

# Estabilidad de una Formulación Oral de Ciprofloxacina

J. CHAVEZ, J. BRIONES y A. ARANCIBIA \*

*Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas,  
Universidad de Chile, Casilla 233, Santiago, Chile*

**RESUMEN.** Se realizó un estudio acelerado de estabilidad en comprimidos de ciprofloxacina. Los comprimidos se almacenaron en condiciones de estantería y a 37 °C y 75% de humedad relativa durante 6 meses. Se determinó la aparición de productos de degradación por HPTLC y se avaluó la variación de peso, el tiempo de desintegración, la dureza, la friabilidad y la cinética de disolución. Los resultados se analizaron estadísticamente utilizando el método de ANOVA y la prueba de Dunnet ( $p < 0,01$ ). Los comprimidos estudiados presentaron buenas características de estabilidad en ambas condiciones de almacenamiento. Las variaciones encontradas en la dureza y el tiempo de desintegración no produjeron alteraciones en las propiedades químicas y biofarmacéuticas de los comprimidos, indicando que el diseño de la formulación resultó ser apropiado.

**SUMMARY.** "Stability of a per os Ciprofloxacin Formulation". A stability study of a ciprofloxacin tablet formulation was performed. For the stability study, samples of tablets were stored during a six month period both at room conditions, and under 37 °C of relative humidity; after this time degradation products were determined and weight variation, desintegration time, hardness, friability and dissolution kinetics were evaluated. The ANOVA method, and the Dunnet Test ( $p < 0.01$ ) were used for the statistical analysis. Good stability tablet characteristics in some galenical properties observed after storing the tablets at 37 °C and 75% humidity did not affect their dissolution properties.

## INTRODUCCION

En el desarrollo de una formulación farmacéutica es necesario efectuar estudios de estabilidad que incluyen el envejecimiento tanto natural como acelerado, para predecir el tiempo durante el cual el producto farmacéutico conservará sus propiedades iniciales. El concepto que mejor define esta predicción es el de caducidad biofarmacéutica, que en general puede entenderse como el tiempo en que un preparado mantiene sus condiciones iniciales, aceptándose como límite máximo una disminución del 10% en su actividad<sup>1,2</sup>.

\* Autor a quien dirigir la correspondencia.

**PALABRAS CLAVE:** Ciprofloxacina; Desarrollo de Formulaciones Farmacéuticas; Estabilidad de Medicamentos.

**KEY WORDS:** Ciprofloxacin; Dosage Form Development; Stability Studies.

Aunque los estudios de estabilidad se han estructurado de modo que —mediante las pruebas de envejecimiento acelerado— se pueda deducir el período total en que el medicamento mantendrá su vida útil, los datos no son concluyentes, pero sí útiles como orientación. El valor definitivo se obtiene sólo con el envejecimiento natural <sup>1-4</sup>.

Las alteraciones físicas que se producen en las formas farmacéuticas pueden ser el resultado de la interacción entre los componentes de la formulación. Estas situaciones muchas veces modifican la cinética de disolución y pueden detectarse a través de estudios de este tipo. Modificaciones de la velocidad de disolución pueden traducirse en variaciones de la biodisponibilidad <sup>3,4</sup>.

El estudio del diseño de una forma farmacéutica tiene como objetivo obtener formulaciones que tengan una calidad optimizada en cuanto a sus características galénicas, biofarmacéuticas y efectos clínicos; en este sentido es que los estudios de estabilidad aportan información útil para este propósito. Este aspecto cobra especial importancia en los antibióticos, tanto por sus acciones específicas como por las consecuencias que una biodisponibilidad deficiente puede tener en la resistencia bacteriana.

La ciprofloxacina es un antibiótico del grupo de las monofluoroquinolonas <sup>5</sup>; su espectro de acción, sus características y su baja resistencia hacen de este antibiótico una excelente alternativa para su uso en clínica <sup>6</sup>. El estudio y la caracterización de las formas farmacéuticas de este antibiótico es especialmente importante para contribuir a la formulación y desarrollo de productos más seguros y confiables.

## **MATERIALES Y METODOS**

Se utilizaron comprimidos de ciprofloxacina de 250 mg, desarrollados en nuestro laboratorio, recubiertos con un barniz fotoprotector, ya que el principio activo presenta fotosensibilidad <sup>7</sup>.

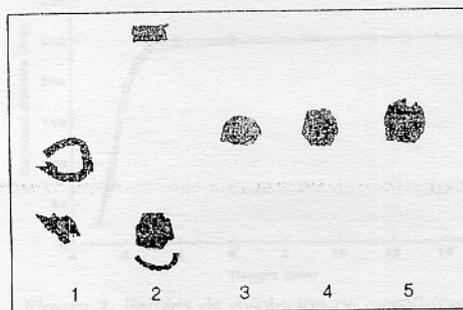
### ***Estudios de estabilidad***

El estudio de estabilidad se diseñó considerando condiciones de almacenamiento a temperatura y humedad ambiente y a 37 °C y 75% de humedad relativa (H.R.), utilizando soluciones saturadas de cloruro de sodio. Los comprimidos se dispusieron en su envase definitivo (blister pack de PVC incoloro con respaldo de aluminio), manteniéndose protegidos de la luz. Se tomaron muestras a los tiempos 0, 90 y 180 días.

El principio activo se sometió además a condiciones de degradación química acelerada. Se prepararon soluciones de igual concentración (1 mg/ml) de ciprofloxacina en HCl 0,1N, NaOH, 10,1N y peróxido de hidrógeno 30 volúmenes, las que se sometieron a calentamiento a reflujo por dos horas.

### ***Evaluación de la estabilidad química***

Para comprobar la eventual existencia de productos de degradación se utilizó la cromatografía en capa fina de alta resolución (HPTLC). Las condiciones cromatográficas empleadas fueron: cromatoplasmas de silicagel 60 F 254, fase móvil diclorometano/ metanol/ amoníaco 25%/ acetonitrilo (4:4:2:1) y luz UV (254 y 350 nm) para revelar.



**Figura 1.** Cromatograma obtenido durante el estudio de estabilidad. 1) Ciprofloxacina tratada con peróxido de hidrógeno; 2) ídem con ácido clorhídrico; 3) ídem con hidróxido de sodio; 4) solución de un comprimido proveniente del estudio de estabilidad en condiciones de stress (180 días); 5) solución de ciprofloxacina patrón.

Muestra	Productos de Degradación	Rf
en medio oxidante (1)	+	0,79; 0,75; 0,73
en medio ácido (2)	+	0,69; 0,65; 0,95
en medio básico (3)	-	0,79
en comprimido (4)	-	0,80
patrón (5)	-	0,80

**Tabla 1.** Resultados de los cromatogramas HPTLC de ciprofloxacina y de sus productos de degradación después de someter el principio activo a condiciones de degradación química. Las características de los medios se describen en el texto.

Las soluciones provenientes del estudio de degradación química se sembraron tal cual; en el caso de las muestras obtenidas del estudio de estabilidad se prepararon soluciones de 1 mg/ml. Como referencia se utilizó una solución de ciprofloxacina patrón. El volumen sembrado en cada situación fue de 5  $\mu$ l.

### Evaluación de la estabilidad física

Se determinó dureza, friabilidad, tiempo de desintegración y variación de peso. Dureza y tiempo de desintegración se midieron en equipos Erweka y la friabilidad fue determinada en un friabilómetro Roche.

La cesión del principio activo desde los comprimidos se determinó a través del ensayo de cinética de disolución usando el aparato I de la USP XXII, 900 ml de agua como medio de disolución y velocidad de agitación de 100 rpm. La ciprofloxacina se cuantificó por espectrofotometría ultravioleta a 277,5 nm.

### Análisis estadístico

Se utilizaron las siguientes pruebas: el método de análisis de varianzas simple (ANOVA) <sup>8</sup> y el test de Dunnet <sup>9</sup>. En todos los casos la probabilidad usada fue  $p < 0,01$ .

### Resultados y conclusiones

En la Figura 1 se puede apreciar un cromatograma obtenido de una solución patrón de ciprofloxacina y de muestras provenientes del calentamiento a reflujo con medio ácido, básico y oxidante, revelando la existencia de productos de degradación a través de la presencia de manchas adicionales, en las muestras de las soluciones en ácido clorhídrico y en peróxido de hidrógeno. La caracterización de cada uno de estos productos por medio de su Rf se presenta en la Tabla 1.

Para comprobar la existencia de eventuales productos de degradación originados por el envejecimiento, se comparó con los cromatogramas de las muestras de los comprimidos que se encontraban en almacenamiento tanto en condiciones

Almacenamiento (días)	Peso (mg)	Dureza (kg)	T.D. * (seg)
0	374,3 ± 8,7	10,8 ± 1,8	125,7 ± 34,0
90	381,4 ± 10,6	8,0 ± 1,8	103,5 ± 29,5
180	377,5 ± 8,6	8,3 ± 2,0	132,8 ± 37,4

**Tabla 2.** Parámetros físicos de los comprimidos de ciprofloxacina mantenidos en condiciones ambientales. \* T.D.: Tiempo de desintegración (n = 6); Peso y dureza (n = 30). Se incluyen los valores de la Desviación Estándar.

Almacenamiento (días)	Peso (mg)	Dureza (kg)	T.D. * (seg)
0	374,29 ± 8,7	10,83 ± 1,8	125,71 ± 34,0
90	388,32 ± 7,6	6,23 ± 1,3	51,19 ± 5,4
180	382,73 ± 10,3	5,10 ± 1,7	59,51 ± 13,8

**Tabla 3.** Parámetros físicos de los comprimidos de ciprofloxacina mantenidos a 37 °C y 75% H.R. \* T.D.: Tiempo de desintegración (n = 6); Peso y dureza (n = 30).

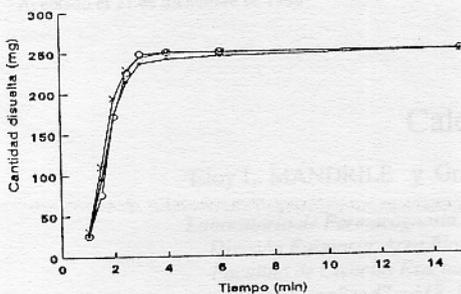
ambientales como a 37 °C y 75% de H.R., no apreciándose la presencia de manchas atribuibles a degradación del principio activo. Esta situación permite concluir que la molécula de ciprofloxacina no experimenta degradación química como consecuencia del proceso de envejecimiento tanto natural como acelerado; asimismo, los excipientes no interfieren en el análisis por HPTLC, puesto que los cromatogramas de las soluciones de los comprimidos no presentaron manchas imputables a los excipientes, siendo idénticos al de una solución de ciprofloxacina patrón (Figura 1).

En la Tabla 2 se encuentran los valores promedio de peso, dureza y tiempo de desintegración de los comprimidos que se mantuvieron a temperatura ambiente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el peso de los comprimidos para ambos tiempos de almacenamiento respecto del control.

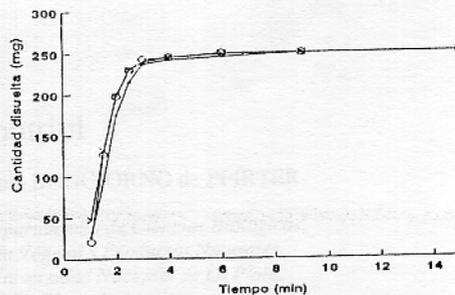
Los valores de dureza experimentaron una disminución que fue estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ); sin embargo, los valores alcanzados por los comprimidos después de 180 días de almacenamiento pueden considerarse farmacéuticamente aceptables. El tiempo de desintegración no se vio afectado significativamente con el proceso de envejecimiento. La friabilidad de los comprimidos en las condiciones señaladas fue de 0,5%.

La estabilidad física de los comprimidos sometidos a 37 °C y 75% de H.R. presentó algunas variaciones respecto al control (Tabla 3).

El peso y la dureza variaron en forma estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ) a los 180 días. La disminución de dureza puede deberse a la absorción de humedad del medio ambiente<sup>10</sup>, la que penetraría a través del blister de PVC<sup>11</sup>. La menor dureza que adquieren los comprimidos al almacenarlos en ambientes húmedos puede resultar un factor negativo para la preservación de las características y



**Figura 2.** Perfiles de disolución de ciprofloxacina, promedio de 6 comprimidos, recién fabricados (n) y almacenados durante 90 (x) y 180 días (O) en condiciones ambientales.



**Figura 3.** Perfiles de disolución de ciprofloxacina, promedio de 6 comprimidos, recién fabricados (n) y almacenados durante 90 (x) y 180 días (O) a 37 °C y 75% H.R.

Tiempo (min)	Tiempo cero (mg)	90 Días (mg)	180 Días (mg)
1	25,3 ± 12,6	31,6 ± 10,2	25,3 ± 12,1
1,5	94,6 ± 20,1	110,3 ± 30,4	75,9 ± 29,9
2	174,1 ± 19,8	194,2 ± 39,8	171,7 ± 40,4
2,5	214,6 ± 29,9	229,3 ± 19,8	225,6 ± 19,8
3	236,6 ± 11,1	244,3 ± 10,6	248,2 ± 10,5
4	242,0 ± 8,2	250,0 ± 10,3	250,7 ± 5,3
6	245,2 ± 4,3	250,0 ± 11,1	250,5 ± 6,6
15	250,0 ± 1,1	250,2 ± 09,3	250,8 ± 8,4

**Tabla 4.** Cantidad disuelta de ciprofloxacina desde comprimidos mantenidos en condiciones ambientales, con los valores de Desviación Estándar.

la manipulación de la forma farmacéutica, situación que debe considerarse en el envasado, utilizando un blister de material que presente una menor permeabilidad al vapor de agua.

La disminución estadísticamente significativa en los valores encontrados para el tiempo de desintegración de los comprimidos almacenados en condiciones de stress se debería al mismo factor anterior.

En la Figura 2 aparece el perfil de disolución de los comprimidos de ciprofloxacina usados como control y el de aquellos en condiciones ambientales de almacenamiento. Los valores respectivos se consignan en la Tabla 4.

Los comprimidos control presentan una disolución muy rápida, con un 70% del medicamento disuelto a los 2 minutos y prácticamente el 100% de disolución a los seis minutos. Un comportamiento similar presentan los comprimidos que se encontraban en condiciones ambientales después de 90 y 180 días de envejecimiento.

En la Figura 3 pueden observarse las curvas de disolución de los compri-

Tiempo (min)	Tiempo cero (mg)	90 Días (mg)	180 Días (mg)
1	25,7 ± 12,6	47,2 ± 20,2	20,2 ± 10,5
1,5	94,6 ± 20,1	131,0 ± 22,9	126,2 ± 30,4
2	174,1 ± 19,8	198,0 ± 8,8	197,3 ± 5,7
2,5	214,6 ± 29,9	229,9 ± 5,4	228,5 ± 6,2
3	236,6 ± 11,1	239,0 ± 5,6	242,3 ± 12,2
4	242,0 ± 8,2	244,9 ± 9,1	244,8 ± 10,3
6	245,2 ± 4,3	249,1 ± 7,9	250,0 ± 10,4
15	250,0 ± 1,1	250,2 ± 8,1	250,0 ± 5,1

**Tabla 5.** Cantidad disuelta de ciprofloxacina desde comprimidos mantenidos a 37 °C y 75% H.R., con los valores de Desviación Estándar.

dos mantenidos a 37 °C y 75% de humedad relativa. En ambos casos los perfiles Pueden superponerse obteniéndose un comportamiento en la disolución idéntico al de los comprimidos control. Los valores respectivos se consignan en la Tabla 5.

Estos resultados indican que el envejecimiento, tanto natural como acelerado, no altera las propiedades biofarmacéuticas de los comprimidos evaluados por medio de su cinética de disolución. Los cambios de algunas propiedades físicas como dureza y tiempo de desintegración, producidos por la acción del tiempo, temperatura y humedad, tampoco alteran la formulación en términos de su comportamiento biofarmacéutico, indicando que el diseño de la formulación resultó ser apropiado<sup>3,4</sup>.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Starbati, N. (1975) "Estabilidad de Medicamentos". Ed. El Ateneo, Buenos Aires
2. Cadorniga, R. (1983) "Vigencia de la Educación Farmacéutica. Posible proyección hacia un futuro". Instituto de España, Real Academia de Farmacia de España, Madrid
3. Byers, T.E. (1982) *Drug and Cosmetic Industries* 6: 14-6, 91-2
4. Pope, D.G. (1980) *Drug and Cosmetic Industries* 11: 25-8
5. Neu, H.C. (1987) *Lancet* 5: 1319-22
6. Rubinstein, E. y S. Segev (1987) *Am. J. Med.* 27; 82 (4a): 119-23
7. Bergan, T. (1986) "Quinolones" en "Antimicrobial Agents Annual I" (Peterson, P.K. y Verhoef, J. ed.), Elsevier Science Publishers B.V., págs. 164-78
8. Kohout, F.J. y J. Norwood (1981) *Am. J. Hosp. Pharm.* 38: 96-103
9. Dunnet, C.W. (1984) *New Tables for Multiple Comparison* (Sept.) 42-65
10. Chowhan, Z. (1982) *Pharm. Tech.* (Sept.) 42-65
11. Fraser, B. (1986) "Consideraciones sobre Materiales de Envase para la Industria Lechera". Centro Tecnológico de la Leche para Chile y América Latina UNDP (SF)/FAO Universidad Austral, Valdivia, Chile