

DEPARTAMENTO DE FARMACIA GALENICA
FACULTAD DE FARMACIA. GRANADA
Prof. Dr. E. SELLÉS

“VISCOSIDAD Y SEDIMENTACION DE SUSPENSIONES ORALES DE AMPICILINA”

J. A. MORENO, J. SANCHEZ-MORCILLO y E. SELLÉS

RESUMEN

Se ha efectuado un estudio de las propiedades reológicas y velocidad de sedimentación de cinco formulaciones orales de ampicilina. Corresponde a la segunda parte de un trabajo anterior en el que se determinó su estabilidad a diferentes temperaturas.

Se observan grandes diferencias entre las propiedades físicas (viscosidad y sedimentación), así como una cierta correlación entre la velocidad de sedimentación y estabilidad de dichas muestras.

SUMMARY

A study of rheological properties and sedimentation velocity of oral formulations of ampicilline. It corresponds to second part of a previous work in which its stability was determined in different temperatures.

Great differences have been observed between physical properties (viscosity and sedimentation), anyway a certain correlation between the sedimentation velocity and the stability of these

INTRODUCCION

Las suspensiones constituyen en el campo de las formulaciones líquidas orales, uno de los grupos más importantes y de mayor actualidad. Se pueden definir como dispersiones heterogéneas groseras de partículas sólidas insolubles en un medio líquido, y son sistemas termodinámicamente inestables, ya que

las partículas integrantes de la fase interna tienden a sedimentar, por lo que se han de volver a suspender por agitación antes de su administración (1).

Su gran utilización en el campo farmacéutico es debido a las ventajas que presentan en relación a formas similares: Enmascaramiento de caracteres organolépticos desagradables, y modificación o prolongación de la acción terapéutica del principio activo.

Muchas son las sustancias medicamentosas que entran a formar parte de las suspensiones para su posterior administración oral, de ellas, los antibióticos son muy utilizados por tratarse, en la mayoría de los casos, de principios activos de sabor desagradable, y quedan transformados en formas aceptables al paladar. Un ejemplo clásico lo tenemos en las formulaciones de ampicilina. Este antibiótico es un derivado semisintético del ácido 6-aminopenicilánico (Amino-fenil-acetamida-ácido penicilánico), que se caracteriza por su capacidad de acción sobre los germenos Gram negativos de ordinario insensibles a la bencilpenicilina. Por otra parte, presenta además la ventaja de ser estable en medio ácido, lo que hace sea activa por vía oral.

Todo lo anterior hace que la ampicilina sea uno de los antibióticos de elección, encontrándose numerosos preparados farmacéuticos que la contienen, tanto en formas parenterales como orales.

OBJETO Y PLAN DE TRABAJO

El principal objetivo perseguido en el presente trabajo, consiste en determinar la velocidad de sedimentación y propiedades reológicas de diferentes preparados orales de ampicilina. Constituye una segunda parte de otro anteriormente realizado en el que se estudiaba la estabilidad de estas formulaciones (2), y se puede considerar como complemento, persiguiendo una segunda finalidad, determinar la posible relación existente entre la estabilidad y las propiedades físicas.

Dicho estudio se ha realizado de forma comparativa, por lo que se han reunido cinco especialidades, que constituyen el material objeto de ensayo.

Los dispositivos utilizados para la realización de las pruebas han sido un viscosímetro rotatorio, Rheotest mod. RV, en

la determinación de la viscosidad y propiedades reológicas, y una balanza registradora F. Martin, para la velocidad de sedimentación.

Finalmente, los resultados obtenidos han sido sometidos a diversas determinaciones matemáticas para calcular el tipo de fluido a que corresponden, y la cinética seguida por el proceso de sedimentación, la constante que lo rige y la ecuación correspondiente.

PARTE EXPERIMENTAL

1.— MATERIAL

Las muestras ensayadas se incluyen en el Cuadro núm. I, indicando el lote de fabricación y tipo de ampicilina que contienen. Vienen presentadas en forma de polvo, empleando para su reconstrucción agua desionizada.

CUADRO N.º I

MUESTRAS ENSAYADAS

Muestra N.º	Lote de fabricación	Sustancia medicamentosa
1	L 3	Ampicilina anhidra
2	L 16	Ampicilina Trihidrato
3	M 04	Ampicilina Trihidrato
4	M 28	Ampicilina Trihidrato
5	K 1	Ampicilina Trihidrato

2.— DISPOSITIVOS Y METODOS

2.1.—Determinaciones reológicas

El viscosímetro empleado es el Rheotest mod. RV. Este dispositivo, basado en el principio del cilindro coaxial, ha sido anteriormente utilizado y ampliamente descrito en diferentes trabajos (3-7).

2.1.1.—*Condiciones de trabajo*

Se ha utilizado el motor "a" y la fuerza I por ser el conjunto que más medidas proporciona. Asimismo, se ha operado en todos los ensayos a un intervalo de temperatura de 25-27°C, y la cantidad de muestra adicionada ha sido de 30 ml (Rotor H_i).

Las medidas de viscosidad se han realizado previa estabilización de la temperatura en toda la muestra, y las lecturas correspondientes a cada medida se han efectuado siempre cuando la aguja indicativa alcanzaba una posición estacionaria.

Finalmente, la palanca de las velocidades se ha movido primero incrementando la velocidad (sentido ascendente), y después del máximo disminuyéndola (sentido descendente), al objeto de anotar los posibles cambios o modificaciones estructurales (tixotropía y reopexia).

2.1.2.—*Interpretación de los resultados*

El viscosímetro proporciona los valores de alfa (α) en stokes (Skt) de la muestra sometida a diferentes velocidades. Con el fin de interpretar y facilitar la representación gráfica de los resultados obtenidos, la firma elaboradora adjunta una serie de fórmulas y constantés que se explican a continuación:

$$\text{Viscosidad dinámica: } \eta = \frac{Tr}{Dr} 100$$

Tr = fuerza de cizallamiento = $\alpha \cdot Z$ (dinas. cm⁻²)

Z depende del elemento rotor y de la fuerza utilizada.

Su valor en nuestro caso es 11,3 din. cm⁻² . Skt⁻¹.

Dr = Velocidad de deformación. Se expresa en seg.⁻¹, y su valor depende del cilindro y del motor.

Reemplazando $f = 100/Dr$ en la ecuación inicial se obtiene:

$$\eta = Tr \cdot f$$

2.1.3.—*Representación gráfica*

Con los valores obtenidos se efectúan dos gráficas, una incluyendo los valores de velocidad de deformación (Dr) frente

a la fuerza de cizallamiento (Tr), y otra la viscosidad dinámica (η) frente a la fuerza de cizallamiento (Tr)

2.2.—*Velocidad de sedimentación*

Este ensayo se ha efectuado con la balanza registradora F. Martin, asimismo descrita en trabajos precedentes (8, 9, 10).

Se trata de una balanza de primer género, de cuyo brazo derecho cuelga un cilindro de vidrio introducido a su vez en otro de mayor tamaño. Del izquierdo pende un platillo normal y unas cadenas unidas por el extremo distal a un cilindro móvil, al que va acoplada una aguja incriptora que registra en un tambor giratorio las oscilaciones producidas por la sedimentación.

El tiempo total elegido para la duración de la prueba ha sido de 48 horas, ya que de los datos obtenidos en dicho período, se puede calcular la ecuación del proceso, y el tiempo total del mismo.

2.2.1.—*Cinética de la sedimentación*

Los valores obtenidos han sido sometidos a un cálculo matemático para determinar el tipo de proceso seguido. En primer lugar se calcula si los puntos experimentales tienden a una recta, hallando el coeficiente de correlación (11). En caso afirmativo el proceso es de orden cero, mientras que en el caso contrario cabría suponer es de orden uno, y los cálculos se modificarían utilizando en lugar de la variable dependiente sus logaritmos. Determinada la cinética, se calcula la ecuación correspondiente, así como la constante que lo rige (12, 13).

La ecuación, en procesos de orden cero, sería:

$$y = a x \pm b$$

siendo:

y = Sedimentación de la suspensión a un tiempo determinado (H).

a = Constante del proceso (K).

x = Tiempo (t).

b = Estado inicial de la suspensión antes de su sedimentación, es decir, altura máxima alcanzada en la gráfica (H_0).

4.— RESULTADOS

4.1.—*Parámetros reológicos*

A partir de los valores de α se ha determinado la velocidad de deformación (D_r), fuerza de cizallamiento (Tr) y viscosidad dinámica (η).

Con los datos anteriores se procede a representar gráficamente la velocidad de deformación y viscosidad dinámica en función de la fuerza de cizallamiento.

Las muestras n.º 3 y 5 presentan una fluidez muy elevada, y al someterlas al ensayo viscosimétrico, solamente proporcionan un único valor de α , correspondiente a la velocidad más elevada del dispositivo. Por tanto, estos valores no pueden incluirse en las gráficas. Sus valores son los siguientes:

Muestra n.º 3:	$\alpha = 10$	$Tr = 113$	y	$= 8,7$
Muestra n.º 5:	$\alpha = 13$	$Tr = 147$	y	$= 11,2$

A continuación se incluyen los datos numéricos correspondientes a las restantes muestras (Cuadro n.º II), y sus respectivas representaciones gráficas (Fig. 1 y 2).

De los datos y figuras anteriores se deduce que dos de las muestras estudiadas (n.º 1 y 4) presentan tixotropía manifiesta, con un retraso en la recuperación de la viscosidad primitiva conocido como ciclo de histéresis. Una tercera muestra (n.º 2) corresponde, según su comportamiento, a un fluido newtoniano, ya que a medida que aumenta la fuerza de cizallamiento lo hace proporcionalmente la velocidad de deformación, el origen de la gráfica está en el centro del eje de coordenadas, y la gráfica de la viscosidad en función de la fuerza de cizallamiento es, prácticamente, una recta horizontal.

Finalmente, las dos muestras restantes, debido a la fluidez que presentan no han podido ser estudiadas, completamente en sus aspectos reológicos, pero sus caracteres inducen a pensar se tratan de fluidos newtonianos.

CUADRO N.º II
PARAMETROS REOLOGICOS

V	MUESTRA N.º 1				MUESTRA N.º 2				MUESTRA N.º 3			
	α	Dr	Tr	η	α	Dr	Tr	η	α	Dr	Tr	η
1												
2												
3												
4	13,5	16,2	152,5	941,7								
5	19,2	27,0	217,0	803,7					11,0	27,0	124,3	460,4
6	30,8	48,6	348,0	716,1					16,0	48,6	180,8	372,0
7	45,1	81,0	509,6	629,2					25,0	81,0	282,5	348,8
8	67,2	145,8	759,4	580,8	10,2	145,8	115,2	79,0	41,0	145,8	463,3	317,8
9	97,0	243,0	1096,1	451,1	15,7	243,0	177,4	73,0	62,9	243,0	710,8	292,5
10					28,0	437,4	316,4	72,3				
11					45,1	729,0	509,6	69,9				
12					78,2	1312,0	883,7	67,3				
12					78,2	1312,0	883,7	67,3				
11					43,8	729,0	494,9	67,9				
10					27,0	437,4	305,1	69,7	99,0	437,4	1118,7	255,8
9	95,0	243,0	1073,5	441,8	15,2	243,0	171,8	70,7	56,0	243,0	632,8	260,4
8	64,2	145,8	725,5	497,6	10,0	145,8	113,0	77,5	34,5	145,8	389,8	267,4
7	40,9	81,0	462,2	570,6					19,4	81,0	219,2	270,6
6	26,9	48,6	304,0	625,5					12,2	48,6	137,9	283,7
5	17,0	27,0	192,1	711,5								
4												
3												
2												
1												

ARS PHARMACEUTICA

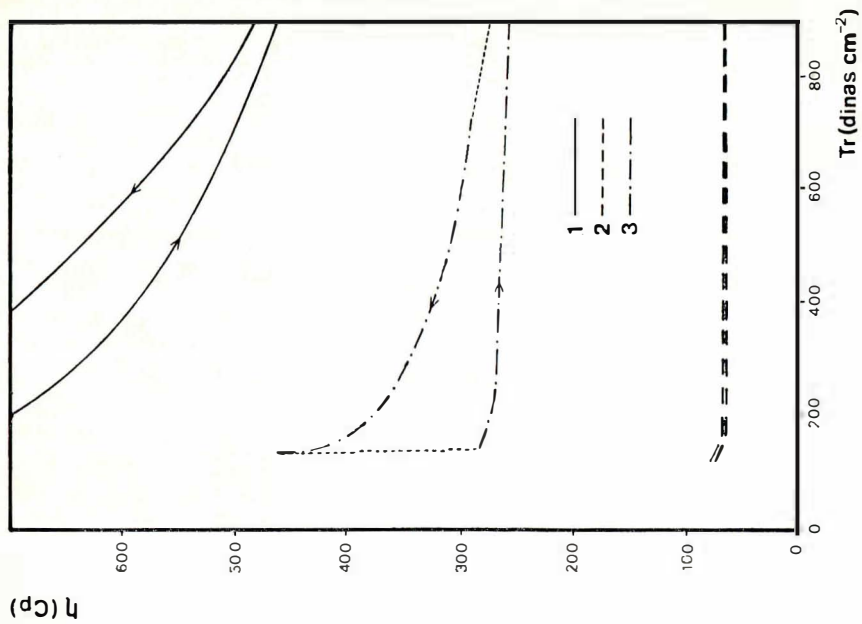


Fig. 2

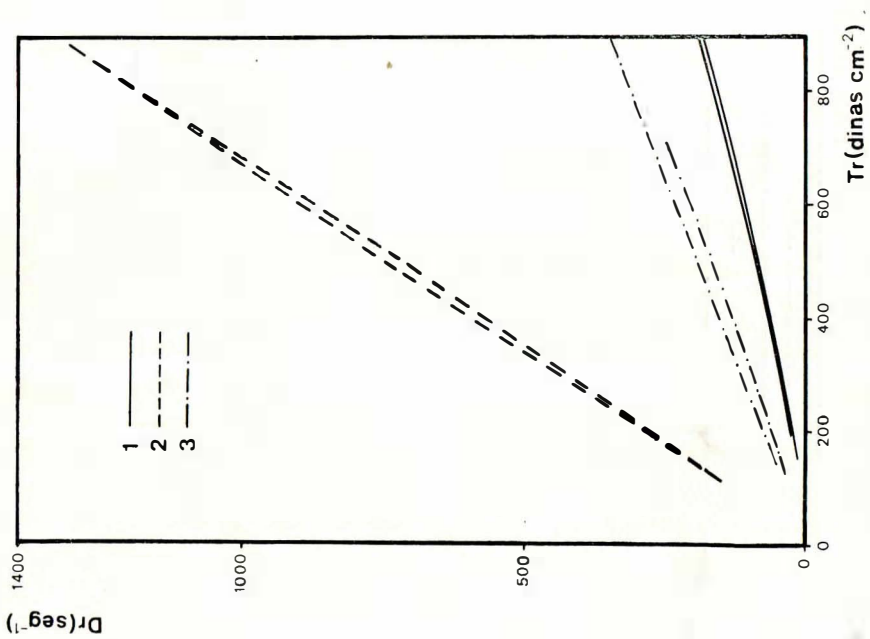


Fig. 1

4.2.—*Sedimentación*

La curva de sedimentación obtenida es decreciente, y está compuesta de tramos rectos horizontales y otros verticales, correspondientes a descensos bruscos de la sedimentación.

Con objeto de facilitar el estudio comparativo de los resultados obtenidos en esta prueba, así como el proceso cinético a que corresponde, se han agrupado (expresados por la altura en mm alcanzada en la gráfica) en función del tiempo (medido en períodos de 4 horas). Con estos datos se ha efectuado su representación gráfica, en la que se incluyen los puntos experimentales y las rectas teóricas a que tienden.

Finalmente, se ha determinado el coeficiente de correlación de dichos puntos hacia la recta para determinar el orden del proceso, la constante de sedimentación, y la ecuación que lo rige.

En el Cuadro III se exponen los datos experimentales anteriormente aludidos, en la Fig. 3 las gráficas de la sedimentación de las cinco muestras, y en el Cuadro IV sus parámetros cinéticos.

CUADRO N.º III

TIEMPOS (Horas)	MUESTRAS (Sedimentación en mm)				
	1	2	3	4	5
0	100	100	100	100	100
4	65	97	94,5	99	99
8	51	94	92,5	98,5	97,5
12	45	90	95,0	96,5	96,5
16	26	85	87,5	94,5	95
20	17,5	82	85,5	92,5	93
24	14	79	84	89,5	90,5
28		75,5	81,5	86,5	89
32		72	80	85	86
36		70,5	78	83	83,5
40		67	76	81	81
44		65,5	73	78,5	78,5
48		62,5	71	76	76,5

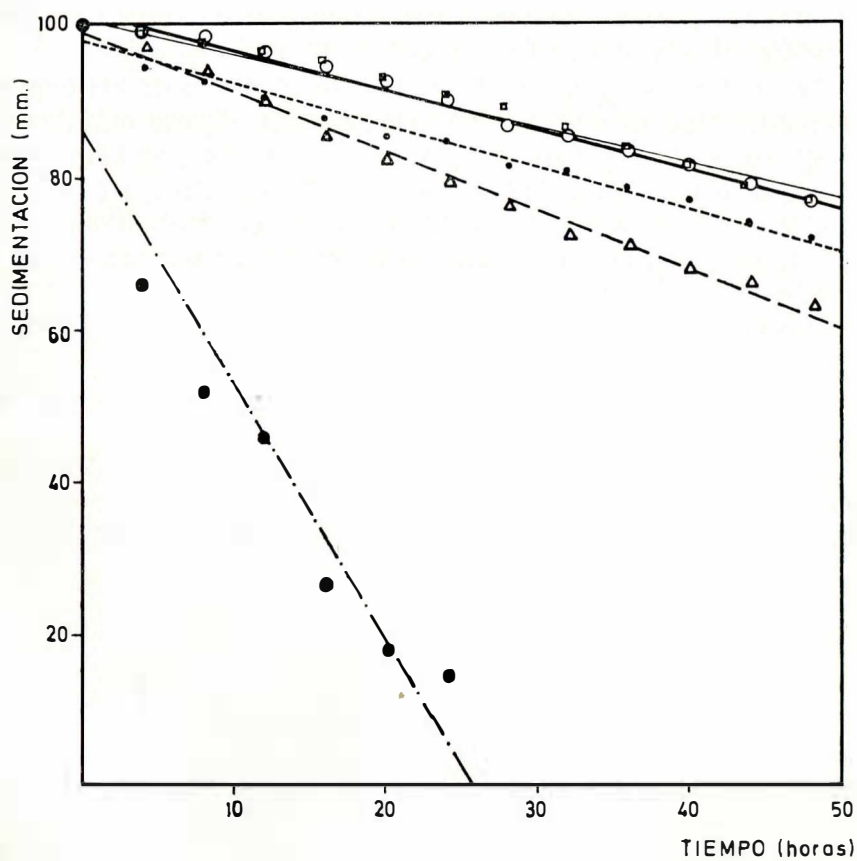


Fig. 3

CUADRO N.º IV

PARAMETROS DE SEDIMENTACION

MUESTRAS (N.º)	COEFICIENTE CORRELACION	CONSTANTE (K)	ECUACION $y = a x + b$
1	-0,959	-3,375	$y = 86 - 3,375 x$
2	-0,995	-0,797	$y = 99 - 0,797 x$
3	-0,992	-0,554	$y = 97 - 0,554 x$
4	-0,994	-0,520	$y = 102 - 0,520 x$
5	-0,991	-0,508	$y = 102 - 0,508 x$

Según los resultados anteriores se comprueba que el proceso de sedimentación es en todos los ensayos de orden cero.

En la muestra n.º 1 la sedimentación es muy rápida, ya que la constante de la misma es 3,37, alcanzando la sedimentación total a las 25 horas.

Las cuatro restantes presentan una velocidad de sedimentación muy parecida, quizás algo más elevada en la muestra n.º 2, cuya constante tiene un valor de 0,79, y algo menor en las tres restantes, con valores de la constante comprendidas entre 0,50 y 0,55. En estas muestras, aunque la finalización del ensayo no se consigue en las 48 horas de duración del mismo, se puede calcular fácilmente aplicando las ecuaciones anteriores, así, la muestra n.º 2 tardaría 124 horas en alcanzar la sedimentación total (5 días), la n.º 3 175,8 horas (7 días), la n.º 4 194 horas (8 días) y la n.º 5 202 horas (8,5 días).

CONCLUSIONES

- 1.— Las muestras ensayadas presentan grandes diferencias en sus propiedades reológicas, lo que nos indica corresponden a fluidos estructuralmente distintos.
- 2.— Las muestras n.º 1 y 4 son fluidos tixotrópicos, la n.º 2 newtoniano, y las dos restantes (n.º 3 y 5) son presumiblemente newtonianos.
- 3.— Todas las muestras presentan una velocidad de sedimentación recogida por un proceso cinético de orden cero.
- 4.— Asimismo, se comprueba por los valores de la constante de sedimentación, que las muestras ensayadas presentan diferencias muy apreciables en su velocidad.

- 5.— La muestra n.º 1 necesita 25 horas (1 día) para alcanzar la sedimentación total, la n.º 2 124 horas (5 días), la n.º 3 175 horas (7 días), la n.º 4 194 horas (8 días) y la n.º 5 202 horas (8,5 días).
- 6.— No se observa ninguna relación entre las propiedades reológicas y la velocidad de sedimentación, ya que los dos fluidos tixotrópicos presentan una sedimentación muy diferente, e igual ocurre dentro de los newtonianos.
- 7.— De igual forma, no se han encontrado relaciones significativas entre las propiedades reológicas de las muestras y su estabilidad.
- 8.— Finalmente, comparando los datos de estabilidad y velocidad de sedimentación, se observa una cierta correlación. Así las muestras consideradas más estables (n.º 3, 4 y 5), son las de menor velocidad de sedimentación, mientras que las dos restantes (n.º 1 y 2) son las que sedimentan más rápidamente y presentan una mayor inestabilidad.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—MARTIN, A. N.: "Principios de Físico-Química para Farmacia y Biología". Edit. Alhambra, Madrid 1967, pág. 658.
- 2.—SANCHEZ-MORCILLO, J., MORENO, J. A. y SELLÉS, E.: "Determinación de la estabilidad de la ampicilina en formulaciones orales". I Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas. Barcelona, Abril de 1979.
- 3.—SANCHEZ-MARCILLO, J., CEREZO, A. y SUÑÉ, J. M.^a: C.I.F., 4, 286 (1972)
- 4.—GONZALEZ-SELGAS, J. M.^a y CEREZO, A.: *Ars Pharm.*, 14, 47 (1973).
- 5.—SANTAMARIA, A.: Tesina de Licenciatura, Granada 1972.
- 6.—SANCHEZ, M.^a P.: "Contribución al estudio de las suspensiones medicamentosas de administración oral". Tesis Doctoral. Granada 1975.
- 7.—KALID EL HALABI, M.: "Estudio comparativo de bentonitas en relación a sus aplicaciones en Tecnología Farmacéutica". Tesis Doctoral. Granada 1977.
- 8.—ODEN: "Proc. Roy. Soc. Edin.", 36, 219 (1915). Ref.: CASADIO, S.: "Tecnología Farmacéutica". Cisalpino, Milán 1972, pág. 394.
- 9.—FISCHER y ODEN: Proc. Roy. Soc. Edin., 44, 98 (1924). Ref.: CASADIO, S., pág. 394.
- 10.—MARTINEZ, J. A.: "Aplicación de un dispositivo automático para el estudio de la cinética de desecación de granulados". Tesina de Licenciatura. Granada 1976.
- 11.—POZO, A. y GARTON, E.: "Enciclopedia Farmacéutica". Edit. Científico-Médica, Barcelona 1963. Tomo III, pág. 781-85.
- 12.—"Métodos Estadísticos": Tablas Científicas Documenta Geygi, 6.^a ed. Basilea 1965, pág. 61.
- 13.—LEWIS, A. E.: "Bioestadística". Ed. CESA, México 1969, pág. 101.