onda de las vibraciones características de los grupos funcionales del lormetacepán.

número de ondas (cm^{-1})	grupo funcional
3500 - 2700	tensión O-H,
1682	tensión C=O
1610	tensión C=N
1565 - 1475	tensión C=C aromático
843	deformación fuera del plano de C-H en anillos aromáticos sustituidos en 1, 2, 4
730	deformación fuera del plano de C-H en anillos aromáticos sustituidos en orto

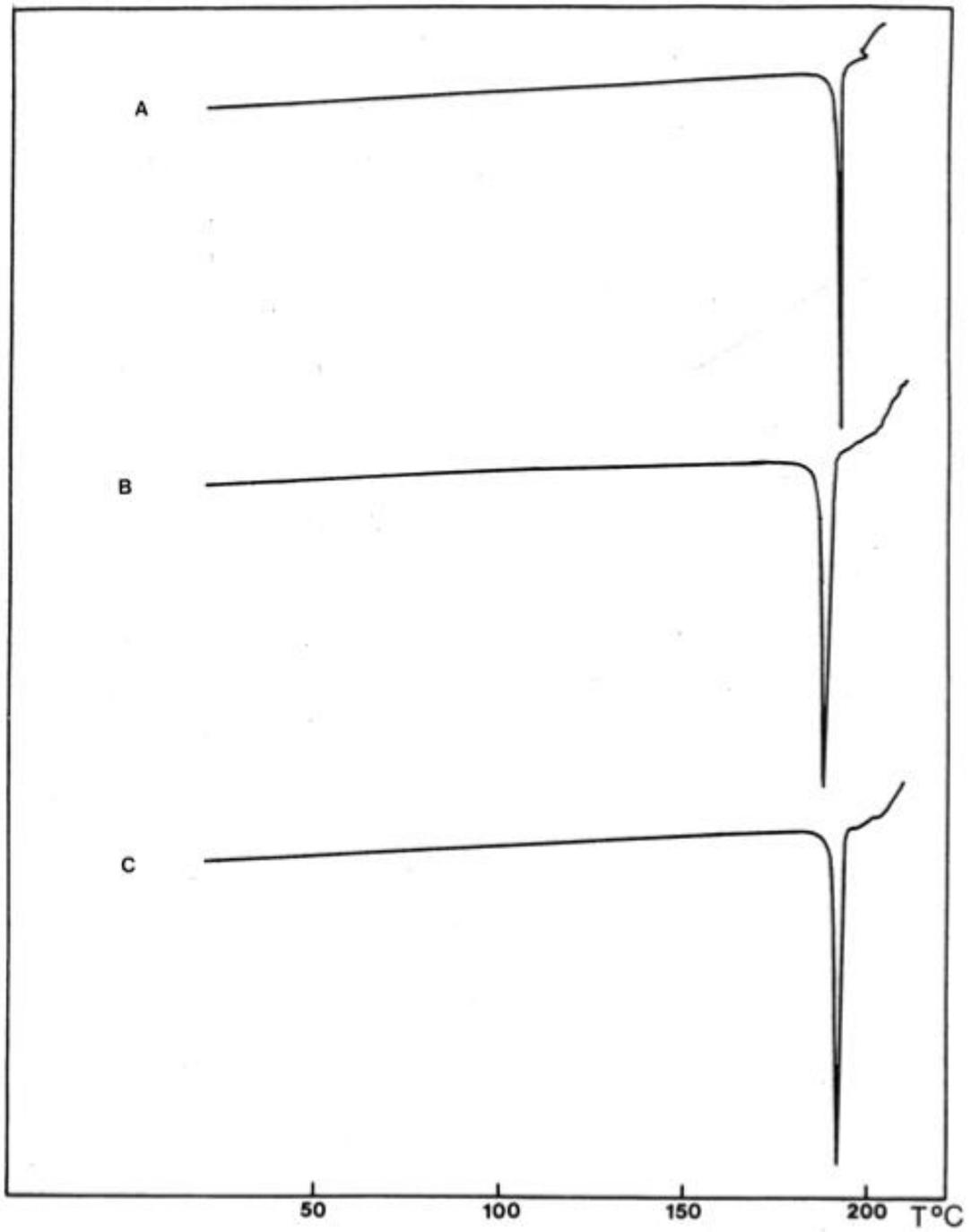


Figura 26. Termogramas obtenidos por DSC para lormetacepán comercial (A) y las formas cristalinas preparadas por precipitación en acetona (B) y etanol (C).

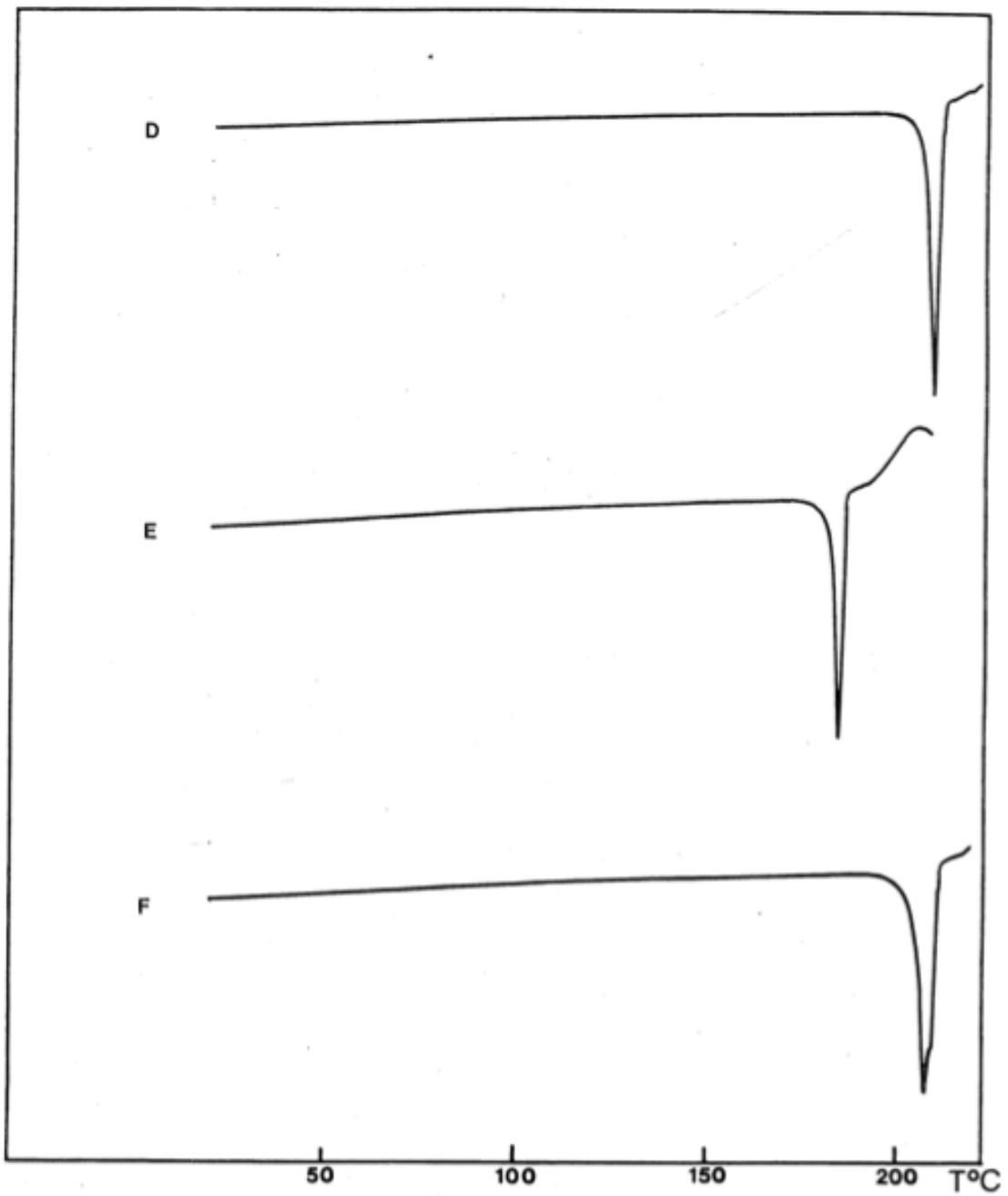


Figura 27. Termogramas obtenidos por DSC para formas comerciales de lormetacepán preparadas por precipitación en acetato de etilo (D), eter (E) y cloroformo (F).

Tabla 18. Parámetros termodinámicos de fusión de formas cristalinas de lormetacepán.

Disolvente de cristalización	Temperatura de fusión (° C)	Entalpía de fusión (KJ . mol ⁻¹) ± S _x	Entropía de fusión (J . K ⁻¹ mol ⁻¹)
acetona	200	45 ± 2	95
etanol	206	43 ± 3	90
eter	201	49 ± 4	103
acetato de etilo	226	49 ± 1	98
cloroformo	221	48 ± 3	97
producto comercial	208	45 ± 2	94

Tabla 19. Resultados de difracción de rayos X de formas cristalinas de lormetacepán preparadas por precipitación en distintos disolventes.

producto comercial		acetona		etanol		eter		acetato de etilo		cloroformo	
d(Å)	I	d(Å)	I	d(Å)	I	d(Å)	I	d(Å)	I	d(Å)	I
-	-	9,6	13	-	-	-	-	-	-	-	-
7,2	46	7,2	49	7,2	51	7,2	100	7,2	77	7,2	74
6	100	6	79	6	32	6	31	6	100	6	58
-	-	5,7	5	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	5,5	12	-	-	-	-	-	-	-	-
4,8	97	4,8	100	4,8	15	4,8	82	4,8	82	4,8	71
4,5	23	4,5	19	4,5	10	-	-	-	-	4,5	23
-	-	-	-	4,34	7	4,34	8	-	-	-	-
4,23	64	4,23	9	4,23	18	4,23	23	4,23	21	4,23	25
4,19	61	4,19	43	4,19	11	4,19	61	4,19	35	4,19	100
-	-	3,9	10	-	-	-	-	-	-	-	-
3,8	70	3,8	60	3,8	100	3,8	12	3,8	47	3,8	53
3,7	15	3,7	29	-	-	-	-	3,7	10	-	-
3,65	19	3,65	28	3,65	5	3,65	46	-	-	3,65	13
3,5	26	3,5	43	3,5	7	-	-	-	-	3,5	13
3,45	32	3,45	33	3,45	6	3,45	46	3,45	12	3,45	62
3,3	31	3,3	39	3,3	18	3,3	10	3,3	12	3,3	14
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3,15	55	3,15	33	3,15	61	3,15	70	3,15	21	3,15	55

Tabla 19. Continuación

Producto comercial	acetona	etanol	eter	acetato de etilo	cloroformo
3,1 10	-	-	3,1 19	-	-
-	-	2,99 6	-	2,99 16	-
-	-	2,92 5	2,92 16	-	-
2,9 23	2,9 16	2,9 15	2,9 85	-	2,9 53
2,75 18	-	2,75 5	2,75 19	2,75 14	2,75 12
2,65 15	2,65 12	-	-	-	2,65 10
2,55 15	2,55 29	-	-	2,55 10	2,55 14
-	2,45 14	-	-	-	-
-	2,4 38	-	-	-	-

Los difractogramas de todos los cristales preparados son prácticamente iguales al del producto comercial. Se aprecian variaciones únicamente en las intensidades relativas de algunas líneas.

4. Formas cristalinas de oxacepán

Se han obtenido cristales de oxacepán por precipitación en acetona, etanol, eter, acetato de etilo y cloroformo, en condiciones idénticas a las utilizadas en la preparación de aductor moleculares de loracepán. Se han determinado las características de estas fases cristalinas y se han comparado sus propiedades. Se han efectuado como mínimo dos réplicas de cada una de las experiencias.

a. Propiedades ópticas

Se observa que todos los cristales son incoloros por lo que no presentan pleocroísmo, su índice de refracción es mayor que el del bálsamo y son de orden superior.

Los cristales obtenidos por precipitación en eter y acetato de etilo son biáxicos positivos, los preparados en etanol son biáxicos, pero no ha sido posible determinar el signo óptico, y en los obtenidos en acetona y cloroformo no se han podido detectar las figuras de interferencia.

Los cristales obtenidos por precipitación en cloroformo y etanol presentan extinción casi recta mientras que los preparados en acetona y acetato de etilo tienen extinción oblicua.

Se ha observado también que todos los cristales presentan forma exagonal excepto los obtenidos por precipitación en acetona que presentan mezclas de cristales aciculares y exagonales.

b. Espectroscopia infrarroja

Los números de onda de las vibraciones características de los grupos funcionales de oxacepán ha sido dada por Shearer y Pilla (1974) y se indican en la tabla 20. El espectro infrarrojo del oxacepán comercial se representa en la fig. 28 y es idéntico al dado por la bibliografía.

Los espectros infrarrojos de los cristales obtenidos por precipitación son todos idénticos entre sí y equivalentes también al del oxacepán comercial.

Tabla 20. Números de onda de las vibraciones características de los grupos funcionales de oxacepán.

número de ondas (cm^{-1})	grupo funcional
3125 - 3278	tensión O-H, N-H
1727 - 1706	tensión C=O
1615	tensión C=N
1575-1488	deformación C=C aromático
828	deformación fuera del plano de C-H en anillos aromáticos sustituidos en 1, 2, 4
746-696	deformación fuera del plano de C-H en anillos aromáticos monosustituidos

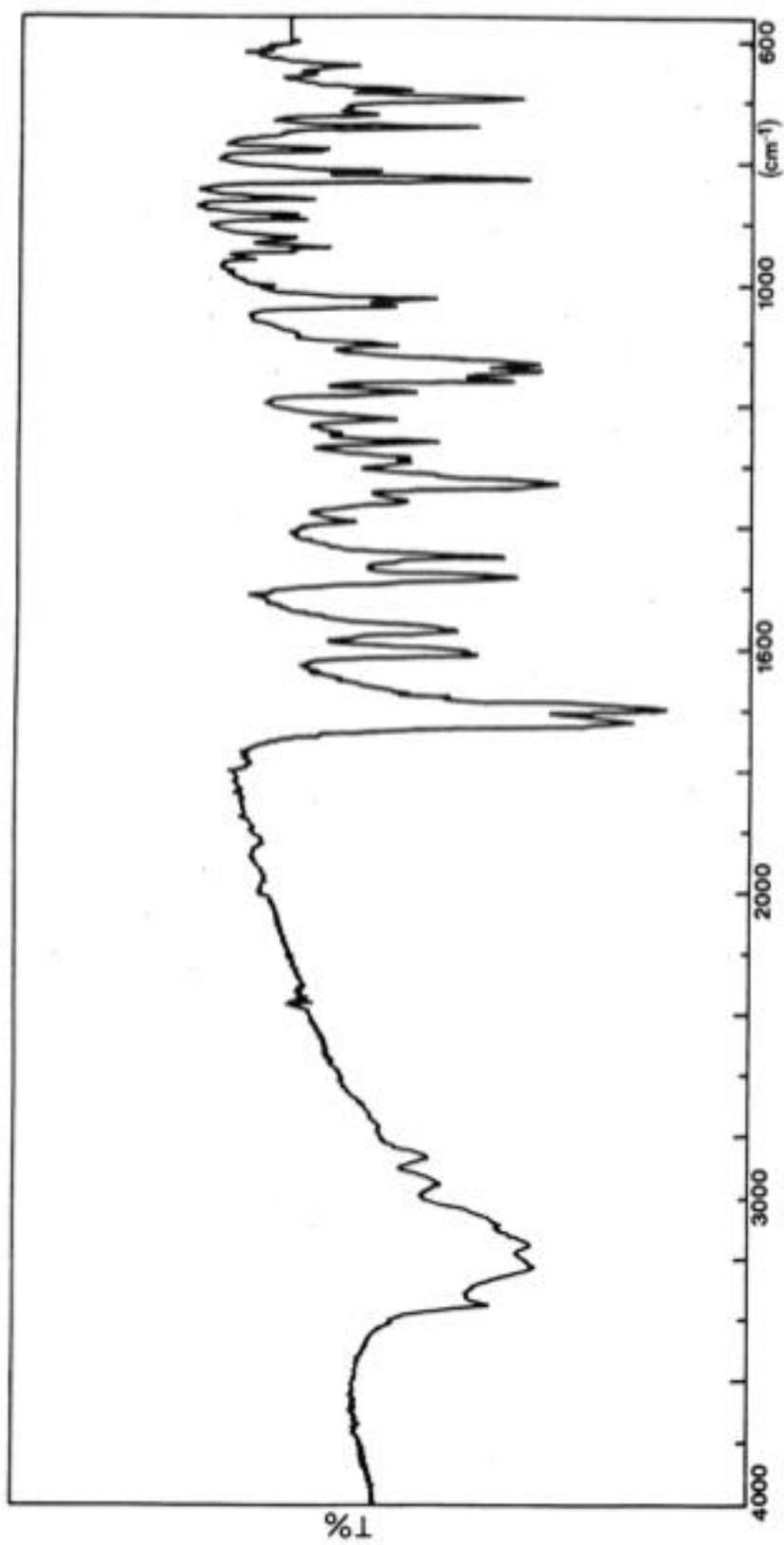


Figura 28. Espectro IR de oxacepán.

c. Calorimetría diferencial de barrido

Los termogramas de los cristales obtenidos en los distintos disolventes de cristalización y del oxacepán comercial se representan en las figs. 29 y 30. Todos son semejantes presentando un único endotérmico agudo a la temperatura de fusión de este producto.

Se han determinado las respectivas entalpías y entropías de fusión y la temperatura a la que tiene lugar dicho proceso; los resultados se recogen en la tabla 21.

Las diferencias constatadas entre algunos de estos valores parecen ser superiores al error experimental y pueden estar relacionadas con variaciones en el grado de cristalinidad de los diferentes productos.

d. Difracción de rayos X

Se han realizado los difractogramas de rayos X del oxacepán comercial y de las formas cristalinas obtenidas por precipitación. Los resultados de las distancias entre planos y las intensidades relativas de las reflexiones se indican en la tabla 22.

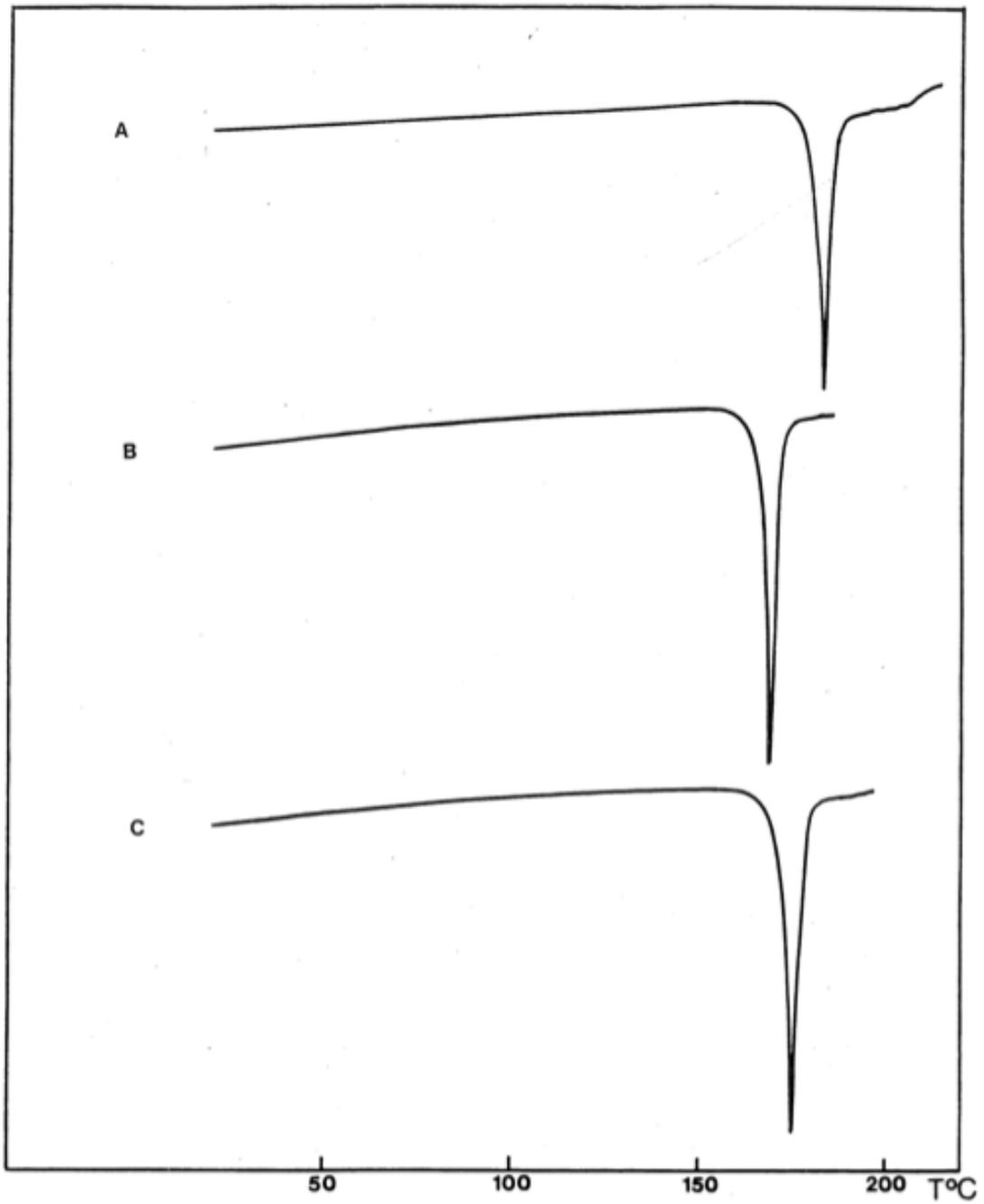


Figura 29. Termogramas obtenidos por DSC para oxacepán comercial (A) y las formas cristalinas preparadas por precipitación en acetona (B) y etanol (C).

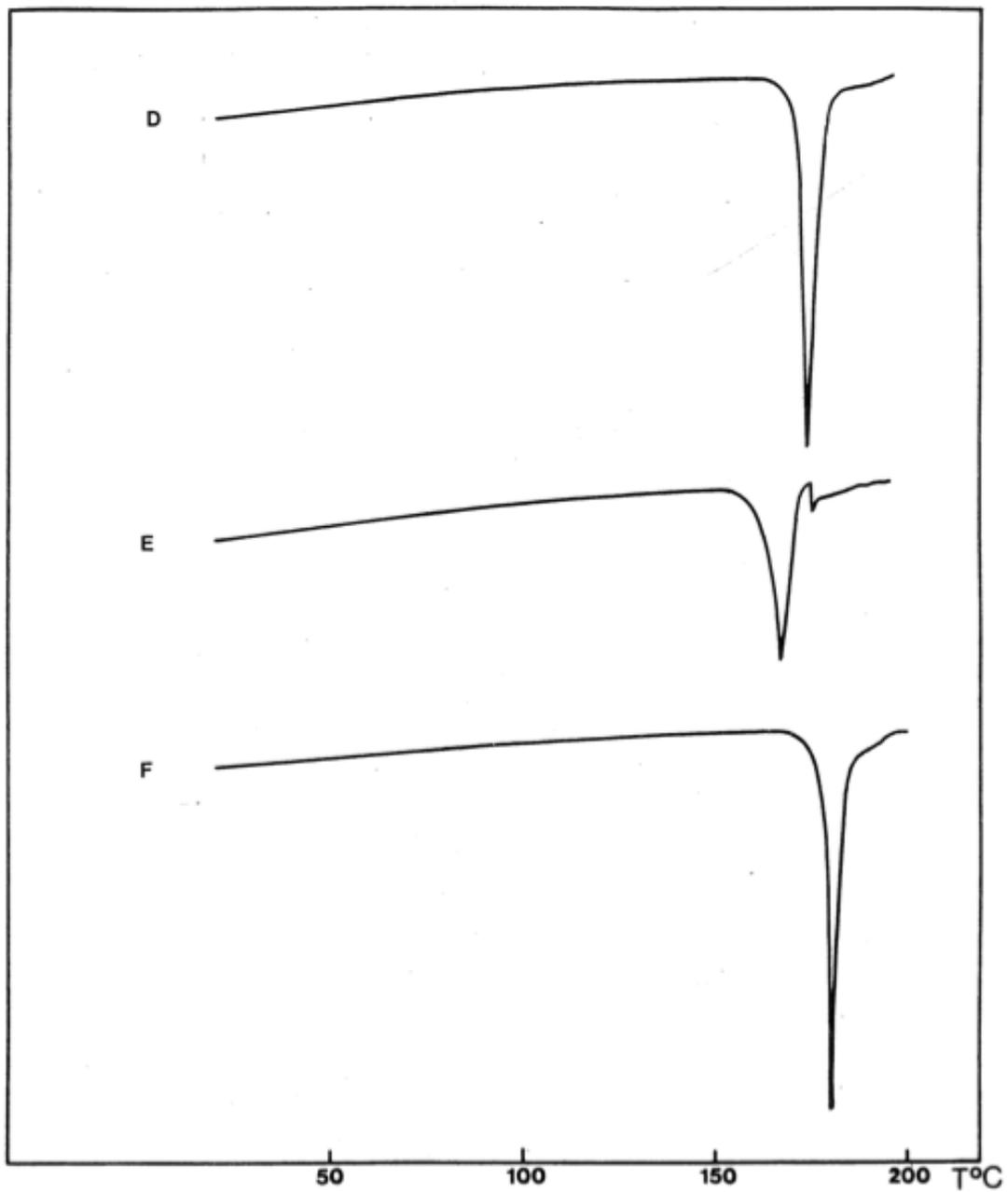


Figura 30. Termogramas obtenidos por DSC para formas cristalinas preparadas de oxacepán preparadas por precipitación en acetato de etilo (D), eter (E) y cloroformo (F).

Tabla 21. Parámetros termodinámicos de fusión de formas cristalinas de oxacepán.

Disolvente de cristalización	Temperatura de fusión (° C)	Entalpía de fusión (KJ . mol ⁻¹) ± S \bar{x}	Entropía de fusión (J . K ⁻¹ mol ⁻¹)
acetona	182	91 ± 1	200
etanol	186	107 ± 1	233
eter	184	111 ± 2	243
acetato de etilo	190	110 ± 3	238
cloroformo	194	103 ± 2	221
comercial	192	98 ± 1	211

Tabla 22. Resultados de difracción de rayos X de formas cristalinas de oxacepán preparadas por precipitación en distintos disolventes.

producto comercial		acetona		etanol		eter		acetato de etilo		cloroformo	
d(Å)	I	d(Å)	I	d(Å)	I	d(Å)	I	d(Å)	I	d(Å)	I
26	6	-	-	26	9	-	-	-	-	-	-
13	100	13	100	13	100	13	100	13	100	13	100
7	5	7	14	7	5	-	-	7	6	7	8
6,6	3	6,6	4	6,6	5	-	-	6,6	5	6,6	3
-	-	5,9	4	5,9	5	5,9	4	5,9	5	5,9	2
-	-	5,3	3	5,3	3	-	-	5,3	3	5,3	2
5	20	5	15	5	27	5	9	5	18	5	12
4,7	5	4,7	10	4,7	7	4,7	4	4,7	4	4,7	6
4,4	100	4,4	10	4,4	100	4,4	92	4,4	85	4,4	35
4,3	13	4,3	60	-	-	4,3	6	4,3	10	4,3	19
4,2	4	4,2	5	4,2	4	-	-	4,2	3	4,2	4
4,1	10	4,1	37	4,1	9	4,1	15	4,1	13	4,1	15
3,9	-	3,9	5	-	-	-	-	-	-	3,9	3
3,8	19	3,8	15	3,8	23	3,8	15	3,8	19	3,8	12
3,6	4	3,6	10	-	-	-	-	3,6	10	3,6	10
3,5	8	3,5	15	3,5	5	3,5	4	3,5	8	3,5	5
3,3	8	3,3	9	3,3	8	3,3	6	3,3	8	3,3	8
3,25	8	3,25	12	3,25	6	3,25	6	3,25	5	3,25	7
3	11	3	22	3	8	3	12	3	8	3	15
-	-	2,9	6	-	-	-	-	2,9	3	2,9	3

Tabla 22. Continuación.

producto comercial	acetona	etanol	eter	acetato de etilo	cloroformo
-	2,8	-	2,8	-	2,8
2,75	2,75	2,75	2,75	2,75	2,75
2,65	2,65	2,65	2,65	2,65	2,65
-	-	2,6	-	2,6	-
2,59	-	2,59	2,59	2,59	2,59
2,45	-	2,45	2,45	2,45	-
	4	6	2	-	5
	5	5	4	4	5
	4	5	5	4	4
	-	2	-	2	-
	-	8	11	5	3
	-	5	6	3	-

Todos los difractogramas son similares y sólo se aprecian variaciones en las intensidades relativas de algunas líneas. En particular las reflexiones $d = 4,4$ y $4,3$ Å invierten bruscamente sus intensidades en los cristales preparados en acetona respecto a las que presenta el loracepán comercial y el resto de los productos obtenidos por precipitación. Los cristales obtenidos en cloroformo no invierten estas intensidades pero presentan valores más próximos.

5. Dispersiones sólidas

Se han preparado mezclas físicas loracepán-PEG 4000 y dispersiones sólidas, utilizando el método de fusión y el método del cosolvente. Se han analizado las características fisicoquímicas de estas preparaciones mediante espectroscopía IR, DSC, ATG, difracción de rayos X y microscopía de platina caliente. Asimismo, se han efectuado ensayos de disolución con algunos de los sistemas obtenidos. Por último, se han vuelto a examinar las características de las dispersiones con el tiempo para poder dilucidar sobre su conservación. Todas las experiencias se han repetido como mínimo dos veces.

a. Características fisicoquímicas del sistema

Mezclas físicas

Se han preparado mezclas físicas en las proporciones loracepán-PEG 4000 90:10, 80:20, 40:60 y 20:80.

Los espectros infrarrojos de estas mezclas resultan ser una superposición del espectro del loracepán y del PEG 4000. En la fig. 31 se representan los tramos del espectro infrarrojo de estos sistemas, donde las bandas características del loracepán no solapan con las del PEG 4000 (fig. 32).

En los difractogramas de rayos X de las mezclas (fig. 33) se observan las reflexiones características del PEG 4000 (fig. 48) y las de cristales de loracepán comercial; la intensidad de las líneas de cada componente aumenta con su porcentaje en la mezcla.

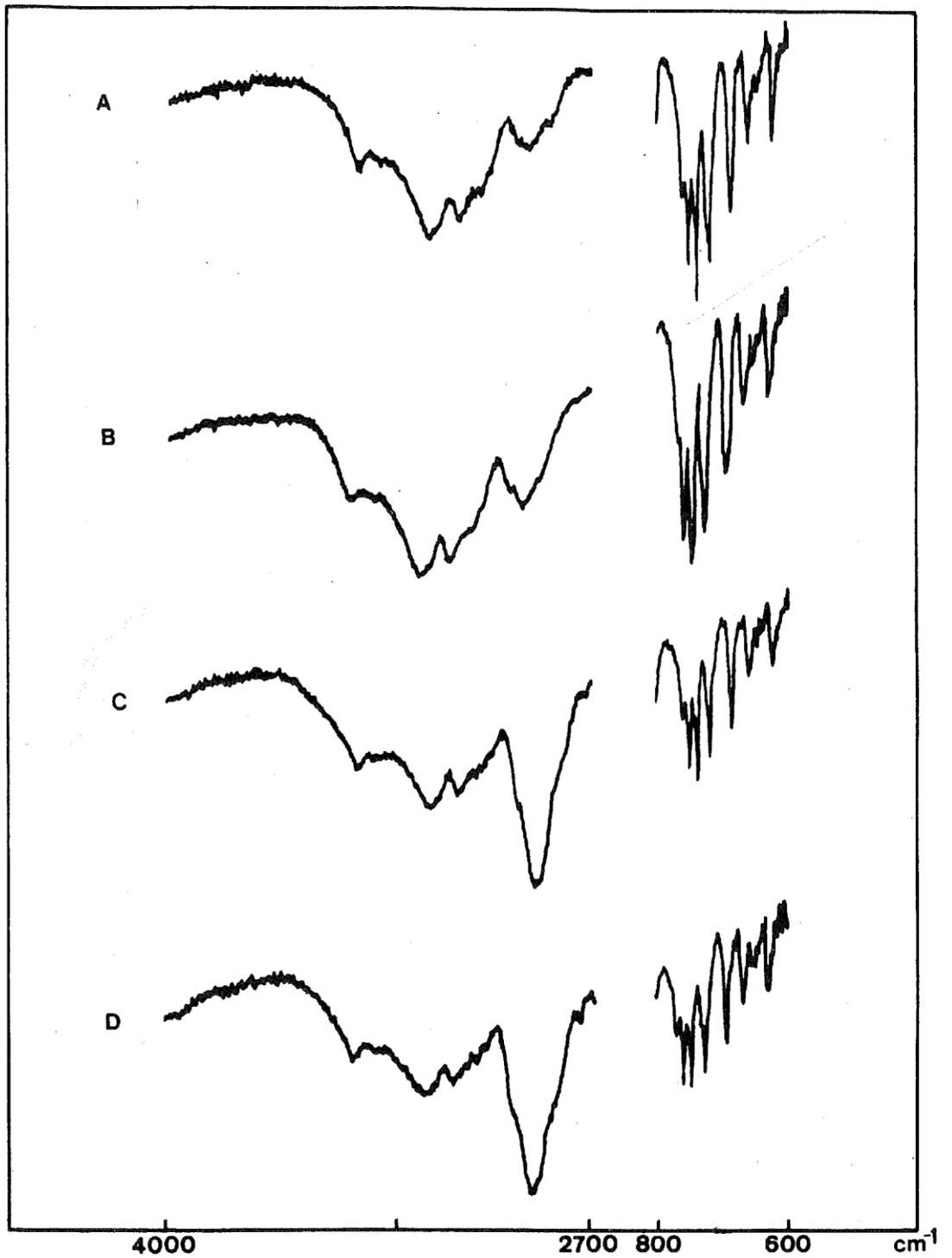


Figura 31. Espectros de IR de loracepán comercial (A) y de las mezclas físicas loracepán-PED 4000 en las relaciones 80:20 (B) y 40:60 (C) y de la dispersión 40:60 obtenida por el método de fusión (D).

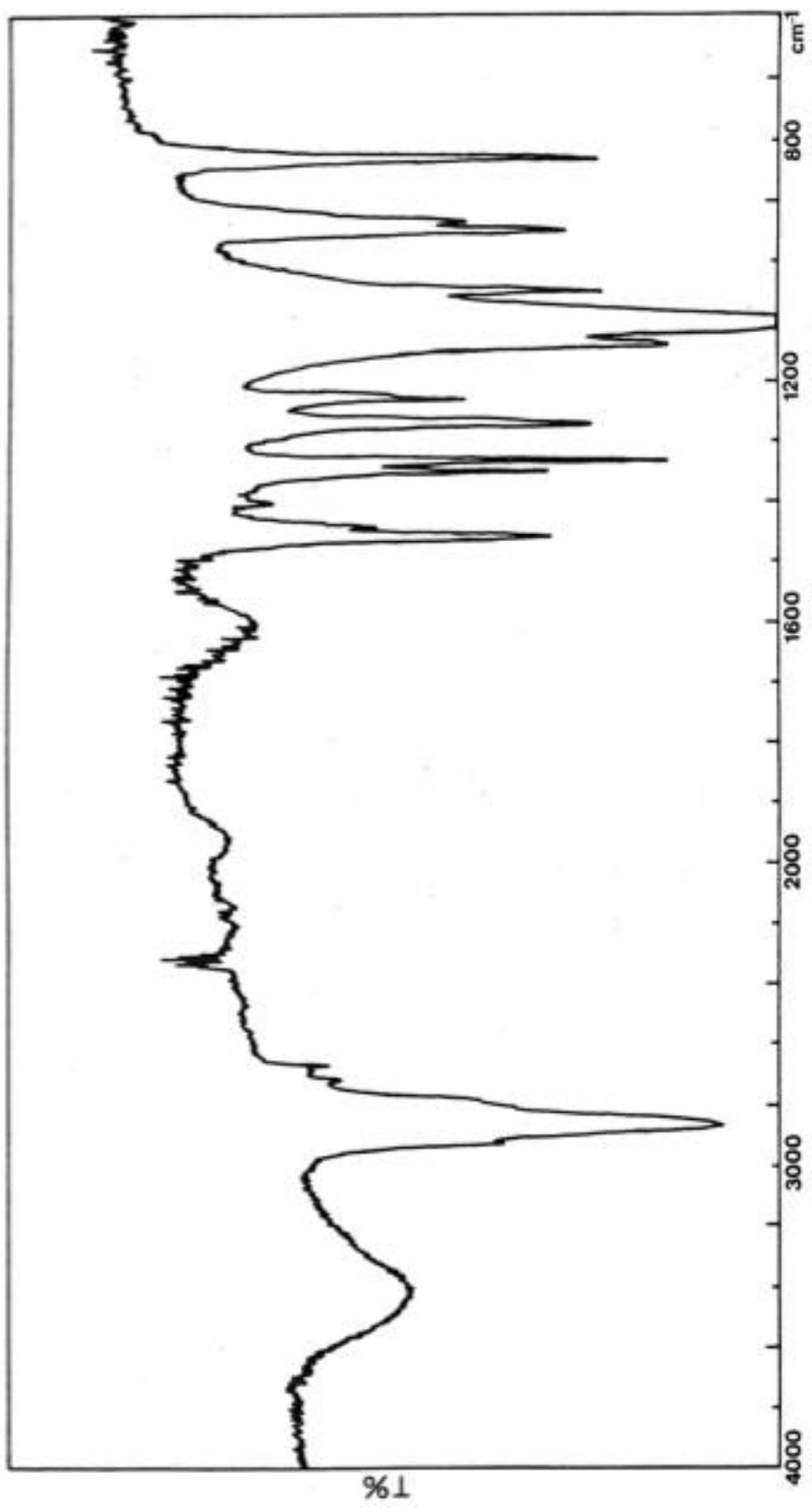


Figura 32 . Espectro IR de PEG 4000 .

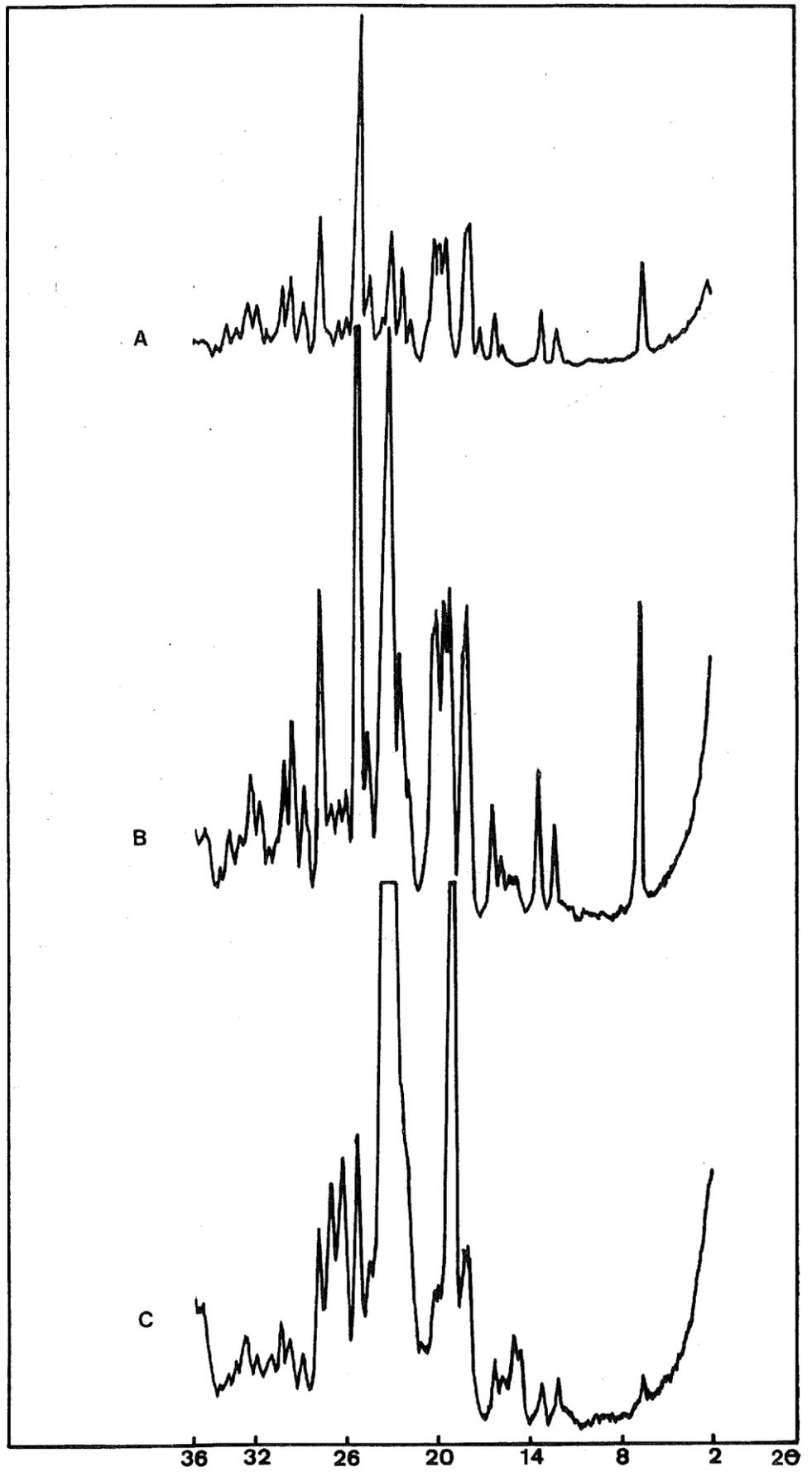


Figura 33.

Espectros de difracción de rayos X de loracepán comercial (A) y de las mezclas físicas loracepán-PEG 4000 en las relaciones 80:20 (B) y 40:60 (C)

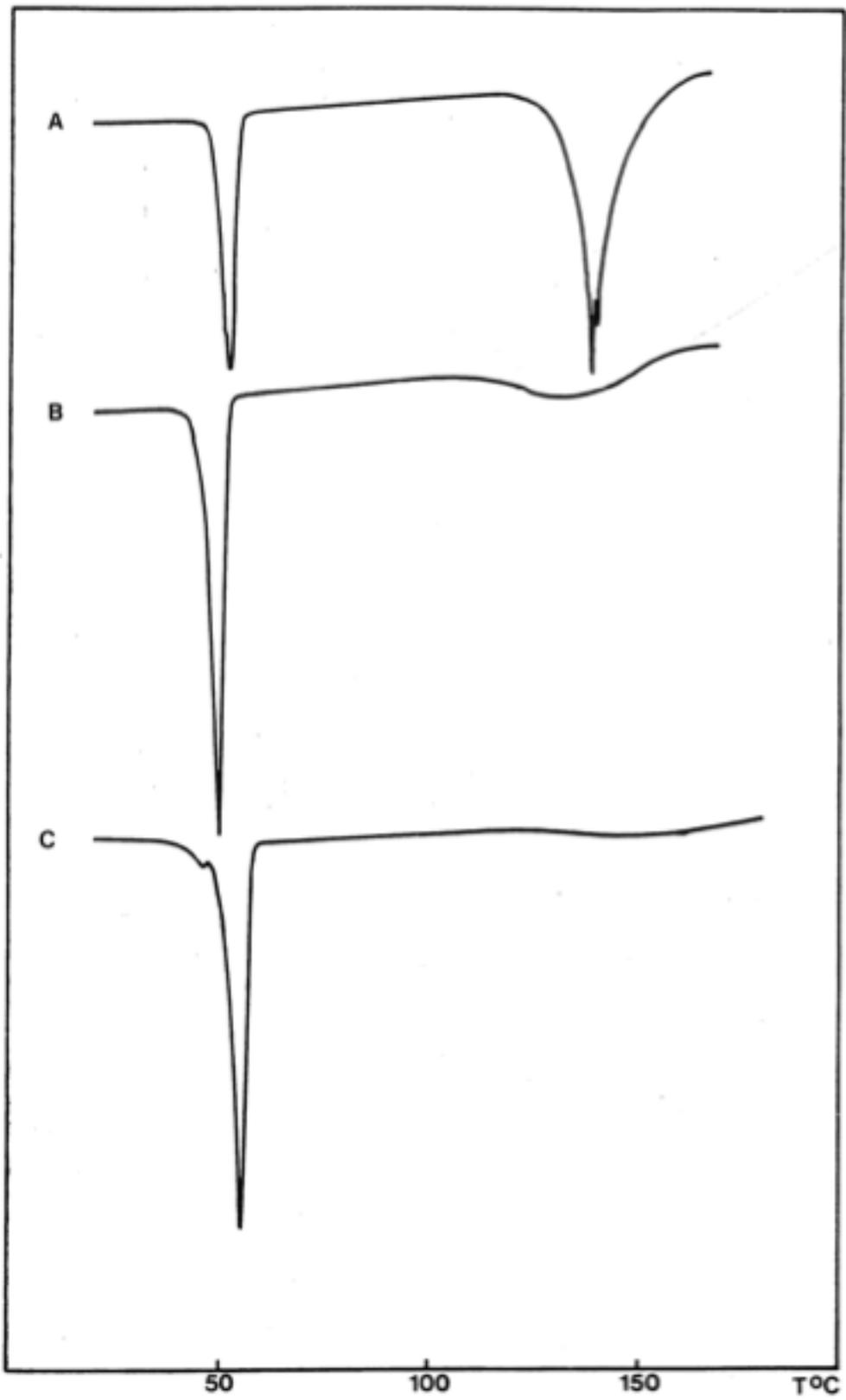


Figura 34. Termogramas obtenidos por DSC para las mezclas físicas loracepán-PEG 4000 en las relaciones 80:20 (A), 40:60 (B) y 20:80 (C).

Los termogramas obtenidos por DSC para las mezclas físicas (fig. 34) presentan un endotérmico hacia 55°C; de mayor intensidad al aumentar el porcentaje de PEG 4000 en el sistema, posiblemente asociado a la fusión del PEG 4000 (fig. 49) o, si el tamaño de partícula es suficientemente pequeño, a una mezcla loracepán-PEG; se observa además un segundo endotérmico, que para porcentajes altos de medicamento es agudo, en el intervalo 160-165°C; cuando aumenta la proporción de PEG el endotérmico se ensancha, se detecta débilmente y desciende la temperatura a la que ocurre este proceso.

Dispersiones sólidas

Por el método de fusión se han preparado dispersiones sólidas de loracepán en PEG en las proporciones 40:60 y 20:80.

En la fig. 31, se han representado algunos intervalos del espectro IR de la dispersión 40:60; se constata que no hay diferencias entre esta preparación y las mezclas físicas, pues en ambos casos el espectro es una superposición de los espectros de ambos componentes. En la proporción 20:80 se observan las mismas características, pero la intensidad de las bandas asociadas al loracepán es ahora muy débil.

Asimismo, los diagramas de difracción de rayos X de las dispersiones preparadas (fig. 35) muestran que el sistema está constituido por PEG 4000 y cristales de loracepán idénticos al producto comercial.

Los termogramas obtenidos por DSC para las dos dispersiones (fig. 36) muestran un endotérmico agudo desdoblado en dos picos, alrededor de 50-57° C y un segundo endotérmico ancho entre 120-150°C, débilmente detectable en la dispersión 20:80.

La observación de la fusión del sistema en el microscopio de platina caliente muestra, para la dispersión 40:60, un proceso de fusión, en extensión considerable, hacia 50-55° C y cristales que van fundiendo de manera apenas perceptible hasta que alrededor de 120° C el proceso de fusión se acelera y a 150° C no se detecta ya fase sólida. En la dispersión 20:80 el comportamiento de fusión es similar, pero hacia 120° C todo el sistema ha fundido.

Por microscopía, se ha observado también que las dispersiones preparadas por el método de fusión funden totalmente a temperaturas inferiores a las mezclas físicas.

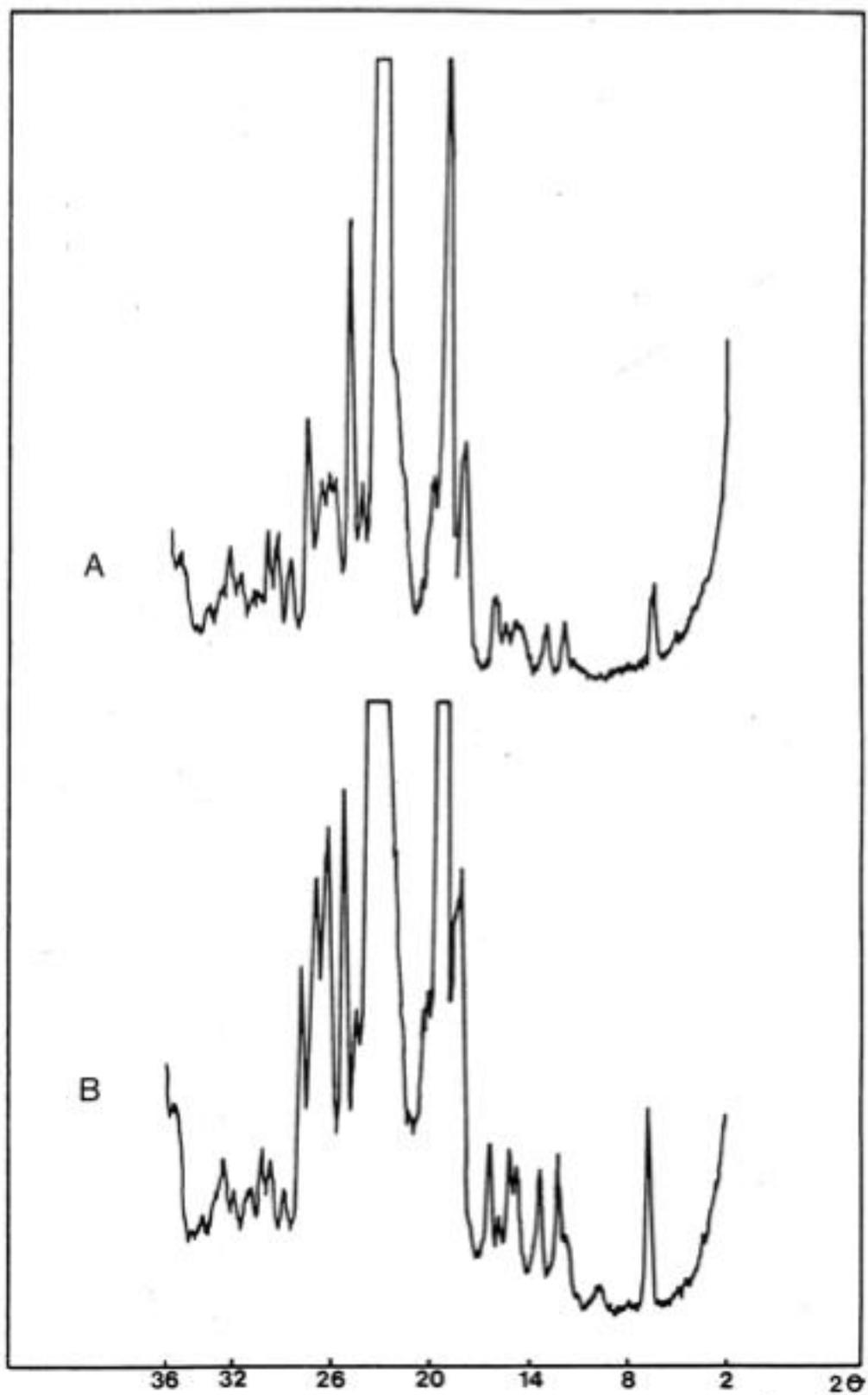


Figura 35. Espectros de difracción de rayos X de las dispersiones loracepán-PEG 4000 preparadas por el método de fusión en las relaciones 40:60 (A) y 20:80 (B).

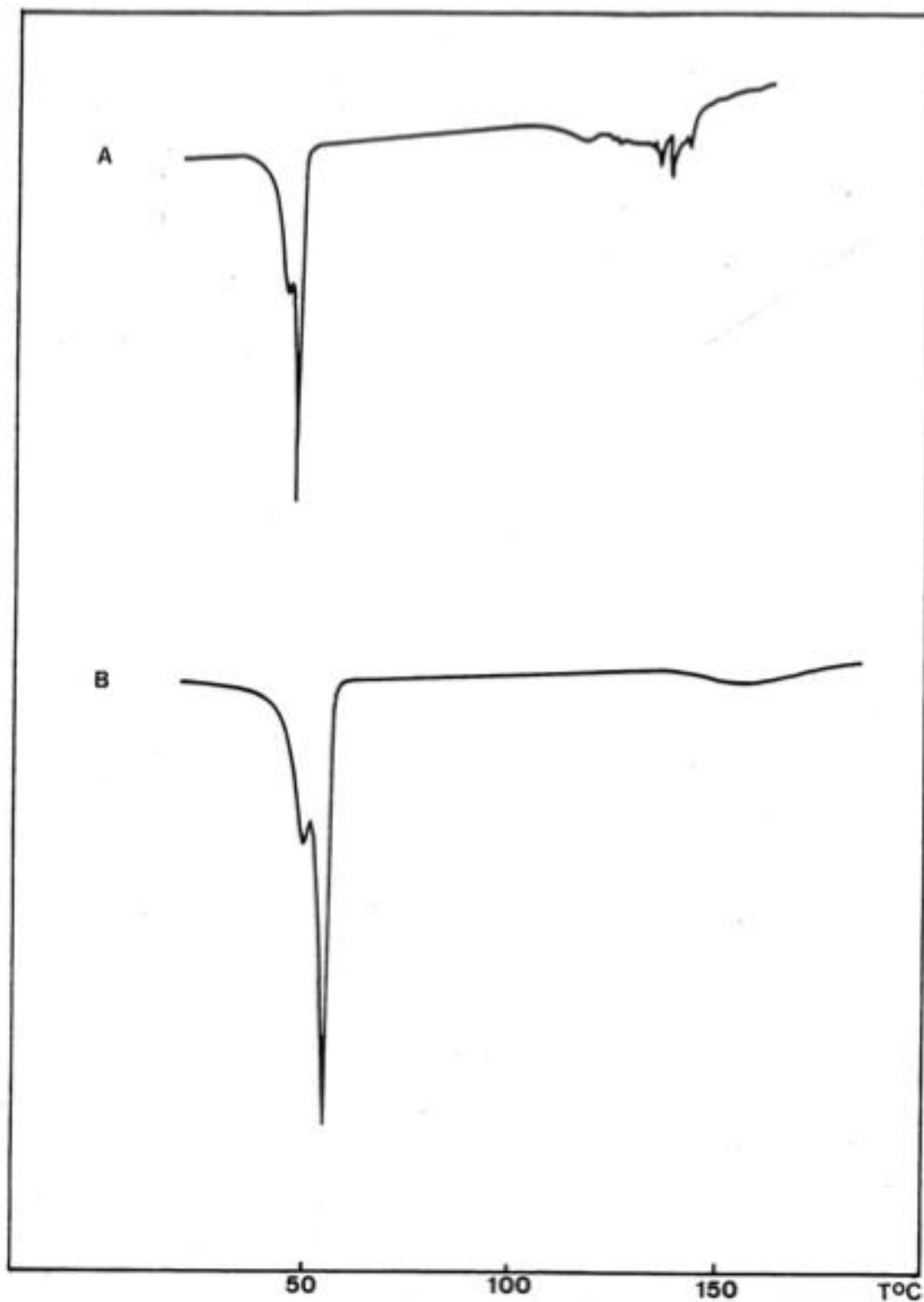


Figura 36. Termogramas obtenidos por DSC para las dispersiones loracepán-PEG 4000 preparadas por el método de fusión en las relaciones 40:60 (A) y 20:80 (C).

Teniendo en cuenta los resultados de la espectroscopía IR y de difracción de rayos X, la información conjunta de los métodos térmicos permite postular, por la gran diferencia de temperaturas de fusión entre fármaco y portador, un posible punto eutéctico, a temperaturas sólo ligeramente inferiores a la de fusión del PEG y con una proporción de medicamento inferior al 20%, pues por microscopía se ha observado que después de rebasarse la temperatura de fusión de PEG, aún permanecen algunos cristales en dicha preparación.

En la fig. 37 se representa un posible diagrama de fases aproximado para el equilibrio sólido-líquido del sistema de dos componentes loracepán-PEG 4000, a presión atmosférica. La gran pendiente de la línea de separación de fases posterior al punto eutéctico, permite explicar la forma de los termogramas obtenidos.

Por el método de coprecipitación se han preparado dispersiones de loracepán en PEG utilizando como disolventes acetona, etanol y cloroformo.

Cuando se utiliza acetona, se han preparado dispersiones con relaciones fármaco/portador 80:20, 40:60 y 20:80.

Los espectros infrarrojos de estos coprecipitados (fig. 38) muestran una superposición de los espectros de PEG-4000 de la forma 2 del solvato de loracepán en acetona.

En los difractogramas de rayos X (figs. 39 y 40) se comprueba la presencia de PEG y de algunas de las líneas de difracción del solvato en acetona (forma 2), observándose otras no identificadas.

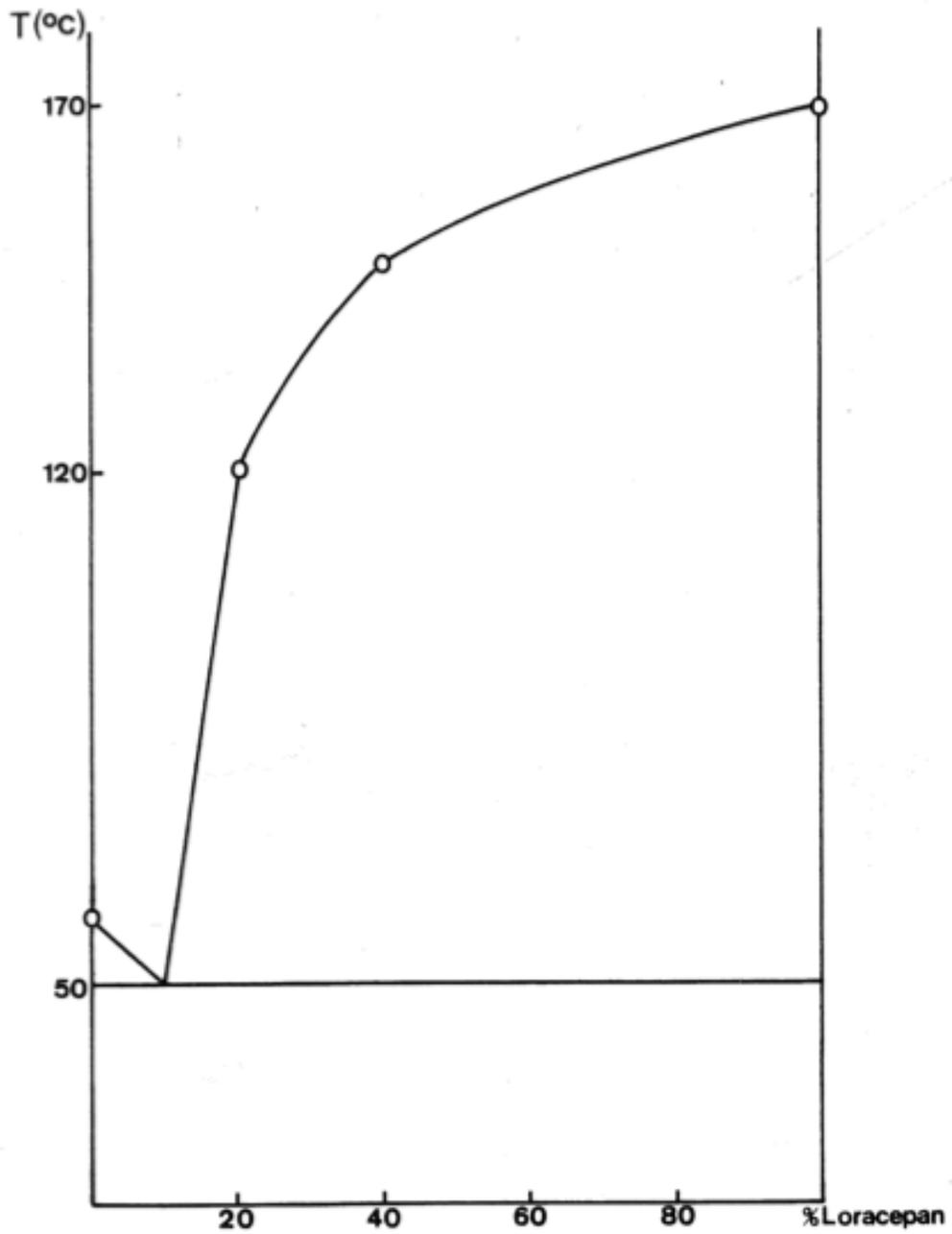


Figura 37. Diagrama de fases para el equilibrio sólido-líquido del sistema loracepán-PEG 4000, a presión atmosférica.

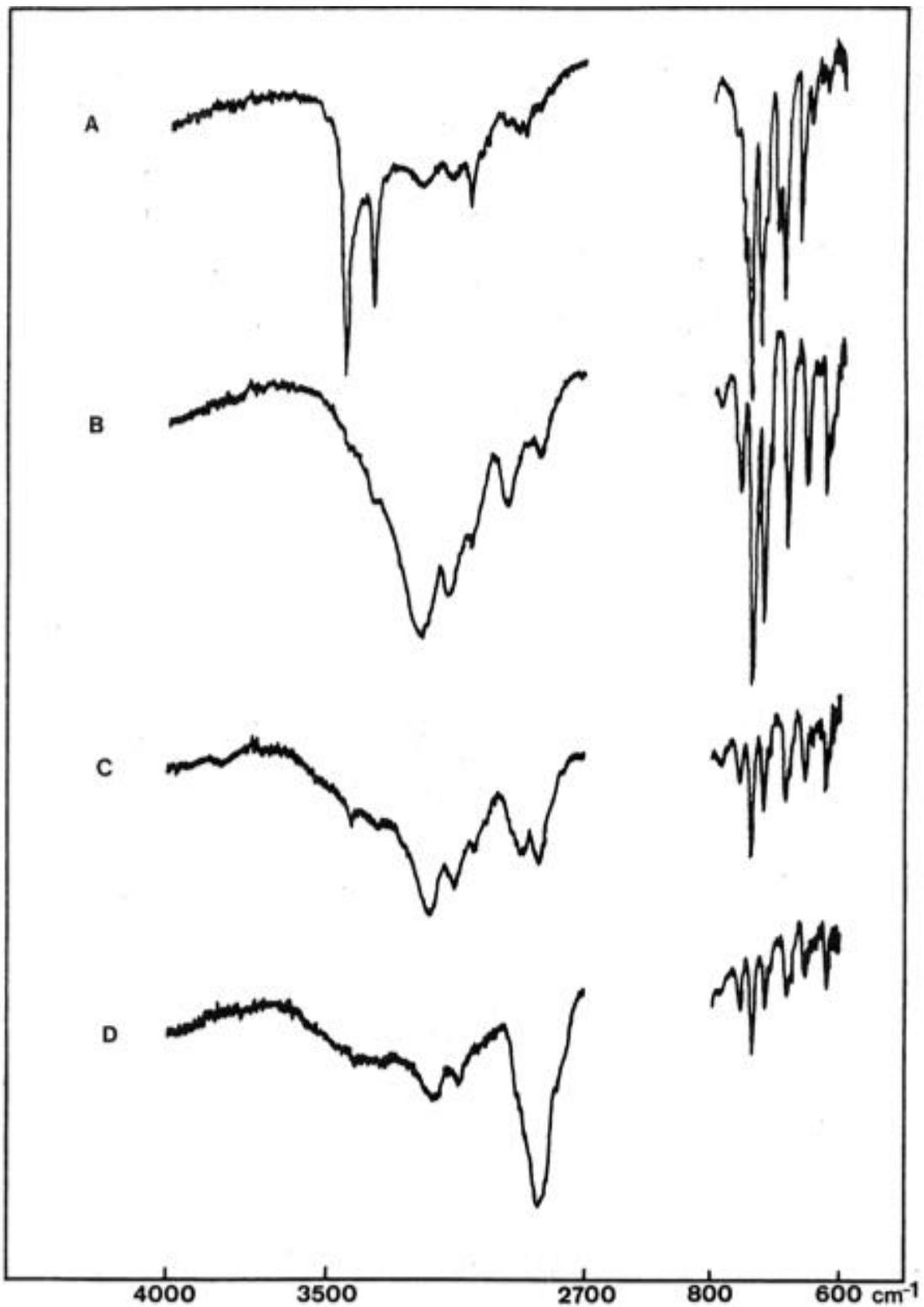


Figura 38. Espectros de IR de solvato de loracepán de acetona 1 (A), de acetona 2 (B), y de las dispersiones loracepán-PEG 4000 preparadas por coprecipitación en acetona en las relaciones 80:20 (C) y 40:60 (D).

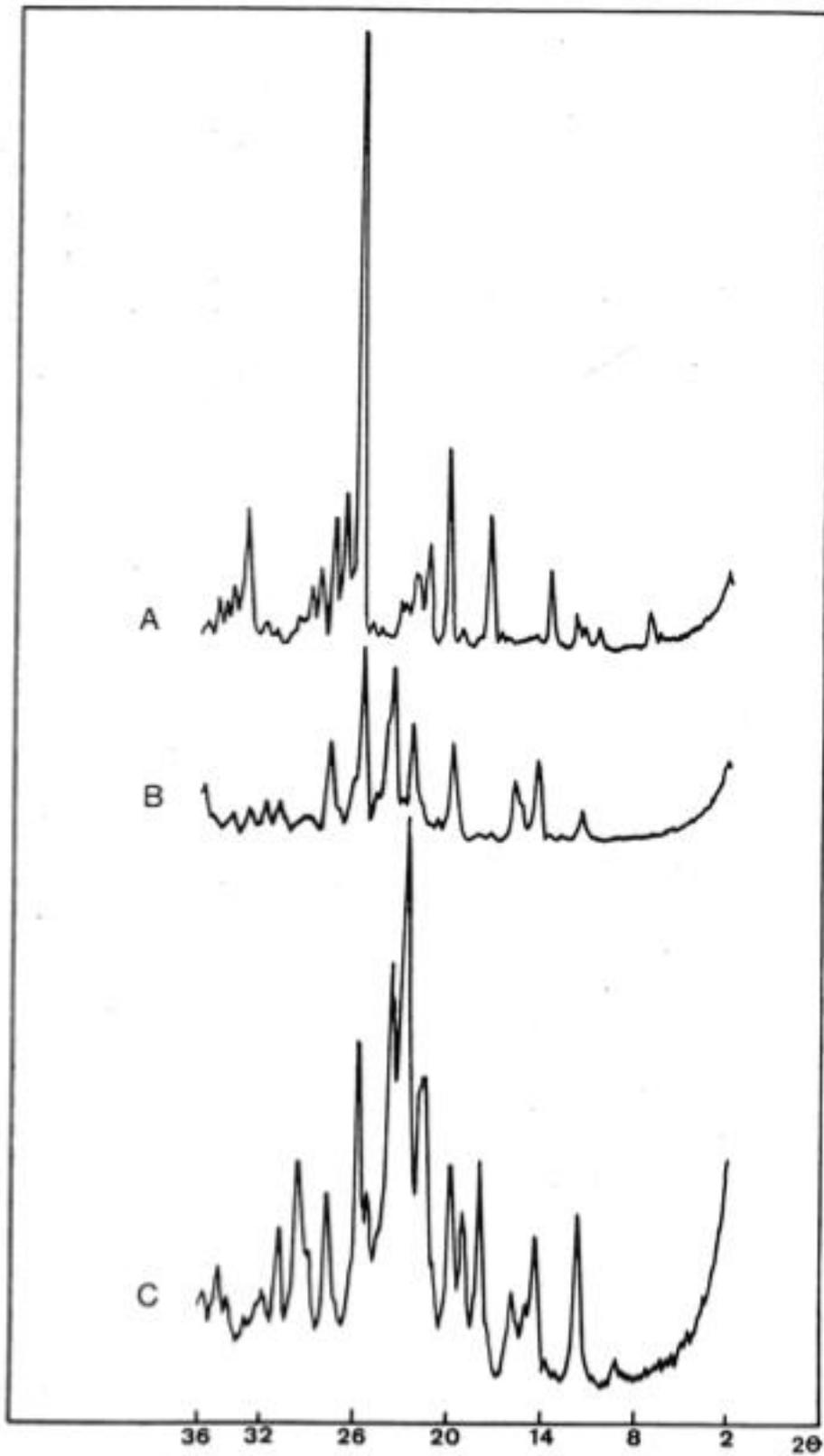


Figura 39. Espectro de difracción de rayos X del solvato de loracepán de acetona 1 (A), de acetona 2 (B) y de la dispersión loracepán-PEG 4000 preparada por coprecipitación en acetona en la relación 80:20 (C).

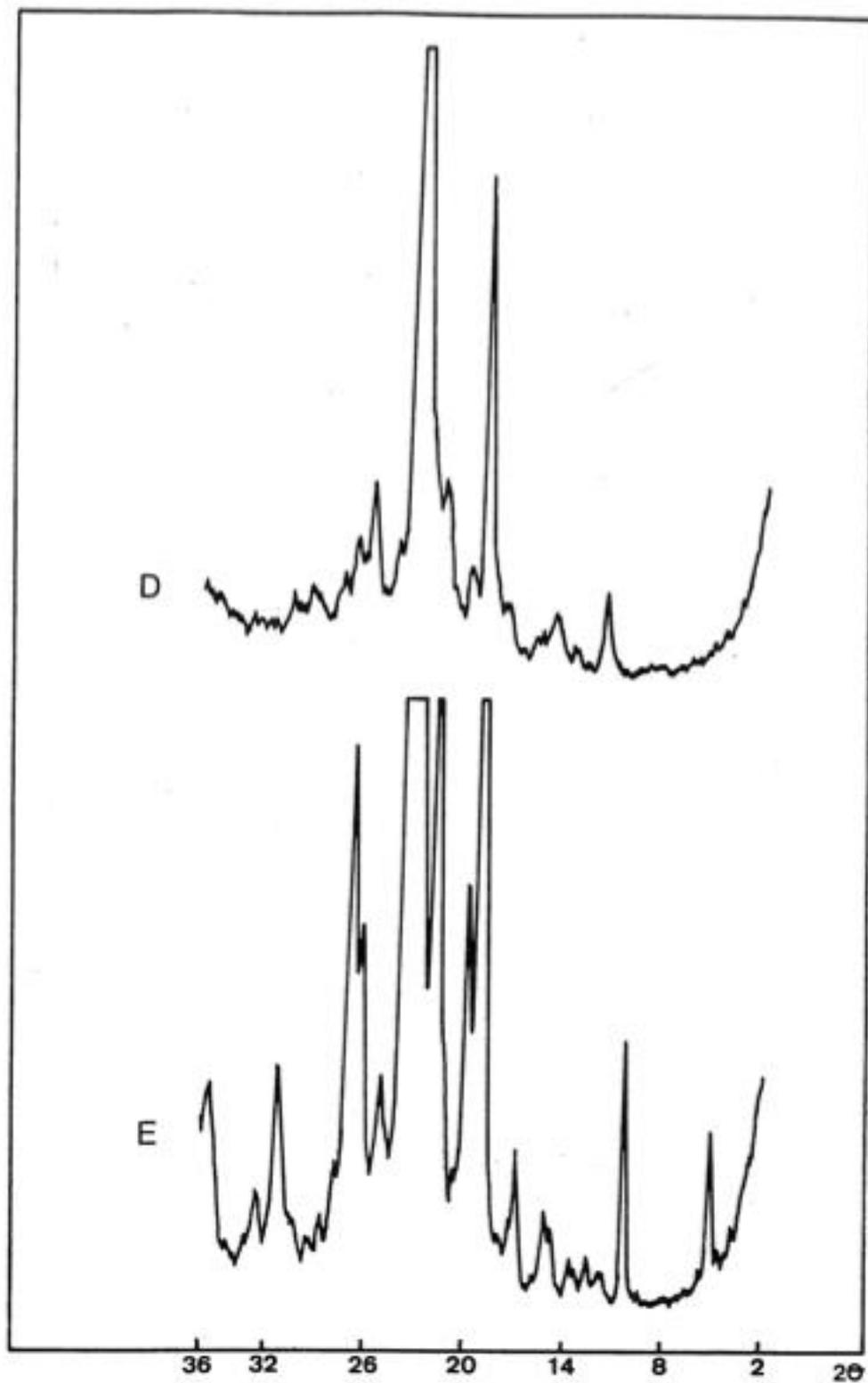


Figura 40. Espectro de difracción de rayos x de las dispersiones loracepán-PEG 4000 preparadas por coprecipitación en acetona en las relaciones 40:60 (D) y 20:80 (E).

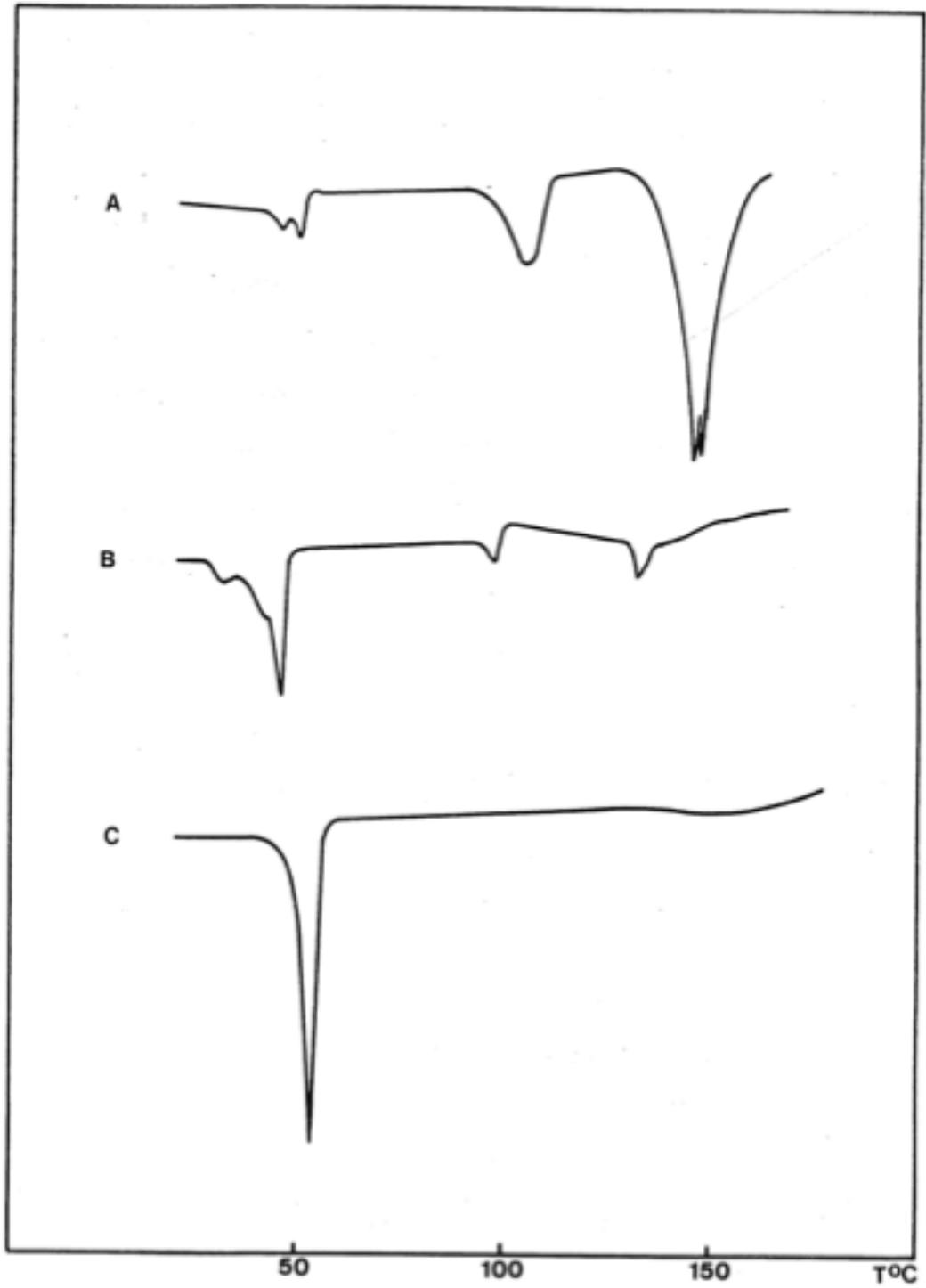


Figura 41. Termogramas obtenidos por DSC en las dispersiones loracepán-PEG 4000 preparadas por coprecipitación en acetona en las relaciones 80:20 (A), 40:60 (B) 20:80 (C).

En la fig. 41 se representan los correspondientes termogramas de DSC. En la proporción 80:20 se detecta un primer endotérmico a 50-57°C que se desdobra en dos picos, un segundo endotérmico hacia 106°C, asociado a una posible pérdida de disolvente y un tercer endotérmico agudo hacia 150-160°C; en la proporción 60:40, el primer endotérmico se ensancha mostrando dos escalones, disminuye la intensidad del asociado a la pérdida de disolvente y del tercer endotérmico. Por último, en la proporción 20:80 no se detecta la pérdida de disolvente y muy levemente la del tercer endotérmico.

La pérdida de disolvente tiene lugar a temperaturas inferiores a la forma 2 de solvato en acetona, y a intensidad de este endotérmico es mayor en la dispersión sólida.

Por termomicroscopía se ha constatado que el proceso de fusión de las dispersiones se produce de manera similar al descrito para los sistemas preparados por el método de fusión.

Por termogravimetría (fig. 42) se ha confirmado que el segundo endotérmico está ligado a una pérdida de disolvente. Los coprecipitados 80:20 y 40:60 pierden sobre un 2% de disolvente respecto al loracepán que contiene la dispersión, cantidades notablemente superiores a la forma 2 del solvato en acetona. Estas experiencias se han realizado a los tres meses de efectuarse la preparación.

En la coprecipitación en etanol se ha trabajado con relaciones fármaco/portador 80:20, 40:60 y 20:80.

Los espectros infrarrojos de estas dispersiones (fig. 43) muestran las bandas de vibración características de PEG 4000 y del solvato de loracepán en etanol. Estos resultados coinciden con los de difracción de rayos X (fig. 44) pues en ellos aparecen las reflexiones características del PEG y de los cristales del solvato citado.

Los termogramas de DSC se representan en la fig. 45. En la dispersión 80:20 se observa un endotérmico hacia 55° C, un segundo endotérmico a temperatura de 115-120° C, asociable con la pérdida de disolvente y un tercer endotérmico agudo a temperaturas de 150-165° C; en la dispersión 40:60 los dos endotérmicos a temperaturas superiores, sobre todo los de fusión, se hacen más anchos y pierden intensidad y se producen a temperaturas menores; en el coprecipitado que contiene un 20% de loracepán no se aprecia el endotérmico de desolvatación y se detecta de forma débil el de fusión a temperaturas elevadas.

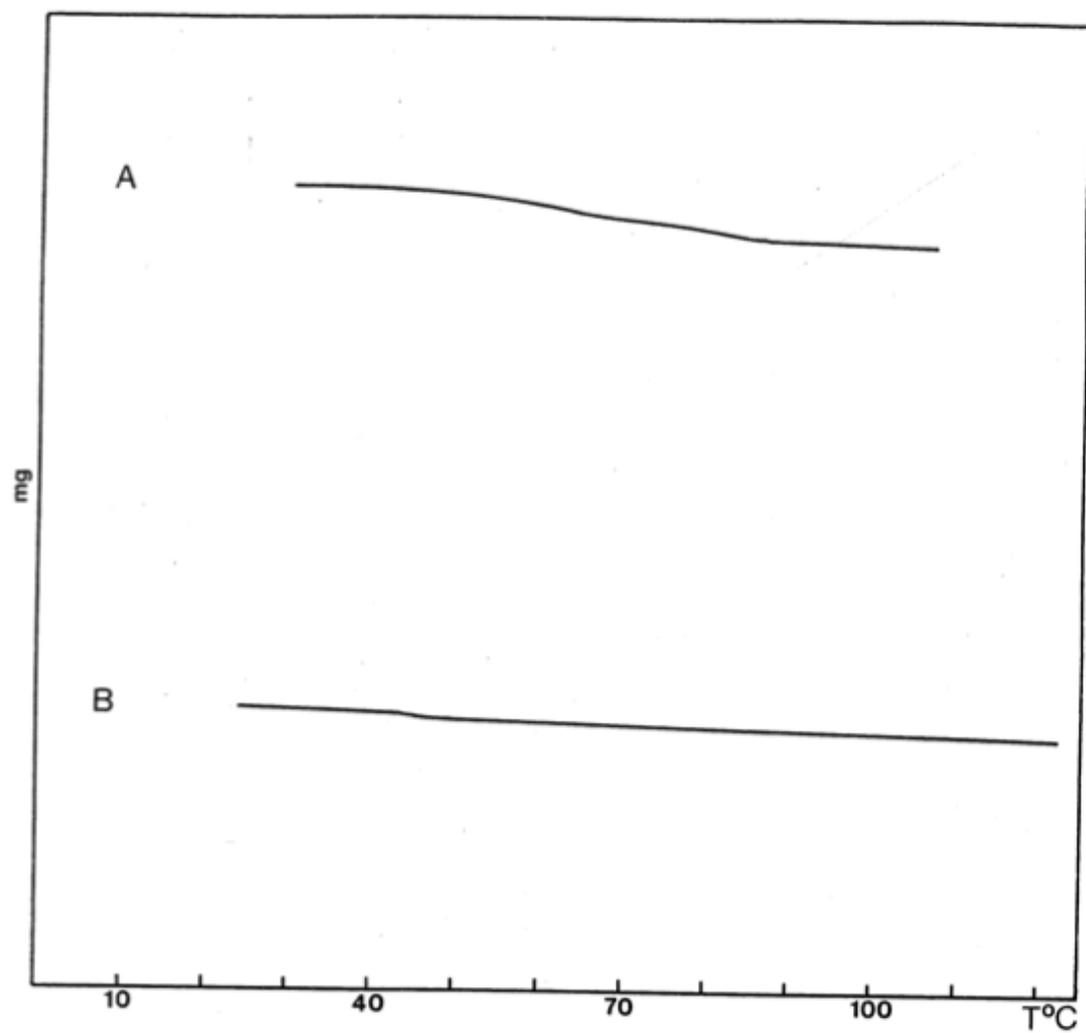


Figura 42. Termogramas correspondientes a la pérdida de peso de dispersiones loracepán-PEG 4000 preparadas por coprecipitación en acetona en las relaciones 80:20 (A) y 40:60 (B).

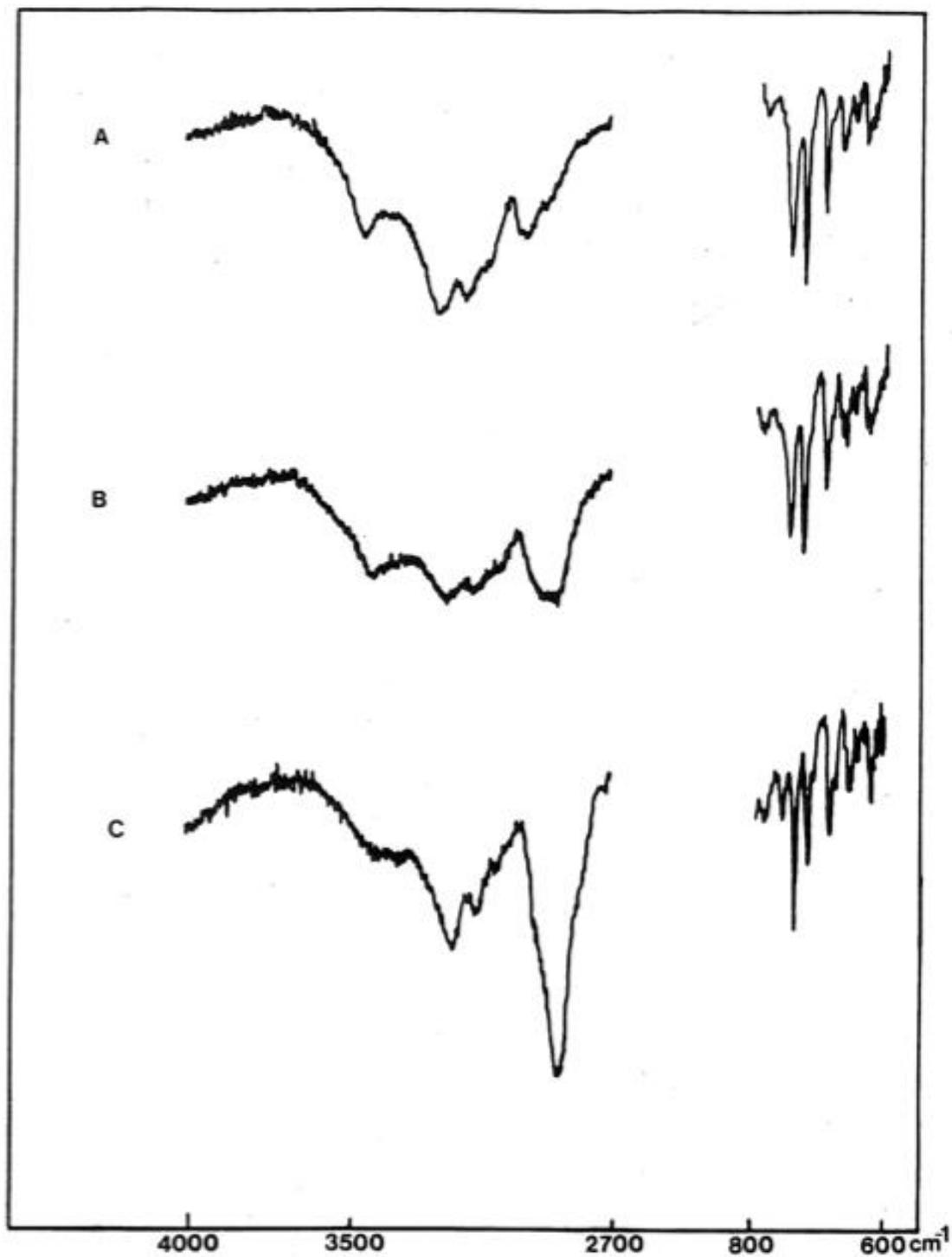


Figura 43. Espectro IR del solvato de etanol del loracepán (A) y de las dispersiones loracepán-PEG 4000 preparadas por coprecipitación en etanol en las relaciones 80:20 (B) y 40:60 (C).

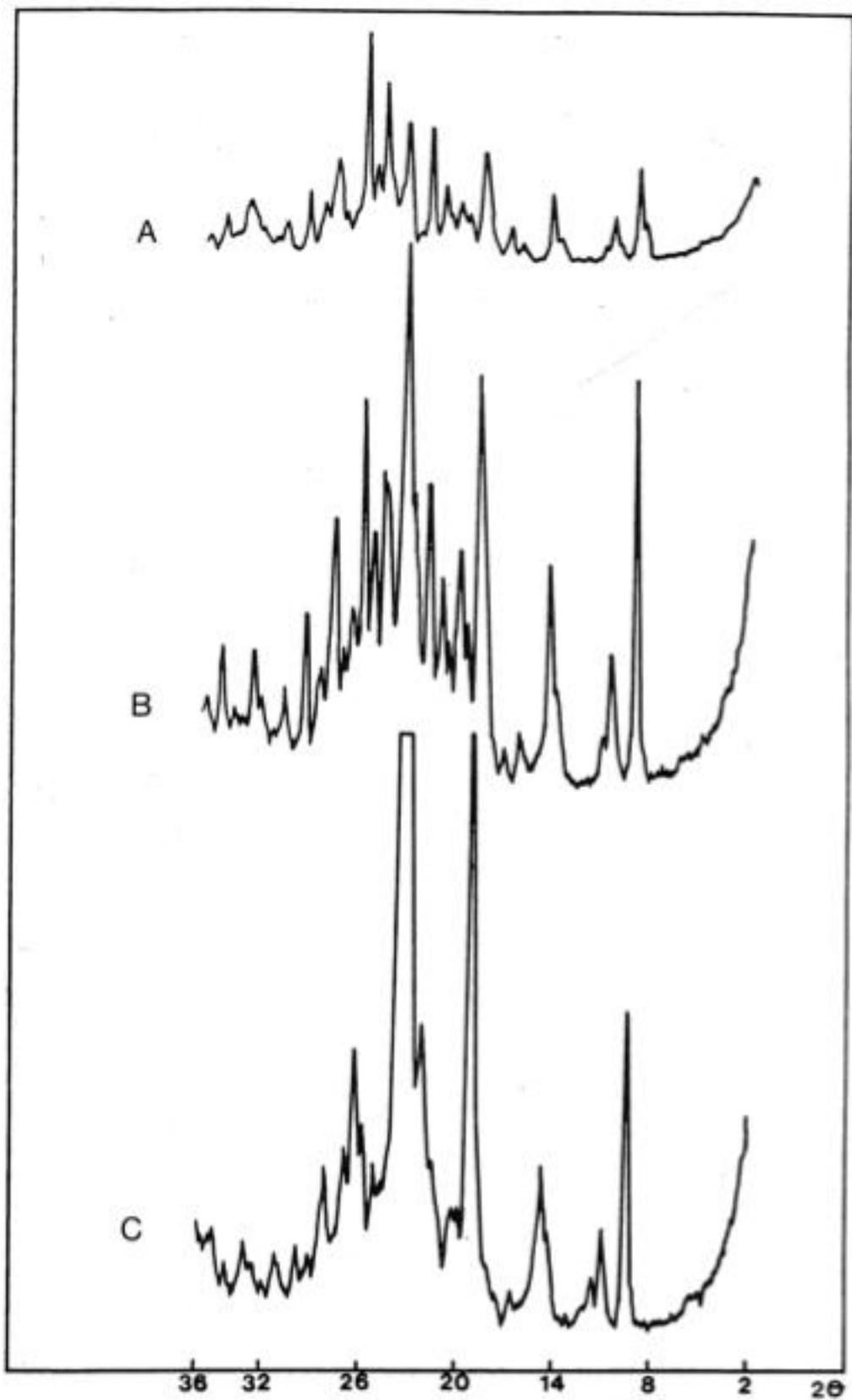


Figura 44. Espectro de difracción de rayos X del solvato de loracepán en etanol (A) y de las dispersiones loracepán-PEG 4000 preparadas por coprecipitación en etanol en las relaciones 80:20 (B) y 40:60 (C).

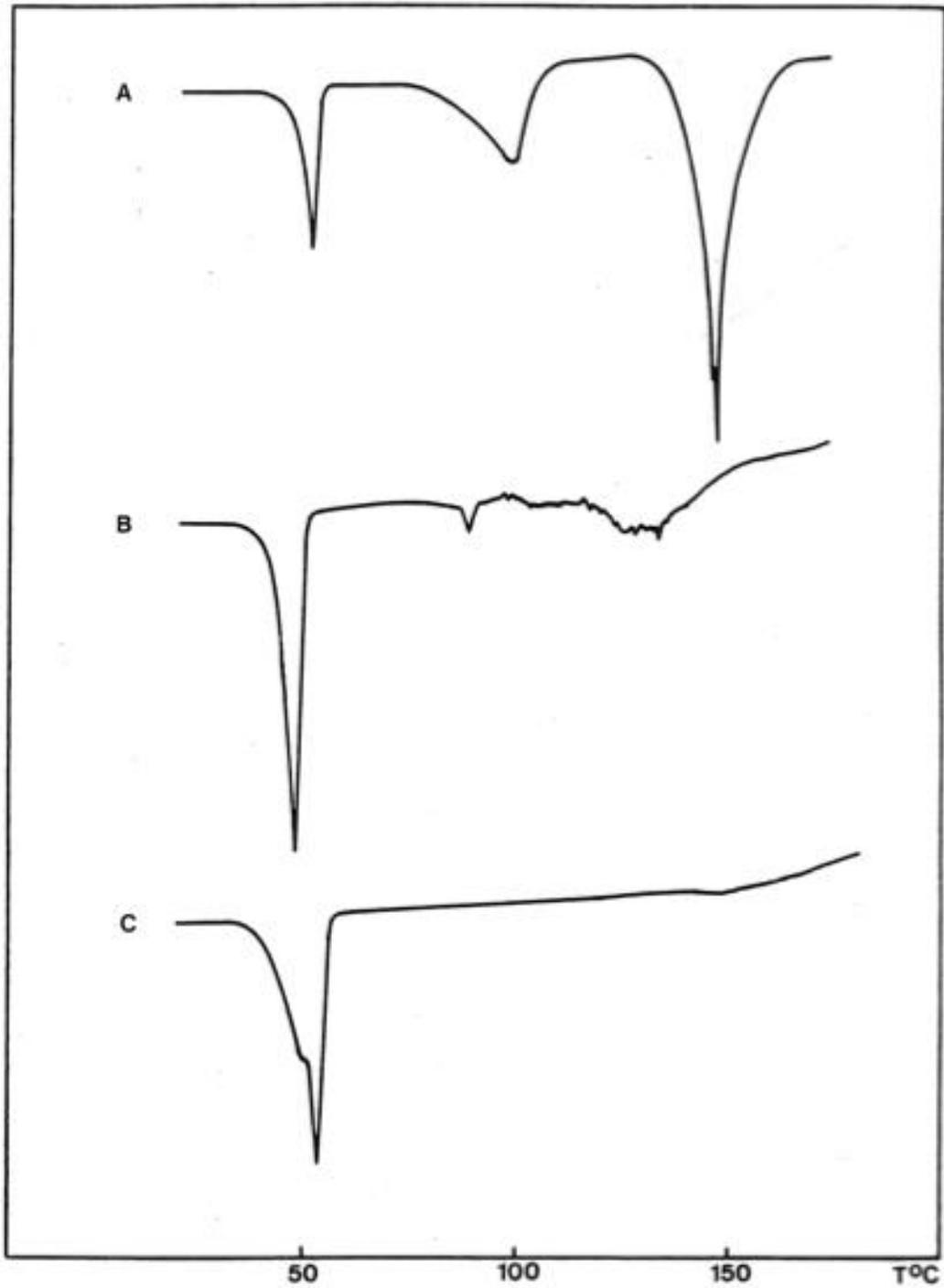


Figura 45. Termogramas obtenidos por DSC para las dispersiones loracepán-PEG 4000 preparadas por coprecipitación en etanol en las relaciones 80:20 (A), 40:60 (B) y 20:80 (C).

Por termomicroscopía se observa que estos sistemas tienen un proceso de fusión similar a las dispersiones preparadas por el método de fusión, en la proporción 80:20 se detecta además un oscurecimiento de los cristales en el intervalo de temperaturas asociado con la desolvatación.

Por termogravimetría (fig. 46) se ha confirmado que el segundo endotérmico está ligado a una pérdida de disolvente. El coprecipitado 80:20 pierde alrededor de un 9% de disolvente respecto a la cantidad de loracepán que contiene y el de 40:60 un 6% aproximadamente. Estos ensayos se han realizado a los 2,5 y 3 meses respectivamente de efectuarse la preparación. En el primer caso el resultado es comparable al presentado por el solvato en etanol, y en el segundo algo inferior, aunque debe considerarse el error experimental.

Por último, utilizando cloroformo como disolvente se han analizado las características del coprecipitado con relación fármaco/portador 40:60.

El espectro infrarrojo de la dispersión (fig. 47) muestra la superposición de las bandas de vibración del PEG 4000 y del solvato en cloroformo de loracepán y en los difractogramas de rayos X (fig. 48) se pone de manifiesto que el sistema es una mezcla de partículas de PEG 4000 y cristales de loracepán solvatados con cloroformo.

En el termograma obtenido por DSC de este coprecipitado (fig. 49) se observa un primer endotérmico hacia 58°C, un segundo aproximadamente a 105°C, asociado a un proceso de desolvatación y por último, en un intervalo de 120-160°C, un endotérmico ancho y débil.

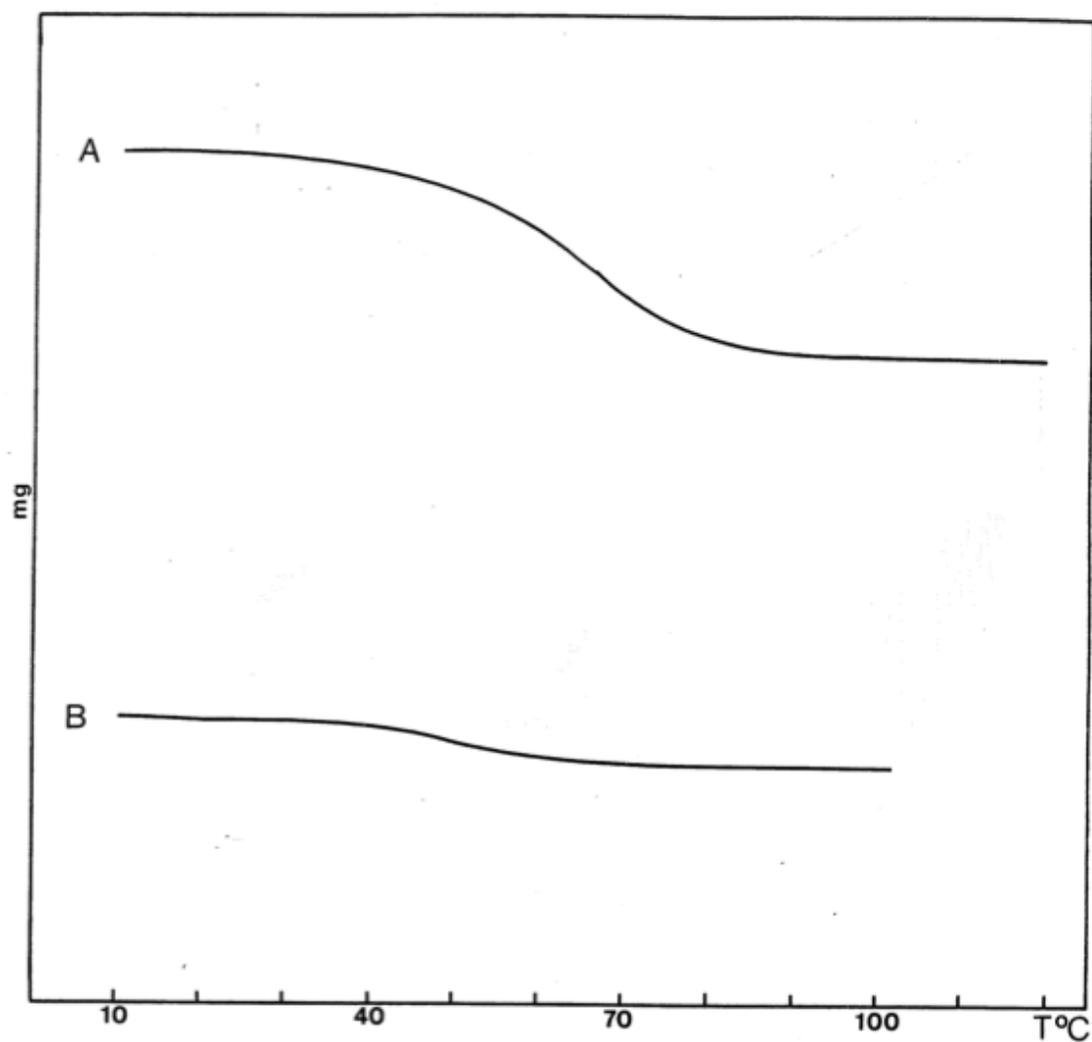


Figura 46. Termogramas correspondientes a la pérdida de peso de dispersiones loracepán-PEG 4000 preparadas por coprecipitación en etanol en las relaciones 80:20 (A) y 40:60 (B).

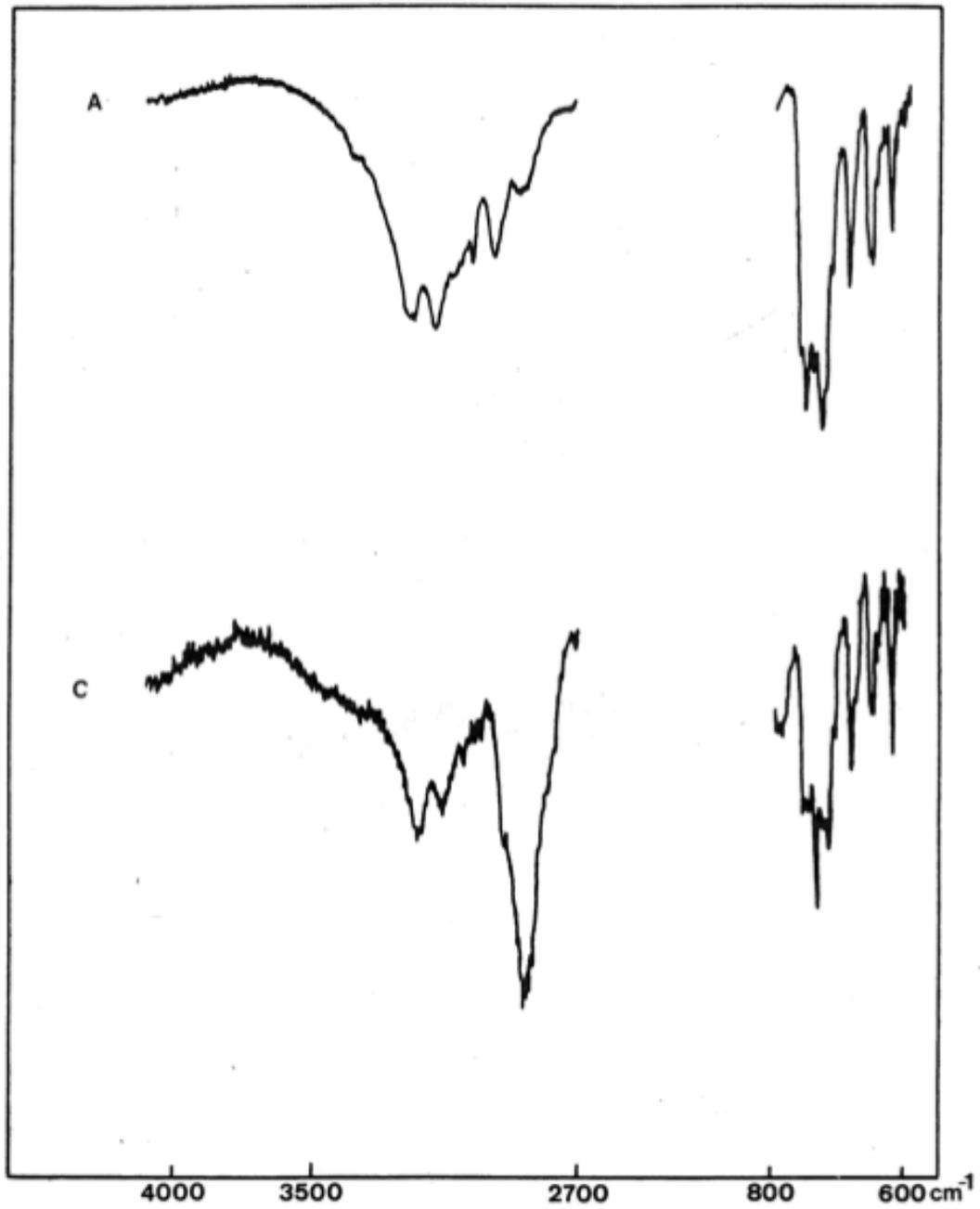


Figura 47. Espectro IR del solvato de cloroformo del loracepán (A) y de la dispersión loracepán-PEG 4000 preparadas por coprecipitación en cloroformo en la relación 40:60 (A).

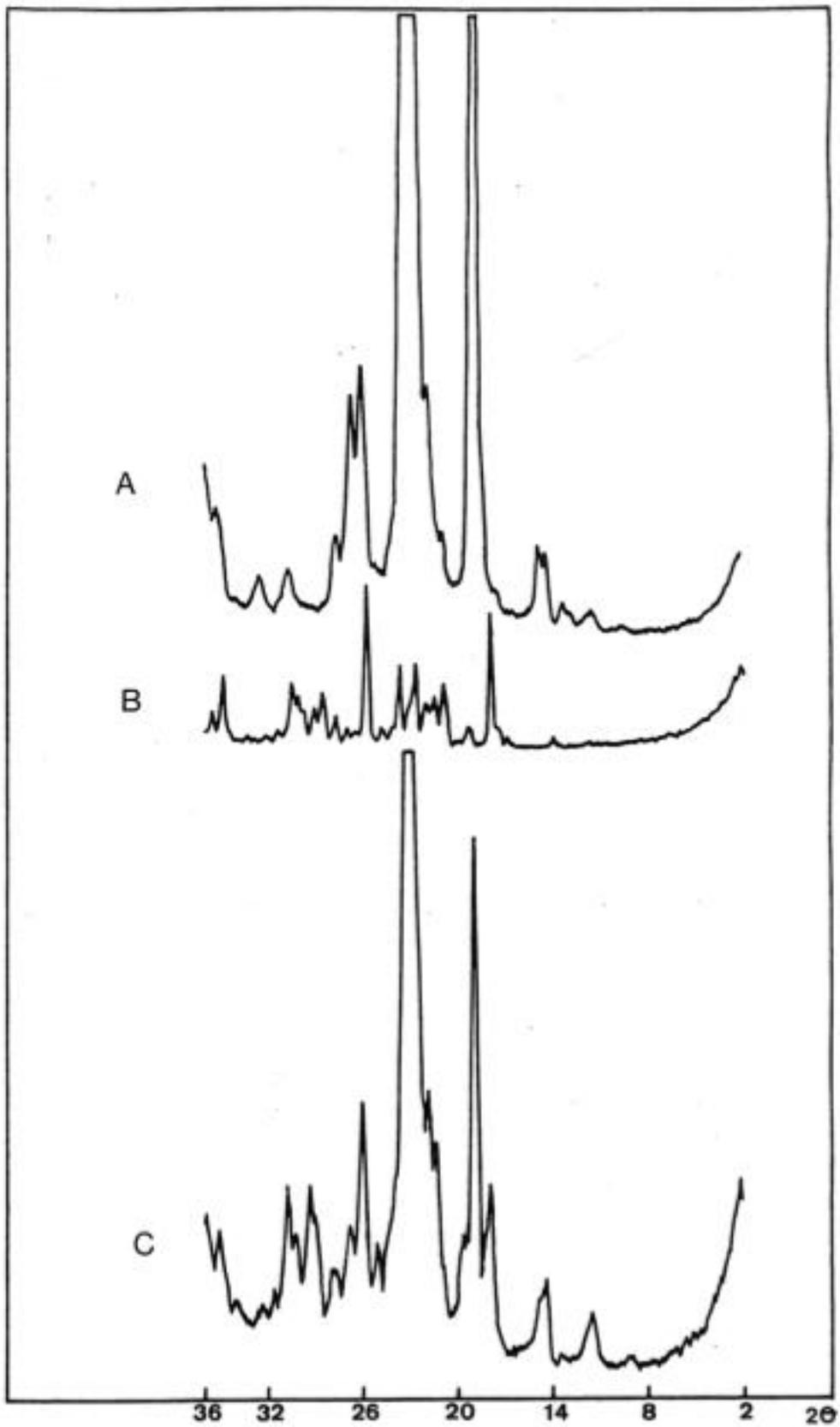


Figura 48. Espectro de difracción de rayos X de PEG 4000 (A) del solvato de cloroformo del loracepán (B) y de la dispersión loracepán-PEG 4000 en las relación 40:60 preparada por coprecipitación de cloroformo (C).

b. Ensayos de disolución

Se han efectuado ensayos para determinar las características de disolución de dispersiones y mezclas físicas. Sólo ha sido posible calcular la cantidad de medicamento disuelto a los 15 minutos de iniciada la cinética y se ha trabajado en las condiciones indicadas anteriormente. Los resultados del ensayo se recogen en la tabla 23.

No se han efectuado ensayos de disolución con los sistemas que contienen porcentajes de portador superiores al 60%, pues en esta proporción el principio activo se disuelve prácticamente en su totalidad.

Debe señalarse además que los resultados obtenidos para el coprecipitado en acetona tienen carácter cualitativo pues el disolvente absorbe a 231 nm.

Por aplicación del análisis de la varianza y el test de Duncan se ha comprobado la influencia que sobre el proceso de disolución del loracepán dispersado en PEG ejercen el porcentaje de portador en la mezcla y el método de preparación.

En las mezclas físicas aumenta la velocidad de disolución con el porcentaje de PEG 4000; y las diferencias entre las distintas mezclas preparadas son altamente significativas (tabla 24); resultados similares se han encontrado para los coprecipitados preparados en acetona y etanol (tabla 25).

Al modificar el método de preparación no se han observado diferencias significativas en la proporción 40:60 (tabla 26) excepto para el coprecipitado en cloroformo en cuyo proceso de disolución puede influir la insolubilidad del disolvente en medios acuosos.

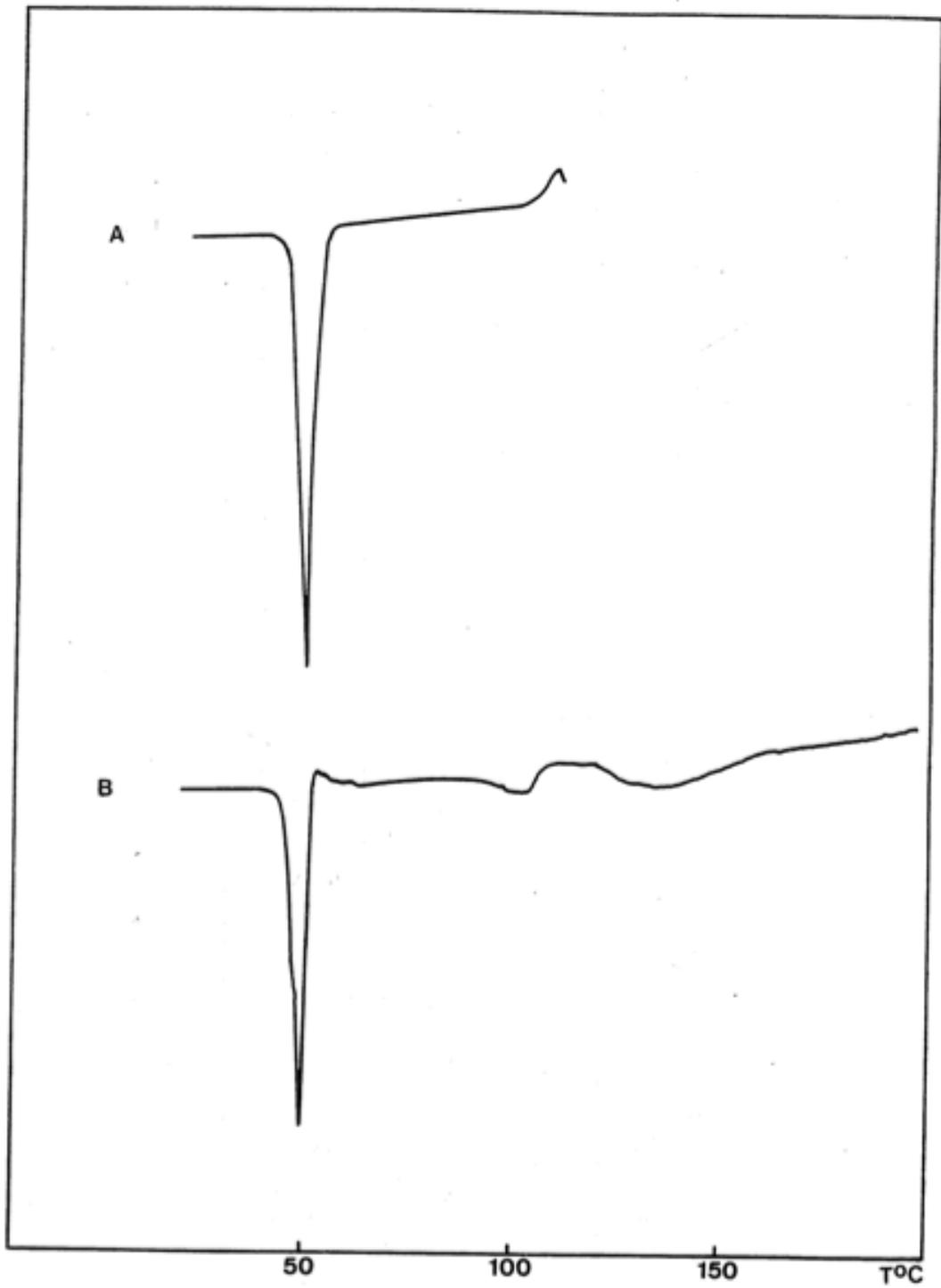


Figura 49. Termogramas obtenidos por DSC de PEG 4000 (A) y de la dispersión loracepán-PEG 4000 en la relación 40:60 preparada por coprecipitación en cloroformo (B).

Tabla 23. Porcentaje de medicamento disuelto en las dispersiones de loracepán en PEG 4000.

	mezclas físicas		método de fusión		método acetona		del cosolvente	
	80:20	40:60	40:60	80:20	40:60	80:20	40:60	etanol cloroformo
I	77,9	98,5	91,7	44,8	103,0	79,4	94,5	86,3
II	79,1	102,5	96,5	52,0	104,0	86,0	95,1	84,4
III	77,6	102,7	100,0	49,5	104,0	86,2	95,2	89,4
$\bar{x} \pm s_{n-1}$	78,2 \pm 0,8	101 \pm 1,4	96,1 \pm 4,2	48,8 \pm 3,7	103,9 \pm 0,8	83,9 \pm 3,9	94,9 \pm 0,9	86,7 \pm 2,

c. Conservación

Se han analizado posibles cambios en las propiedades de las dispersiones con el tiempo, comparando las características de estos sistemas recién preparados y al finalizar un período de un año aproximadamente.

Las mezclas físicas y las dispersiones preparadas por el método de fusión presentan al cabo de un año espectros infrarrojos, difractogramas de rayos X y termogramas idénticos a las muestras recién preparadas.

Cuando se ha utilizado el método del cosolvente, los coprecipitados preparados en acetona no presentan diferencias en los espectros infrarrojos y difractogramas de rayos X, al cabo de un año y recién preparados. Parece, por la intensidad de las reflexiones, que, con el tiempo, aumenta el grado de cristalinidad del medicamento, pero no puede afirmarse con seguridad pues no se ha utilizado estándar interno. Tampoco los termogramas de DSC muestran diferencias apreciables excepto que el primer endotérmico ahora no se desdobra.

En la dispersión loracepán-PEG 4000 8020 preparada por coprecipitación en etanol, se aprecian claras diferencias entre el sistema recién preparado y después de un año de conservación; en su espectro infrarrojo no se detectan algunas de las bandas correspondientes al solvato en etanol y se observa una, a 770 cm^{-1} , característica del loracepán comercial (fig. 50). Por rayos X se identifican numerosas líneas de difracción correspondientes al producto comercial y disminuye la intensidad de las asociadas al solvato en etanol. Estas características se acusan más después de un período de conservación de un año y medio (fig. 51). Asimismo, los termogramas de DSC muestran una disminución apreciable del endotérmico correspondiente al proceso de desolvatación.

En los difractogramas de rayos X, realizados al cabo del tiempo, de las dispersiones preparadas por coprecipitación en etanol en proporción 40:60 (fig. 52) y 20:80 (fig. 53), se detectan también las reflexiones correspondientes al loracepán comercial, pero ahora más débilmente.

También el coprecipitado en cloroformo presenta diferencias en su espectro infrarrojo, entre 700-800 cm^{-1} , después de un año y recién preparado, observándose una pérdida de disolvente y mayor similitud con el espectro del loracepán comercial (fig. 54). En los termogramas de DSC y en los difractogramas de rayos X no han podido probarse estas diferencias.

Tabla 24. Tratamiento estadístico del porcentaje de loracepán disuelto en las mezclas físicas loracepán-PEG 4000 con relaciones 90:10, 80:20 y 40:60.

ANÁLISIS DE LA VARIANZA

Fuentes de variación	Número de grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
entre columnas	2	5178,2	2589	
error experimental	6	107,0	17,8	145,2
total	8	5285,2		

TEST DE DUNCAN

Número de medias	2	3	
Amplitud reducida significativa	3,46	3,58	
Menor amplitud reducida significativa	8,42	8,72	
% de loracepán en la dispersión	90	80	40
% de medicamento disuelto (\bar{x})	42,8	78,2	101,2

Tabla 25. Análisis de la varianza de los porcentajes de loracepán disuelto, de las dispersiones loracepán-PEG 4000, preparadas por coprecipitación en etanol en las relaciones 80:20 y 40:60.

Fuentes de variación	Nº de grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
entre columnas	1	183,7	183,7	
error experimental	4	30,2	7,6	24,3
total	5	213,9		

Tabla 26. Tratamiento estadístico del porcentaje de medicamento disuelto a los 15 minutos de las dispersiones loracepán /PEG 4000 preparadas en la relación 40:60.

ANÁLISIS DE LA VARIANZA

Fuentes de variación	Número de grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
entre columnas	4	515,4	128,8	
error experimental	10	59,6	6	21,6
total	14	574,9		

TEST DE DUNCAN

Número de medias	2	3	4	5
Amplitud reducida significativa	3,15	3,30	3,37	3,43
Menor amplitud reducida significativa	4,45	4,67	4,77	4,85
Forma de preparación	coprecipitación cloroformo	coprecipitación etanol	fusión física	mezcla coprecipitación acetona
% de loracepán disuelto	86,7	94,9	96,1	101,1
				103,9

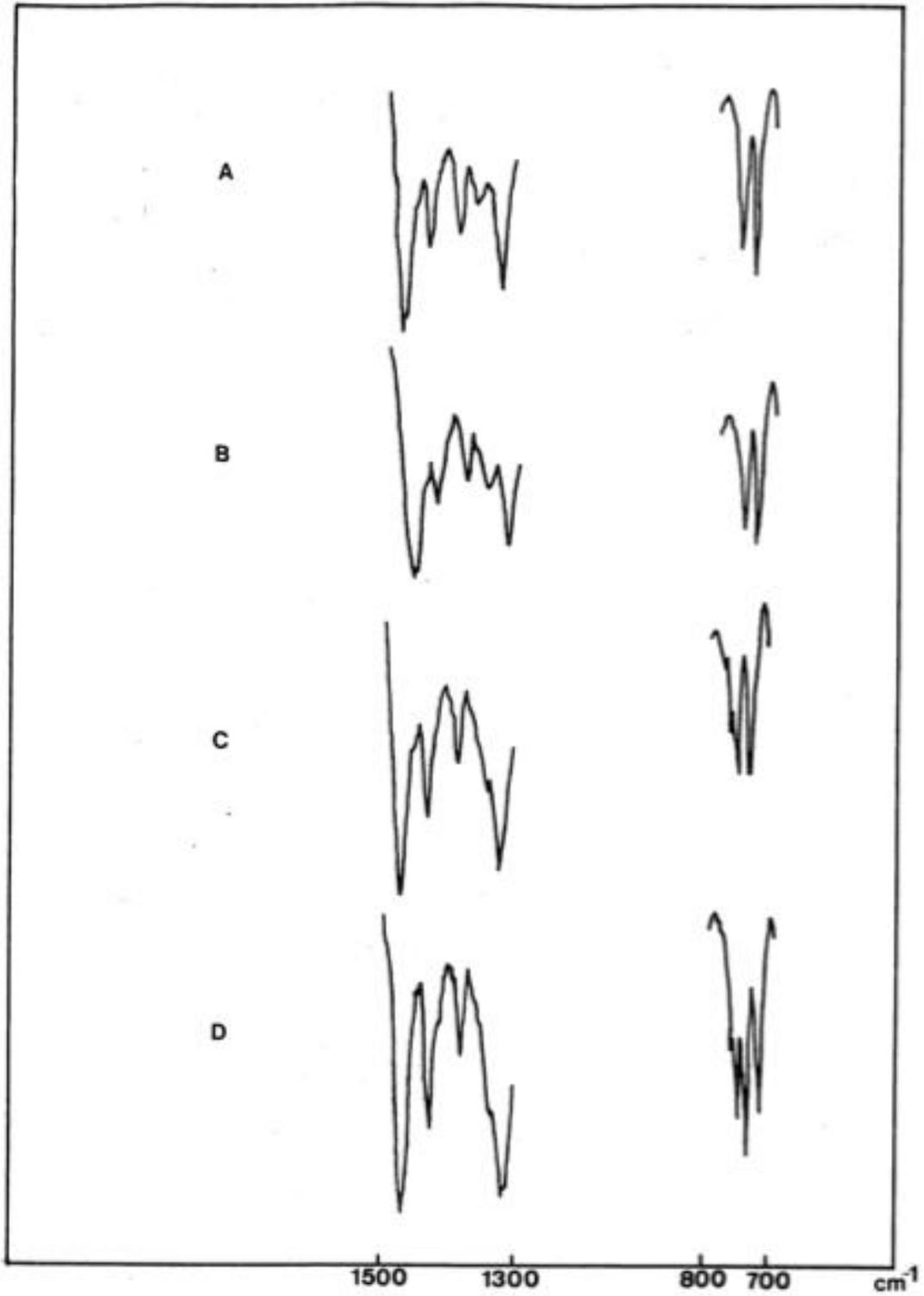


Figura 50. Espectros IR del solvato de etanol del loracepán (A), de la dispersión loracepán-PEG 400 80:20 obtenida por coprecipitación en etanol recién preparado (B) y al año (C) y del producto comercial (D).

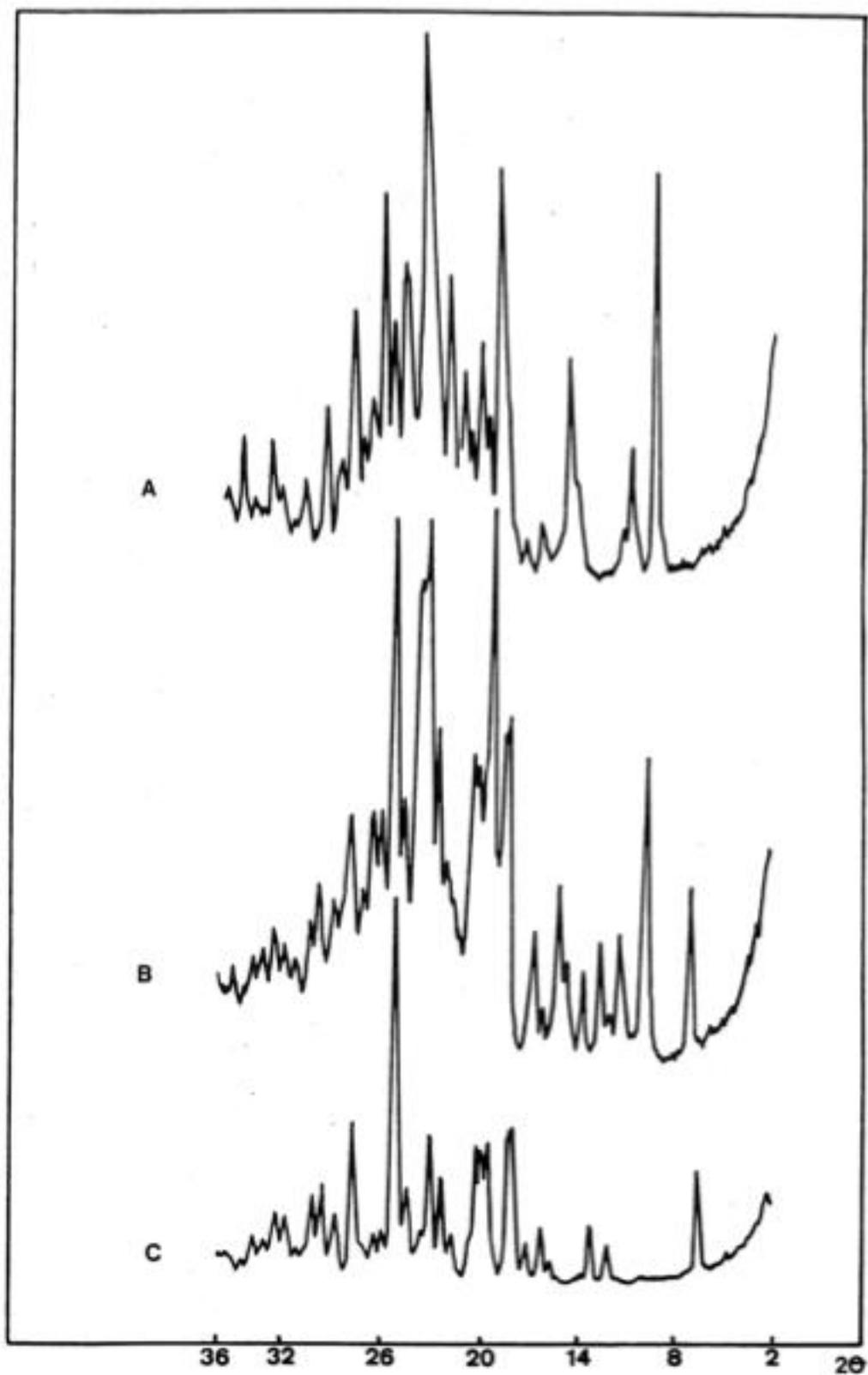


Figura 51. Espectros de difracción de rayos X de la dispersión loracepán-PEG 4000 obtenida por coprecipitación en etanol en la relación 80:20 recién preparada (A) y al año y medio (B) y del producto comercial (C).

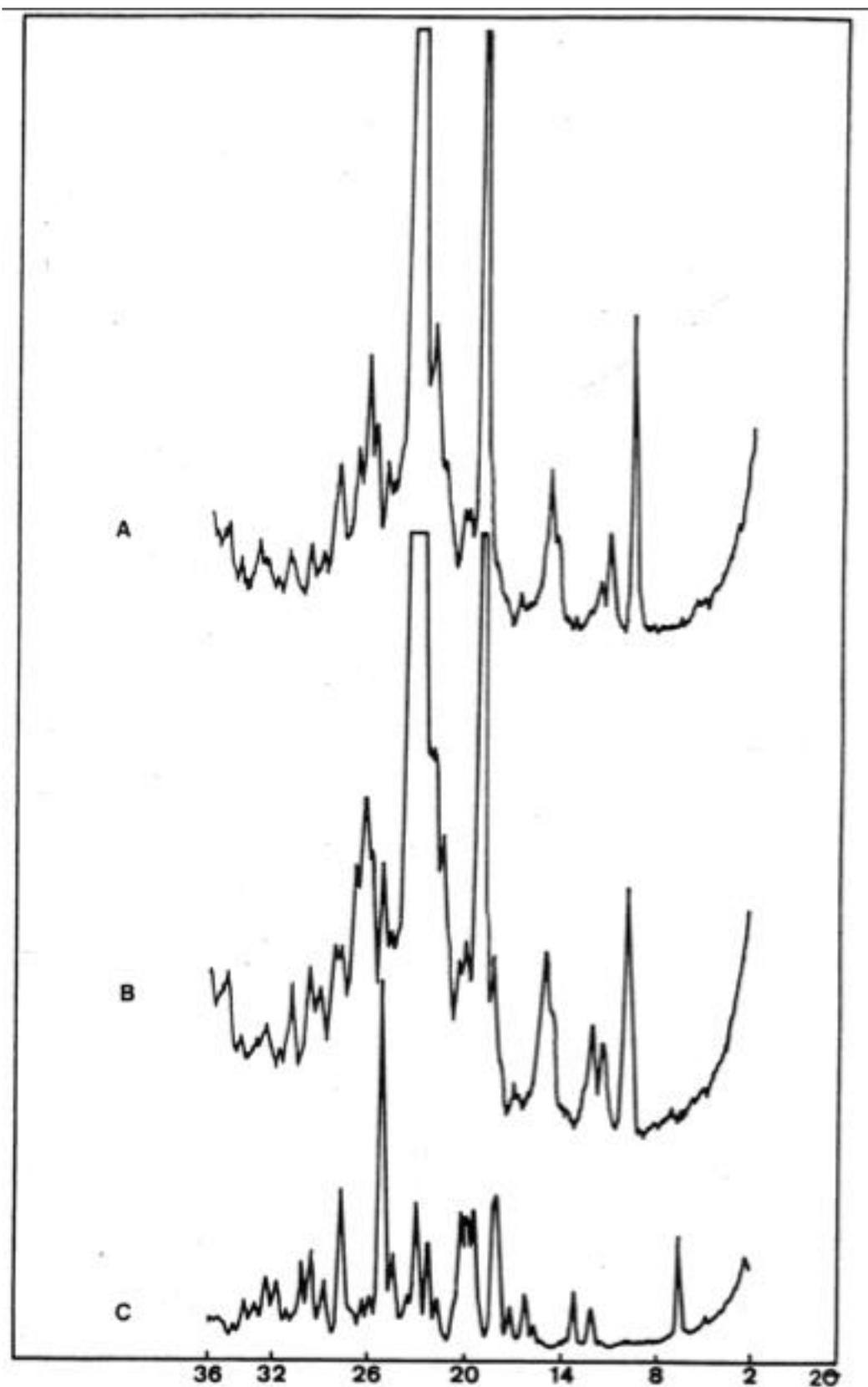


Figura 52. Espectros de difracción de rayos X de la dispersión loracepán-PEG 4000 obtenida por coprecipitación en etanol en la relación 40:60 recién preparada (A) y al año (B) y del loracepán comercial (C).

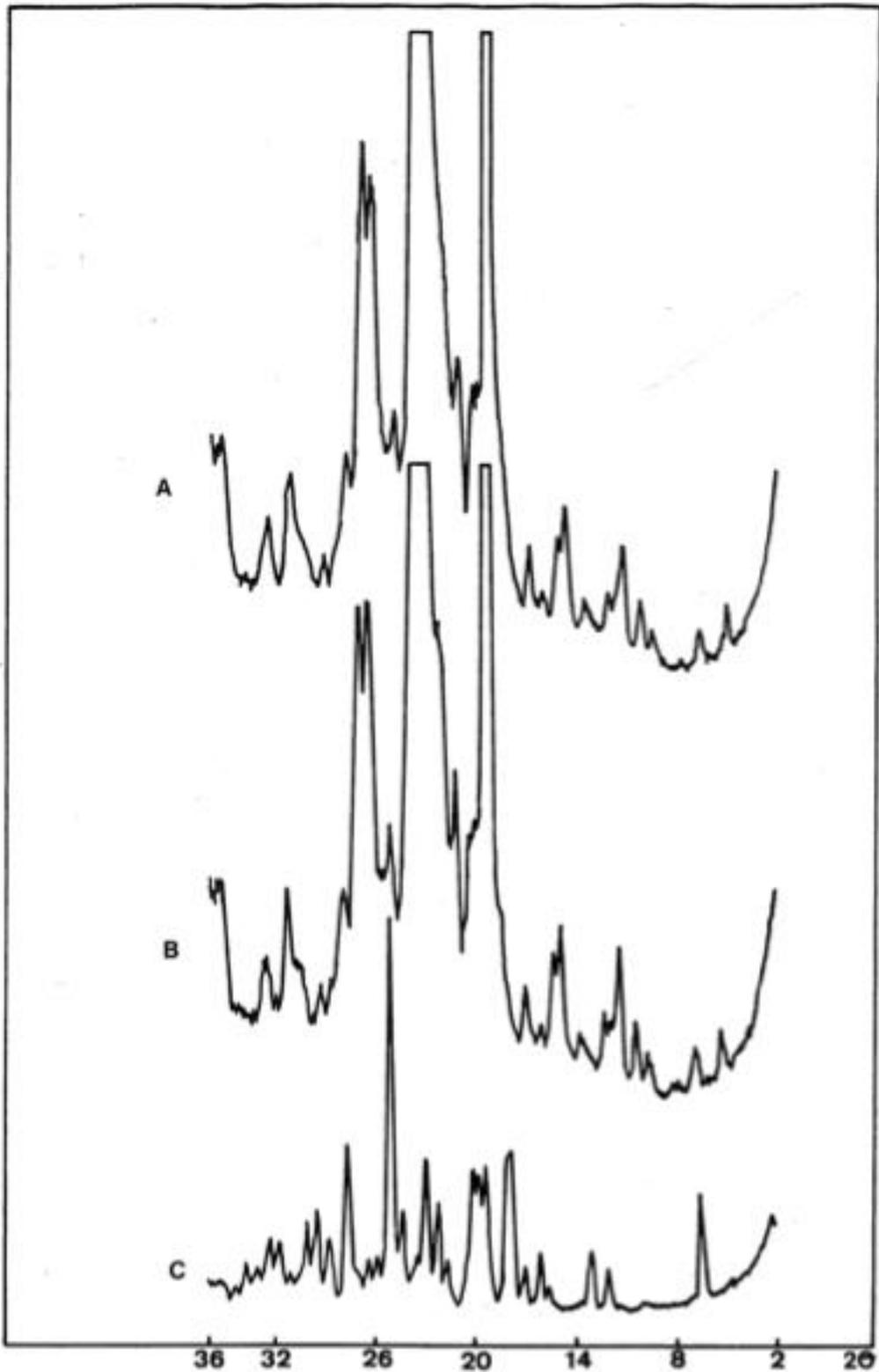


Figura 53. Espectros de difracción de rayos X de la dispersión loracepán-PEG 4000 20:80 obtenida por coprecipitación en etanol a los 7 meses de su preparación (A) y a los nueve meses (B)) y del loracepán comercial (C).

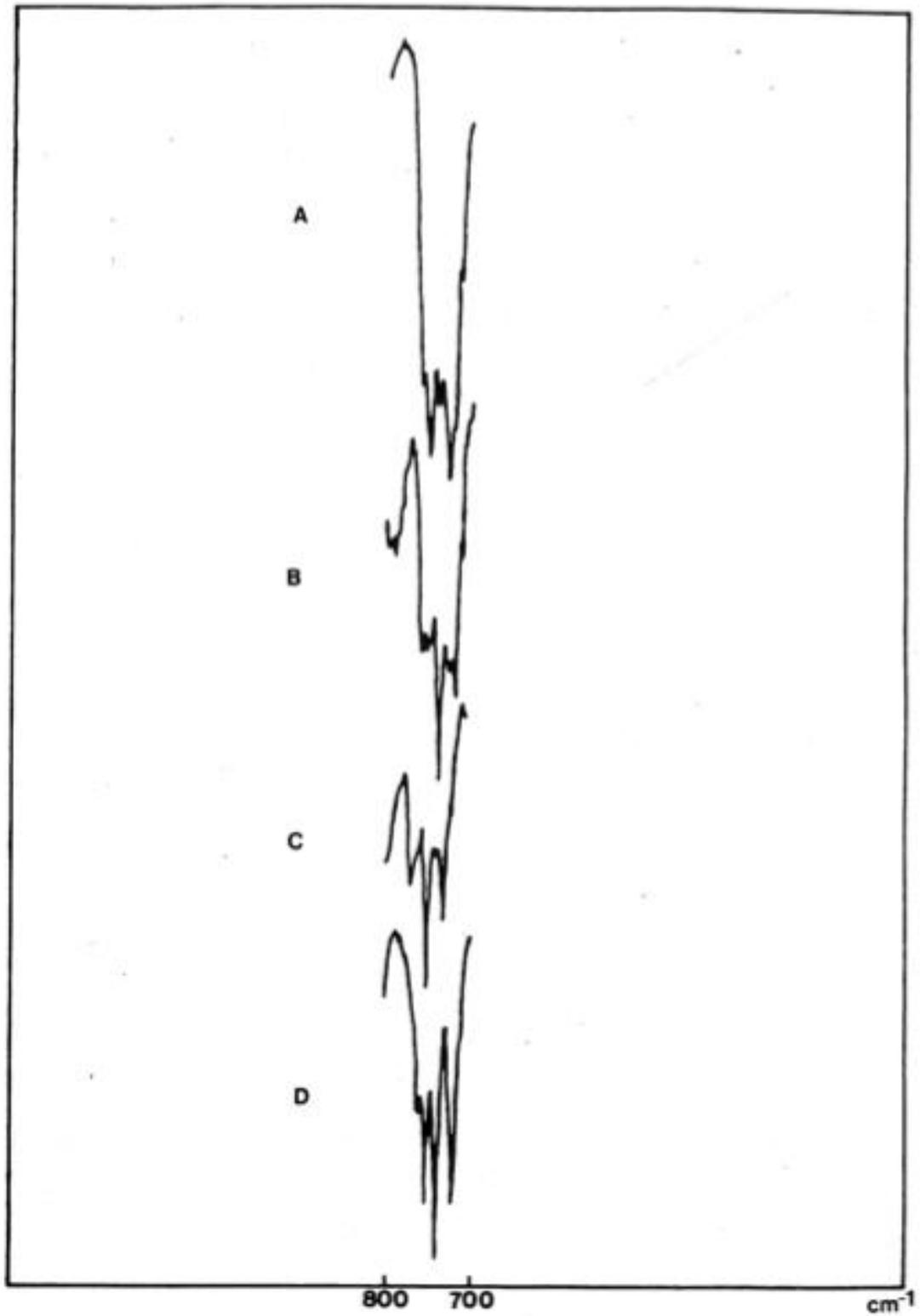


Figura 54. Espectros IR del solvato de loracepán en cloroformo (A), de la dispersión loracepán-PEG 4000 obtenida por coprecipitación en cloroformo en la relación 40:60 recién preparada (B) y al año (C) y del loracepán comercial (D).

IV. DISCUSION

Este trabajo se ha iniciado con el estudio de la velocidad de disolución de especialidades de loracepán. Todas las cinéticas se han efectuado en las mismas condiciones experimentales, para poder comprobar posibles diferencias entre especialidades y dosificaciones. Se ha determinado, cuando ha sido posible, el parámetro eficacia de disolución, que tiene en cuenta todo el perfil de disolución y permite, como indica Khan (1975), establecer correlaciones con los resultados de biodisponibilidad, que se obtienen por integración del área bajo la curva de niveles plasmáticos.

Se han encontrado velocidades de disolución diferentes para las preparaciones de loracepán ensayadas; las diferencias son mayores entre especialidades de 5 mg que entre las de 1 mg. En estas diferencias pueden incidir las características del principio activo (tamaño de partícula, forma cristalina), el proceso tecnológico y la formulación, pues los excipientes pueden facilitar el mojado de las partículas, aumentar la solubilidad del medicamento en el medio de disolución y disminuir la energía de activación de dicho proceso (Shin, 1979).

Cuando el proceso de disolución es lento, se ha observado, para una determinada especialidad, un aumento en la velocidad de disolución al disminuir la dosis de medicamento, posiblemente debido a la formulación, pues es difícil explicarlo desde los parámetros superficie efectiva y gradiente de concentración que intervienen en la ecuación de Noyes-Nerst.

También se han observado, sobre todo entre las especialidades de 5 mg, diferencias en la homogeneidad del proceso de disolución; con unos comprimidos se reproducen los resultados y otras marcas comerciales presentan una gran variabilidad; este comportamiento parece estar ligado a las características de disgregación de los comprimidos.

Desde los ensayos de disolución de diversas especialidades de loracepán se ha comprobado, por tanto, que no son genéricos equivalentes (Tisseyre, 1982), pues presentan velocidades de disolución distintas. Aun cuando la posibilidad de correlación disponibilidad "in vitro" - biodisponibilidad es continuamente objeto de polémica, la velocidad de disolución puede tener una influencia decisiva en la iniciación, duración e intensidad del efecto terapéutico que se consigue con un medicamento poco soluble en medios acuosos, cuando se administra en formas sólidas (Pla Delfina y Obach Vidal, 1982).

Se han preparado formas cristalinas de loracepán por precipitación en disolventes de distinta polaridad, se han determinado sus características y se ha comprobado que, las

posibles formas metaestables obtenidas anteriormente por Molina et al. (1983) son aductos moleculares.

Por cristalografía óptica sólo se han detectado ligeras variaciones en el hábito cristalino; sin embargo, por espectroscopía infrarroja se observan diferencias entre las formas cristalinas, debidas a que el disolvente modifica las interacciones entre las moléculas de medicamento en el sólido o a posibles interacciones principio activo-disolvente.

En cristales moleculares las fuerzas de cohesión son enlaces de hidrógeno, cuando es posible, y las denominadas interacciones no enlazantes, que dependen del momento dipolar, de la polarizabilidad y de las distribuciones electrónicas de las moléculas (Byrn, 1982).

En las formas cristalinas de loracepán, las diferencias más nítidas se han observado en la zona 3500-2700 cm^{-1} del espectro, donde se han asignado las vibraciones de tensión de los grupos N-H y OH (Rutgers y Shearer, 1980), capaces de dar enlaces por puentes de hidrógeno con el grupo cetona y el átomo de nitrógeno insaturado N(4) (Baldoni y Clemente, 1976). En este sentido, Mesley (1966), Yang y Gillory (1972) y Bouché y Draguet-Brughmans (1977) señalan que hay una relación causal entre la posibilidad de que una sustancia presente formas cristalinas distintas y los puentes de hidrógeno intermoleculares.

Durante el proceso de cristalización hay diversas posibilidades de interacciones intermoleculares, condicionadas en parte por la naturaleza del disolvente, que, en ocasiones, puede incorporarse al sólido; se forman aductos estequiométricos, cuando los grupos polares del principio activo y del disolvente son capaces de asociarse, muchas veces, por puentes de hidrógeno (Chapman et al., 1968; Himuro et al., 1971 y Yang y Gillory, 1972) y clatratos, cuando las interacciones son más débiles y las moléculas de principio activo facilitan la formación de una estructura con huecos, que permite la incorporación del disolvente (Haleblan, 1975).

Las variaciones observadas en los espectros infrarrojos de aductos moleculares de loracepán y la naturaleza de los disolventes utilizados hacen posibles tanto interacciones principio activo-disolvente, como modificaciones en las interacciones entre moléculas de loracepán.

Por espectroscopía infrarroja sólo se ha detectado con claridad la presencia de cloroformo en los cristales de loracepán; las bandas de vibración características de los demás disolventes solapan con las del principio activo.

Por calorimetría diferencial de barrido se han determinado los valores de la entalpía de fusión de los aductos moleculares de loracepán; las variaciones observadas entre las fases cristalinas pueden estar asociadas a las interacciones principio activo-disolvente y a posibles

distorsiones en la red cristalina del sólido, producidas durante el proceso de pérdida de disolvente.

Se han determinado también las entalpías de desolvatación; el menor valor observado corresponde al aducto en etanol, cuyo espectro infrarrojo es el más próximo al del loracepán comercial. En las demás formas cristalinas la entalpía de desolvatación aumenta al disminuir la relación moles de disolvente/moles de principio activo en el sólido, lo que pone de manifiesto que además de romperse posibles interacciones loracepán disolvente debe distorsionarse la red cristalina del sólido.

Mediante análisis térmico gravimétrico se han determinado las relaciones moles de disolvente/ moles de principio activo para los diferentes aductos moleculares de loracepán. Los valores obtenidos varían en función de la naturaleza del disolvente. En disolventes de mayor polaridad (acetona y etanol), donde el loracepán es más soluble, dicha relación es mayor que en acetato de etilo y eter, de polaridad menor y donde la solubilidad disminuye. El aducto en cloroformo presenta características peculiares.

Baldoni y Clemente (1976) han dado la misma estequiometría para el solvato en etanol, por análisis elemental.

Los valores de la relación moles de disolvente/moles de principio activo han permanecido constantes, dentro del error experimental, cada vez que se ha repetido el proceso de precipitación, lo que apunta también hacia la formación de, posibles aductos estequiométricos. En el aducto en cloroformo se han observado variaciones superiores y cuando la precipitación se efectúa en acetona, generalmente, se obtiene la forma 1, pero en ocasiones, posiblemente debido a la velocidad del proceso de cristalización, se obtiene la forma 2, donde una pequeña cantidad de acetona queda ocluida en la estructura del sólido y no se evapora hasta temperaturas próximas a la de fusión.

Por termomicroscopio se ha comprobado que durante la pérdida de disolvente no se desmorona la estructura cristalina del sólido y por rayos X se pone de manifiesto que la estructura del cristal desolvatado es idéntica a la del producto comercial; se trata pues de los aductos moleculares que Byrn (1982) clasifica como solvatos pseudopolimorfos, y son posiblemente del mismo tipo que los descritos por Pfeiffer et al. (1970), que pueden ser desolvatados y resolvatados sin destrucción de la red cristalina del sólido. En otros compuestos la desolvatación es posterior a la fusión (Shafizadeh y Susott, 1973).

Por rayos X se pone de manifiesto que la presencia del disolvente en la red cristalina del sólido ocasiona variaciones en los difractogramas, en concordancia con las diferencias encontradas en los espectros IR. Resultados semejantes han sido descritos para otros compuestos (Himuro et al., 1971; Gouda et al., 1977; Shirotani y Sekiguchi, 1981; Cameroni

et al., 1983), mientras que Byrn (1982) sólo detecta variaciones en la intensidad de algunas de las líneas.

En el solvato en cloroformo se obtienen difractogramas distintos, para cristales preparados en idénticas condiciones, en consonancia con las variaciones observadas por ATG; estas oscilaciones en la cantidad del disolvente no modifican el espectro infrarrojo de los cristales. Desde la intensidad y nitidez de las reflexiones es difícil hacer consideraciones sobre el grado de cristalinidad de las muestras, ya que se ha trabajado con cantidades diferentes de producto y sin estándar interno.

Para los cristales de lormetacepán obtenidos por precipitación en distintos disolventes se ha comprobado, por espectroscopía IR, calorimetría diferencial de barrido y difracción de rayos X, que todos presentan la misma estructura interna; las variaciones en la intensidad de las reflexiones de unos cristales a otros pueden estar originadas por la orientación al azar de los mismos en el portaobjetos o por pequeñas variaciones en la distribución de tamaños de partícula. También las propiedades ópticas corroboran la igualdad de los cristales.

La preparación de formas cristalinas de oxacepán se ha efectuado en condiciones idénticas que para loracepán y lormetacepán. La similitud de los espectros infrarrojos y la regularidad de las posiciones de los picos en los difractogramas de rayos X de los cristales preparados, permiten afirmar que todos tienen la misma estructura interna. Sin embargo, se han detectado diferencias en la precipitación en acetona son una mezcla de cristales exagonales y aciculares y los demás presentan hábito exagonal. El notable cambio en la intensidad relativa de las reflexiones $d = 4,4$ y $4,3 \text{ \AA}$, detectada en los cristales obtenidos en acetona, puede ser debida a las variaciones en el hábito cristalino.

En la molécula de lormetacepán el grupo metilo en posición 1 puede explicar en parte por qué con este compuesto no se forman aductos moleculares; sin embargo, Baldoni y Clemente (1976) indican la formación de un enlace de hidrógeno entre el etanol y el grupo cetona de la molécula de loracepán, que continúa siendo posible en el lormetacepán.

La razón por la que no se han formado solvatos de oxacepán no puede atribuirse a los enlaces de hidrógeno, sino más bien a cambios conformacionales respecto al loracepán.

Si el punto de fusión, es un parámetro indicativo de las interacciones intermoleculares, en el lormetacepan (PF $209-212^\circ \text{ C}$) la naturaleza del disolvente no condiciona la estructura cristalina del sólido, en oxacepán (PF 198° C) el disolvente origina variaciones en el hábito cristalino y en loracepán (PF $166-168^\circ \text{ C}$) el disolvente interacciona con las moléculas de principio activo y se incorpora a la red cristalina del sólido.

Sin embargo, estas consideraciones no permiten explicar con claridad por qué en el loracepán se forman aductos moleculares y en compuestos de estructura similar no se da este fenómeno.

Se han preparado dispersiones sólidas de loracepán en PEG 4000 utilizando el método de fusión y el del cosolvente. En el primero, para porcentajes altos del medicamento en la mezcla, es posible la descomposición del loracepán durante la fusión con pérdida de una molécula de agua (Rutgers y Shearer, 1980) y para porcentajes elevados del portador aumenta la posibilidad de interacción con los excipientes (Ford, 1983). En el método del cosolvente, por la capacidad del loracepán de interactuar con disolventes de distinta polaridad, el disolvente se incorpora a la red cristalina del sólido.

En el estudio de las características del sistema disperso se han empleado diversos métodos instrumentales y, como señala Ford (1986), su diferente sensibilidad requiere una cuidadosa interpretación de los resultados obtenidos.

Tanto por espectroscopia IR como por difracción de rayos X se ha constatado que en fase sólida siempre están presentes partículas del portador y cristales de loracepán; por el método del cosolvente se obtiene el aducto molecular correspondiente. Se descarta, por consiguiente, la posible formación de soluciones sólidas, vítreas, precipitaciones amorfas o formación de complejos (Chiou y Riegelman, 1971a). Estos resultados están de acuerdo con los obtenidos por Udupa et al. (1985).

A partir de estos resultados, por métodos térmicos se ha trazado el diagrama de fases correspondiente al equilibrio sólido líquido para el sistema loracepán-PEG 4000, cuando la dispersión se prepara por el método de fusión. Resultados semejantes se han descrito para el sistema diacepán-PEG 4000, que presenta un eutéctico con 17% de medicamento (Duchene et al., 1981).

Las mezclas físicas preparadas tienen características semejantes a la dispersión formada por el método de fusión; pero el grado de dispersión es menor y por ello las temperaturas de fusión de las mezclas son más elevadas.

En los sistemas preparados por el método de cosolvente se ha detectado un comportamiento semejante por métodos térmicos, la desolvatación se produce sin fusión de los cristales, a temperaturas que varían en función de las características del disolvente, detectándose en ocasiones un oscurecimiento de los mismos (Kuhnert-Brandstatter, 1971).

Durante el almacenamiento de las dispersiones sólidas se han observado a veces, evoluciones hacia una recrystalización (Chiou y Riegelman, 1971a; Saboe y Dempski, 1976). Es difícil detectar para el sistema loracepán--PEG 4000 un aumento de la cristalinidad con el paso del tiempo, por el carácter semicuantitativo de los difractogramas de rayos X y no haber utilizado estándar interno; además la nitidez de las reflexiones del principio activo está condicionada por la presencia del portador. Sólo se ha detectado una pérdida de disolvente en los aductos moleculares de loracepán en etanol y cloroformo. En el coprecipitado en acetona no se observa este proceso; el aducto molecular que forma parte

de la dispersión sólida tiene un espectro infrarrojo similar a la forma 2, pero incorpora una mayor cantidad de disolvente y su difractograma de rayos X muestra líneas adicionales al de la forma citada. Se trata por tanto de un aducto molecular pero posiblemente, con una estructura distinta del loracepán comercial.

Udupa et al. (1985) han comprobado, utilizando agua como disolvente, un aumento en la velocidad de disolución del loracepán al dispersarlo en PEG 4000. En medio HC1 0,1 M, aumenta notablemente el porcentaje de medicamento disuelto y se constata también un aumento en la velocidad de disolución/ inducido por la presencia del portador, respecto a los cristales solvatados libres (Molina et al., 1983).

Para el coprecipitado en acetona, en la proporción 80:20 no se modifica la velocidad de disolución por la presencia del portador, resultado en concordancia con la posible estructura distinta para este aducto molecular en estado sólido.

Como posibles causas del aumento constatado en la velocidad de disolución están la reducción del tamaño de partícula (Sekiguchi et al., 1984; Collett et al., 1976) y variaciones en el grado de cristalinidad (Simonelli et al., 1976; Merkle, 1981; Graf et al., 1982b; Bogdanova et al., 1982). Además, el portador puede facilitar el mojado (Kim y Jarowski, 1977; Lefebvre et al., 1985), aumentar la solubilidad (Ford y Rubinstein, 1977) y disminuir la energía de activación del proceso de disolución (Shin, 1979).

Diversos autores (McGinity et al., 1975; El-Gindy et al., 1983; Anastasiadou et al., 1983) han detectado variaciones en la velocidad de disolución de dispersiones sólidas según el método de preparación. Las diferencias observadas para el sistema loracepán-PEG 4000 están posiblemente más relacionadas con las características de los cristales de loracepán que con el método de preparación de la dispersión.

El valor de la velocidad de disolución para el coprecipitado en cloroformo, en la proporción 40:60, puede justificarse por la insolubilidad del disolvente en medios acuosos (Shefter e Higuchi, 1963) y el del coprecipitado en acetona, en la proporción 80:20, por un proceso consecutivo reacción interfacial difusión (Wursted y Taylor, 1965).

V. CONCLUSIONES

1. Se ha estudiado la velocidad de disolución de diferentes especialidades de loracepán y se han constatado diferencias entre especialidades y dosificaciones.
2. Se han preparado formas cristalinas de loracepán por precipitación, y se ha comprobado que son aductos moleculares.
3. Por espectroscopia infrarroja se detecta que el disolvente modifica las interacciones intermoleculares en los cristales de loracepán, de manera especial aquellas en que participan los grupos N-H y O-H de la molécula.
4. Se han determinado las entalpías de fusión y desolvatación de los aductos moleculares obtenidos. Los valores encontrados dependen de la naturaleza del disolvente y están ligados a posibles interacciones principio activo-disolvente y a las distorsiones que se producen en la red cristalina del sólido durante la desolvatación.
5. Se ha determinado la estequiometría de los aductos moleculares, por análisis térmico gravimétrico. Las relaciones obtenidas dependen de la naturaleza del disolvente y la constancia de los valores apunta hacia la formación de aductos estequiométricos.
6. Por termomicroscopía y difracción de rayos X del producto desolvatado, estos aductos se clasifican como solvatos pseudopolimorfos.
7. También se han preparado por precipitación formas cristalinas de lormetacepán y oxacepán. Para el primero todos los cristales obtenidos son idénticos y para el oxacepán sólo se han detectado diferencias en el hábito cristalino.
8. Es difícil determinar las causas de por qué el lormetacepán y oxacepán, de estructuras similares al loracepán, no forman aductos moleculares en las mismas condiciones. Las distintas conformaciones que adoptan las moléculas de principio activo en el sólido, que condicionan la intensidad de las interacciones intermoleculares, pueden explicar en parte este comportamiento.
9. Se han preparado dispersiones sólidas de loracepán en PEG 4000 utilizando diversos métodos. El estudio de las características del sistema disperso permite afirmar que en fase

sólida hay partículas del portador y cristales de loracepán. Los cristales del principio activo son solvatos cuando se utiliza el método del cosolvente.

10. Por métodos térmicos, se ha trazado, a presión atmosférica, el diagrama de fases correspondiente al equilibrio sólido-líquido para el sistema loracepán- PEG 4000. Las coordenadas del punto eutéctico son aproximadamente 50° C y un porcentaje de loracepán inferior al 20%.

11. Se ha constatado un aumento en la velocidad de disolución del medicamento al dispersarlo en PEG 4000. Las diferencias observadas entre los diversos sistemas preparados se deben al porcentaje de portador y más que al método de preparación, a las características de los cristales de loracepán, en especial a su estructura y a la naturaleza del disolvente que contienen.

VI. BIBLIOGRAFIA

AGUIAR, A.J., KRC, J., KINKEL, A.N., SAMYN, J.C. (1967). J. Pharm. Sci. 56, 847

AGUIAR, A.J. (1969). J. Pharmac. Sci. 58, 963

AL-SAIEQ, S.S., RILEY, G.S. (1981). Pharm. Acta Hely. 56, 125

AL-SAIEQ, S.S., RILEY, G.S. (1982a). Pharm. Acta Helv. 57, 8

AL-SAIEQ, S.S., RILEY, G.S. (1982b). Pharm. Acta Helv. 57, 43

ALLEN, D.J., KWAN, K.C. (1969). J. Pharm. Sci. 58, 1190

ALLEN, L.V. (1972). "Increasing the dissolution rates of some corticosteroid utilizing glass dispersions and partial solid solution". Ph. D. Thesis, University of Texas at Austin

ALLEN, L.V., YANCHICK, V.A., MANESS, D.D. (1977). J. Pharm. Sci. 66, 494

ALLEN, L.V., LEVINSON, R.S., MARTONO, D.D. (1978). J. Pharm. Sci. 67, 979

AMIGO, J.M. (1968). Bol. Real Soc. Españ. Híst. Nat. Sec. Geol. 66, 137

AMMAR, H.O., KASSEM, M.A., SALAMA, H.A., EI RIDY, M.S. (1980). Pharm. Ind.42, 757

ANASTASIADOU, C., DUCHENE, D. (1983). Drug Dev. Ind. Pharm. 9, 103

ANDERSEN, F.M., BUNDGAARD, H. (1982). Arch. Pharm. Chem. Sci. 10, 80

ANONYMOUS (1985a). Am. Pharm. NS 25, 13

ANONYMOUS (1985b). Am. Pharm. NS 25, 9

ANONYMOUS (1985c). Am. Pharm. NS 25, 10

AOYAGI, N., OGATA, H., KAI4IWA, N., KOIBUCHI, M., SHIBAZAKI, T., EJIMA, A. (1982). J. Pharm. Sci. 71, 1165

ARANCIBIA, A. (1981). " Farmacotecnia teórica y práctica". Tomo VIII. Ed. J. Helman, Compañía editorial Continental, México

ARBON, J. (1983). Labo-Pharma Prob. Tech. 31, 171

ASKER, A.F., WHITWORTH, C.W. (1975). Pharmazie 30, 530

ATTIA, M.A., ABOUTALEB, A.E., HALIB, F.S. (1982). Pharmazie 37, 274

AZIBI, M., BOUCHE, R. (1981). Proc. Eur. Symp. Therm. Anal., 2 end, pg. 615

AZIBI, M., DRAGUET-BRUGHMANS, M., BOUCHE, R. (1982). Pharm. Acta Helv. 57, 182

AZIBI, M., DRAGUET-BRUGHMANS, M., BOUCHE, R., TINAUT, B., GERMAIN, G., DECLERCQ, J.P., VAN MEERSSCHE, M. (1983). J. Pharm. Sci. 72, 232

AZIBI, M., DRAGUET-BRUGHMANS, M., BOUCHE, R. (1984). J.Pharm. Sci. 73, 512

BABAR, A., JAROWSKI, C.I. (1983). J. Pharm. Sci. 72, 708

BAICHWAL, A.R., TIPNIS, H.P. (1983). Indian J. Pharm. Sci. 45, 33

BALDONI, G., CLEMENTE, D.A. (1976). J. Chem. Soc., Perkin Trans. 14, 413

BAR, I., BERNSTEIN, J. (1985). J. Pharm. Sci. 3, 255

BARRET, W.E., BIANCHINE, J.R. (1975). Curr. Ther. Res. 18, 501

BARRET, W.E., HANIGAN, J.J. (1975). Curr. Ther. Res. 18, 491

BEHME, R.J., BROOKE, D., FARNEY, R.F., KENSLER, T.T. (1985). J. Pharm. Sci. 74, 1041

BERLIN, A., SIWERS, B., AGURELL, S., HIORT, A., SJOQUIST, F. (1972). Clin. Pharmacol. Ther. 13, 733

BILES, J. (1962). J. Pharm. Sci. 51, 601

BILES, J. (1963). J. Pharm. Sci. 52, 1066

BLOCH, D.W., ELEGAKEY, M.A., SPEIZER, P.P. (1982). Pharm. Acta Helv. 57, 231

BOBBE, D., MATHIS, C., STAMM, A., METZIGER, P., WIDMAN, A. (1977). Labo-Pharma Prob. Tech. 268, 637

BOCHNER, F., HUFFMAN, D.H., SHEN, D.D., AZARNOFF, D.L. (1977). J. Pharm. Sci. 66, 644

BOGDANOVA, S.V., LAMBOV, N., MINKOV, E.C. (1981). Pharmazie, 36, 414

BOGDANOVA, S.V., LAMBOV, N., MINKOV, E.C. (1982). Pharmazie, 37, 197

BOGDANOVA, S.V., LAMBOV, N., MINKOV, E.C. (1983). Pharm. Ind. 45, 1011

BOGDANOVA, S.V., GENTCHEVA, P., SHEKERDJIISK, R., PISKJULEV, B., MINKOV, E. (1984). Labo-Pharma Prob. Tech. 32, 835

BORKA, L. (1970). Acta Pharm. Suec. 7, 7

BOUCHE, R., DRAGUET-BRUGHMANS, M. (1977). J. Pharm. Belg. 32, 23

BOUCHE, R., DRAGUET-BRUGHMANS, M. (1985). STP-Pharma 4, 288

BRADLEY, J.F.L. (1984). "Etude de dispersions solides à base de polyoxyéthylène". These de Doctorat de 3er. cycle, Pharmacie, Paris V, 66, 2 mai

BRAZIER, M., ROBERT, H. (1983). 3er. Congrès International de Technologie Pharmaceutique, Paris 31 mai-2 juin, pg 193

- BRUNNER, L., TOLLOZCO, S. (1900). J. Pharm. Sci. 35, 283
- BRUNNER, L. (1904). J. Pharm. Sci. 47, 56
- BURGER, A. (1978). Sci. Pharm. 46, 207
- BURGER, A. (1979a). Mikrochim. Acta 2, 259
- BURGER, A. (1979b). Acta Pharm. Technol. 7, 107
- BURGER, A. (1982). Acta Pharm. Technol. 28, 1
- BURGER, A. (1983). En: "Topics in Pharmaceutical Sciences". Ed. D. Breimer y P. Spersen. Elsevier, Amsterdam, pg. 347
- BYRN, S.R. (1982). "Solid-State Chemistry of Drugs". Academic Press, Londres
- BYRN, S.R., GRAY, G., PFEIFFER, R.R., FRYE, J. (1985). J. Pharm. Sci. 74, 565
- CABASES, I. (1975). Cienc. Ind. Farm. 7, 285
- CADORNIGA, R. (1977). Conferencia pronunciada en el Congreso Nacional de Biofarmacia y Farmacocinética. Madrid
- CAMERONI, R., COPP, G., FARNI, F. (1983). I1 Farmaco 38, 173
- CARCAMO, E.C., GANA, I.M. (1974). An. R. Acad. Farm. 40, 487
- CARRASCO DE LA PEÑA, J.L. (1982). "El método estadístico en la investigación médica". Karpos, S.A., Madrid
- CATALOGO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS. (1987). Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid.
- CHAPMAN, J., PAGE, J., PARKER, A., ROGERS, D., SHARP, C., SANIFORTH, S. (1968). J. Pharm. Pharmacol. 20, 418

CHIOU, W.L., RIEGELMAN, S. (1969) J. Pharm. Sci. 58, 1505

CHIOU, W.L., NIAZI, S. (1971) J. Pharm. Sci. 60, 1333

CHIOU, W.L., RIEGELMAN, S. (1971a) J. Pharm. Sci. 60, 1281

CHIOU, W.L., RIEGELMAN, S. (1971b) J. Pharm. Sci. 60, 1569

CHIOU, W.L. (1977). J. Pharm. Sci. 66, 989

CLARKE, E.G.C. (1986). "Isolation and identification of drugs". 2 ed. The Pharmaceutical Press, Londres.

COLLETT, J.H., FLOOD, B.L., SALE, F.R. (1976). J. Pharm. Pharmac. 28, 305

CORRIGAN, O.I., TIMONEY, R.F. (1975). J. Pharm. Pharmacol. 27, 759

CORRIGAN, O.I., TIMONEY, R.F. (1978). Pharm. Acta Helv. 53,268.

COTTON, F.A., WILKINSON, G. (1969). "Química Inorgánica avanzada". Limusa Wiley, México

CREVAT, P., BUN, H., JAVOUREZ, B., CANO, J.P. (1984). J. Pharm. Clin. 3, 169

CRUAUD, O., DUCHENE, D., PUISIEUX, F., CHAUVET, A., MASSE, J. (1981). J. Pharm. Belg. 36, 15

CUNNINGHAN, A.D., WILBURN, F.W. (1970). "Differential Thermal Analysis". Ed. R.C. Mackenzie. Academic Press, Londres

DAABIS, N.A., MORTADA, L.M. (1980). Sci. Pharm. 48, 16

DESHPANDE, A.V., AGRAWAL, D.K. (1982). Drug Develop. Ind. Pharm. 8, 883

DRAGUET-BRUGHMANS, M., AZIBI, M., BOUCHE, R. (1979) J. Pharm. Belg. 34, 267

DRAGUET-BRUGHMANS, M., BOUCHE, R. (1979). *Pharm. Acta Helv.* 54, 140

DRAGUET-BRUGHMANS, M., DRAUX, P., BOUCHE, R. (1981). *J. Pharm. Belg.* 36, 397

DRAGUET-BRUGHMANS, M., LEFEBVRE, C., GUYOT-HERMANN, A.M., BOUCHE, R. (1984). *Pharm. Acta Helv.* 59, 310

DRAGUET-BRUGHMANS, M., GREEF, P., BOUCHE, R. (1985). *Pharm. Acta Helv.* 60, 238

DROMMEYER, A., BOUCHERAT, J., BURI, P. (1981). *Acta Pharm. Tech.* 27, 205

DUCHENE, D., HENRY, S., LEGENDRE, B., SOULEAU, C., PUISIEUX, F. (1981). *Acta Pharm. Suec.* 18, 103

DUCHENE, D. (1985). *STP-Pharma* 1, 1064

DUCHENE, D., VAUTION, C., GLOMOL, F. (1985). *STP-Pharma* 4, 323

EBIAN, A.R., KHALIL, S.A., MOUSTAFA, M.A., GOUDA, M.W. (1979). *Pharm. Acta Helv.* 54, 111

EL GINDY, N.A., SHALABY, A.A. EL-KHALEK, M.M.A. (1981). *Acta Pharm. Yugosl.* 31, 165

EL GINDY, N.A., SHALABY, A.A., EL-KHALEK, M.M.A. (1983). *Drug Develop Ind. Pharm.* 9, 363

EI- FATTAH, S.A., SALIB, N.N., EL MASSIK, M. (1984). *Drug Develop. Ind. Pharm.* 10, 649

EL-BANNA, H.M., EL FATTAH, S.A., DAABIS, N.A., (1974). *Pharmazie* 29, 396

EL-BANNA, H.M., DAABIS, N.A., MORTADA, L.M., EL FATTAH, S.A. (1975). *Pharmazie* 30, 788

EL-BANNA, H.M., ESHRA, A.G., HAMMAOUDA, Y. (1977). *Pharmazie* 32, 511

EL-BANNA, H.M., EL-GHOLMY, Z.A., HAMMOUDA, Y. (1980). *Pharm. Acta Hely.* 55, 244

EL-DALSH, S.S., EL-SAYED, A.A., BADAWI, A.A., FOULI, A. (1982). *Pharmazie* 37, 606

EL-FATTAH, S.A., DAA-BIS, N.A., EL BANNA, H.M. (1976). *Pharm. Ind.* 38, 93

EL-GAMAL, S.S., MAGGAR, V.F.B., MOTAWI, A.M. (1981). *Sci. Pharm.* 49, 20

EL-GINDY, N.A., KARARA, A.H., EL-KHALEK, M.M.A. (1976). *Sci. Pharm.* 44, 283

EL-GINDI, N.A., KARARA, A.H., EL-KHALEK, M.M.A. (1980). *Sci. Pharm.* 48, 229

EL-SAYED, A.A., BADAWI, A.A., FOULI, A.M. (1982). *Pharm. Acta Helv.* 57, 61

FORD, J.L., RUBINSTEIN, M.H. (1977). *J. Pharm. Pharmac.* 29, 688

FORD, J.L., RUBINSTEIN, M.H. (1978). *Pharm. Acta Helv.* 53, 327

FORD, J.L., RUBINSTEIN, M.H. (1979). *Pharm. Acta Helv.* 54, 353

FORD, J.L., STEWART, A.F. RUBINSTEIN, M.H. (1979). *J. Pharm. Pharmac.* 31, 726

FORD, J.L., RUBINSTEIN, M.H. (1980). *Pharm. Acta Helv.* 55, 1

FORD, J.L., RUBINSTEIN, M.H. (1981). *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 7, 675

FORD, J.L. (1983). *Pharm. Acta Helv.* 58, 101

FORD, J.L. (1984). *Pharm. Acta Helv.* 59, 280

FORD, J.L. (1986). *Pharm. Acta Helv.* 61, 69

FROEMMING, K.H., VETTER, G. (1975). *Pharm. Ind.* 37, 1051

FROEMMING, K.H., HEYER, K. (1981). *C.R. Cong. Eur. Biopharm. Pharmacokinet. Ist.* 1, 114

GENEIDI, A.S., ALI, A.A., SALAMA, R.B. (1978). *J. Pharm. Sci.* 67, 114

GENEIDI, A.S., HAMACHER, H. (1980a). Pharm. Ind. 42, 401

GENEIDI, A.S., HAMACHER, H. (1980b). Pharm. Ind. 42, 315

GENEIDI, A.S., ADEL, M.S., SHEHATA, E. (1980c). Can. J. Pharm. Sci. 15, 78

GHANEM, A., MESHALI, M., IBRAHEEM, Y. (1980). J. Pharm. Pharmac. 32, 675

GIBALDI, M., FELDMAN, S. (1967). J. Pharm. Pharmacol. 56, 1238

GIRON, D. (1981). Labo-Pharm. Prob. Tech. 29, 151

GOLDBERG, A.H., GIBALDI, M., KANIG, J.L. (1965). J.Pharm. Sci. 54, 1145

GOÑI, M.M. (1983). "Influencia de diversos factores sobre la velocidad de disolución del pracepán". Tesis de Licenciatura. Facultad de Farmacia. Pamplona

GOUDA, M.W., EBIAN, A.R., MOUSTAFA, M.A., KHALIL, S.A. (1977). Drug DEv. Ind. Pharm. 3, 273

GRAF, E., BEYER, C., ABDALLAH, O. (1982a). Acta Pharm. Tech. 28, 225

GRAF, E., BEYER, C., ABDALLAH, O. (1982b). Acta Pharm. Technol. 28, 131

GUILLORY, J.K. (1969). J. Pharm. Sci. 58, 301

HALEBLIAN, J., KODA, R., BILES, J. (1971). J. Pharm. Sci. 60, 1485

HALEBLIAN, J. (1975). J. Pharm. Sci. 64, 1269

HAMLIN, W.E., NORTHAM, J.I., WAGNER, J.C. (1965). J. Pharm. Sci. 54, 1651

HARTSHORNE, N.H., STUART, A. (1964). "Practical optical crystallography". American Elsevier, New York

HENRY, S. (1982). "Dispersions solides de diazépam: Etude thermodynamique, structurale et galénique". Thèse de Doctorat de 3 cycle, Pharmacie, Paris sud, 38, 13 janvier

HENRY, S., LEGENDRE, B., SOULEAU, C., PUISIEUX, F., DUCHENE, D. (1983). Pharm. Acta Helv. 58, 9

HERZFELDT, C.D., PRIEWER, H. (1982). Acta Pharm. Tech. 28, 191

HIGUCHI, W.I., LAU, P.K., HIGUCHI, T., SHELL, J.W. (1963). J. Pharm. Sci. 52, 150

HIMURO, I., TSUDA, Y., SEKIGUCHI, K., HORIKOSHI, I., KANKE, M. (1971). Chem. Pharm. Bull. 19, 1034

HIROYUKI, K., HIROSHI, K., YURIKO, K. (1982). Chem. Pharm. Bull. 30, 1824

HIRTZ, J., BOUTHORS, D., GERARDIN, A., VASSORT, P. (1968). Ann. Pharm. Fr. 26, 749

HO, D.S.S., HAJRATWALA, B.R. (1976). Pro. Univ. Otago Med.Sch. 54, 43

HOELGAARD, A., MOLLER, N. (1975). Arch. Pharm. Chem. Sci. 3, 34

HULBURT, C.S. (1974). "Manual Mineralógico de DANA". Reverté, Barcelona

JUNGINGER, H., FUHRER, C. (1976). Deuts. Apoth. Zeit. 116, 1273

KALA, H., TRAVE, J. (1983). Acta Pharm. Technol. 29, 29

KANENIWA, N., OTSUKA, M. (1985a). Chem. Pharm. Bull. 33, 1660

KANENIWA, N., OTSUKA, M., HAYASHI, T. (1985b). Chem. Pharm. Bull. 33, 3447

KANENIWA, N., OTSUKA, M., (1986). J. Pharm. Sci. 75, 1986

KANIG, J.L. (1964). J. Pharm. Sci. 53, 188

KASSEM, A.A., ZAKI, S.A., MURSI, N.M., TAYEL, S.A. (1979a). Pharm. Ind. 41, 390

KASSEM, A.A., ZAKI, S.A., MURSI, N.M., TAYEL, S.A. (1979b). *Pharmazie* 34, 86-

KASSEM, A.A., ZAKI, S.A., MURSI, N.M., TAYEL, S.A. (1980). *Pharm. Ind.* 42, 202

KASSEM, M.A., SALAME, H.A., AMMAR, H.O., EL RIDY, M.S. (1982). *Pharm. Ind.* 44, 1186

KAUR, R., GRANT, D.J.W. (1979). *J. Pharm. Pharmac.* 31, 48

KAUR, R., GRANT, D.J.W., EAVES, T. (1980). *J. Pharm. Sci.* 69, 1321

KAWASHIMA, Y., LIN, S.Y., OGAWA, M., HANDAAND, T., TAKENAGA, H. (1985). *J. Pharm. Sci.* 74, 1152

KHAN, K.A., RHODES, C.T. (1972). *Pharm. Acta Helv.* 47, 594

KHAN, K.A. (1975). *J. Pharm. Pharmac.* 27, 48

KIM, K.H., JAROWSKI, C.I. (1977). *J. Pharm. Sci.* 66, 1536

KIM, K.H., FRANK, M.J., HENDERSON, N.L. (1985). *J. Pharm. Sci.* 74, 283

KOMIYAMA, T., FUKUMOTO, M. KUBO, H., MORIGUCHI, I., SUGURO, N. (1982). *Byoin Yakugaku* 8, 259

KORNBLUM, S.S., STOOPAK, S.B. (1977). *Ger. Offen.* 2, 549

KRASOWSKA, H., KROWCZYNSKI, L., KOCELAK, E. (1975). *Farm. Pol.* 31, 291

KREUSCHNER, K., FROMMING, K.H., HOSEMANN, R. (1980). *Acta Pharm. Tech.* 26, 159

KUHNERT-BRANDSTATTER, M. (1965). *Pure. Appl. Chem.* 10, 133

KUHNERT-BRANDSTATTER, M. (1971). "Termomicroscopy in the Analysis of Pharmaceuticals". Pergamon Press, Oxford

KUHNERT-BRANDSTATTER, M., GASSER, P. (1971). *Microchem. J.* 16, 419

KUHNERT-BRANDSTATTER, M. (1973). *Acta Pharm. Technol.* 19, 73

LEFEBVRE, C. (1982). "Elaboration et étude d'un dérivé plus absorbable de la papaverine: le laurylsulfate". Thèse de doctorat Sciences Pharmaceutiques. Décembre, Lille

LEFEBVRE, C. (1983) *Labo-Pharma Probl. Tech.* 31, 420

LEFEBVRE, C., BRAZIER, M., ROBERT, H., GUYOT-HERMANN, A.M. (1985). *STP-Pharma* 1, 300

LEGER, S. (1984). *El Farmacéutico* 3, 31

LORDUY, L. (1983). *I Farmaco Ed. Pract.* 38, 293

MALONE, M.H., HOCHMAN, H.I., NIEFORTH, K.A. (1966). *J. Pharm. Sci.* 55, 972

MANSO, I. (1984). "Formas cristalinas de glicidona y glibenclamida; influencias en la velocidad de disolución". Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Pamplona

MARCOTEGUI, F., SANCHEZ MONGE, J.M. (1976). *Cienc. Ind. Farm.* 8, 14

MARGALLO, I. (1981). "Influencia de los hábitos cristalinos en la velocidad de disolución del praprepán". Tesis de Licenciatura. Facultad de Farmacia. Pamplona

MASSE, J., SABON, R. (1974). *Bull. Soc. Pharm.* 16, 329

MASSE, J., CHAUVERT, A., MALAVIOLLE, R., SABON, F. (1976a). *Trav. Soc. Pharm. Montpellier* 2, 161

MASSE, J., CHAUVET, A., MALAVIOLLE, R., SABON, F. (1976b). *Trav. Soc. Pharm. Montpellier* 1, 81

MATSUDA, Y., TATSUMI, E., CHIBA, E., MIWA, Y. (1984). *J. Pharm. Sci.* 73, 1453

MAULDING, H.V. (1978). *J. Pharm. Sci.* 67, 391

MAURY, L., PAUVERT, B., RAMBAUD, J., AUDRAN, M., LASERRE, Y., BERGE, G. (1984). *Pharm. Acta Helv.* 59, 117

MAURY, L., RAMBAUD, J., PAUVERT, B., LASERRE, I., BERGE, G. (1985). *J. Pharm. Sci.* 74, 466

Mc NAUGHTON, J.L., MORTIMER, C.T. (1975). "Calorimetrie Differentielle a Balayage". Perkin-Elmer Corporation, Connecticut

McGINITY, J.W., MANESS, D.D., YAKATAN, G.J. (1975). *Drug Dev. Comm.* 1, 369

McGINITY, J.W., MAINCENT, P., STEINFINK, H. (1984). *J. Pharm. Sci.* 73, 1441

MERKLE, H.P. (1981) *Acta Pharm. Technol.* 27, 193

MESHALI, M., GHANEM, A. IBRAHEEM, Y. (1983). *Pharm. Acta Helv.* 58, 62

MESIHA, M.S. (1981). *Arch.Pharm. Chem. Sci.* 9, 137

MESLEY, R.J. (1966). *Spectrochim. Acta* 22, 889

MILOSOVICH, G. (1964). *J. Pharm. Sci.* 53, 484

MIRALLES, M.J., McGINITY, J.W., MARTIN, A. (1982). *J. Pharm. Sci.* 71, 302

MIYAZAKI, S., ARITA, T. (1974). *Chem. Pharm. Bull.* 22, 638

MIYAZAKI, S., NAKANO, M., ARITA, T. (1975). *Chem. Pharm. Bull.* 23, 552

MIZOBE, M., KOHNO, K., TAKEUCHI, Y. (1982). *Yakuraigaku* 42, 306

MOLINA, M.J., MARTIN, C., MARTINEZ, L., ALVAREZ DE LA VEGA, F. (1983). *Rev. Asoc. Esp. Farm. Hosp.* 7, 15

MORTADA, L.M. (1980). *Sci. Pharma.* 48, 135

MOSCOSO, N. (1982). *Labo-Pharma Probl. Tech.* 30, 864

MOUSTAFA, M.A., EBIAN, A.R., KHALIL, S. (1971). *J. Pharm. Pharmacol.* 23, 868

MUELLER, B.W. (1977). *Pharm. Tech.* 23, 257

NAKAY, Y., YAMAMOTO, K., TERADA, K., OZAWA, K. (1981). *Yakugaku Zasshi* 101, 1016

NAYLOR, H.C., BURLINGHAM, A.N. (1985). *Lancet* 1, 518

NELSON, E. (1957). *J. Pharm. Sci.* 46, 607

NERNST, W. (1904). *J. Pharm. Sci.* 47, 52

NICHOLSON, A.N. (1984). *Br. J. Clin. Pharmacol.* 18, 31

NIEDER, N., RASPER, J., GIELSDORF, W., RUSSMAN, D., JAEGER, H. (1983). *Arzneim.-Forsch.* 33, 439

NO, C. de (1986). "Influencia de las características del estado sólido sobre la velocidad de disolución de la glipentida". Tesis de Licenciatura. Facultad de Farmacia. Pamplona

NOGAMI, H. et al. (1966). *Chem. Pharm. Bull.* 14, 329

NOGAMI, H. et al. (1970). *Chem. Pharm. Bull.* 18, 1185

NOYES, A., WHITNEY, W. (1897). *J. Am. Chem. Soc.* 19, 930

OLLENSCHLAEGER, G., ECKERT, T. (1977). *Pharm. Ind.* 39, 388

OTSUKA, M., KANENIWA, N. (1983). *Chem. Pharm. Bull.* 31, 4489

OTSUKA, M., KANENIWA, N. (1984). *Chem. Pharm. Bull.* 32, 1071

OTSUKA, M., KANENIWA, N. (1986). J. Soc. Powder Technol. Jpn. 23, 63

OTSUKA, M., MATSUMOTO, T., KANENIWA., N. (1986). Chem. Pharm. Bull. 34, 1784

PAAVO, K., AALTONEN, R., LEWING, E., ANTTILA, M., KRISTOFERSON, E. (1983). Int. J. Pharm. 14, 103

PEPPER, G.A. (1985). Nurse Pract. 10, 47

PFEIFFER, R.R., YANG, K.S., TUCKER, M. (1970). J. Pharm. Sci. 59, 1809

PHILIPPE, J. (1967). "Les methodes statistiques en Pharmacie et en Chimie". Masson et Cie., Paris

PLA DELFINA, J.M., OBACH VIDAL, R. (1982). Rev. Asoc. Esp. Hosp. Farm. 6, 247

PO, A. (1986). Anal. Proc. 23, 391

POWELL, H. (1948). J. Chem. Soc. 61

RAGAZZI, E., PORTIOLI, E. (1983). Boll. Soc. Ital. Farm. Osp. 29, 11

RAMBAUD, J., MAURY, L., LEFEBVRE, C., ROGUES,R. (1983). Int. J. Pharm. 15, 199

RAO, C.N.R., RAO, K.J. (1967). "Progress in solid state chemistry". vol. 4. Pergamon Press, Oxford

RAVIS, W.R., CHEN, C.Y. (1981). J. Pharm. Sci. 70, 1353

REOL TEJADA, J.M. (1983). Cienc. Ind. Farmac. (2 epoca), 2, 413

ROGER, J.A., ANDERSON, A.J. (1982). Pharm. Acta Helv. 57, 276

ROQUECAVE-ANASTASIADOU, C. (1983). "Dispersions solides de diazépam et de polyoxyéthylène-glycol 4000. Etude galénique et structurale de cofundus et coprécipités". Thèse de Doctorat de 3er. cycle, Pharmacie, Paris-Sud, 70, 20 septembre

RUTGERS, J.G., SHEARER, Ch.M. (1980). En: "Analytical Profiles of Drug Substances".Ed. K. Florey, vol. 9. Academic Press, Londres, pg. 397

SABOE, J.C., DEMPSKI, R.E. (1976). Drug Dev. Comm. 2, 359

SABON, I., ALBEROLA, S., TERAL, A. (1979). Trav. Soc. Pharm. Montpellier 39, 19

SALAMA, H.A., AMMAR, H.O. KASSEM, M.A., EL-RIDY, M.S. (1977). Pharm. Ind. 39, 290

SALAMA, H.A., AMMAR, H.O., KASSEM, M.A., EL RIDY, M.S. (1981). Pharm. Ind. 43, 1242

SALIB, N.N., EBIAN, A.R. (1978). Pharm. Ind. 40, 262

SANDOZ, A.G. (1977). Japan Kokai, 7557, 315

SANZ, E., VAZQUEZ, F. (1984). Cienc. Ind. Farmac. 3, 3

SCHUTZ, H. (1982). Curr. Top. Mater. Sci. 8, 275

SEKIGUCHI, K., OBI, N. (1961). Chem. Pharm. Bull. 9, 866

SEKIGUCHI, K., OBI, N., UEDA, Y. (1964). Chem. Pharm. Bull., 12, 134

SEKIKAWA, H., FUJIWARA, J., NAGANUMA, T., NAKANO, M., ARITA, T. (1978). Chem. Pharm. Bull. 26, 3033

SEKIKAWA, H., NAGANUMA, R., FUJIWARA, J., NAKANO, M., ARITA, T. (1979). Chem. Pharm. Bull. 27, 31

SEKIKAWA, H., FUKUDA, W., TAKADA, M., OHTANI, K., ARITA, T., NAKANO, M. (1983). Chem. Pharm. Bull. 31, 1350

SHAFIZADEH, F., SUSOTT, R.A. (1973). J. Org. Chem. 38, 3710

SHEARER, C.M. y PILLA, C.R. (1974). En "Analytical Profiles of Drug Substances". Ed. K. Florey, vol. 3. Academic Press, Londres, pg. 441

SHEFTER, E., HIGUCHI, T. (1963). J. Pharm. Sci. 52, 781

SHEFTER, E. (1981). En: "Techniques of solubilization of Drugs". Ed. S.H. Yalkowsky, Marcel Dekker, New York, pg. 159

SHELL, J.W. (1963). J. Pharm. Sci. 52, 100

SHENOY, K.R.P., THAMPI, P.P. (1985). Indian Drugs 22, 423

SHIBATA, M., KOKUBO, H., MORIMOTO, K., MORISAKA, K., ISHIDA, T., INOUE, M. (1983). J. Pharm. Sci. 72, 1436

SHIN, S.C. (1979). Arch. Pharm. Res. 2, 35

SHIROTANI, K.I., SEKIGUCHI, K. (1981). Chem. Pharm. Bull., 29, 2983

SILVA-CARBALHO, L. (1971). Rev. Portg. Farm. 21, 8

SIMMONS, D.L., RANZ, R.J., PICOTTE, P., SZABOLCS, S. (1970). Can. J. Pharm. Sci. 5, 49

SIMMONS, D.L., RANZ, R.J. (1972). J. Pharm. Sci. 58, 911

SIMONELLI, A.P., METHA, S.C., HIGUCHI, W.I. (1969). J. Pharm. Sci. 58, 538

SIMONELLI, A.P., METHA, S.C., HIGUCHI, W.I. (1976). J. Pharm. Sci. 67, 355

SIRENIUS, I., KROGERUS, V.E., LEPPANEN, T. (1979). J. Pharm. Sci. 68, 791

SMITH, A. (1986). Anal. Proc. 23, 388

SOCIAS, S., RODRIGUEZ, A., SELLES, E. (1984). Farm. Clin. 1, 438, 444, 452, 459, 463 y 467

STEVENS, L.A., PADFIELD, J.M. (1977). Congr. Expo-Int. Technol. Pharm. 5, 135

STOLL, R.G., BATES, T.R., NEIFORTH, K.A., SWARBRICK, J. (1969). J. Pharm. Sci. 58, 1457

STOZEK, T., KROWCZYNSKI, L., WIELGUS, J. (1982). Farm. Pol. 38, 465

STRAUGHN, A.B., GOLLAMUDI, R., MEYER, M.C. (1982). Biopharm. Drug. Dispos. 3, 75

STUPAK, E.I., BATES, T.R. (1972). J. Pharm. Sci. 61, 400

SUGIMOTO, I., KUCHIKI, A., NAKAGAWA, H., TOHGO, K., KONDO, S., IWANE, I., TAKAHASHI, K. (1980). Drug Dev. Ind. Pharm. 6, 137

SUMMERS, M.P., ENEVER, R.P. (1976). J. Pharm. Sci. 65, 1613

SUMMERS, M.P., ENEVER, R.P. (1977). J. Pharm. Sci. 66, 825

SUZUKI, E., CHIHARA, K., SEKIGUCHI, K. (1983). Chem. Pharm. Bull. 31, 638

TACHIBANA, T., NAKAMURA, A., KOLLOID, Z. (1965). Polym. 203, 130

TAKAYAMA, K., NAMBU, N., NAKAI, T. (1982a). Chem. Pharm. Bull. 30, 3013

TAKAYAMA, K., NAMBU, N., NAKAI, T. (1982b). Chem. Pharm. Bull. 32, 673

TAWASHI, R. (1969). J. Pharm. Pharmacol. 21, 701

THAKKAR, A., HIRSCH, C.A., PAGE, J.G. (1977). J. Pharm. Pharmacol. 29, 783

TIMKO, R.J., LORDI, N.G. (1979). J. Pharm. Sci. 68, 601

TISSEYRE, M. (1982). "Les médicaments génériques". Colloque de L'A.P.G.I. Décembre

TROTTIER, D., CHASTAING, G., CHATONIER, D., POURRAT, A., BUSCH, N. (1984). Pharm. Acta Hel. 59, 293

TULADHAR, M.D., CARLESS, J.E., SUMMERS., M.P. (1983). J. Pharm. Pharmacol. 35, 269

U.S.P. (1985). "The United States Pharmacopeia". Ed. XXI. United States Pharmacopeial Convention, Rockville

U.S.P. DI/Review (1985). vol. 6 n 4. United States Pharmacopeial Convention, Rockville

UBBELOHDE, A.R. (1966). "Melting and Crystal structure". Clarendon Press, Oxford.

UDUPA, N., TATWAWADI, S.V., GODE, K.D. (1986). Indian Drugs 23, 294

UEDA, H., NAMBU, N., NAGAY, T.(1982). Chem. Pharm. Bull. 30, 2618

UEKAMA, K., NARISAWA, S., HIRAYAMA, F., OTARI, M. (1983). Int. J. Pharm. 16, 327

UMEDA, T., OHNISHI, N., YOKOYAMA, K., KURODA, K., KURODA, T., TATSUMI, E., MATSUDA, Y. (1984). Yakugaku Zasshi 104, 786

UMEDA, T., OHNISHI, N., YOKOYAMA, T., KURODA, T., KITA, Y., KURODA, K., TATSUMI, E., MATSUDA, Y. (1985a). Chem. Pharm. Bull. 33, 2073

UMEDA, T., OHNISHI, N., YOKOYAMA, T., KURODA, T., KITA, Y., KURODA, K., TATSUMI, E., MATSUDA, Y. (1985b). Chem. Pharm. Bull. 33, 3422

VERAIN, A. (1983). Labo-Pharma Prob. Tech. 31, 329

VERMA, A.R., KRISHNA, P. (1966). "Polymorphism and Polytypism in Crystals". John. Wiley Sons Inc., New York

WADKE, D.D., REIYER, G.E. (1972). J. Pharm. Sci. 61, 868

WALDMANN, H. (1971). Int. Pharm. Abs. 8, 898

WARREN, J.W., SHAH, K.A., BENMAMAN, J.D., FREEMAN, D.B., LEWKOWICZ, R.T. (1979). Curr. Ther. Res. Clin. Exp. 25, 172

WILLIAMS, R.L., BLUME, C.D., LIN, E.T., HOLFORD, N.H.G., BENET, L.Z. (1982). J. Pharm. Sci. 71, 533

WITWORTH, C.W., YUN, H.W., LUZZI, L.A. (1973). J. Pharm. Sci. 62, 1184

WURSTED, D.E., TAYLOR, P.W. (1965). J. Pharm. Sci. 54, 670

YALKOWSKY, S.H., ROSEMAN, T.J. (1981). En: "Techniques of solubilization of drugs". Ed. H. Yalkowsky. Academic Press, Londres, pg. 93

YANG, S.S., GILLORY, J.K. (1972). J. Pharm. Sci. 61, 26

YOKOYAMA, T., OHNISHI, N., UMEDA, T., KURODA, T., KITA, Y., KURODA, K., MATSUDA, Y. (1986). Chem. Pharm. Bull. 34, 917

YUASA, R., IMAI, J., MORIKAWA, H., KUSAJIMA, H., UCHIDA, H. (1982). Yakugaku Zasshi 102, 469

ZECCA, L., FERRARIO, P., FRASCHINI, F., ZAMBOTTI, F., ZONTA, N., PIROLA, R. (1986). J. Chromatogr. 377, 368

