

DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGIA
FARMACEUTICA.- FACULTAD DE FARMACIA Y
DEPARTAMENTO DE FISICA APLICADA.- FACULTAD DE
CIENCIAS.- UNIVERSIDAD DE GRANADA.

“ESTUDIO DE CONSERVANTES PARA SUSPENSIONES DE
NITROFURANTOINA”.

Ruiz Martínez, M.ª A.; Gallardo Lara, V.; Parera Vialard, A. y Delgado Mora, A.*

RESUMEN

Con objeto de establecer una protección adecuada para Nitrofurantoína, se estudia, en una de sus formas farmacéuticas —las suspensiones—, la influencia que ejercen varios conservantes de acción muy diferente. Se analizan los resultados correspondientes mediante observación visual, determinación del pH, del punto de fusión y de los espectros correspondientes en todas las muestras, mantenidas en condiciones ambientales durante el tiempo de ensayo.

Palabras clave: Nitrofurantoína. Antipirina. Ac. P-aminobenzoico. Acido 3-3' tiodipropionico. Metabisulfito Na. Acido benzoico. P-hidroxibenzoato de etilo.

ABSTRACT:

With the purpose to get a suitable protection for Nitrofurantoin, it is studied according to one of its pharmaceutical forms —the suspensions—, the influence that exert several preserves with a very different action. Corresponding results were analysed by, visual observation, pH determination, fusion point and corresponding, spectrum in all over the samples, which were kept in ambiental conditions all test time.

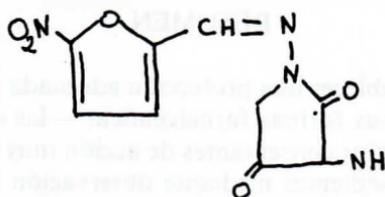
INTRODUCCION

Las suspensiones al igual que otras formas farmacéuticas, sufren alteraciones durante su almacenamiento, y este deterioro puede producir cambios

debidos a la acidez, alcalinidad, calor, luz, oxígeno, contaminación por bacterias y hongos, o por mezcla de varios de estos factores. Igualmente puede producirse alteración por reacciones químicas que se produzcan entre los principios activos y otros constituyentes de la preparación, o bien con el envase, de ahí que sea necesario, y en la gran mayoría de las ocasiones imprescindible, recurrir al empleo de conservantes.

El estudio de estos, para suspensiones de nitrofurantoína reviste gran interés, debido a la facilidad con que la molécula se altera tanto por efecto de la luz, como de la temperatura, siendo fundamental en su actividad el pH. (1)

La Nitrofurantoína, se prepara por reacción del sulfato de 1-aminohidantoina con diacetato de 5-nitro-2 furaldehído en solución ácida. Su fórmula es:



Tiene la peculiaridad de que se decolora por álcalis y por exposición a la luz. Indicada en el tratamiento de infecciones agudas o recurrentes del tracto urinario. La vía más frecuente de administración es la oral, en comprimidos y suspensiones con un vehículo adecuado. (2)

En el presente trabajo se enfoca el estudio de conservantes para suspensiones de nitrofurantoína desde tres puntos de vista:

a) Sustancias que eviten la alteración debido a la absorción de determinadas radiaciones solares, evitando la decoloración. Entre estas sustancias fotoprotectoras se eligen: antipirina y ácido p-aminobenzoico. (3-4).

b) Sustancias que eviten la oxidación de la nitrofurantoína, ya sea por efecto de la luz como del calor. Se eligen el ácido 3-3'tiodipropiónico y el metabisulfito sódico, por su manifiesta acción antioxidante. (5-6).

c) Sustancias utilizadas para evitar el ataque por bacterias y hongos. Se emplean con este fin el p-hidroxibenzoato de etilo y el ácido benzoico. (7-8).

Todos ellos se estudian a la concentración del 0,2 por ciento por ser ésta la concentración más usual entre las sustancias que nos ocupa y a fin de poder proceder posteriormente a su estudio comparativo frente a suspensiones de nitrofurantoína sola.

Las pautas seguidas en la elaboración del trabajo son:

- Preparación de suspensiones acuosas de nitrofurantoína al 1%.
- Adición del conservante.
- Mantenimiento de muestras a una temperatura aproximada de 25°C y expuestas a la luz solar.

- Toma de muestras y determinación del pH y espectro de cada una desde 250 a 700 nm.
- Análisis visual y analítico del sedimento y de los sobrenadantes, mediante determinación del punto de fusión a fin de comprobar la naturaleza del mismo.

PARTE EXPERIMENTAL

DISPOSITIVOS

- pH/meter Digit 501.
- Aparato de determinación del punto de fusión Electrothermal.
- Espectrofotómetro Perkin-Elmer 124.

MATERIAL

- Nitrofurantoina (Muestra A).
- Antipirina (Muestra B).
- Acido p-aminobenzoico (Muestra C).
- Acido 3-3'tiodipropiónico (Muestra D).
- Metabisulfito sódico (Muestra E).
- Acido benzoico (Muestra F).
- p-hidroxibenzoato de etilo (Muestra G).

RESULTADOS

La toma de muestras se hace: recién preparadas (tiempo 0), a los 2, 5, 7, 15, 30 y 60 días. La concentración teórica para la determinación espectrofotométrica es de 0,4 mg/ml.

En la tabla I, se recogen los valores de pH de todas las muestras y en la tabla II, los puntos de fusión del sedimento y del sobrenadante previa evaporación de un volumen determinado del mismo (5 ml).

Las figs. 1 a 7 representan los espectros de absorción de todas las muestras analizadas en los tiempos indicados.

DISCUSION

Análisis visual de sedimentos y sobrenadantes:

En todas las muestras se origina un sedimento duro y compacto, que se desprende fácilmente por agitación, dispersándose posteriormente la partícula si bien no mantienen su granulometría inicial sino que aparecen en forma de aglomerados, pero no flóculos, que vuelven a depositarse rápidamente originando un sedimento de igual volumen y características que el inicial.

TABLA I

Tiempo (días)	0	2	5	7	15	30	60
Muestras	pH						
A	6,70	7,34	7,38	7,41	7,13	3,76	3,75
B	6,90	7,50	7,50	7,70	7,48	4,57	4,21
C	4,24	4,60	4,75	4,78	4,75	3,75	4,40
D	4,01	3,60	3,60	3,60	3,75	3,04	3,46
E	5,82	3,40	2,89	2,79	2,83	2,08	2,66
F	3,58	3,50	3,62	3,51	3,65	2,83	3,42
G	6,46	6,00	6,05	6,07	5,51	5,21	5,15

TABLA II

Muestras	Punto de Fusión		Cantidad que queda después de -- evaporar 5 ml de sobrenadante
	Sedimento	Sobrenadante	
A	265	265	+ + +
B	265	263	+ + +
C	260	210	+
D	268	268	+ +
E	268	268	+ + +
F	265	265	+ + +
G	250	75	+

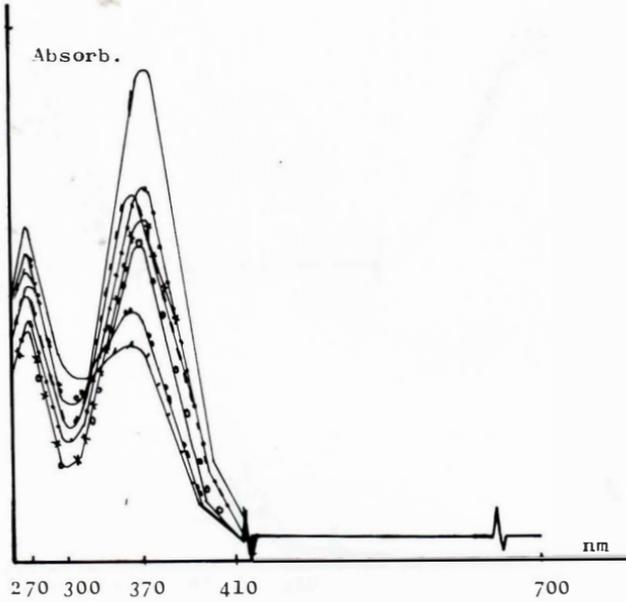


Fig. 1.- Muestra A — inicial —●— 2 días —▲— 5 días
—■— 7 días —◆— 15 días —▼— 30 días —×— 60 días

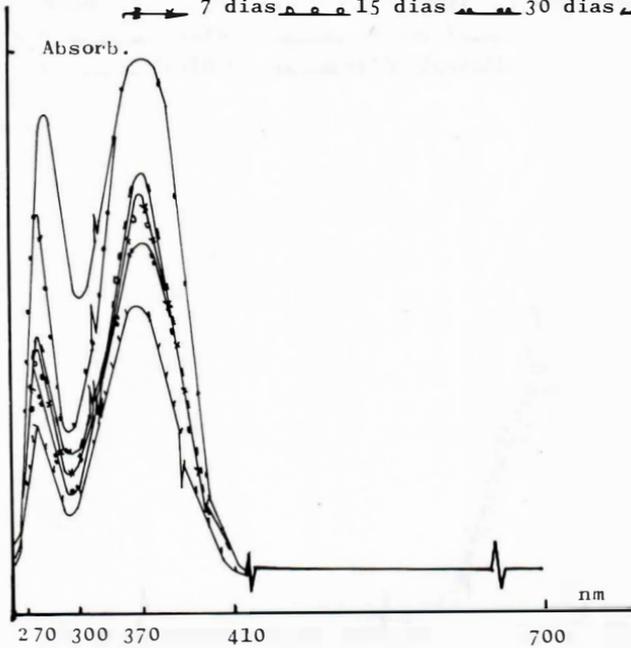


Fig. 2 - Muestra B — inicial —●— 2 días —▲— 5 días
—■— 7 días —◆— 15 días —▼— 30 días —×— 60 días

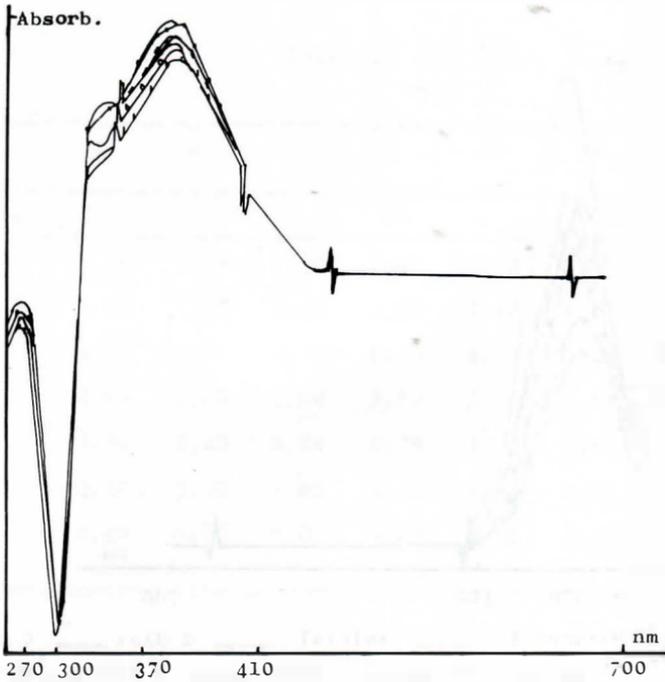


Fig. 3.- Muestra C — Inicial —●— 2 días ——— 5 días
—■— 7 días —●— 15 días —■— 30 días —■— 60 días

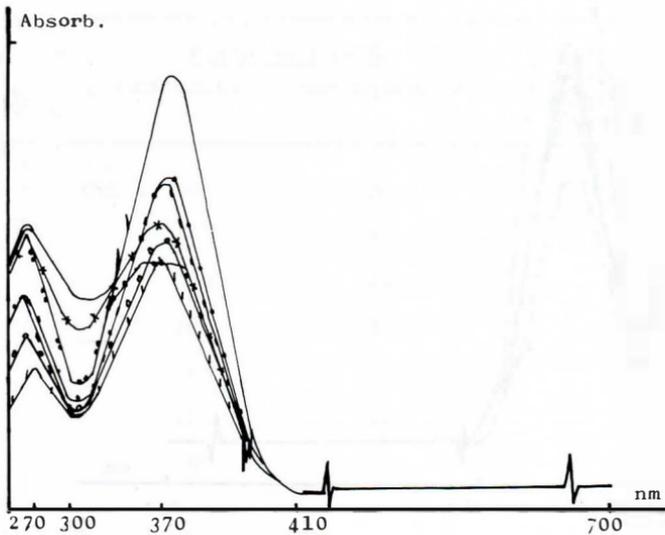


Fig. 4.- Muestra D — Inicial —●— 2 días —■— 5 días
—■— 7 días —●— 15 días —■— 30 días —■— 60 días

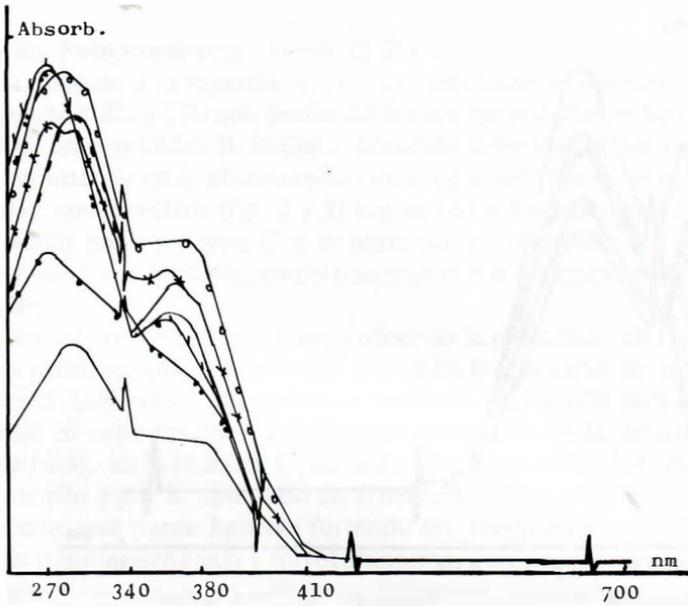


Fig. 5.- Muestra E — inicial — 2 días — 5 días
 — 7 días — 15 días — 30 días — 60 días

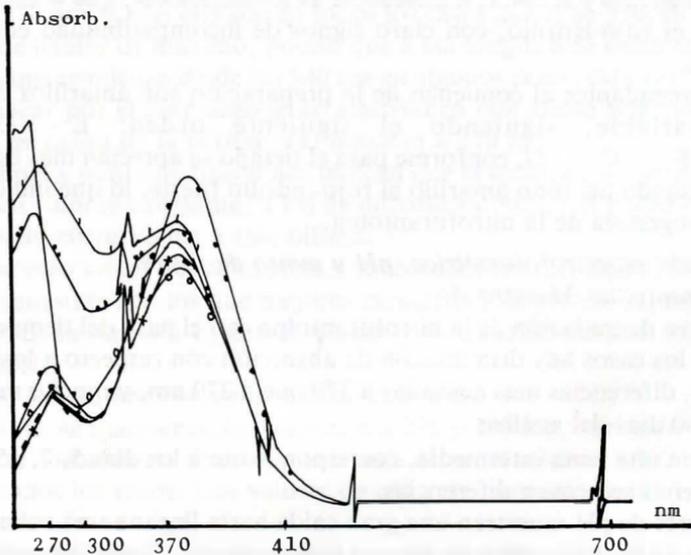


Fig. 6.- Muestra F — inicial — 2 días — 5 días
 — 7 días — 15 días — 30 días — 60 días

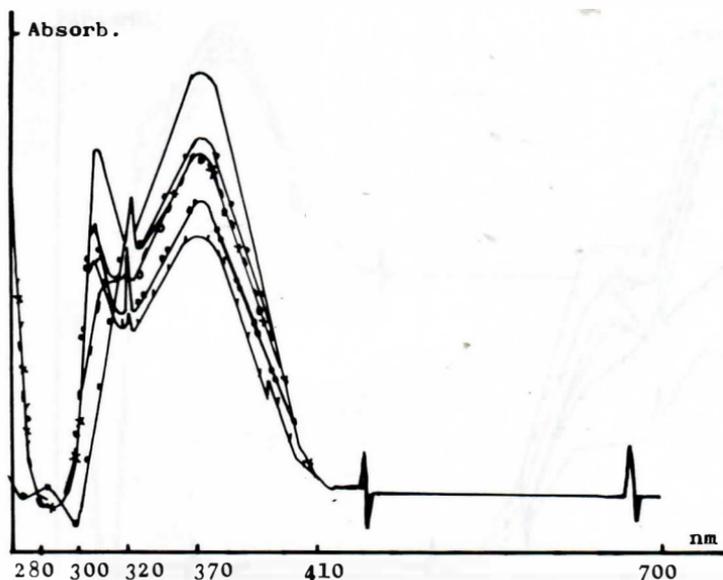


Fig. 7.- Muestra G ————— inicial ●●●●● 2 días ▲▲▲▲▲ 5 días
 —●—●—● 7 días ○○○○○ 15 días ××××× 30 días □□□□□ 60 días

La muestra G recién preparada, presenta partículas adheridas a toda la superficie del envase y el color, a diferencia de los anteriores, que es amarillo, en este caso es rojo-ladrillo, con claro signos de incompatibilidad entre los componentes.

Los sobrenadantes al comienzo de la preparación son amarillos con intensidad variable, siguiendo el siguiente orden: E D - B A F C G, conforme pasa el tiempo se aprecian más estas diferencias, pasando del tono amarillo al rojo-ladrillo fuerte, lo que indica una alteración progresiva de la nitrofurantoína.

Valoración espectrofotométrica. pH y punto de fusión.

Nitrofurantoína: Muestra A:

Se observa degradación de la nitrofurantoína con el paso del tiempo (Fig. 1). En todos los casos hay disminución de absorción con respecto a los máximos iniciales, diferencias más acusadas a 370 que a 270 nm, y mucho más notorias a los 60 días del análisis.

Se aprecia una zona intermedia, correspondiente a los días 5, 7, 15 y 30, en la que apenas se acusan diferencias.

Los valores de pH muestran una gran caída hasta llegar a una zona ácida a los 30 días, aunque al comienzo hay un ligero aumento posteriormente disminuyen.

Los puntos de fusión son de 265°C tanto en el sedimento como en el sobrenadante, coincidentes con los que señala la bibliografía para este fármaco.

De los Fotoprotectores: Muestras B y C.

Con respecto a la muestra A, en estos dos casos se vuelven a obtener los dos máximos a 270 y 370 nm, pudiendo apreciarse una mayor absorción, principalmente en la muestra B, lo que si podemos constatar es que no existe diferencia cuantitativa en la absorbancia con el paso del tiempo en estas muestras protegidas, sus espectros (fig. 2 y 3) son en todos los casos casi coincidentes. Cabe resaltar en la muestra C el mínimo tan pronunciado que se produce a 300 nm y que no se presenta, como posteriormente veremos, en los otros casos estudiados.

En los valores de pH volvemos a observar la elevación débil que se produce en los primeros días, para volver a disminuir y situarse en una zona netamente ácida, con valores finales muy próximos, 4,21 y 4,40 para B y C respectivamente. Si cabe resaltar la diferencia apreciable en la determinación del punto de fusión en la muestra C, no se corresponde con el de la nitrofurantoina, es por ello y por lo apuntado anteriormente en el análisis de los espectros que creemos que puede haberse formado un nuevo compuesto por reacción del ácido p-aminobenzoico y nitrofurantoina, compuesto que es el responsable del espectro obtenido y de que no aparezcan variaciones cuantitativas de absorbancia en esa muestra con el paso del tiempo.

De los antioxidantes: Muestras D y E.

La muestra D al igual que la A, presenta dos máximos pronunciados a 270 y 370 nm y un mínimo a 300 nm.

La muestra E tiene un comportamiento diferente, el máximo de absorción a 270 nm es más elevado en todos los casos que el de 370, en éste caso no se puede hablar de máximo, puesto que a esa longitud de onda se aprecia una meseta que comienza desde los 340 nm en algunos casos, esta variación se puede explicar por el desplazamiento electrónico que afecta a la conjugación, y puede ser causa de la pérdida del máximo a 370 nm.

El pH y punto de fusión nos indican que la molécula no se ha alterado, se obtienen valores semejantes a los de nitrofurantoina, y el punto de fusión determinado corresponde a esta última.

El aspecto visual de sedimentos y sobrenadantes al compararlo con el resto de las muestras son los que mejores características presentan, cabe señalar el aspecto de la muestra E, con el mismo tono amarillo durante todo el tiempo de análisis.

De los Antimicrobianos: Muestras F y G.

En F, se mantienen los máximos a 270 y 370 nm, variando cuantitativamente la absorbancia de unas muestras a otras, el mínimo a 300 nm permanece en todos los casos. Los valores de pH y de punto de fusión coinciden con los de nitrofurantoina.

En la muestra G, a simple vista se observa la incompatibilidad entre los componentes, los espectros de absorción obtenidos, nos indican que se trata de un compuesto diferente. Existe un máximo de absorbancia a 250 nm, no observable en ningún caso anterior, y otro a 270 nm que va variando confor-

me pasa el tiempo, existiendo el máximo a 370 nm pero presentando menor absorbancia a ésta longitud de onda a medida que pasa el tiempo.

Los valores de pH no son indicativos pues se mantienen en una zona ácida, si lo es el punto de fusión obtenido, así como las características que se aprecian a simple vista.

El análisis de todos estos datos nos indica:

— Las variaciones cuantitativas en la absorción son más significativas en las muestras sin conservante; en las que lo llevan, las variaciones son mínimas, de tal manera que en muchos casos los espectros obtenidos coinciden.

— Cuando el pico de absorbancia a 370 nm es mayor que a 270 nm se comprueba degradación de nitrofurantoina, apreciable por el cambio de color, sin embargo, cuando el valor de absorbancia es mayor cuantitativamente a 270 nm que a 370 nm el color de los sobrenadantes apenas cambia, luego cabría resaltar la incidencia de una longitud de onda (370 nm) responsable de los cambios de color. La protección del grupo químico que realiza la absorción a esa longitud de onda dará lugar a la detección de la correspondiente reacción de degradación, que de acuerdo con nuestro estudio parece ser que es de oxidación, puesto que cuando se emplea un antioxidante es cuando apenas existe alteración del principio activo objeto de estudio.

— A partir de 410 nm todos los espectros coinciden, sin apreciarse variación en ninguno de ellos.

CONCLUSIONES

De todos los conservantes estudiados, pensamos que de los fotoprotectores, es la antipirina la que mejores resultados proporciona. De los antioxidantes sin lugar a dudas el metabisulfito sódico. Aunque también es buen protector el ácido 3-3'tiodipropiónico. De los antimicrobianos el ácido benzoico iría mejor puesto que con el p-hidroxibenzoato de etilo existe incompatibilidad que será objeto de estudio en un trabajo posterior.

Como conclusión final recomendar el antioxidante como protector de nitrofurantoina, pues de acuerdo con todo lo señalado es una reacción de oxidación la que ocurre en principio.

BIBLIOGRAFIA

- (1) MARTIN DALE. The Extra Pharmacopeia. 28 ed. London. The Pharmaceutical Press. 1982. pág. 1.047.
- (2) POZO, del A. Farmacia Galénica Especial. Tomo III. Barcelona. Ed. Romargraf. 1979. pág. 36.
- (3) WILKINSON, J.B. Harry's Cosmeticsology. London. Leonard Hill Books. 1973. pág. 306.

- (4) HELMAN, J. Farmacotecnia Teórica y Práctica. Tomo V. México. Compañía Editorial Continental. 1981. pág. 1651.
- (5) RUIZ, M.^a A., PARERA, A. Y ALFEREZ, I. Ars Pharmaceutica. 1986, 3, 227.
- (6) THE MERCK INDEX. 9.^a. ed. USA. 1976. pág. 1.204.
- (7) BRITISH PHARMACOPEIA. vol. 1. London. 1980. pág. 51.
- (8) THE PHARMACOPEIA OF THE UNITED STATES OF AMERICA/USP XXI ed. 1985. pág. 1.562.