

DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGIA FARMACEUTICA

INFLUENCIA DEL VISCOSIZANTE EN SUSPENSIONES DE NITROFURANTOINA.

M. A. Ruiz, V. Gallardo, y A. Parera.

RESUMEN

Se estudia en el presente trabajo la influencia que dos viscosizantes —Metil Celulosa 400 y Carbopol 941— ejercen en suspensiones de Nitrofurantoina al 1%. Se determina la concentración más adecuada, realizándose ensayos de volumen de sedimentación, grado de floculación y redispersabilidad, así como las correspondientes determinaciones de pH de las suspensiones y análisis de los sedimentos, por medida del punto de fusión.

SUMMARY

On effect of two thickening agents —Metilcelulosa 400 and Carbopol 941— on viscosity of 1% Nitrofurantoin suspensions was studied. The appropriate concentration was determined by settle volume, flocculation degree and redispersability assays. Sediment analysis from melting point measurements and pH determinations were also reported.

INTRODUCCION

La Nitrofurantoina actua como bactericida en infecciones del tracto urinario, su actividad es mayor en orina ácida, por encima de pH 8 se inactiva, en líneas generales podemos indicar que es más activa en medio ácido que en medio neutro o alcalino. (1-3).

Sus propiedades farmacocinéticas han sido ampliamente estudiadas, y se administra por vía oral (comprimidos y suspensiones) y en forma de sal sódica, por vía parenteral i.m. o i.v. (4-5).

En el presente trabajo se van a elaborar suspensiones orales, son sistemas heterogéneos en los que existe una tendencia natural de la fase dispersa a sedi-

mentar de forma más o menos compacta. Es sin embargo obligatorio que la preparación sea rigurosamente homogénea en el momento de su empleo a fin de que la dosificación se mantenga constante durante todo el tratamiento.

La preparación de medicamentos en forma de suspensión hace necesaria la realización, entre otros, de ensayos de floculación controlada a fin de constatar que en el preparado final no se formen sedimentos no redispersables (Caking). Para evitar que tal fenómeno se produzca con el tiempo, se recurre al empleo de un vehículo estructurado, formado por agentes de suspensión plásticos o pseudoplásticos, características estas que reúnen Metilcelulosa 400 y Carbopol 941 que hemos elegido. Se pretende determinar su concentración óptima de actuación realizando los ensayos que a continuación se especifican.

PARTE EXPERIMENTAL

MATERIAL Y METODOS:

Nitrofurantoina, Q.P.

Carbopol 941 B.F. Goodrich.

Metilcelulosa 400, Unión Carbide Corp.

ENSAYOS:

— Volumen de sedimentación (6) que se realizará de acuerdo con las normas generales que se especifican al respecto.

— Determinación del pH y del punto de fusión.

— De redispersabilidad: De los diversos métodos citados en la bibliografía consultada (7), se elige el descrito por SANCHEZ, M.^a P. ycal. (8) diseñado especialmente por ellos; consiste en agitar las probetas que contienen las muestras a la velocidad de 75 r.p.m. durante fracciones de tiempo de 1 minuto, hasta completa homogeneización. Es conveniente señalar que en algunas de nuestras suspensiones, como se verá posteriormente, no fue necesario utilizar el citado dispositivo, puesto que el sedimento era tan fácilmente redispersable que con una o dos vueltas de forma manual, se conseguía la homogeneización de la suspensión. Son numerosos los autores (9) que utilizan esta técnica simple, si bien para su realización proponen algunos matices que estimamos de escasa importancia para los resultados finales.

DISPOSITIVOS:

- De Redispersabilidad (10).
- pH/mV-metro, Digit 501.
- Aparato de punto de fusión. Electrothermal.

RESULTADOS Y DISCUSION

a) *Nitrofurantoina sola.*

Se ha determinado el volumen de sedimentación de una suspensión del fármaco al 1 por ciento (Fig. 1), asimismo, se ha calculado su redispersabilidad que resulta totalmente nula ya que se obtiene un sedimento duro y compacto difícilmente redispersable. El ensayo se ha efectuado a las 24 h., 48 h. y a la semana de preparada la suspensión. A partir de estos datos se calcula el grado de floculación, que posteriormente representaremos junto a los valores que se obtengan utilizando los dos agentes viscosizantes.

b) *Nitrofurantoina más Metilcelulosa 400.*

En la fig. 2 se representa la floculación frente al tiempo expresado en días, para las cinco concentraciones de metilcelulosa ensayadas (0,1; 0,5; 1; 1,5 y 2 por ciento), y en la fig. 3A se ha representado el grado de floculación frente a la concentración.

Cabe señalar que en la preparación de estas suspensiones se forma en todas ellas algo de espuma, a diferencia de lo que posteriormente señalaremos al respecto para el Carbopol 941, si bien el máximo de poder afrógeno, no es proporcional a la concentración, toda vez que este máximo correspondería a la concentración micelar crítica (c.m.c.) valor este que no se determina en este trabajo, aunque hay que indicar que la espuma formada no influye en las lecturas que se efectúan. Se analiza seguidamente y de forma somera el aspecto de los sistemas dispersos obtenidos empezando por el de mayor concentración.

En efecto, para el 2 por ciento y a las 24 horas el sedimento estaba muy poco definido, era totalmente esponjoso y el sobrenadante inapreciable; a los 3 días la línea de separación sedimento-sobrenadante es más visible, pudiéndose apreciar al cabo de dicho tiempo una línea superior transparente que va siendo mayor conforme pasa el tiempo de tal forma que en las últimas medidas el sobrenadante era totalmente transparente; el sedimento ha sido siempre esponjoso.

Las características de las suspensiones restantes (1,5; 1; 0,5 y 0,1 por ciento) son parecidas a las descritas anteriormente, si bien la formación de espuma es menor a medida que disminuye la concentración de metilcelulosa y la aparición de la línea sedimento-sobrenadante se realiza más precozmente en todos los casos. Por lo que respecta a los sedimentos mantienen su carácter esponjoso si bien cabe hacer notar que estos resultan algo más compactos a medida que disminuye la concentración del viscosizante, haciéndose de forma más rápida la lectura del sedimento.

Respecto a la redispersabilidad de los sedimentos obtenidos, es total y completa en todas ellas. La redispersión se ha realizado de forma manual, necesitando de una a cuatro vueltas según la concentración.

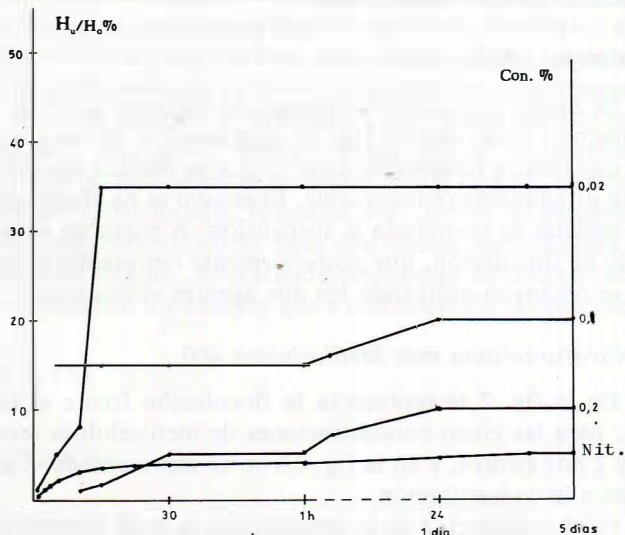


Fig. 1.- Flocculación frente al tiempo para suspensión de Nitrofurantoina al 1% con Carbopol 941 al 0,2; 0,1 y 0,02 &.

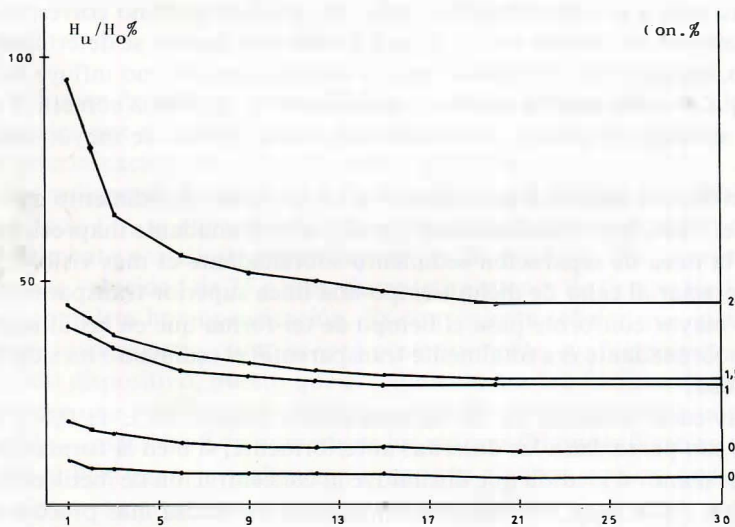


Fig. 2.- Flocculación frente al tiempo para suspensión de Nitrofurantoina al 1% con Metilcelulosa 400 a distintas concentraciones.

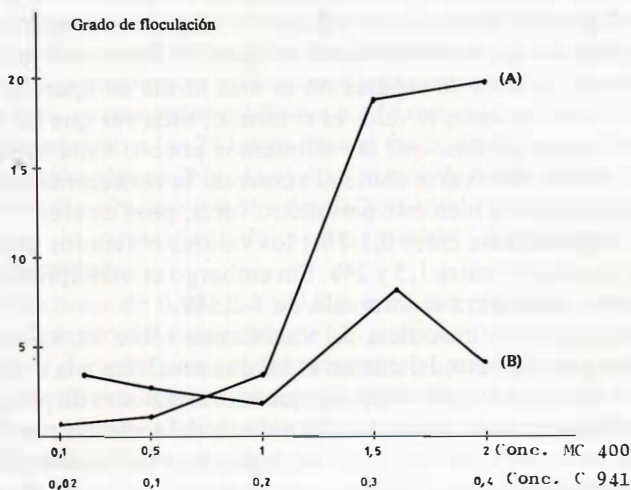


Fig. 3.- (A) Grado de floculación de Nitrofurantoina en M.C. 400.
(B) Grado de floculación de Nitrofurantoina en C 941.

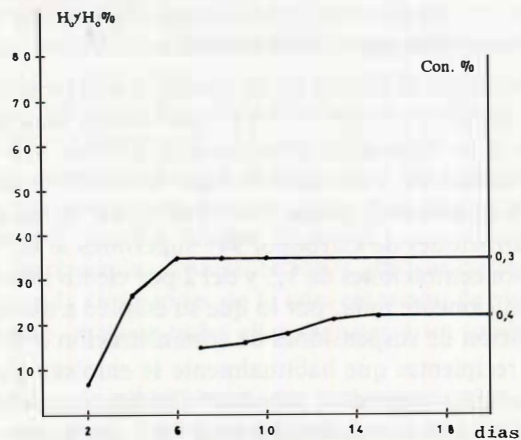


Fig. 4.- Floculación frente al tiempo para suspensión de Nitrofurantoina al 1% con Carbopol 941 al 0,3 y 0,4%.

El valor del grado de floculación se ha calculado a las 24 horas 48 horas en aquellos casos en donde la separación sedimento-sobrenadante se verifica con rapidez y a la semana en aquellos otros en donde por la concentración de viscosizante, la línea de separación es más tardía en aparecer.

En todos los casos el valor es el mismo, toda vez que las diferencias entre ellos son tan pequeñas, que las estimamos poco o nada significativas. En la fig. 3A, puede observarse cómo al aumentar la concentración aumenta el grado de floculación si bien este parámetro varía, pues en efecto, para concentraciones comprendidas entre 0,1-1%, los valores obtenidos son muy parecidos, al igual que ocurre entre 1,5 y 2%. Sin embargo es más apreciable la diferencia entre dicho valor para el intervalo de 1-1,5%.

En cuanto a la incidencia del viscosizante sobre los valores de pH, puede afirmarse que el efecto del mismo es tal que no afecta a la integridad de la molécula de nitrofurantoina, toda vez que las variaciones de pH de las suspensiones estudiadas oscilan entre 4,5-6. El análisis del sedimento se ha realizado mediante la determinación del punto de fusión con un valor de 270°C, semejante al que describe bibliografía para este fármaco, y que incluso hemos determinado experimentalmente obteniendo un valor de 267°C aproximadamente. Como consecuencia de lo anteriormente expuesto y teniendo en cuenta la mayor o menor viscosidad que a simple vista se puede observar, de acuerdo con la forma de administración de suspensiones orales, aconsejamos concentraciones de este viscosizante que oscilen entre 1 y 1,5 por ciento.

c) Nitrofurantoina más Carbopol 941.

En principio se utilizaron las mismas concentraciones que para metilcelulosa 400, es decir, 0,1; 0,5; 1; 1,5 y 2 por ciento. Hay que hacer constar en primer lugar la no formación de espuma, a diferencia de lo que ha ocurrido con el otro viscosizante, y en segundo lugar la difícil dispersabilidad de la fase interna en la dispersante, lo que llevó a no poder apreciar sedimento alguno para concentraciones de Carbopol 941 superiores al 0,5 por ciento.

Las concentraciones de 1,5 y del 2 por ciento presentan una capacidad de flujo prácticamente nula, por lo que su empleo a dichas concentraciones para la preparación de suspensiones de administración oral parece no aconsejable, dado los recipientes que habitualmente se emplean para el acondicionamiento de este tipo de preparados; presentan fluidez adecuada las formulaciones que llevan 0,5 y 1 por ciento de Carbopol 941, con buenas características reológicas para su adecuada utilización y administración, siendo completa la dispersión de la fase interna.

Cabe hacer notar que sólo a concentraciones del 0,1 por ciento, es cuando se aprecia sedimento y a fin de comprobar cuando se inicia la sedimentación, se prepararon los valores intermedios entre 0,1 y 0,5 por ciento, es decir, 0,2; 0,3 y 0,4 por ciento y una concentración 5 veces inferior a 0,1 (0,02%), para comparar y apreciar diferencias entre los sedimentos producidos.

A esta nueva gama de suspensiones se le realizan los ensayos descritos anteriormente. En todas ellas se produce sedimento, de aparición más o menos rápida de acuerdo con la concentración de viscosizante empleado, pues para el 0,3 y 0,4 por ciento las medidas se realizan en días y con el resto de las concentraciones en minutos, ya que sedimentaban a los 15 minutos en el caso del 0,02 por ciento y como máximo a las 24 horas para el resto, permaneciendo posteriormente sin variación alguna (Fig. 1), todo ello está de acuerdo con las leyes clásicas de la sedimentación de STOKES y de KOZENY modificadas por HIGUCHI (11) en las que la velocidad de sedimentación disminuye con el aumento de la viscosidad.

Las concentraciones de 0,02, 0,1 y 0,2 por ciento presentan claramente diferenciado el sedimento del sobrenadante. El sedimento es esponjoso, pero más compacto en la parte inferior, el sobrenadante al principio es opaco pero poco a poco se transforma hasta aparecer transparente. Respecto a la redispersabilidad se ha utilizado el dispositivo indicado anteriormente (8) y se ha medido a las 24 horas-48 horas y a la semana (Fig. 3B).

Siendo la redispersabilidad totalmente nula para estas tres concentraciones de viscosizante, pues incluso después de cinco minutos a 75 r.p.m. no redispersa nada, es decir, estos sedimentos son un caso típico del denominado "caking".

Al 0,3 y 0,4 por ciento se han obtenido datos parecidos, en estos dos casos era difícil apreciar sedimento en los primeros minutos, incluso ha habido que esperar días, de ahí que se haya representado por separado, la floculación frente al tiempo (Fig. 4). Los sedimentos eran muy irregulares, con formación de pequeños agregados, los sobrenadantes tienen un comportamiento similar al descrito anteriormente. Respecto a la redispersabilidad en los dos casos se ha hecho manualmente con redispersión total sólo con una o dos vueltas.

Se aprecia pues, un comportamiento distinto entre las concentraciones del 0,2 y 0,3 por ciento, por lo que optamos por preparar las intermedias: 0,22; 0,24; 0,26 y 0,28 por ciento, pero los valores obtenidos para todos ellos eran tan parecidos que se superponen las representaciones gráficas correspondientes, no pudiéndose distinguir variaciones de la concentración de viscosizante en los resultados obtenidos, aunque todas ellas redispersaron totalmente, de forma manual.

Igualmente, se ha determinado el pH a todas las suspensiones, que ha oscilado entre 2,8 y 5, dentro de los márgenes aceptables de actividad que se recomiendan para la integridad del fármaco. Para comprobar este extremo se procede como en casos anteriores a la determinación del punto de fusión para el que encontramos un valor de 268°C aproximadamente, pudiendo comprobar la inalterabilidad de la molécula, dado los valores que se obtienen del punto de fusión de los sedimentos ensayados.

De lo anteriormente expuesto, podemos sugerir, que con concentraciones del 0,5 al 1 por ciento de este viscosizante, pueden obtenerse dispersiones ho-

mogéneas, galénicamente aceptables y de relativa estabilidad, teniendo en cuenta incluso su adecuada fluidez.

Asimismo concentraciones inferiores al 0,3 por ciento proporcionan sistemas de difícil redispersabilidad por lo que no son galénicamente aceptables. Recomendamos pues, que se empleen concentraciones de 0,3 a 0,5 por ciento, puesto que en estos márgenes de valores hay redispersión total.

CONCLUSIONES

Metilcelulosa 400 y Carbopol 941 son buenos viscosizantes para suspensiones de Nitrofurantoina, no encontrando ninguna incompatibilidad entre ambos, de acuerdo con su estructura química, por lo que pueden utilizarse tanto con este fármaco como con aquellos otros que presenten un carácter semejante. En cuanto a las concentraciones a utilizar, de acuerdo con los ensayos realizados, se recomienda para la Metilcelulosa 400, concentraciones del 1-1,5 por ciento, y para el Carbopol 941 del 0,3 al 0,5 por ciento, para que se obtengan condiciones aceptables de fluidez y redispersabilidad, si bien dada la capacidad de formación de espuma de Metilcelulosa nos inclinamos finalmente por el Carbopol 941 por su nulo poder afrógeno.

BIBLIOGRAFIA

- (1) MARTINDALE. The Extra Pharmacopoeia. The Pharmaceutical Press. 28 ed. London, 1982, pág. 1.047.
- (2) POZO, A. del, Farmacia Galénica Especial. Vol. 3. Ed. Romagraf. Barcelona, 1979, pág. 36.
- (3) FLOREY, K., Analytical Profiles of Drug Substances. Vol. 5. Academic Press. Inc. London, 1976, pág. 346.
- (4) THE MERCK INDEX. 9.ª ed. Merck. Co. Inc. USA, 1976, pág. 857.
- (5) CATALOGO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS. 1986. Publ. del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.
- (6) HINES, B. A. y MARTIN, A. J. Pharm. Sc. 50, 515 (1961).
- (7) MATTEWS, B.R. y RHODES, C.T.J. Pharm. Sc. 57,569 (1968).
- (8) SANCHEZ, M.ª P. y col. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia de Granada, 1975.
- (9) Amer. J. Hosp. Pharm., 26, 650 (1969).
- (10) Op. Cit. 9, pág. 161.
- (11) HIGUCHI, N. I. J. Am. Pharm. Ass. Sc. Ed., 9, 657 (1958).