

## Sección Científica

### SOLVOTROPIZACION DE ALGUNAS HORMONAS ESTEROIDES

Por JUAN J. OLIVERO y H. ANTOGNAZZA (\*\*)

*Introducción.* — Las investigaciones farmacéuticas realizadas en el último decenio, tanto en lo referente a compuestos de origen natural como sintético, han puesto de relieve la necesidad práctica de disponer de métodos de disolución que permitan vehicularlos en formas líquidas, tanto orales como parenterales.

Para el caso de los inyectables, la disolución es de capital importancia, pues marca la neta separación entre un fármaco que se absorbe más o menos rápidamente y de igual manera ejerce su acción, y de otro fármaco, que por hallarse en suspensión en el inyectable, tendrá una actividad menor, una acción repositoria o prolongada, y durante ella, un nivel sanguíneo discreto. Todo esto debido a no hallarse en disolución, fase líquida, sino en fase sólida.

En otras oportunidades (1, 2) uno de nosotros ha trazado la sistemática del estudio para disolver fármacos en los vehículos propicios, proponiendo una nomenclatura adecuada. Disolución o solubilización es aplicado a los fármacos que sin mayores dificultades entran a formar solutos con los vehículos prescritos. Cuando el fármaco y sus coadyuvantes

no son solubles, pero sí solubilizables por un artificio, caso de la cafeína en agua, solubilizable con benzoato o salicilato de sodio, hablamos de *hidrotropización*, y como consecuencia lógica, al extenderse a vehículos no acuosos, el término se transforma en *solvotropización*.

En esta oportunidad deseamos comunicar algunos datos farmacotécnicos relacionados con compuestos esteroides, derivados del ciclopentanoperhidrofentreno. Este grupo químico suministra numerosas hormonas, especialmente en grupos llamados sexuales y corticales. Por tratarse de medicaciones destinadas a corregir trastornos funcionales especialmente, y no hallarse por tanto sujetas a los problemas de los medicamentos de emergencia, muchas de estas hormonas se deben presentar en formas farmacéuticas disueltas, pero de acción prolongada y absorción lenta, que remede la secreción glandular cuyo déficit se quiere corregir. Es por ello que los vehículos preferidos por los médicos son los oleosos u oleosímiles, de administración intramuscular y absorción protraída.

Sucede, empero, que son numerosos los casos, cada vez más, en que el preparado esteroide no es sino discretamente soluble en aceite u oleato de etilo y lactato de etilo, que son las alternativas al aceite. Muchas veces también se pide al farmacéutico elevadas concentraciones en

(\*) Presentado a las VI Jornadas Farm. y Bioq. Rioplatenses, Paysandú, Uruguay, octubre 1955.

(\*\*) Cátedra de Farmacotecnia especial, Facultad de Química y Laboratorios Dispert S. A., Montevideo.

hormona en el preparado líquido final, con el fin de espaciar aún más el procedimiento de inyección.

Basándonos en primitivas experiencias de uno de nosotros (cf. referencia 1, pág. 15) hemos perfeccionado una serie de procedimientos para cumplir tales propósitos y que deseamos comunicar.

*Factores considerados para solvotropizar.* — 1) Según es clásico, consideramos siempre, a priori, que el material a solvotropizar o a disolver, tiene un coeficiente térmico positivo. Esto no siempre es verdad, y a veces, el calentamiento produce descomposición, de modo que se impone en todos los casos, antes de seguir adelante, verificar la solubilidad en frío y en caliente (80°-100°), y luego averiguar, por valoraciones químicas y biológicas, la integridad del fármaco en la disolución lograda.

2) Otro factor físico que consideramos cuidadosamente es la constante dieléctrica del solvente. Las sustancias heteropolares requieren para su disolución, solventes de alta constante dieléctrica. Es así que las sales se disuelven bien en el agua, que tiene una constante dieléctrica de 80. Los semipolares no son tan solubles y a menudo son poco solubles; los farmacéuticos acuden para disolverlos al alcohol (constante dieléctrica 24). Si son apolares, empleamos tetracloruro de carbono (2,2) o cloroformo (5). Obviamente muchos de estos solventes no son de uso farmacéutico, y menos para inyectables, pero representan los ensayos que se debe hacer para orientarse en cuanto a la solubilidad de una sustancia.

*Experimentatl.* — Se procede a armar un sistema en un baño de temperatura constante, que permita la determinación del coeficiente de solubilidad por el método pletostático, es decir, usando un ex-

ceso de fármaco a disolver, y filtrando, en condiciones rigurosamente isotérmicas la solución saturada después de un período de contacto de 30 minutos. En el filtrado se analiza químicamente el contenido en material disuelto. Para las hormonas a que nos referimos más abajo, hemos empleado técnica espectrofotométrica.

Como solventes de orientación se elije:  
 Glicerina ..... cte. d. = 42,5  
 Alcohol metílico ..... cte. d = 33  
 Cloroformo ..... 4,8

Se hacen pues ensayos con estos solventes, haciendo las determinaciones de orientación con cada uno por separado, a temperatura de 25°, 60° y para los solventes no volátiles, 100°.

Se registran cuidadosamente las temperaturas y las solubilidades las cuales se comparan con la concentración final que se desea. Por ejemplo, deseamos soluciones de esteroide al 10 %, y los ensayos, realizados como queda dicho, revelan que es posible obtener tal concentración usando alcohol metílico (cte. dieléctrica = 33). El solvente farmacéuticamente aceptable que tiene una cte. dieléctrica más cercana es el propilenglicol (32 a 20°) y por consiguiente, los ensayos finales se harán con propilenglicol.

Ocasionalmente, la cte. d. es un índice falaz si creemos que, como sucede desde el punto de vista dieléctrico, es propiedad aditiva. A altas concentraciones de soluto, éste a su vez se transforma en un componente importante del sistema, y modifica sensiblemente la cte. d. final por lo que se deben probar mezclas de solventes farmacéuticos tratando de colocarse por debajo de la cte. d. que disuelve bien.

Para orientación damos los datos de cte. d.

Oleato de etilo	3
Alcohol bencílico	13,1 (20°; 6,6, a 130°)
Alcohol 95 Gl.	24
Propilglicol	32
Glicerina	42,5

Todos estos solventes están ampliamente probados como terapéuticamente útiles y poco tóxicos excepto el alcohol que se recomienda, en los inyectables, a concentraciones menores del 5 %.

**Resultados.** — Presentamos, por vía de ejemplo, los resultados obtenidos con un esteroide poco soluble y con otro que siendo soluble se requiere a elevadas concentraciones, no logrables en vehículos convencionales.

1) Derivados protraídos de progesterona: Se puede conseguir fácilmente una concentración del 10 % (p/v) para el caproato de 17 alfa-hidroxi-progesterona, fármaco de disolución difícil empleando un vehículo diseñado de acuerdo a las premisas señaladas y que contiene 30 % de benzoato de bencilo; 3 % de alcohol bencílico y un 50 % de aceite de mani.

Corresponde aproximadamente a una cte. d. de 7, y tiene coeficiente térmico positivo.

2) Derivado protraído de testosterona: Se logra una concentración al 30 %

(p/v) de ciclopentilpropionato de testosterona con un vehículo que contiene 35 % de benzoato de bencilo; 5 % de alcohol bencílico; 5 % de alcohol etílico y 25 % de aceite de mani. Es un buen ejemplo de que la cte. dieléctrica es sólo una guía, pues la tiene aprox. a 5, y en las determinaciones previas de guía no disolvió a esa concentración en clorobenceno (cte. = 6).

En este solvente hemos logrado disolver un 50 % (p/v) de propionato de testosterona, para uso oncológico.

Ambos inyectables se utilizan en un volumen declarado de 1 ml que permite inyectar intramuscularmente 100-125 mg y 300 mg respectivamente de ambos esteroides en una sola inyección mensual que mantiene sus efectos terapéuticos. Ambos preparados hace ya varios años que se encuentran comercializados en nuestro medio y han sido sometidos a amplias experiencias clínicas con óptimos resultados terapéuticos.

#### REFERENCIAS

- 1) Olivero J. J.: La hidrotropización en tecnología farmacéutica, *Ind Farm. y Bioq. (Urug)* pág. 1,17: oct. - dic. 1960.
- 2) Olivero J. J.: La solubilización en Farmacotecnia, *Rev. Farm. (Bs. As.)*, marzo-abril 1964.

## INFLUENCIA DE LA COMPOSICION DE LOS MEDIOS DE CONSERVACION SOBRE LA CAPACIDAD DE PRODUCCION DE RIBOFLAVINA DEL EREMOTHECIUM ASHBYII

Por ELDA P. FRAILE Y VICTORIA E. ZURITA (1)

Es conocida la frecuencia con que aparecen en el *Eremothecium Ashbyii* variables no flavinogénicas, que alteran muchísimo los rendimientos en el des-

arrollo de los procesos fermentativos que utilizan este microorganismo para la producción de riboflavina.

En el presente trabajo se estudia el efecto que producen distintos medios sólidos sobre la capacidad productora de las variables no flavinogénicas. Esa

(1) Instituto de Industrias Biotecnológicas-Farmacéuticas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Bs. As.