

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

Informe de Tesis

**ENSAYO DE DISOLUCIÓN IN VITRO Y CUANTIFICACIÓN  
EN TABLETAS A BASE DE CIPROFLOXACINA  
QUE SE FABRICAN EN GUATEMALA**

Presentado por

**Edna Liliana Rodas Obregón**

Para optar al título de

**Químico Farmacéutico**

Guatemala, noviembre de 1997

06  
+ (1874)  
C.4

JUNTA DIRECTIVA DE LA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

DECANO	Lic. Jorge Rodolfo Pérez Folgar
Secretario	Lic. Oscar Federico Nave Herrera
Vocal I	Lic. Miguel Angel Herrera Gálvez
Vocal II	Lic. Gerardo Leonel Arroyo Catalán
Vocal III	Lic. Rodrigo Herrera San José
Vocal IV	Br. Herbert Raul Arévalo Alvarado
Vocal V	Br. Manola Anleu Fortuny

## DEDICATORIA

A mis padres, por su amor y apoyo  
incondicional en todo momento.

## AGRADECIMIENTO

Al Licenciado Elfego Rolando López por su asesoría, apoyo y colaboración.

A Laboratorios Richam Internacional S.A., por el apoyo brindado para la realización del presente trabajo de investigación.

## INDICE

1. Resumen.....	1
2. Introducción.....	2
3. Antecedentes.....	3
4. Justificación.....	7
5. Objetivos.....	8
6. Hipótesis.....	9
7. Materiales y métodos.....	10
8. Resultados.....	14
9. Discusión de resultados.....	23
10. Conclusiones.....	25
11. Recomendaciones.....	26
12. Referencias.....	27
13. Anexos.....	28

## 1. RESUMEN

1

El objetivo del presente trabajo de investigación fue evaluar el grado de disolución de tabletas a base de ciprofloxacina fabricadas por laboratorios nacionales, a través del ensayo de disolución que indica la Farmacopea de los Estados Unidos, USP 23.

Se utilizaron tabletas de ciprofloxacina de 250 mg, de cuatro laboratorios seleccionados al azar, del total de 12 laboratorios nacionales fabricantes. De cada laboratorio se muestrearon tres lotes diferentes, y se analizó un mínimo de 6 tabletas por lote.

Se cuantificó la ciprofloxacina base presente en las muestras analizadas y se compararon estos resultados con los obtenidos en el ensayo de disolución.

Del total de muestras analizadas, el 41.67% cumplió con disolución en fase S1; el 16.66% cumplió disolución en fase S2 y el 41.67% no cumplió con disolución. En base a los resultados obtenidos se concluye que el 58.33% de las muestra analizada, cumple con el ensayo de disolución.

## 2. INTRODUCCIÓN

El término biodisponibilidad indica el grado en que un fármaco alcanza su sitio de acción. Diversas variables influyen sobre la absorción de un medicamento. Específicamente en el caso de los medicamentos que se administran en forma sólida por vía oral, la velocidad de disolución constituye el factor limitante de su absorción. (6)

El ensayo de disolución es una medición del tiempo necesario para que una forma farmacéutica sólida libere sus ingredientes activos en el líquido utilizado para la prueba (agua, jugo gástrico artificial, jugo entérico artificial). Es un indicador *in vitro* del grado de biodisponibilidad de un medicamento. Se considera como una de las pruebas más importantes del control de calidad que debe realizarse a las formas sólidas de dosificación. (4, 8)

Dos productos químicamente equivalentes pueden ser no bioequivalentes. Se observan casos en los que formas de dosificación de un mismo fármaco provenientes de distintos fabricantes e incluso diferentes lotes de un mismo fabricante difieren en su biodisponibilidad debido a diferencias en características físicas no controladas, en forma estricta, en la formulación y producción de los medicamentos.(6)

En la quimioterapia de las enfermedades microbianas es de suma importancia la administración de dosis adecuadas para alcanzar los efectos deseados. Dosis insuficientes aumentan la posibilidad de fracasos clínicos. (6)

La ciprofloxacina es un agente antimicrobiano de amplio espectro, efectivo contra un extenso número de microorganismos grampositivo y gramnegativo(5). La Farmacopea de los Estados Unidos, USP 23, incluye en la monografía para tabletas formuladas a base de ciprofloxacina el ensayo de disolución.

Actualmente en Guatemala algunos laboratorios no disponen del equipo necesario para realizar las pruebas que permitan controlar en forma estricta, durante todo el proceso de fabricación características físicoquímicas que aseguren la calidad del producto. Por esta razón es necesario realizar un estudio para determinar el cumplimiento de la prueba de disolución de comprimidos formulados a base de ciprofloxacina, fabricados por laboratorios nacionales.

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA  
Biblioteca Central

### 3. ANTECEDENTES

La Farmacopea de los Estados Unidos y el Formulario Nacional incluyen el ensayo de disolución en las monografías de tabletas y cápsulas.

Medina Milian, M.N. en 1984, determinó que existen diferencias fisicoquímicas entre tabletas de acetaminofén fabricadas en Guatemala por diferentes casas comerciales.(1)

Salazar Barrios, V.G. en 1986, realizó una evaluación *in vitro* de las tabletas que se distribuyen a granel en Hospitales Nacionales de Guatemala y encontró que las muestras analizadas cumplen con la prueba de desintegración, pero no con la de disolución, por lo que son inaceptables para su consumo.(2)

Reynosa G. de Castellanos, M.E. en 1995, desarrolló la evaluación *in vitro* de la disolución de analgésicos que se comercializan en Guatemala; concluye que el 100% de las muestras analizadas cumplen con la prueba de disolución y recomienda que este ensayo sea incluido dentro de las especificaciones obligatorias para formas sólidas de dosificación en Guatemala.(3)

Para el desarrollo del ensayo de disolución la USP 23 describe 2 aparatos: Aparato No.1 ó de cestilla y aparato No. 2 ó de agitador de hojas. Para cada uno de los aparatos se describe en forma detallada las características con las que debe cumplir para que la prueba sea confiable, precisa y exacta.(4)

Todas las partes del aparato que pueden entrar en contacto con la muestra y con el medio de disolución son inertes y no absorben ni reaccionan con la sustancia a analizar.(4)

Ningún componente del aparato ni de sus accesorios contribuye a producir movimiento, agitación o vibración, excepto el que produce el elemento giratorio.

El aparato debe permitir la observación de la muestra y el elemento giratorio durante el desarrollo de la prueba.



#### Aparato No.1 ó de Canasta:

El montaje de este aparato consiste en un recipiente cubierto, hecho de vidrio u otro material inerte transparente; un motor; una varilla metálica u una canasta cilíndrica.

El recipiente esta parcialmente inmerso en un baño de maría de tamaño adecuado que mantenga la temperatura dentro del recipiente a  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  durante el desarrollo del ensayo.

El recipiente es cilíndrico, con fondo hemisférico; tiene una altura de 175 mm y un diámetro interno de 98 a 106 mm, con una capacidad de 1000 ml. Sus lados poseen un realce en la parte superior para mantenerlo fijo en su lugar. Puede utilizarse una tapadera que retarda la evaporación del medio de disolución, provista de aberturas suficientes para permitir la inserción del eje del agitador, el termómetro y la extracción de la solución.

El agitador consta de una varilla metálica en cuyo extremo inferior se fija una canasta cilíndrica, colocada a una distancia de 2 mm del fondo interior del recipiente y rota suavemente sin balancearse. El aparato posee un dispositivo que permite seleccionar la velocidad a la que gira el agitador y mantenerla en rango especificado en la monografía con una desviación máxima de  $\pm 4\%$ .

La canasta y el agitador son fabricados de acero inoxidable tipo 316 o equivalente.

La canasta está compuesta de dos partes de acero inoxidable. La parte superior es una placa de metal sólida con un agujero de 2 mm y está soldada al eje del agitador. La parte inferior consta de una malla metálica de acero inoxidable, soldada en forma de cilindro, con un estrecho aro de chapa metálica alrededor de su extremo superior e inferior. Si no se indica otra cosa, la malla metálica tiene aberturas de 420 micrómetros de espesor (40 mesh). La parte inferior de la canasta es desmontable para colocar dentro de ella la muestra a analizar; está fijada a la parte superior por tres grapas-resorte de acero.

En los análisis que se utiliza medios de disolución ácidos, puede utilizarse una canasta con un baño de oro de 2.50 micrómetros de espesor.

La tableta debe ser colocada en canastas perfectamente secas al inicio de cada prueba.(4)

#### Aparato No.2 ó de Paletas:

Se utiliza el mismo montaje que para el aparato No. 1 excepto en que se utiliza

una paleta y una varilla como elemento agitador.

La paleta pasa a través del diámetro del eje, de manera que su borde inferior se encuentre al mismo nivel que el extremo inferior del eje. El eje está colocado de tal manera que su centro se desvíe como máximo 2 mm del cualquier punto del borde interior del recipiente y el borde inferior de la hoja agitadora se encuentre a una distancia de  $25 \text{ mm} \pm 2 \text{ mm}$  del punto interior más bajo del fondo del recipiente.

La paleta de agitación debe cumplir con las siguientes medidas:

Borde superior:	$74.5 \pm 0.5 \text{ mm}$
Borde inferior:	$42.0 \pm 1.0 \text{ mm}$
Altura:	$19.0 \pm 0.5 \text{ mm}$
Espesor:	$4.0 \pm 1.0 \text{ mm}$

La paleta metálica y la varilla constituyen una unidad individual que puede estar recubierta de un material inerte adecuado.

La tableta debe estar completamente sumergida en el fondo del recipiente antes de iniciar la agitación.(4)

## **CIPROFLOXACINA:**

**Categoría:** antibacteriano sistémico.

La ciprofloxacina es un agente antiinfeccioso de amplio espectro, activo contra un extenso número de organismos aeróbicos gram-positivo y gram-negativo.(5)

### **Mecanismo de Acción:**

La ciprofloxacina produce un arrollamiento positivo excesivo del DNA. Para combatir éste obstáculo mecánico, la enzima bacteriana DNA girasa es responsable de la introducción continua de superarrollamientos negativos en el DNA. Esta es una reacción ATP-dependiente que requiere la separación de ambas cadenas de DNA para permitir el pasaje de un segmento de DNA a través de la fractura, la cual luego es liberada. (6)

**Farmacocinética:**

La biodisponibilidad de la ciprofloxacina es de alrededor del 60% y las concentraciones plasmáticas máximas promedian 2.4 microgramos por ml después de una dosis oral de 500 mg. Los antiácidos reducen la biodisponibilidad de la ciprofloxacina en forma significativa. La mitad de una dosis oral se recupera sin cambios en la orina; la depuración renal se produce por filtración y secreción tubular. El resto de la dosis se encuentra inalterado en las heces y como metabolitos en la orina. El tiempo medio de eliminación de la ciprofloxacina es de 3 a 4 horas cuando la función renal es normal.(6)

**Preparados y dosificación:**

Se presenta en comprimidos que contienen 250 y 500 mg del fármaco. La dosis usual para adultos con infecciones del tracto urinario es de 250 mg dos veces diarias. Las infecciones respiratorias, cutáneas, óseas y articulares deben tratarse con 500 mg cada 12 horas. Generalmente se continua con el tratamiento durante 7 a 14 días; las infecciones óseas y articulares pueden necesitarlo por 4 a 6 semanas o más. Es necesario reducir la dosificación en los pacientes con alteración grave de la función renal. No debe darse ciprofloxacina a niños ni a mujeres embarazadas.(6)

**Usos clínicos:**

La ciprofloxacina es efectiva para el tratamiento de infecciones del tracto urinario y prostatitis y para la enfermedad diarreica aguda causada por E. Coli, Shigella, Salmonella y Campylobacter. Las infecciones óseas y del tejido blando causadas por estafilococos y microorganismos gramnegativo han sido tratadas con eficacia con ciprofloxacina, al igual que las infecciones causadas por estafilococos resistentes a la meticilina.(6)

#### 4. JUSTIFICACIÓN

Dos productos se consideran equivalentes desde el punto de vista farmacéutico si contienen los mismos componentes activos y son idénticos en cuanto a su concentración, forma de dosificación y vía de administración. Estos son bioequivalentes cuando la velocidad y el grado de biodisponibilidad del componente activo en ambos productos no difieren en forma significativa.

Se observan casos en los que formas de dosificación de un fármaco provenientes de distintos fabricantes e incluso diferentes lotes de un mismo fabricante, difieren en su biodisponibilidad.

La biodisponibilidad de un medicamento está influenciada por características fisicoquímicas y factores fisiológicos, por lo tanto el grado de biodisponibilidad solamente puede determinarse a través de estudios *in vivo*. Sin embargo el ensayo de disolución es un indicador *in vitro* del grado de biodisponibilidad que puede presentar una forma sólida de dosificación.

El ensayo de disolución es un indicador *in vitro* del grado de biodisponibilidad de un medicamento.

En Guatemala, muchos laboratorios fabricantes de medicamentos no disponen de un departamento de control de calidad, equipado con el instrumental necesario para efectuar pruebas fisicoquímicas durante todo el proceso de fabricación, que permitan el aseguramiento de la calidad. Por tal razón se consideró de suma importancia, realizar un estudio para determinar que las tabletas de ciprofloxacina, fabricadas por laboratorios nacionales, cumplen con dicho ensayo.

**5.1 GENERAL**

Evaluar el grado de disolución de tabletas de ciprofloxacina fabricadas por laboratorios nacionales.

**5.2 ESPECÍFICOS**

- 5.2.1 Determinar si las tabletas de ciprofloxacina fabricadas por laboratorios nacionales, cumplen con el ensayo de disolución incluido en la USP 23.
- 5.2.2 Cuantificar la cantidad de ciprofloxacina presente en las muestras a analizar.
- 5.2.3 Evaluar y comparar, *In vitro*, el grado de disolución de las muestras a estudiar.

## 6. HIPÓTESIS

Las tabletas a base de ciprofloxacina, fabricadas por laboratorios nacionales, cumplen con la prueba de disolución incluida en la Farmacopea de los Estados Unidos, USP 23.

**7.1 Universo de Trabajo:**

Constituido por tabletas a base de ciprofloxacina, en presentación de 250 mg, fabricadas por 12 laboratorios nacionales.

**7.2. Muestra:** 4 laboratorios fabricantes; 3 lotes de cada uno.

**7.3 Medios:**

**7.2.1 RECURSOS HUMANOS:**

Autora: Br. Edna Liliana Rodas Obregón  
Asesor: Lic. Eliego Rolando López.

**7.2.2 RECURSOS MATERIALES:**

Instalaciones: Se utilizaron las instalaciones de Control de Calidad de Laboratorios RICHAM INTERNACIONAL S.A.

**Materiales y Equipo:**

- Aparato de disolución marca Hanson, modelo SR6 II
- Espectrofotómetro UV/Visible, Perkin Elmer, Lambda 11
- Balanza analítica
- Material de oficina
- Cristalería

**Reactivos:**

- Agua desmineralizada

**7.4 Procedimiento:**

**7.4.1 Verificación condiciones de trabajo:**

- Se comprobó que el aparato de disolución utilizado cumple con las especificaciones requeridas por la USP 23.
  
- Se determinó que el número de revoluciones por minuto corresponde a lo requerido por el ensayo según la monografía.

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
Biblioteca Central

- Se comprobó que la temperatura del baño y del contenido de las cubetas se mantiene a 37° C.

#### 7.4.2 Desarrollo del ensayo de disolución:

Medio de disolución: agua; 900 ml

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 30 minutos

- Se colocaron 900 ml de agua desmineralizada en cada uno de los 6 recipientes del aparato 2 especificado por la USP 23.
  - Se determinó que la temperatura del medio de disolución y del baño maría se encontraba a  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ .
  - Se colocó en cada recipiente una tableta, teniendo cuidado de excluir burbujas de aire e inmediatamente se puso a funcionar el sistema de agitación.
  - A cada recipiente se le colocó una tapadera de polietileno que ayuda a mantener la temperatura y evitar la evaporación del medio de disolución durante el desarrollo del ensayo.
  - Se dejó trabajar el sistema por 30 minutos.
  - Se midieron alícuotas con el cuidado de muestrear siempre al mismo nivel del recipiente: en el intermedio entre la superficie del medio de disolución y el borde superior de la lámina, a una distancia aproximada de 1 cm de la pared del recipiente.
  - Cada una de las muestras se filtró por separado a través de papel filtro inerte. De este filtrado se transfirieron 2 ml a un balón aforado de 100 ml que se llevó a volumen con agua desmineralizada.
  - Se determinó la cantidad de clorhidrato de ciprofloxacina disuelto a partir de las absorbancias presentadas por la solución de la muestra a una longitud de onda de 276 nm, en comparación con una solución estándar de concentración conocida de clorhidrato de ciprofloxacina, en el mismo medio de disolución.
- Tolerancias: no menos del 80% (Q) de la cantidad de ciprofloxacina indicado en la etiqueta, se disuelve en 30 minutos.



### 7.4.3 Desarrollo del ensayo de cuantificación:

#### 7.4.3.1 Curva de Calibración:

La cuantificación del principio activo se realizó por método espectrofotométrico. Se desarrolló una curva de calibración con 6 muestras de concentraciones conocidas del principio a evaluar, en un rango del 50% al 130%.

#### 7.4.3.2 Preparación de la muestras:

Se trituraron 20 tabletas en un mortero. Se transfirió a un balón aforado de 250 ml el equivalente a 250 mg de ciprofloxacina base y se aforó con agua desmineralizada. El balón se colocó en baño de ultrasonido durante 20 minutos y se filtró a través de papel filtro inerte. De este filtrado se transfirió 1 ml a un balón aforado de 200 ml y se llevó a volumen con agua desmineralizada. Cada muestra se trabajó por duplicado.

Se determinó la concentración de ciprofloxacina clorhidrato a partir de las absorbancias presentadas por la muestra a una longitud de onda de 276 nm.

### 7.4.4 Diseño de Investigación:

#### 7.4.4.1 Muestreo:

a) Cálculo del tamaño de la muestra:

$$n = \frac{NC^2 * \cancel{Var^2}}{\cancel{\mu^2}} = (1.96)^2 \sim 4$$

$NC^2$  = nivel de confianza 95% = 1.96

$Var^2$  = ?

$\mu^2$  = límite de error

$Var^2$  =  $\mu^2$

$n$  = 4

## b) Forma de muestreo:

Aleatoria; 4 laboratorios fabricantes, 3 lotes de cada uno.

## 7.4.4.2 Procedimiento:

El diseño de análisis se adapta a la metodología propuesta por la USP 23.

## 7.4.4.3 Análisis e interpretación de Resultados:

La cantidad de principio activo que se disuelve en el tiempo determinado se expresa como un porcentaje del contenido declarado en la etiqueta, que se define como valor Q.

La cantidad mínima de tabletas que deben evaluarse es de seis unidades. El producto cumple con la prueba si las cantidades de principio activo disuelto de las unidades probadas se ajustan a la siguiente tabla de aceptación:

ETAPA	Unidades Probadas	Criterio de Aceptación
S1	6	Cada unidad es $\geq Q+5\%$ .
S2	6	El promedio de 12 unidades (S1 + S2) es $\geq Q$ y ninguna es $< Q-15\%$ .
S3	12	El promedio de 24 unidades (S1+S2+S3) es $\geq Q$ , y no hay más de dos unidades que sean $< Q-15\%$ .

## 8. RESULTADOS

### ENSAYO DE DISOLUCION

Cuadro No. 1: Muestra 1A (fabricante 1, lote A)

Tableta No.	ciprofloxacina base disuelta en mg	ciprofloxacina base disuelta en %	Especificación
1	230.00	92.00	Cada unidad es  >= 85%
2	243.08	97.23	
3	234.75	93.90	
4	234.75	93.90	
5	243.48	97.39	
6	238.32	95.33	

X = 237.40 mg

X = 94.96 %

Cuadro No. 2: Muestra 1B (fabricante 1, lote B)

Tableta No.	ciprofloxacina base disuelta en mg	ciprofloxacina base disuelta en %	Especificación
1	230.08	92.03	Cada unidad es  >= 85%
2	240.08	96.03	
3	243.30	97.32	
4	242.90	97.16	
5	234.08	96.63	
6	234.48	93.79	

X = 237.49 mg

X = 94.99 %



Cuadro No. 3: Muestra 1C (fabricante 1, lote C)

Tableta No.	ciprofloxacina base disuelta en mg	ciprofloxacina base disuelta en %	Especificación
1	225.25	90.10	Cada unidad es $\geq 85\%$
2	239.40	95.76	
3	224.22	89.69	
4	235.35	94.14	
5	235.00	94.00	
6	234.00	93.60	

 $X = 232.20 \text{ mg}$ 
 $X = 92.88 \%$ 

Cuadro No. 4: Muestra 2A (fabricante 2, lote A)

Tableta No.	ciprofloxacina base disuelta en mg	ciprofloxacina base disuelta en %	Especificación
1	189.10	75.64	El promedio de 12 unidades es $\geq 80\%$ y ninguna es $< 65\%$
2	187.50	75.00	
3	182.72	73.09	
4	185.92	74.37	
5	187.50	75.00	
6	197.82	79.13	
7	183.22	73.29	
8	183.22	73.29	
9	194.75	77.90	
10	197.05	78.82	
11	183.68	73.47	
12	187.12	74.85	

 $X = 188.30 \text{ mg}$ 
 $X = 75.32 \%$ 

PROPIEDAD DE LA INSTITUCIÓN  
CENTROS DE INVESTIGACIÓN Y  
BIBLIOTECA CENTRAL

Cuadro No. 5: Muestra 2B ( fabricante 2, lote B)

Tableta No.	ciprofloxacina base disuelta en mg	ciprofloxacina base disuelta en %	Especificación
1	175.98	70.39	El promedio de 12 unidades es $\geq 80\%$ y ninguna es $< 65\%$
2	187.75	75.10	
3	182.05	72.82	
4	181.68	72.67	
5	198.75	79.50	
6	188.12	75.25	
7	188.82	74.53	
8	187.85	75.14	
9	193.95	77.58	
10	191.28	76.51	
11	192.42	76.97	
12	194.70	77.88	

$$X = 188.61 \text{ mg}$$

$$X = 75.36 \%$$

Cuadro No. 6: Muestra 2C ( fabricante 2, lote C)

Tableta No.	ciprofloxacina base disuelta en mg	ciprofloxacina base disuelta en %	Especificación
1	191.82	76.74	Cada unidad es $\geq 85\%$
2	194.62	77.58	
3	167.40	66.56	
4	167.08	66.83	
5	168.45	67.38	
6	193.38	77.35	

$$X = 180.46 \text{ mg}$$

$$X = 72.73 \%$$

Cuadro No. 7: Muestra 3A (fabricante 3, lote A)

Tableta No.	ciprofloxacina base disuelta en mg	ciprofloxacina base disuelta en %	Especificación
1	225.25	90.10	Cada unidad es  >= 85%
2	226.88	90.75	
3	215.22	86.09	
4	218.42	87.37	
5	299.25	87.70	
6	212.80	85.12	

$$\bar{X} = 219.64 \text{ mg}$$

$$\bar{X} = 87.85 \%$$

Cuadro No. 8: Muestra 3B (fabricante 3, lote B)

Tableta No.	ciprofloxacina base disuelta en mg	ciprofloxacina base disuelta en %	Especificación
1	200.05	80.02	El promedio de 12 unidades es  >=80% y ninguna es < 65%
2	206.18	82.47	
3	197.78	79.11	
4	193.55	77.42	
5	198.92	79.57	
6	216.12	86.45	
7	212.15	84.86	
8	213.30	85.32	
9	212.15	84.86	
10	210.58	84.23	
11	205.65	82.26	
12	215.98	86.39	

$$\bar{X} = 206.87 \text{ mg}$$

$$\bar{X} = 82.75 \%$$

Cuadro No. 9: Muestra 3C ( fabricante 3, lote C)

Tableta No.	ciprofloxacina base disuelta en mg	ciprofloxacina base disuelta en %	Especificación
1	170.55	68.22	Cada unidad es  >= 85%
2	181.95	72.78	
3	179.35	71.74	
4	197.95	79.18	
5	107.15	42.86	
6	155.15	62.06	

X = 165.35 mg

X = 66.14 %

Cuadro No. 10: Muestra 4A ( fabricante 4, lote A)

Tableta No.	ciprofloxacina base disuelta en mg	ciprofloxacina base disuelta en %	Especificación
1	199.88	79.95	El promedio de 12 unidades es  >= 80% y ninguna  es < 65%
2	194.20	77.68	
3	213.52	85.41	
4	198.35	79.34	
5	201.02	80.41	
6	182.05	72.82	
7	211.40	84.56	
8	220.60	88.24	
9	217.80	87.12	
10	220.82	88.33	
11	203.78	81.51	
12	216.78	86.71	

X = 206.68 mg

X = 82.67 %

Cuadro No. 11: Muestra 4B ( fabricante 4, lote B)

Tableta No.	ciprofloxacina base disuelta en mg	ciprofloxacina base disuelta en %	Especificación
1	191.48	76.59	Cada unidad es $\geq 85\%$
2	156.98	62.79	
3	157.75	63.10	
4	163.58	65.43	
5	104.28	41.71	
6	159.70	63.88	

X = 155.63 mg

X = 62.25 %

Cuadro No. 12: Muestra 4C ( fabricante 4, lote C)

Tableta No.	ciprofloxacina base disuelta en mg	ciprofloxacina base disuelta en %	Especificación
1	213.54	85.38	Cada unidad es $\geq 85\%$
2	224.55	89.82	
3	216.90	86.76	
4	214.35	85.74	
5	216.12	86.45	
6	212.68	85.07	

X = 216.34 mg

X = 86.54%

LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD  
 INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS  
 CAROLINA, VENEZUELA



## ENSAYO DE CUANTIFICACION DE CIPROFLOXACINA BASE

Ecuación de regresión lineal:

Cuadro No. 14

Solución estándar No.	[ ] en mg/ml	Absorbancia
1	0.0027938	0.286
2	0.0036785	0.401
3	0.0046749	.495
4	0.0056434	0.639
5	0.0064816	0.731
6	0.0074315	0.842

$$Y = a + bX$$

$$a = - 0.0492571$$

$$b = 120.16606$$

$$r = 0.9988$$

## DISOLUCIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE CIPROFLOXACINA BASE

Cuadro No. 15

Muestra	Disolución en %	Especificación disolución	Cuantificación en %	Especificación cuantificación
1A	94.96	$\geq 85\%$	103.62	90 - 110%
1B	94.99	$\geq 85\%$	102.46	
1C	92.88	$\geq 85\%$	102.18	
2A	75.32	$\geq 80\%$	98.72	90 - 110%
2B	75.36	$\geq 80\%$	101.20	
2C	72.73	$\geq 80\%$	96.09	
3A	87.85	$\geq 85\%$	101.31	90 - 110%
3B	82.75	$\geq 80\%$	99.01	
3C	66.14	$\geq 80\%$	90.54	
4A	82.67	$\geq 80\%$	99.93	90 - 110%
4B	62.25	$\geq 80\%$	93.41	
4C	86.54	$\geq 85\%$	101.22	

Para cada muestra, se analizó un mínimo de 6 tabletas. El número de tabletas analizadas varió de una muestra a otra según los resultados obtenidos en las primeras 6 unidades.

Para la muestra 1A ( fabricante 1, lote A) se obtuvo de las primeras 6 tabletas analizadas un promedio de  $Q = 94.96\%$  y ninguna fue  $<$  de  $85\%$  (ver cuadro No. 1 ). Esta muestra cumplió con el ensayo de disolución en fase S1, por lo tanto es suficiente el análisis de 6 tabletas.

La muestra 1B (fabricante 1, lote B) presentó para 6 unidades analizadas un promedio de  $Q = 94.99\%$  y ninguna fue  $<$  de  $85\%$  . Cumplió disolución en fase S1. (Ver cuadro No. 2)

La muestra 1C (fabricante 1, lote C) presentó, para 6 unidades analizadas, un promedio de  $Q = 92.88\%$  y ninguna es  $<$  de  $85\%$  . Cumplió disolución en fase S1.(Ver cuadro No. 3)

Para la muestra 2A (fabricante 2, lote A) se analizaron un total de 12 tabletas para las que se obtuvo un valor promedio de  $Q = 75.32\%$  . Los resultados obtenidos varían entre  $73\%$  y  $79\%$  , por lo que se decidió no analizar más unidades ya que con los valores obtenidos era imposible lograr un valor promedio de  $Q = 80\%$ . Esta muestra no cumplió con el ensayo de disolución. (Ver cuadro No. 4)

Para la muestra 2B (fabricante 2, lote B) ocurrió lo mismo que en la muestra anterior. El promedio de  $Q$  en 12 unidades es  $75.36\%$ . No cumplió ensayo de disolución. (Ver cuadro No. 5)

Para la muestra 2C (fabricante 2, lote C) se analizaron un total de 6 tabletas para las que se obtuvo un valor promedio de  $Q = 72.73\%$ . Se decidió no analizar más unidades ya que con los valores obtenidos podía predecirse que al igual que en las muestras 2A y 2B, no se lograría llegar a un promedio de  $80\%$ . (Ver cuadro No. 6)

La muestra 3A (fabricante 3, lote A) presentó para un total de 6 unidades analizadas un valor promedio de  $Q = 87.85\%$  y ninguna es menor de  $85\%$ . Cumple disolución en fase S1. Ver

La muestra 3B (fabricante 3, lote B) no cumplió disolución en fase S1 pero el promedio de Q para las primeras 6 tabletas fue 80.82%, y ninguna fue menor de 65%. Aún podía cumplir disolución en fase S2, por lo que se decidió analizar 6 unidades más. Para el total de 12 tabletas se obtuvo un valor promedio de  $Q = 82.75\%$  y ninguna de ellas fue menor de 65%, es decir, cumplió disolución en fase S2. (Ver cuadro No. 8).

Para la muestra 3C (fabricante 3, lote C) se analizaron solamente 6 unidades. Con estos primeros valores se pudo predecir que la muestra no cumpliría con el ensayo de disolución en ninguna fase ya que los valores obtenidos fueron demasiado bajos (promedio 66.14%) y en sólo 6 unidades se presentaron dos unidades menores de 65%. (Ver cuadro No. 9).

En la muestra 4A (fabricante 4, lote A) se presentó el mismo caso de la muestra 3B. Se analizaron 12 unidades y se obtuvo un promedio de  $Q = 82.67\%$  y ninguna fue menor de 65%. Cumplió disolución en fase S2. (Ver cuadro No. 10)

La muestra 4B (fabricante 4, lote B) presentó para 6 unidades un valor promedio de  $Q = 62.65\%$  y 4 de ellas fueron menores de 65%. No cumple disolución. (Ver cuadro No. 11)

La muestra 4C (fabricante 4, lote C) presentó para 6 unidades un valor promedio de  $Q = 86.54\%$  y ninguna es menor de 85%. Cumple disolución en fase S1. (Ver cuadro No. 12).

En la curva de calibración desarrollada para el ensayo de cuantificación, se obtuvo un coeficiente de correlación con valor de 0.9988. Por ser este valor muy cercano a +1, existe una correlación positiva entre la variable X (concentración de la muestra) y la variable Y (absorbancia de la muestra).

En el cuadro No. 13 puede observarse como difieren entre sí los resultados obtenidos del análisis de diferentes lotes de un mismo fabricante.

En el cuadro No. 15 se puede comparar la cantidad de principio activo presente en la tableta y la cantidad que realmente se libera en el medio de disolución.

## 10. CONCLUSIONES

- 10.1 El 58.33% de la muestra analizada de tabletas a base de ciprofloxacina, fabricadas por laboratorios nacionales, cumplen con el ensayo de disolución, propuesto por la Farmacopea de los Estados Unidos USP 23.
- 10.2 Algunos laboratorios nacionales no llevan a cabo controles estrictos de características fisicoquímicas durante el proceso de fabricación de tabletas de ciprofloxacina y otros productos ya que se determinó diferencia en el grado de disolución, de diferentes lotes de un mismo fabricante.
- 10.3 Del total de muestras analizadas el 41.67%, cumplió con disolución en fase S1; el 16.66% cumplió disolución en fase S2 y el 41.67%, no cumplió con disolución.
- 10.4 El 100% de las muestras analizadas, cumple con el ensayo de cuantificación de principio activo, propuesto por la Farmacopea de los Estados Unidos USP 23.
- 10.5 Para asegurar la calidad de productos farmacéuticos, es necesario llevar un control estricto de diferentes características fisicoquímicas, durante todo el proceso de fabricación, ya que estas, influyen en forma determinante en la obtención de los resultados esperados.
- 10.6 El grado de biodisponibilidad de un medicamento solamente puede determinarse a través de estudios *in vivo*, sin embargo el ensayo de disolución constituye un indicador *in vitro*, del grado en que un medicamento es absorbido por el organismo.

## 11. RECOMENDACIONES

- 11.1 A laboratorios nacionales, realizar el ensayo de disolución desde la etapa de desarrollo de fórmulas para productos nuevos y llevar controles estrictos de características físicoquímicas durante todo el proceso de fabricación para asegurar la calidad final del producto.
- 11.2 A las autoridades competentes:
- Vigilar de manera estricta y eficiente que las formas sólidas de dosificación, fabricadas por laboratorios nacionales, cumplan con el ensayo de disolución, especialmente los que se formulan a base de antibióticos, utilizados en el tratamiento de enfermedades infecciosas.
  
  - No autorizar laboratorios que no cumplan con las normas de Buenas Prácticas de Manufactura, necesarias para asegurar la calidad de sus productos.
- 11.3 Investigar, sobre el grado de disolución de formas sólidas de dosificación, que contienen principios activos poco solubles.

## 9. REFERENCIAS

1. Medina Millan, M. N. EVALUACION Y COMPARACION DE CARACTERÍSTICAS FÍSICAS, QUÍMICAS Y BIODISPONIBILIDAD IN VITRO DE TABLETAS DE ACETAMINOFÉN DE VARIAS CASAS COMERCIALES. Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de CC.QQ. y Farmacia, Escuela de Química Farmacéutica. Tesis de Graduación, 1984. 95 pp.
2. Salazar Barrios, V. G. EVALUACION IN VITRO DE TABLETAS QUE SE DISTRIBUYEN A GRANEL EN HOSPITALES NACIONALES DE GUATEMALA. Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de CC. QQ. y Farmacia, Escuela de Química Farmacéutica. Tesis de Graduación, 1986. 35 pp.
3. Castellanos, María Eugenia Reynosa G. de. EVALUACION IN VITRO DE LA DISOLUCION DE ANALGÉSICOS QUE SE COMERCIALIZAN EN GUATEMALA. Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de CC.QQ. y Farmacia, Escuela de Química Farmacéutica. Tesis de Graduación, 1995. 63 pp.
4. United States Pharmacopela 23 / National Formulary XVIII ed., USA: United States Pharmacopeia Convention Inc., 1995. (Pág. 379, 1791-1792).
5. Drug Information for the Health Care Professional, USP DI, 11th ed. 1991
6. Goodman y Gilman. LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA. 8a. ed., Editorial Médica Panamericana, México, 1991. (Pág 27 y 1051).
7. Lachman, Leon, et al. THE THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY. 2nd. ed. Lea & Febiger Philadelphia 1976. 787pp.
8. Colombo, Bruno M. CONTROL OF PHYSICAL PROPERTIES IN PHARMACEUTICAL FORMS. 1a. Ed. Organizzazione Editoriale Medico - Farmaceutica. Milano Italy, 1976. 283 pp.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
Biblioteca Central



### 13. ANEXOS

#### ANEXO No. 1

#### CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS DE LA CIPROFLOXACINA

**Nombres químicos:**

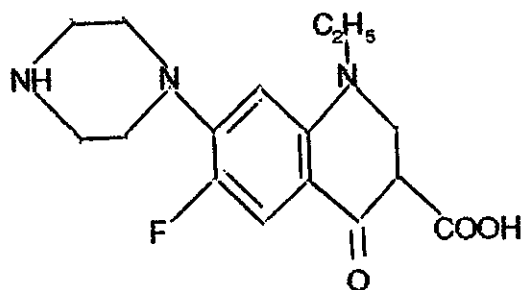
Ácido 3-quinolincarboxílico; 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil); ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolincarboxílico.

Cristales de color ligeramente amarillo.

**Solubilidad:**

Escasamente soluble en agua, muy poco soluble en ácido acético, metanol y alcohol anhidro; prácticamente insoluble en acetona, acetonitrilo, hexano, etilacetato y cloruro de metileno.

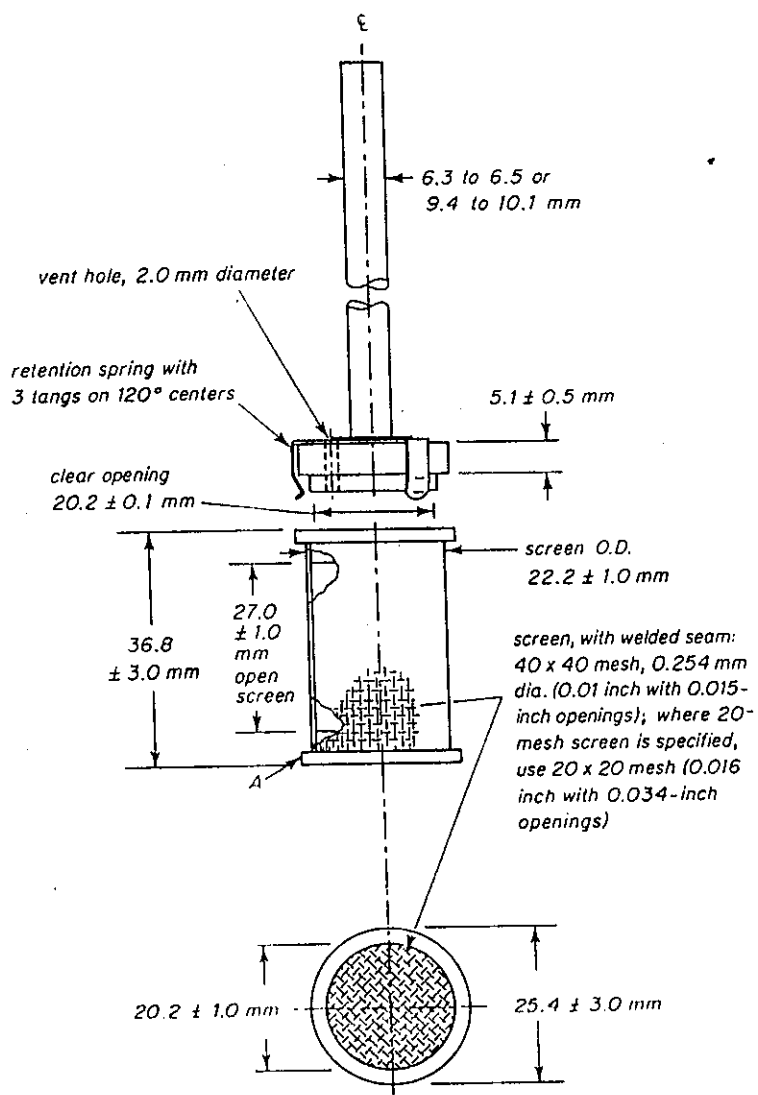
**Fórmula estructural:**





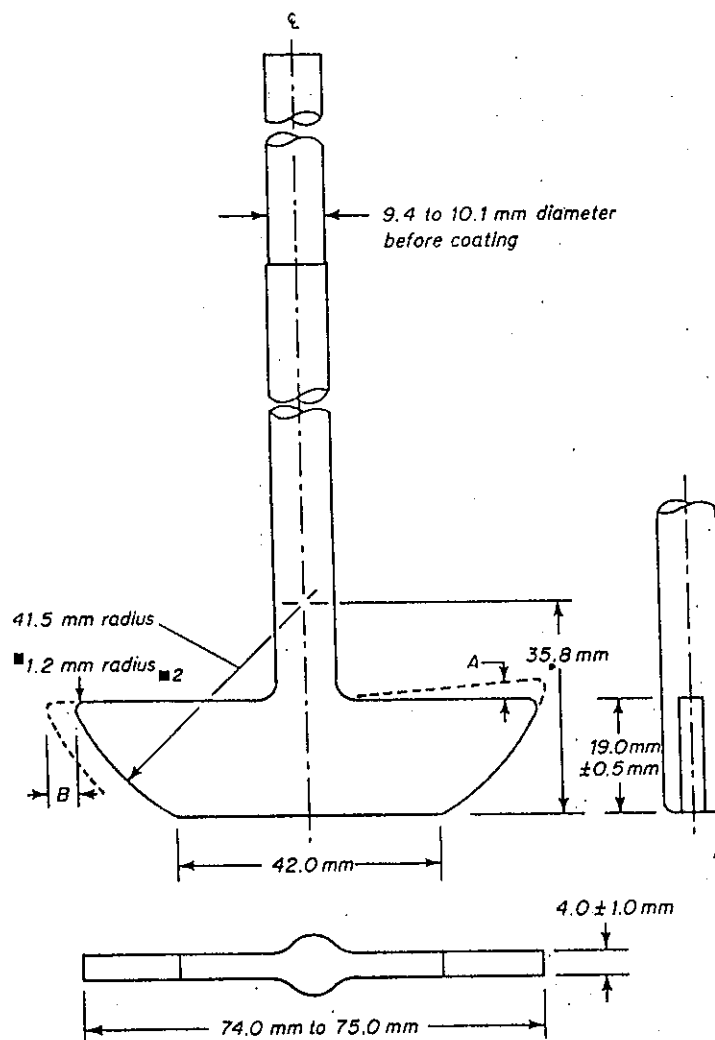
## ANEXO No. 2

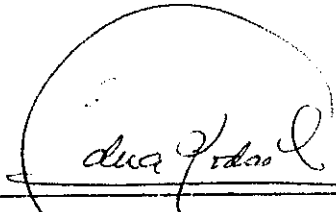
## APARATO DE DISOLUCION USP No. 1 6 DE CANASTA.



## ANEXO No. 3

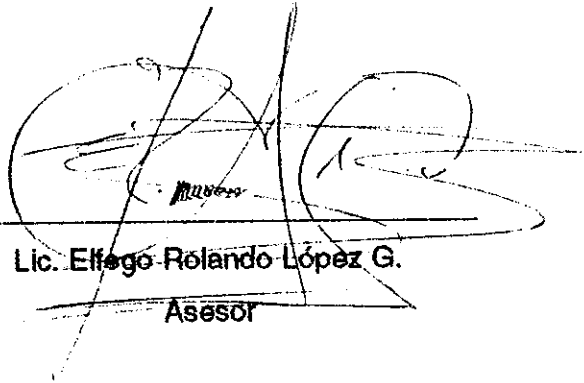
## APARATO DE DISOLUCIÓN No. 2 δ DE HOJAS





---

Br. Edna Liliana Rodas Obregón  
Autora



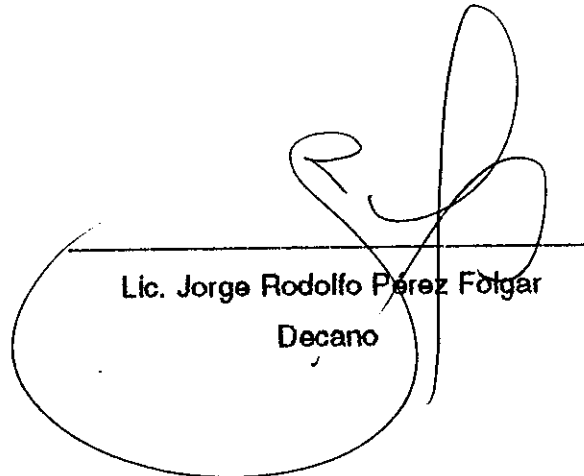
---

Lic. Efigio Rolando López G.  
Asesor



---

Licda. Beatriz Batres de Jiménez  
Directora



---

Lic. Jorge Rodolfo Pérez Fátgar  
Decano