

Cinética de Disolución de Ciprofloxacina en Comprimidos. Comparación entre el Método de la Usp y Conductimetría

Dissolution kinetics of ciprofloxacin tablets. Comparison between the USP method. And the Conductimetric Method
Cinética de dissolução de comprimidos ciprofloxacina. O método de comparação entre a USP ea condutividade



Mario R. Delfino¹ | María del C. Sarno² | Julio C. Lotero³ | Mario R. Delfino (h)⁴

Resumen

Se compara el seguimiento del perfil de disolución in vitro de ciprofloxacina en comprimidos a través del método establecido por la Farmacopea de los Estados Unidos, espectrofotometría UV y por conductimetría. Se aplica el procedimiento conductimétrico propuesto tanto a comprimidos de 500 mg. de ciprofloxacina elaborados por la Planta de Medicamentos de Corrientes (PLAMECOR) como a otro producto comercial de referencia considerado como equivalente farmacéutico. Se comprueba que el método para determinar cinética de disolución de ciprofloxacina por conductimetría otorga trazabilidad óptima para ser validado como procedimiento alternativo en los estudios de disponibilidad in vitro. Se suministran justificaciones que definen la conveniencia del método conductimétrico y su confiabilidad para decidir sobre la intercambiabilidad de este medicamento.

Palabras claves

Ciprofloxacina. Disolución. Biodisponibilidad. Intercambiabilidad.

Summary

The in vitro dissolution profile of ciprofloxacin tablets was monitored by the United States Pharmacopoeia (USP) reference method: UV Spectrophotometry, and compared to the Conductimetric method.

Conductimetric method assays were performed with 500 mg ciprofloxacin tablets provided by PLAMECOR (Planta de Medicamentos de Corrientes) and to a different commercial pro

Fecha de Recepción

noviembre 2008.

Aceptado para su publicación

noviembre 2008.

¹ Prof. Titular. Cátedra Análisis Instrumental. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y Agrimensura. UNNE. E-Mail: mdelfino@exa.unne.edu.ar

² Prof. Adjunta. Cátedra Análisis Instrumental. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y Agrimensura. UNNE. E-Mail: mcsarno@exa.unne.edu.ar

³ Prof. Titular Cátedra Farmacología. Facultad de Odontología. UNNE. E-Mail: jlotoero@odn.unne.edu.ar

⁴ Becario Cátedra Análisis Instrumental. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y Agrimensura. UNNE.

duct considered pharmaceutically equivalent.

It has been proved that the conductimetric method to determine dissolution kinetics of ciprofloxacin has optimum trazability in order to be validated as an alternative procedure for in vitro availability studies.

Justifications that define the convenience of the conductimetric method and its reliability in order to decide on the pharmaceutical interchangeability, are provided.

Keywords

Ciprofloxacin. Dissolution. Bioavailability. Interchangeability.

Resumo

Comparando-se a monitorização do perfil de dissolução in vitro ciprofloxacina em comprimidos através do método estabelecido pela Farmacopeia dos Estados Unidos, por espectrofotometria UV e condutividade. O procedimento aplica-se tanto conductimétrico propôs 500 mg comprimidos de ciprofloxacina desenvolvido pela planta medicinal de Corrientes (PLAMECOR) como um produto comercial para outra referência considerado como equivalente farmacêutico. Verifica-se que o método de determinação cinética de dissolução de ciprofloxacina por condutividade dá ótimas rastreabilidade para validação como um procedimento alternativo na disponibilidade de estudos in vitro. Justificações são desde que definem a adequação do método conductimétrico e confiabilidade para decidir sobre a equivalência desta medicina.

Palabras claves

Ciprofloxacina. Dissolução. Biodisponibilidade. Intermutabilidade

Introducción

La accesibilidad a medicamentos esenciales es una preocupación mundial. En la actualidad, ante la exigencia creciente de austeridad en el gasto farmacéutico, una de las medidas que se ha implementado, es el uso de "medicamentos genéricos". Este concepto ha sido preferentemente entendido en un sentido amplio que engloba a todos los medicamentos con igual composición y forma

farmacéutica que un producto original de un laboratorio innovador o licenciario.

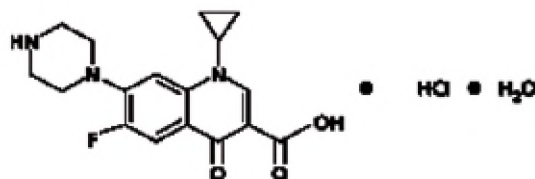
Sin embargo, la legitimidad para realizar sustituciones entre diferentes marcas comerciales de un mismo fármaco depende también de otros factores relacionados con su utilización segura y eficaz.

Entre las pruebas indicadas para demostrar si un medicamento es intercambiable, se evalúan los perfiles de disolución, que comprende la determinación de la velocidad a la que el principio activo se disuelve bajo condiciones experimentales estandarizadas, a partir de la forma farmacéutica [1; 2]. Asimismo, el caracterizar perfiles de disolución comparando dos formulaciones [3; 4], tomando una de referencia, permite evaluar propiedades que son esenciales para determinar la cantidad de principio activo que llega inalterado a la biofase. Velocidad y concentración en sitio de acción son parámetros que definen la biodisponibilidad. Por tanto, un perfil de disolución satisfactorio permite una predicción de una buena biodisponibilidad *in vivo* y como consecuencia, un medicamento alcanzaría el nivel terapéutico en un tiempo adecuado.

La velocidad con que un fármaco es liberado determina factores tan importantes como su absorción en el tracto gastrointestinal, así como su metabolismo, distribución y posterior eliminación.

En muchos países, por razones esencialmente económicas, se han instalados plantas de producción de especialidades farmacéuticas genéricas (EFG). Puntualmente, en la provincia de Corrientes, la Planta de Medicamentos (PLA.ME.COR) produce entre otras especialidades farmacéuticas, comprimidos de ciprofloxacina 500 mg.

Este antibiótico de amplio espectro, de actividad bacteriana contra bacilos gramnegativos, Staphylococcus y cocos gramnegativos aerobios, perteneciente al grupo de las quinolonas, muestra la siguiente estructura:



Las monografías oficializadas [5; 6] establecen pautas firmes sobre la disolución in vitro de éste antibacteriano, siendo la cinética seguida por absorciometría en la región UV del espectro. La monografía de la USP 25 establece que, en condiciones estandarizadas, una cantidad de ciprofloxacina equivalente a no menos del 80% del rotulado debe disolverse en 30 minutos.

Apoyándose en su calidad de clorhidrato, en este trabajo se propone la conductimetría como procedimiento alternativo para el seguimiento de su disolución. El incremento en la conductividad eléctrica debido a la disolución del fármaco se relaciona con la cantidad de principio activo liberado.

Materiales y métodos

Equipos

- Disolutor VK 7000 con microprocesador (requerimientos según USP), agitación con paletas. (Figura 2)
- Espectrofotómetro UV - Visible Spectrum 2100. (Rango 190 -900 nm)
- Conductímetro Parsec, rango: 0.1-2.105 μ S, rango de temperatura: 0 a 80 °C.

Materia Prima

- Nexofloxacina Comprimidos (Ciprofloxacina 500 mg) Lote 423 Vto 01/10.
- Ciprofloxacina 500 mg Plamecor Lote 033 Vto 10/09.
- Ciprofloxacina clorhidrato. Lote 0607110 (Vencimiento 05/2009) Ladilan Trading S.A. Pureza 99,3% (USP.28).
- Excipientes: PVP, estearato de magnesio, talco, aerosol, AG-sodio.

Metodología

Las condiciones de ensayo han sido las establecidas por el protocolo vigente de la USP 25 para comprimidos de ciprofloxacina:

Velocidad de agitación: 50 rpm.

Temperatura $37 \pm 0,5$ °C.

Medio de disolución: Agua destilada.

Volumen medio: 900 mL.

Número de comprimidos ensayado por lote: 6.

Volumen de muestra (método espectrofotométrico): 1,0 mL.



Figura 2: Fotografía del equipo utilizado

Procedimiento

En el vaso del aparato de disolución, el cual contiene 900 mL de agua destilada a una temperatura de 37,3°C se sumergen los electrodos del conductímetro. Se conecta el motor de giro de las paletas y se hacen girar a 50 rpm. A tiempo cero se introducen los comprimidos (6 comprimidos). Se realizan las extracciones (1 mL) para el método espectrofotométrico cada 3 minutos hasta completar los 30 minutos, reponiendo el volumen de muestra extraído con igual volumen de agua destilada conservada a la misma temperatura. Se diluye la alícuota extraída 1:25 de agua y sobre porciones filtradas a través de PVDF 0,45 μ m de la misma se efectúa la lectura espectrofotométrica a 276 nm. Simultáneamente se registra la conductancia en μ S a cada minuto durante el mismo lapso.

Como referencia del 100% de disolución se toman las lecturas absorciométricas y conductimétricas de 500 mg de ciprofloxacina principio activo en las mismas condiciones de la experiencia a tiempo completo.

La inercia de la conductancia electrolítica de los excipientes del formulado de PLAMECOR se comprueban al operar con placebos preparados por compresión en las mismas proporciones másicas.

Se realizan seis corridas para cada una de las formulaciones, a partir de las cuales se calculan

los valores promedio de disolución para cada tiempo.

Resultados

La concordancia entre los perfiles de disolución de comprimidos de ciprofloxacina de Plamecor obtenidos por el procedimiento de referencia y el método conductimétrico propuesto en este trabajo se muestra en la figura 3.

Idéntica comparación vale en la Figura 4 para los comprimidos comerciales ensayados, observándose nuevamente coincidencia en los porcentajes de disolución.

En ambos casos los valores representados incluyen la incertidumbre de la determinación, expresada como el coeficiente de variación (CV), el que resultó ser de un 2% para el método conductimétrico y del orden del 3% para el absorciométrico (Método USP). Esta estimación de la precisión fue calculada en base a seis (6) repeticiones de cada tiempo de análisis.

La aplicación de un modelo de regresión lineal, permite verificar si los resultados provistos por ambos métodos son comparables [7].

El valor de la pendiente 1,018 y el coeficiente de correlación lineal $R^2 = 0,9984$ obtenidos al graficar los porcentajes de disolución alcanzados

Figura 3: Perfil de Disolución de Comprimidos de Ciprofloxacina de 500 mg elaborados por Plamecor. Método Conductimétrico y de Referencia

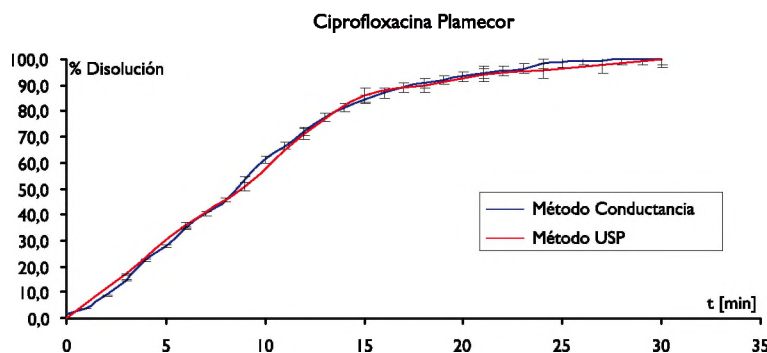


Figura 4: Perfil de Disolución de Comprimidos de Ciprofloxacina Comercial de 500 mg. Método Conductimétrico y de Referencia

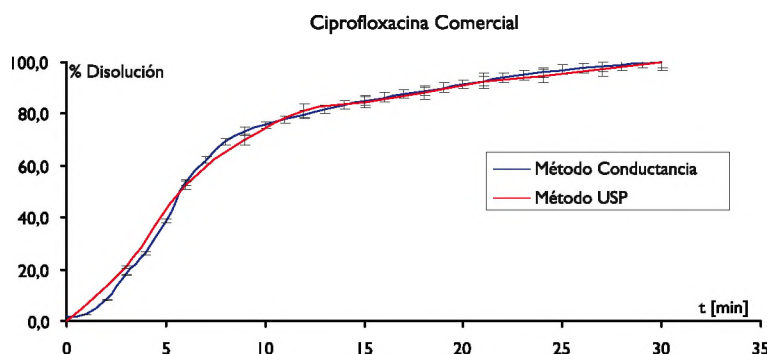
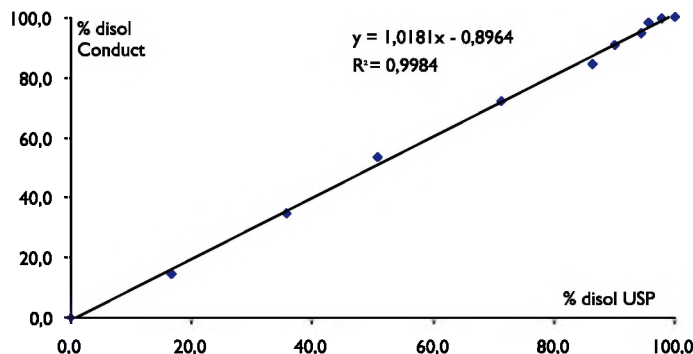


Figura 5: Comparación de Métodos para los Comprimidos de Plamecor



por el método propuesto vs. los correspondientes al método absorciométrico par comprimidos de ciprofloxacina de Plamecor, demuestra que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos.

Las dos presentaciones, sin cubrimiento entérico, cumplen con las exigencias de disolución (>80% en 30 minutos a 37, 3°C y 50 rpm).

Comparando los perfiles de disolución de los comprimidos de ciprofloxacina comerciales y PLAMECOR, éstos muestran diferencias significativas en los primeros 15 minutos.

Los seguimientos de la cinética de disolución in vitro por conductimetría y absorciometría son estadísticamente equiparables en todas las fases del proceso.

Discusión de los Resultados y Conclusiones

En Argentina coexisten medicamentos originales y EFG de distintas procedencias que generan suspicacia en prescriptores, respecto de la calidad terapéutica de los similares o copias, aduciendo inefectividad por, entre otras razones, problemas relacionados con la biodisponibilidad y ausencia de estudios de bioequivalencia in vivo. Sin embargo la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) según normativas 3185/9 y 2814/02 dispone de exenciones para realizar estos estudios en aquellas formulaciones altamente solubles y permeables, de ventana terapéutica amplia, administrados por vía oral, valor intrínseco potencial terapéutico elevado y bajo riesgo sanitario. Las formulaciones de ciprofloxacina analizadas en este trabajo comparten estas últimas características, presentando por tanto seguridad y eficacia.

En relación al método presentado en la experiencia, la conductimetría demuestra ventajas comparativas por permitir una lectura directa, un seguimiento en tiempo real y de forma continua, cuando la espectrofotometría UV está limitada a un muestreo punto a punto, reposición de volúmenes, con diluciones y filtrados mediante.

En base a los resultados, el seguimiento conductimétrico de la cinética de disolución puede ser validado para la ciprofloxacina en comprimidos, para lo cual esta metodología deberá ser sometida a estudios interlaboratoriales a fin de comprobar

su reproducibilidad y robustez necesarias para su aplicación.

Por su parte, la EFG producida por PLAMECOR muestra un perfil de disolución y concentración equiparables a un producto comercial, lo cual le significa satisfacer el estudio de equivalencia in vitro.

Algunas de las ventajas de esta técnica son la determinación in situ de la señal analítica, sin modificar las condiciones de disolución y eliminando el "tiempo muerto" entre la toma de muestra y la lectura. Además esta técnica provee un gran número de datos en el tiempo y, dada su naturaleza electroquímica, es posible su automatización en forma directa [8].

Referencias bibliográficas

1. Tobaruela Martínez, G.; Oliva Henara, P.; Modamio Charles C. F. et al. Tecnología Farmacéutica; Actas VI Congreso SEFIG y 3º Jornadas TF. Barcelona (España) (2004).
2. Recasens J., Suñé Negre J. M. Tecnología Farmacéutica. Madrid. (1991).
3. Perez Lozano, P; García Montoya, E; Reig A. O. et al. Biofarmacia y Farmacocinética; 365- 368. Actas VI Congreso SEFIG y 3º Jornadas TF. Barcelona (España) (2004).
4. I. Caraballo*, J. Alvarez-Fuentes, L. M. Melgoza, M. Millán, M. A. Holgado, A. M. Rabasco and M. Fernández-Arévalo. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Vol 18 (1998).
5. Farmacopea Nacional Argentina. 7ma. Edición. (2007).
6. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. USP 25 De. Rockville, (2002).
7. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, <http://www.fda.gov>, (1997).
8. Olivieri, A. C. y Goicoechea H. C., La Calibración en Química Analítica, Ed. UNL, 2007.
9. D. A. Skoog, F. J. Holler y T. A. Nieman, Principios de Análisis Instrumental, 5a d. Mc Graw- Hill, España, 2001.

Agradecimientos

A la Secretaría General de Ciencia y Técnica de la Universidad Nacional del Nordeste que con su apoyo ha posibilitado el desarrollo del presente trabajo.