



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA**

**NOMBRE ALUMNO. URIAS ROMERO JUAN MANUEL**

**NUMERO DE CUENTA 9353985-8 FOLIO 505-24-93-3064**

**AÑO TERMINO DE CARRERA 1998**

**ORIENTACION FARMACIA**

**TITULO. ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA PARA TABLETAS DE CLORHIDRATO DE CIPROFLOXACINO DE 250-500 mg PARA SU REGISTRO ANTE S.S.A.**

**AREA ESPECIFICA DEL PROYECTO. DESARROLLO Y ESTABILIDAD DE  
MEDICAMENTOS**

**DIRECTOR TESIS : QFB. ROSA Ma. VALENCIA CARRANCO  
ASESOR DE TESIS: QFB. IDALIA FLORES GOMEZ.**

**LUGAR DE DESARROLLO PROYECTO. DEGORT'S CHEMICAL S.A. de C.V.**

**Registro de tesis por experiencia profesional.**

**MÉXICO, D.F.**

**2004**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AGRADECIMIENTOS

YHAVE –DIOS Quien siempre ha estado conmigo ayudándome, comprendiéndome, alientandome, a quien no ha dejado de demostrarme su amor paternal.

A mi mamá y a mi tía:

Josefina Urías R

Manuela Sánchez R

Por quienes logre esta meta, por sus esfuerzos, su apoyo, confianza y amor.

A mi novia

Silvia Camacho R

Quien me ha ayudado alentándome a finalizar esta meta.

## AGRADECIMIENTOS

Al laboratorio **DEGORT'S CHEMICAL**

En especial *.Sr. Fernando Cañedo Sandoval*  
Director General

Por haberme brindado la oportunidad de realizar mis prácticas profesionales y desarrollar mi proyecto de tesis.

*QFB. Rosa Ma. Valencia Carranco*  
Coordinadora General

*QFB. Luis Arreola Villagomez*  
Gerente de C de C y Resp. Sanitario

Por su apoyo, su confianza y por todo lo que me permitieron aprender de ellos.



## TABLA DE CONTENIDO

<b>1.0 Antecedentes</b>	
1.1 Pruebas de estabilidad.....	4
1.2 Métodos de Estabilidad.....	5
1.3 Conceptos de Estabilidad.....	9
1.4 Factores que inciden en una Estabilidad.....	10
1.5 Secuencia para registro ante SSA y comercialización de un medicamento.....	12
1.6 Normatividades.....	13
<b>2.0 Tabletas</b>	
2.1 Concepto.....	21
2.2 Ventajas de la forma farmacéutica.....	21
2.3 Desventajas de la forma farmacéutica.....	13
2.4 Métodos de fabricación.....	22
<b>3.0 Ciprofloxacino</b>	
3.1 Propiedades fisicoquímicas.....	24
3.2 Propiedades Farmacológicas.....	24
3.3 Farmacocinética.....	25
3.4 Efectos adversos.....	25
<b>4.0 Planteamiento del problema</b> .....	26
<b>5.0 Objetivos</b> .....	27
5.1 Objetivo general	
5.2 Objetivos específicos	
<b>6.0 Parte Experimental</b>	
6.1 Parte Material, equipo y reactivos.....	28
6.2 Diagrama de flujo.....	30
6.3 Desarrollo analítico.....	31
6.4 Protocolo y cédula de estabilidad .....	34
<b>7.0 Resultados y análisis de resultados</b> .....	36
<b>8.0 Conclusiones</b> .....	48
<b>9.0 Bibliografía</b> .....	49



## 1.0 Antecedentes

El gobierno americano en 1906 al confirmar suposiciones de adulteración en el envasado de carnes crea la Food and Drug Administration (FDA) cuyo objetivo primordial será el control de los alimentos y medicamentos.

El impacto en la opinión pública de los efectos secundarios de la talidomida y las intoxicaciones provocadas por contaminación cruzada durante la fase de fabricación y acondicionamiento de penicilina y dietilestilbestrol determinan que en 1962, el congreso americano aprueba las enmiendas Kefauver-Harris al acta Drug and Cosmetic de la FDA y se promueven las bases de las Current Good Manufacturing Practices (CGMP).

En México, la NOM 059 (Norma Oficial Mexicana) de la Secretaría de Salud, en 1995, establece las disposiciones generales para las buenas prácticas de fabricación y la NOM 073 –SSA 1-1993, establece las condiciones para las pruebas de estabilidad.<sup>1</sup>



## 1.1 Pruebas de estabilidad

La estabilidad de un medicamento puede determinarse mediante el análisis periódico de muestras almacenadas en su empaque original bajo las condiciones ambientales usuales de almacenamiento. Las muestras mantenidas bajo estas condiciones se retienen por un periodo de 5 años durante el cual se deben observar los signos físicos de deterioro y valorarse químicamente. Las pruebas de estabilidad acelerada se llevan a cabo utilizando condiciones de temperatura y humedad, indicadas en la siguiente tabla, así como la exposición a la luz.<sup>2</sup>

Estudios de estabilidad acelerada, para registro de un medicamento o modificaciones a las condiciones de registro se deben llevar a cabo en tres lotes piloto<sup>1</sup>.

Tabla I. Tiempos de análisis para los estudios de estabilidad<sup>1</sup>

Condiciones de almacenamiento	de Medicamentos nuevos, tiempo de análisis	Medicamentos con fármacos conocidos	de tiempo de análisis
40°C +2°C 75%HR-5% Formas farmacéuticas sólidas	30,60,90 y 180 días	30,60,90 días	90 días
40°C+2°C Humedad ambiente formas farmacéuticas líquidas y semisólidas	30,60,90,180 días	30,60,90 días	
30°C+2°C Humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	Inicial,90 y 180 días.	Inicial y 90 días.	



## 1.2 Métodos de Estabilidad

### 1.2.1 Estudios de Estabilidad a largo plazo.

Se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción a  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  o a las condiciones particulares, por un período mínimo igual al período de caducidad tentativo, para confirmarlo. Analizar cada tres meses durante el primer año, cada seis meses durante el segundo año y después anualmente.<sup>1</sup>

Como se dijo anteriormente para predecir la estabilidad de los medicamentos es necesario la aplicación de los principios de la cinética química, estos estudios están basados en la velocidad de descomposición de un medicamento la cual generalmente se determina midiendo la concentración en función del tiempo a temperatura constante.

Actualmente hay tres metodologías mediante las cuales es posible realizar los estudios de estabilidad:

Métodos de vida de anaquel, métodos cinéticos isotérmicos y métodos cinéticos no isotérmicos.<sup>2,3</sup>

### 1.2.2 Métodos de vida de anaquel.

Para este se selecciona toda una serie de lotes, los cuales son almacenados en las mismas condiciones prescritas por el fabricante. Posteriormente, se selecciona un método analítico específico apropiado y las muestras son valoradas periódicamente organoléptica, química ó microbiológicamente, siendo registrados estos resultados hasta que se observa una pérdida de potencia por debajo de lo establecido. Al final del periodo en estudio se puede conocer mediante el análisis de varios lotes la fecha de vencimiento del producto en cuestión.

Este tipo de estudio tiene como principal limitante la cantidad de tiempo necesario a emplear para poder conocer la fecha de vencimiento, ya que solamente se puede ir alargando la misma de acuerdo al período analizado. Tiene también la desventaja de que si la fórmula no es suficientemente estable, esto solo se conocerá al final del trabajo, lo que significaría una pérdida considerable de tiempo. Sin embargo de todas las variantes, es el modo más seguro de conocer con exactitud la fecha de vencimiento.



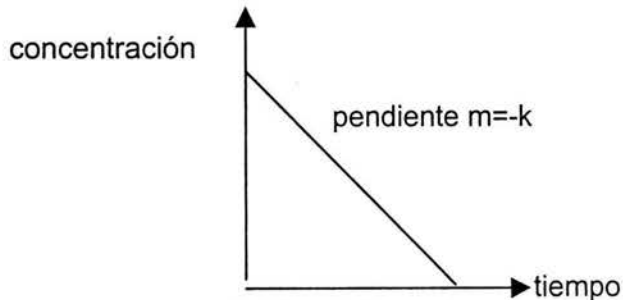


### 1.2.3 Métodos cinéticos isotérmicos.

En este caso se aplican los principios de la cinética química, teniendo como premisa que la velocidad de reacción aumenta con la temperatura. Para ello se colocan las muestras en hornos a diferentes temperaturas y se van realizando valoraciones en el tiempo hasta alcanzar una concentración del producto final cercana al 50 % y se obtiene una serie de datos de concentración del producto final cercana al 50 % y se obtiene una serie de datos de concentración contra tiempo. Una vez realizado esto, es necesario comenzar el procesamiento matemático de los datos a fin de verificar toda una serie de parámetros cinéticos como son:

Orden de reacción.

Obtener el valor de la constante de velocidad en las diferentes isoterms .  
Definiéndose el orden de reacción como el número de moléculas de cuya concentración depende la velocidad de reacción. Así en una reacción de orden cero, la velocidad de reacción es independiente de la concentración de los reactivos, dependiendo de otros factores como pH, luz, etc y la representación gráfica de la concentración en función del tiempo es una recta cuya pendiente es la constante de velocidad de reacción y la ordenada al origen la concentración inicial <sup>2</sup>



Gráfica 1. De orden cero.

Su ecuación matemática se expresa así:

$$C=C_0-Kt$$

**ecuación 1**

Donde:

C= es la concentración del fármaco

C<sub>0</sub>= es la concentración inicial del fármaco

K= es la constante de velocidad de reacción

t= tiempo

Apartir de esta ecuación, se puede obtener

El tiempo de vida de anaquel, que queda expresada por:

$$t = 90\% = 0.1 C_0 / k$$

**ecuación 2**



En una reacción de primer orden, la velocidad de reacción es directamente proporcional a la concentración de uno de los reactivos y su ecuación matemática es como:

$$\ln C = \ln C_0 - kt \quad \text{ecuación 3}$$

Donde:

$C_0$  = es la concentración al principio de la reacción, cuando el tiempo es cero ( $t=0$ )

$C$  = es la concentración después de haber transcurrido el tiempo  $t$

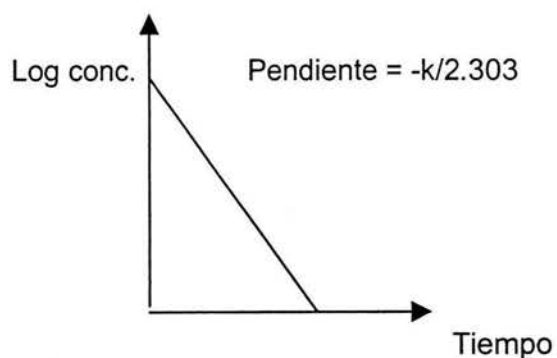
Escribiendo en forma exponencial la ecuación <sup>(3)</sup>

$$C = C_0 e^{-kt} \quad \text{ecuación 4}$$

O expresada en logaritmo de base 10

$$\log C = \log C_0 - \frac{kt}{2.303} \quad \text{ecuación 5}$$

Una gráfica de logaritmo de la concentración del fármaco contra el tiempo, para una ecuación de primer orden, nos da una línea recta con una pendiente igual a  $-k/2.303$  con una ordenada al origen de  $\log C_0$



Gráfica 2. De primer orden

Mediante la aplicación de esta ecuación puede calcularse el tiempo de vida de anaquel que quedaría finalmente expresado como:

$$t_{90\%} = 0.105/k \quad \text{ecuación 6}$$



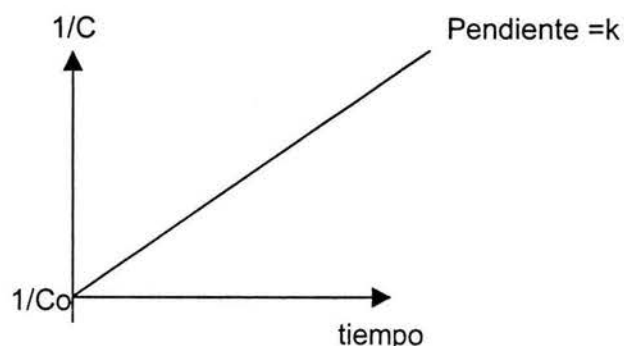
Para las reacciones de segundo orden, la velocidad de reacción es proporcional a la concentración de dos reactivos o a la segunda potencia de uno de ellos. Ver tabla 2.

Su ecuación matemática es:

$$1/C = 1/C_0 + kt$$

ecuación 7

Graficando  $1/C$  en función del tiempo, obtenemos una línea recta con pendiente igual a  $k$ , como se muestra en la gráfica.



Gráfica 3. De segundo orden.

A fin de obtener el valor del orden de reacción se puede emplear toda una serie de métodos, dentro de estos métodos tenemos los siguientes:

**Sustitución:** Se sustituyen los valores de concentración y tiempo en cada una de las ecuaciones correspondientes a los diferentes ordenes de reacción hasta obtener un valor constante de la constante de velocidad de reacción.

**Vida media:** Los valores de la vida media se comportan de acuerdo al orden de reacción.

**Gráfico:** Se grafican los valores de concentración contra tiempo de acuerdo a los diferentes ordenes de reacción. Se selecciona aquel que produce una mayor linealidad en el gráfico.

Para el caso de las reacciones de segundo orden se pueden utilizar el método de las fracciones parciales en el cual se hallan independientemente los ordenes de cada una de las reacciones. Cabe mencionar que de los métodos anteriores el más usado es el método gráfico.

#### 1.2.4 Métodos no isotérmicos.

Estos métodos son de reciente aplicación y se diferencian en que en este caso se aplica un aumento constante de temperatura en el tiempo a la misma muestra, según un programa de tiempo predeterminado de acuerdo a una relación matemática que puede ser lineal, cóncava o convexa. Con la aplicación de este aumento programado de temperatura, se hace una corrida tomando las muestras a intervalos de tiempo programado, lo que permite construir posteriormente las curvas de concentración contra tiempo.<sup>4</sup>



El tratamiento cinético matemático de los datos es en general bastante complejo, por lo que actualmente se busca la forma de realizarlo a través de la computación lo que permite confiabilidad y flexibilidad en los resultados obtenidos.

Tabla II. Ecuación de velocidad  $t=90\%$  y constante de velocidad.

ORDEN	ECUACION	$t=90\%$	K
0	$C=C_0-kt$	$t_{90\%}=0.1C_0/k$	$m=-k$
1	$\text{Log}C=KT/2.303+\text{Log } C_0$	$t_{90\%}=0.105/k$	$m=-k/2.303$
2	$1/C=1/C_0+kt$	$t_{90\%}=1/9kC_0$	$m=k$

### 1.3 Para realizar pruebas de estabilidad se deben de considerar los siguientes conceptos: <sup>1,2</sup>

**Estabilidad:** Es la propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material, para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas entre los límites especificados.

**Fecha de caducidad:** Fecha que se indica en el material del envase primario y/o secundario y que determina el período de vida útil del medicamento. Se calcula a partir de la fecha de fabricación y se toma en cuenta el periodo de caducidad.

**Periodo de caducidad:** Intervalo en el cual se espera que el producto permanezca dentro de sus especificaciones después de su manufactura. Empleándose para establecer la fecha de caducidad de lotes individuales, puede ser ampliado vía un informe anual, solo si se cumplen los criterios establecidos en el protocolo.

**Pruebas de Estabilidad:** Conjunto de pruebas físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y especificados que bajo la influencia de diversos factores ambientales como la temperatura, la humedad y la luz permiten determinar un periodo tentativo de caducidad.

**Estabilidad Acelerada:** Estudios diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un medicamento por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenamiento.

**Estabilidad a Largo Plazo:** Pruebas con las que se evalúan las características físicas, químicas, fisicoquímicas, biológicas y microbiológicas durante el periodo de caducidad bajo condiciones de almacenamiento normales a particulares.

**Estabilidad de Anaquel.** Estudios diseñados para verificar la estabilidad del medicamento a partir de lotes de producción almacenados en las condiciones normales o particulares establecidos.



**Condiciones de Almacenamiento Normal:** En locales secos a no más de 65% HR, bien ventilados, a temperatura ambiente que va de 15°C - 30°C al abrigo de la luz intensa y de olores extraños u otras fuentes de contaminación.

**Condiciones de Almacenamiento Particulares:** Condiciones específicas y diferentes a las condiciones normales de almacenamiento, las cuales se deben indicar en el marbete.

**Método Analítico: Indicativo de Estabilidad:** Es un método cuantitativo capaz de distinguir cada ingrediente activo de otras sustancias y de sus productos de degradación. <sup>(1,4,5)</sup>

#### 1.4 Factores que inciden en una estabilidad<sup>6</sup>

Tipos de degradación de un principio activo:

a) Tipos de degradación química:

\*Solvolisis

\*Racemización

\*Oxidación

\*Incompatibilidad

\*Fotólisis

\*Deshidratación

##### 1.4.1 Solvolisis

Es un tipo de degradación que involucra al principio activo por una reacción con el solvente presente. En muchos casos el solvente es agua, pero pueden estar presentes cosolventes como el alcohol etílico o el propilenglicol. Estos solventes actúan como agentes nucleofílicos atacando centros electropositivos en la molécula del principio activo.

Las reacciones comunes de solvolisis incluyen compuestos carbonílicos inestables como los ésteres, lactonas, y lactamas. Las velocidades de reacción son muy variadas dependiendo del grupo funcional y complejidad de la molécula, en donde los grupos sustituyentes pueden causar efectos estéricos, resonancia inductiva y formación de puentes de hidrógeno. La reacción de inestabilidad más frecuente se da con los ésteres, sobre todo cuando están presentes grupos con propiedades ácido-base.

##### 1.4.2. Oxidación.

Generalmente el oxígeno atmosférico es el responsable de las reacciones conocidas como autooxidación, los mecanismos de reacción son algo complejos, involucrando reacciones de propagación, descomposición, terminación de los radicales libres.

Los productos de oxidación están electrónicamente más conjugados por lo que los cambios en las apariencias, como el color, son indicios de la degradación de medicamentos.



Tabla III. Mecanismos de las reacciones de oxidación

Etapa	Reacción
Iniciación	$RH \longrightarrow R. + H.$
Propagación	$R. + O_2 \longrightarrow ROO. + RH \longrightarrow R. + ROOH$
Descomposición	$ROOH \longrightarrow RO. + OH. (R.-ROO.)$
Terminación	$ROO. + X \longrightarrow \text{COMPUESTOS ESTABLES}$

#### 1.4.3. Racemización.

Los cambios en la actividad óptica de un principio activo pueden resultar en un decremento de su actividad biológica. Los mecanismos de reacción involucran, aparentemente, un ión Carbonilo intermedio que se estabiliza electrónicamente por el grupo sustituyente adjunto.

#### 1.4.4. Incompatibilidades

Las interacciones químicas se dan frecuentemente entre dos o más componentes de los medicamentos en la misma forma dosificada o entre ingredientes activos y un coadyuvante farmacéutico. Muchas de estas incompatibilidades entre medicamentos tienen mucho que ver con el grupo funcional amino.

#### 1.4.5. Fotólisis.

La luz normal del sol o de la iluminación de interiores puede ser responsable de la degradación de algunas de las moléculas de los fármacos. Estas son reacciones que se asocian comúnmente a las de oxidación, ya que la luz se considera el iniciador, aunque las funciones de fotólisis no se restringen solo a las de oxidación.

#### 1.4.6. Deshidratación.

La eliminación de una molécula de agua de la estructura molecular incluye agua de cristalización que puede afectar las velocidades de absorción de las formas dosificadas.

#### Rutas de degradación física.

#### 1.4.7. Polimorfismo.

Muchas sustancias existen en una sola forma sólida cristalina, pero otras se presentan en más de una sola modificación o efectúan cambios por calentamiento o bajo presión, la existencia de una sustancia en más de una modificación se conoce como polimorfismo. La importancia radica en que las diferentes formas tienen propiedades físicas distintas, tales como densidad, índice de refracción conductividad térmica y eléctrica, solubilidad e inclusive color.



#### **1.4.8. Absorción.**

Las interacciones farmacoplasticas pueden representar serios problemas cuando las soluciones intravenosas se guardan en bolsas o viales de cloruro de polivinilo.

#### **1.4.9. Vaporización.**

Algunos principios activos y coadyuvantes farmacéuticos poseen suficiente presión de vapor a temperatura ambiente como para su volatilización a través de los constituyentes de su envase.

#### **1.4.10. Envejecimiento.**

Este es un proceso en que los cambios por desintegración o disolución de las formas dosificadas alteran las propiedades fisicoquímicas de los ingredientes inertes o el principio activo. Estos cambios son en función de la edad del medicamento, trayendo consigo cambios en la biodisponibilidad.

### **1.5 Secuencia para registro y comercialización de un medicamento.<sup>8</sup>**

- ❖ Investigar incompatibilidades con los excipientes y envases primarios.
- ❖ Investigar dosis y presentaciones
- ❖ Selección del empaque primario
- ❖ Requerimiento a compras de la materia prima que será el principio activo.
- ❖ Elaborar Técnica analítica de la nueva materia prima, realizar análisis y aprobar.

Proponer formulaciones.

Estas formulaciones se hacen para establecer parámetros de comportamiento de la forma farmacéutica:

- a) Líquidos: 1000 mL
- b) Sólidos: entre 600 y 1000 gramos.

Lotes pilotos pequeños

Ya que se estableció una fórmula tentativa se procede a fabricar los 3 lotes piloto para efectuar pruebas de estabilidad acelerada.

Probar la técnica analítica desarrollada para el producto terminado

Resultados y conclusiones

Con los resultados de análisis se elaboran los reportes y se dan conclusiones.

Preparación de Protocolo para someter a dictamen de la Secretaría de Salud ya con los resultados y las conclusiones de las pruebas de estabilidad y la investigación bibliográfica obtenida, el responsable Sanitario preparara el protocolo que se presenta ante la S.S.A.

Otorgación del registro de la Secretaría de Salud

Comercialización

- a) una vez otorgado el registro se procede a mandar a hacer los dibujos y/o negativos de los impresos.



- b) Se solicita a compras la cantidad de principio activo.

Fabricación.

a) primer escalamiento: se fabricará entre una tercera y una cuarta parte de la cantidad que se habrá determinado como lote estándar para establecer condiciones de fabricación.

b) Segundo escalamiento: se fabricara la mitad del lote estándar.

c) Lote estándar: se fabricara el lote estándar.

Quedando entendido que estos lotes serán comercializados.

Estabilidad Natural "Anaquel"

A partir del primer lote estándar se guardaran muestras para seguir la estabilidad del medicamento.

## 1.6 NORMATIVIDADES<sup>9</sup>

1.6.1 En la actualidad se acepta en el mundo entero la realización de estudios Cinéticos y predictivos para establecer fechas de expiración fehacientes para los productos farmacéuticos, pero antes de 1950 sólo se realizaban métodos y procedimientos cualitativos o semicualitativos de estudios farmacéuticos. Estos han sido sustituidos por estudios rigurosos, planeados científicamente, en que se usan ensayos confiables, coherentes y específicos que indican la estabilidad con conceptos estadísticos apropiados.

A la estabilidad de un producto farmacéutico se le puede definir como la capacidad de una fórmula en particular, en un sistema específico de envase y cierre, para mantenerse dentro de sus especificaciones físicas, químicas, micro biológicas, terapéuticas y toxicológicas. La seguridad de que el producto envasado conservará su estabilidad en el lapso de almacenamiento que se le anticipa, debe provenir de una acumulación de datos válidos sobre el fármaco en su envase comercial.

Muchos factores inciden sobre la estabilidad de un producto farmacéutico, como la actividad de el o los componentes activos, la interacción entre los componentes activos e inactivos, el proceso de elaboración, la forma poso - lógica, esquema de recipiente, revestimiento y cierre, las condiciones ambientales durante el transporte, almacenamiento y manipulación y el tiempo transcurrido desde la elaboración hasta el uso del producto.

La prueba de estabilidad asegura que una sustancia farmacéutica sea segura y efectiva durante la vida de anaquel del producto. Cumplir con los perfiles de potencia y pureza establecidos puede constituir un reto.

La prueba de estabilidad es una parte integral del desarrollo de formulaciones. Tener información en la cual basar las propuestas para la vida de anaquel de las sustancias y productos farmacéuticos y sus condiciones de almacenamiento.





Desde los años 50 se ha aplicado la ciencia de la cinética de degradación a los ingredientes activos en medicinas. Durante estos estudios los científicos se percataron de que la mayoría de las sustancias farmacéuticas eran moléculas inherentemente inestables.

Durante los años 80, algunos países emitieron lineamientos para unificar las pruebas entre los fabricantes. Si bien abordan temas básicos, éstos también incluyen los requerimientos de los datos de estabilidad para los expedientes de registros y delinear ampliamente los pasos para su implantación.

Como resultado de la globalización, el énfasis cambió hacia la armonización de requerimientos de regulación.

Los esfuerzos de armonización comenzaron con reuniones bilaterales de expertos de la industria y oficiales de Estados Unidos, Japón y la comisión Europea, del 5 al 7 de junio de 1991, en Alemania, se llevó a cabo un simposio titulado "Pruebas de Estabilidad: nuevas tendencias y requerimientos". Un simposio internacional para la comisión Europea, Japón y Estados Unidos.

En esta reunión, se preparó un borrador preliminar el cual fue discutido el 4 de noviembre de 1991 en Bruselas por un grupo de trabajo experto, y reportado en un taller de calidad.

Durante la primera conferencia internacional de armonización realizado en Bruselas del 5 al 7 de noviembre de 1991.

La organización mundial de la salud concluyó que la guía de estabilidad no era adecuada para su aplicación universal. Los oficiales de la OMS, establecieron que la guía no trataba las condiciones climáticas extremas de muchos países. Además, el documento cubría únicamente nuevas sustancias en productos farmacéuticos y no abordaba productos ya establecidos en circulación. De acuerdo con esto, la OMS proporcionó un documento separado, titulado "guía para la prueba de estabilidad de productos farmacéuticos que contienen sustancias farmacéuticas bien establecidas en formas de dosificación convencionales", el cual apareció en 1996 como anexo 5 del trigésimo cuarto reporte del Comité Experto sobre especificaciones para preparaciones farmacéuticas. Recientemente se editaron otras guías relacionadas con la prueba de estabilidad entre octubre de 1997 y abril de 1998 para Productos Medicinales Patentados. Bajo la agencia Europea para la evaluación de productos medicinales, adoptó casi cinco guías relacionadas con la estabilidad para buscar apoyo para la autorización de mercado para productos medicinales en la Unión Europea.

La FDA no se ha limitado a la ubicación de las guías ICH (Conferencia Internacional sobre Armonización) en el Federal Register. En junio de 1997 la agencia publicó un documento guía titulado "Fecha de caducidad y prueba de estabilidad de sustancias y productos farmacéuticos".



La información más reciente sobre el sitio Web de la ICH indica que la guía rectora sobre estabilidad de fármacos, se modificará en un futuro cercano; también se planea extender esta guía para cubrir productos existentes.

#### 1.6.2. Generación de datos de estabilidad.

El primer paso en la generación de datos es la documentación de un protocolo de estabilidades es decir, un plan de prueba detallado y fundamentado. El protocolo depende en buena medida del tipo de sustancia o producto farmacéutico, ya que las condiciones de prueba varían con base en la estabilidad inherente del compuesto, el tipo de forma de dosificación y el sistema de contenedor cierre propuesto. Además, el protocolo puede depender de si el fármaco es nuevo o ya está en el mercado.

El mercado es otro factor por considerar cuando se establece el protocolo de prueba porque las condiciones de la temperatura ambiente varían

de lugar a lugar lo cual finalmente afecta la decisión sobre las condiciones de almacenamiento y otros parámetros de prueba.

En general un protocolo de prueba adecuadamente diseñado contiene la siguiente información:

- ❖ Tipo ,tamaño y número de lotes
- ❖ Tipo, Tamaño y fuente de contenedores y cierres
- ❖ Orientación del almacenamiento de contenedores
- ❖ Puntos en el tiempo de prueba
- ❖ Plan de muestreo
- ❖ Condiciones de almacenamiento de prueba
- ❖ Parámetros de prueba
- ❖ Métodos de prueba y criterios de aceptación

#### 1.6.3. Tipo, tamaño y número de lotes

Se sugiere probar tres lotes. Este es el número mínimo para nuevas sustancias farmacéuticas y sus productos, o para productos establecidos inestables. La prueba de tres lotes es una conciliación entre consideraciones estadísticas y prácticas. Aunque probar menos de tres lotes no permite un estimado estadístico contable de la variabilidad entre lotes, las consideraciones prácticas evitan la recolección de grandes cantidades de datos ya que más datos causan más esfuerzo analítico y de otra índole.

Es importante notar ciertos requerimientos específicos con respecto a la selección de lotes. La guía ICH establece que el proceso usado para la manufactura de lotes piloto de sustancias farmacéuticas deba simular significativamente el proceso que se aplicará a lotes de gran escala para la comercialización.



Además la calidad de las materias primas incluidas en los estudios de estabilidad tanto la calidad del material utilizado en estudios preclínicos y clínicos como la calidad de los materiales de acondicionamiento la manera en que se estará elaborando en la escala de manufactura. De manera semejante, la calidad de los lotes a escala piloto debe ser similar a la de los lotes destinados a la comercialización .

#### 1.6.4. Contenedores y cierres

Todos los lineamientos sugieren que la prueba puede realizarse usando los contenedores y cierres propuestos para almacenamiento y distribución. El plan de estabilidad debe incluir diferentes tipos de contenedores y cierres como los empleados para la comercialización. El protocolo debe proporcionar información acerca del tipo, tamaño y fuente de los contenedores y cierres.

Orientación de los contenedores durante el almacenamiento.

Considerar la orientación de los contenedores es particularmente importante para soluciones, sistemas dispersos y productos farmacéuticos semisólidos. Las muestras deben mantenerse hacia arriba y colocadas ya sea en posición invertida o sobre el costado para permitir la interacción total del producto con el contenedor - cierre.

#### 1.6.5. Puntos en el tiempo de muestreo

Las diferentes guías sugieren una frecuencia de muestreo de cada 3 meses durante el primer año, cada seis meses durante el segundo y luego anualmente para sustancias y productos farmacéuticos almacenados para una prueba en tiempo real. Aunque algunas guías no proponen una frecuencia de muestreo para muestras almacenadas en condiciones aceleradas, el borrador de la guía de la FDA establece la frecuencia de 0, 2, 4 y 6 meses para los datos de estabilidad de 6 meses que se presentarán junto con el registro. La NOM 073 si marca tales muestreos.

#### 1.6.6. Plan de muestreo

Una vez que el plan de tiempo se completa, debe determinarse el número total de contenedores que deben almacenarse para la prueba de estabilidad. Cuando se decide el número total, debe hacerse un plan de muestreo de manera que la selección de los contenedores de almacenamiento no sea arbitraria.

El requerimiento básico es que los contenedores seleccionados representen el lote como un todo. Puede usarse cualquier procedimiento que asegure una selección sin sesgo. Las guías de la FDA sugieren un método en el cual, de un punto de inicio aleatorio, cada n-ésimo contenedor se tome de la línea de llenado o de empaquetado ( se elige de manera que la muestra se disemine por la totalidad del lote).

Condiciones de almacenamiento de la prueba.

Las condiciones de almacenamiento descritas en las guías se basan en las condiciones de temperatura de almacenamiento a nivel mundial y de porcentaje



de humedad relativa(%HR) Haynes obtuvo datos climáticos en varias ciudades de; mundo. Él propuso una fórmula para determinar la temperatura cinética media tomando en cuenta las variaciones en la temperatura de almacenamiento. La tabla siguiente muestra las diferentes zonas climáticas y las condiciones de almacenamiento derivadas.

Tabla IV. **Zonas climáticas globales**

ZONA	MKT (°C )	PROMEDIO ANUAL % HR
Zona I moderada	21	45
Zona II mediterránea	25	60
Zona III caliente-seca	30	35
Zona IV muy caliente húmeda	30	70

Para los países ubicados en las zonas I y II, la condición del almacenamiento prescrito para la prueba de largo plazo es  $25 \pm 2^\circ \text{C}$  y  $60 \pm \% \text{HR}$ . para los estudios en tiempo real la OMS sugiere que las condiciones de almacenamiento experimentales debe ser tan cercanas a las condiciones de almacenamiento reales en el sistema de distribución .



Tabla V. Distribución de los países en las distintas zonas climáticas <sup>9</sup>

Región	Zonas I y II	Zonas III y IV
Europa	Todos los países	
América	Argentina, Bolivia, Chile, Canadá, México, Perú, Uruguay, Estados Unidos	Barbados, Belice, Brasil, Costa Rica, República Dominicana, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Guayana, Haití, Honduras, Jamaica, Colombia, Cuba, Nicaragua, Antillas holandesas, Panamá, Paraguay, Puerto Rico, Venezuela**
Asia	Afganistán, Armenia, Azerbaijan, China, Irán, Israel, Japón, Kasajastan, Corea, Líbano, Nepal, República de Georgia, Siria, Tadzhic, Turquía.	Baharin, Bangladesh,, Hong Kong, India, Indonesia, Irak, Jordania, Camboya, Qatar, Kuwait, Laos, Malasia, Islas Maldivas, Oman, Pakistan, Filipinas, Saudi Arabia, Singapur, Srilanka, Taiwan, Tailandia, Emiratos Arabes Unidos, Vietnam, Yemen.
África	Egipto, Argelia, Túnez, Libia, Marruecos, Namibia, Ruanda, Sudáfrica, Zambia, Zimbabwe.	Angola, Etiopia, Benin, Botswana, Burkina, Faso, Burundi, Djibouti, Costa de Marfil, Gabon, Gambia, Ghana, Guinea, Camerún, Kenia, Congo, Liberia, Madagascar,,Malawi, Mali, Mauritania, Mozambique, Nigeria, Senegal, Sierra Leona, Somalia, Sudan, Tanzania, Togo, Chad, Uganda, Zaire, Republica Africana Central.
Australia - Oceanía	Australia, Nueva Zelanda	Fiji, Islas Sociedad, islas Marshall, Nueva Caledonia, Papua Nueva Guinea, Samoa, Tonga.

\*\* Todos estos países están asignados a la zona I



Tabla VI. Condiciones de Almacenamiento recomendadas para la estabilidad de diversos productos en países de las Zonas I y II FDA.<sup>9</sup>

Producto	Acelerado	Tipo de Estudio Intermedió	Prolongado
Formas de dosificación orales sólidas para reconstitución, polvos secos y liofilizados en viales de vidrio	40° C y 75 % HR	30° C y 60 % HR	25° C y 60 % HR
Líquidos en botellas de vidrio, viales ampollitas de vidrio selladas, proporcionan una barrera impermeable a la pérdida de agua	40° C y humedad ambiente	30° C y humedad ambiente	25° C y humedad ambiente
Productos farmacéuticos en contenedores semipermeables	40° C y 15% HR	30° C y 40% HR	25° C y 40% HR
Productos farmacéuticos para almacenar a temperatura de refrigerador	25° C y 60% HR, o 25° C y humedad ambiente para productos líquidos		5± 3° C con monitoreo, pero no control de humedad
Productos farmacéuticos para almacenar a temperatura de congelador	5± 3° C y humedad ambiente		
Algunos productos para inhalación	**	**	-15 ± 5° C

- ❖ Entre los productos se incluyen parenterales de volumen pequeño, oftálmicos,óticos y rocíos nasales envasados en contenedores semipermeables como bolsas de plástico, contenedores plásticos semirígidos, ampollitas y viales y botellas con o sin gotero que pueden ser susceptibles de pérdida de agua.
- ❖ Pueden aplicarse condiciones de almacenamiento adicionales a los polvos para inhalación y aerosoles en suspensión si ocurre un cambio en la distribución de tamaños de partícula aerodinámicos uniformidad de contenido de la dosis, en condiciones aceleradas (40° C y 75 % HR) las condiciones se están determinando.

#### 1.6.7. Parámetros de prueba.

Los parámetros utilizados para degradación de las muestras obtenidas generalmente varían con el tipo de forma de la dosis. Además de la prueba de valoración del fármaco y del análisis de los productos de degradación, deben considerarse las características de calidad organolépticas, físicas, químicas, biológicas y microbiológicas del producto, que son susceptibles de cambio



durante el almacenamiento. Las propiedades específicas para una forma de dosificación en particular también deben incluirse en la lista de parámetros de prueba, incluyendo la disolución de las formas de dosificación sólidas, porque pueden variar, a medida que el producto envejece.

#### **1.6.8 Metodología de la prueba.**

Para la prueba del fármaco, las guías aconsejan el establecimiento de un método indicativo de la estabilidad después de la prueba de esfuerzo a temperaturas altas en un amplio rango de pH y en condiciones oxidativas y fotolíticas aceleradas. Este método debe validarse en cuanto a especificidad, exactitud, precisión y linealidad en el rango en el cual se espera que el fármaco caiga durante la prueba de estabilidad.

#### **1.6.9 Criterios de aceptación.**

Para cada prueba incluida en el estudio de estabilidad, deben fijarse criterios de aceptación. Los criterios pueden ser en la forma de límites numéricos si el resultado es cuantitativo. Para las pruebas cualitativas los criterios se pueden aprobar o no, por ej: olor, color, apariencia, craqueo o crecimiento microbiano.

#### **1.7.0. Manejo de datos de estabilidad y estimación de la vida de anaquel.**

Una vez que se han registrado los datos, el paso final es estimar el periodo de reanálisis, la vida de anaquel o la fecha de caducidad que es la meta última del estudio de estabilidad-

El método en las guías es diferente de la práctica convencional de la prueba de estabilidad.

Tradicionalmente, los estudios acelerados multitemperatura y el método Arrhenius se usan para determinar la vida de anaquel. Sin embargo, hay varios problemas inherentes con esta metodología.

Primero el método Arrhenius se aplica bien solo a aquellos casos en que la degradación razonable del fármaco ocurre en el tiempo y se puede determinar el orden de reacción.

Segundo suele aplicarse una regresión lineal a los puntos de datos,(el número de puntos de datos, deben ser al menos tres),aun cuando los datos en realidad, puedan no ser verdaderamente lineales.

En las guías en lugar de la prueba acelerada, los estimados de la vida de anaquel o de la fecha de caducidad se basan en los datos del almacenamiento prolongado a través de la aplicación de técnicas estadísticas apropiadas.



## **2.0 TABLETAS.**

### **2.1 TABLETAS COMO FORMA FARMACEUTICA<sup>10,18</sup>**

Tableta: Es una forma sólida que contiene uno o mas principios activos que pueden tener excipientes que se preparan por un método de compresión.

El peso puede variar desde 1ug del principio activo hasta 1 gramo del principio activo con excipientes, (diluentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, etc) siendo lo mas común 650-750mg, existiendo una relación entre el diámetro, el peso, y espesor.

Hay una variedad de formas:

Cóncava, redonda, cuadradas, oblongas , triangular, etc.

### **2.2 Ventajas de la forma farmacéutica:**

- \*Gran versatilidad en cuanto a formas, tamaño, posología.
- \*Fácil administración
- \*Dosificación exacta
- \*Estables física, química, y microbiológicamente.
- \*Fácil transporte
- \*Económicamente accesible

### **2.3. Desventajas de la forma farmacéutica.**

- \*No adecuadas para personas con problemas de deglución
- \*No adecuadas para principios activos que se degradan por enzimas digestivas.
- \*Pueden causar irritación de la mucosa digestiva.
- \*Menor biodisponibilidad que una suspensión.

### **Tipos de tabletas**

Tabletas orales: Tabletas bucales

Tabletas sublinguales

Conos dentales

Tabletas para ingestión: Tabletas comprimidas

Tabletas masticables

Tabletas efervescentes

Tabletas multicapa-recubierta

Tableta de liberación controlada.





## 2.4 Métodos de fabricación.

### 2.4.1. Compresión directa:

Este método tiene como ventajas ser un proceso más corto, menos operaciones unitarias, menor posibilidad de contaminación menor requerimiento de equipo, menor personal para su fabricación, así como de análisis, se utiliza un menor número de excipientes. Las desventajas son las distintas características que puedan tener los excipientes y el principio activo en cuanto a flujo y compresibilidad, los principios activos para compresión directa suelen ser susceptibles a la humedad y la temperatura.

### 2.4.2. Compresión húmeda:

Las características que presentan las materias primas para este método es que son polvos amorfos, poca cohesividad, principios activos estables al calor y la humedad.

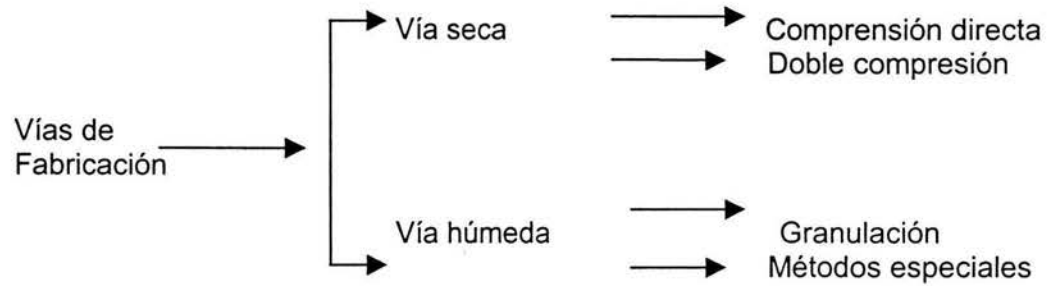
Las ventajas de este método son en cuanto a materias primas, es decir, son convencionales, con diferente tamaño de partícula, mayor velocidad de tableteado y menos problemas durante el mismo. Sin embargo también presenta desventajas como por ejemplo: no es recomendable para fármacos inestables, el tiempo de secado es largo, más excipientes en la formulación, peligro de contaminación cruzada, mayor número de operaciones unitarias.

Tabla VII. COMPONENTES DE UNA TABLETA

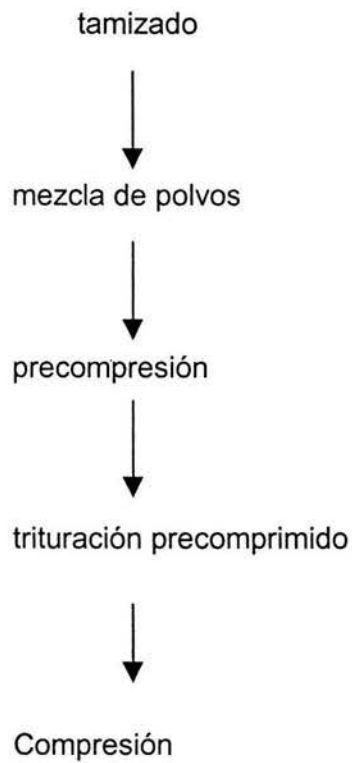
COMPONENTE	PROPORCION PORCENTUAL
Principio Activo	Dosis Terapéutica
Diluyente	20-80%
Aglutinante	5-20%
Desintegrante	2-20%
Lubricante	0.5-5%
Deslizante	1-5%
Antiadherente	0.25%



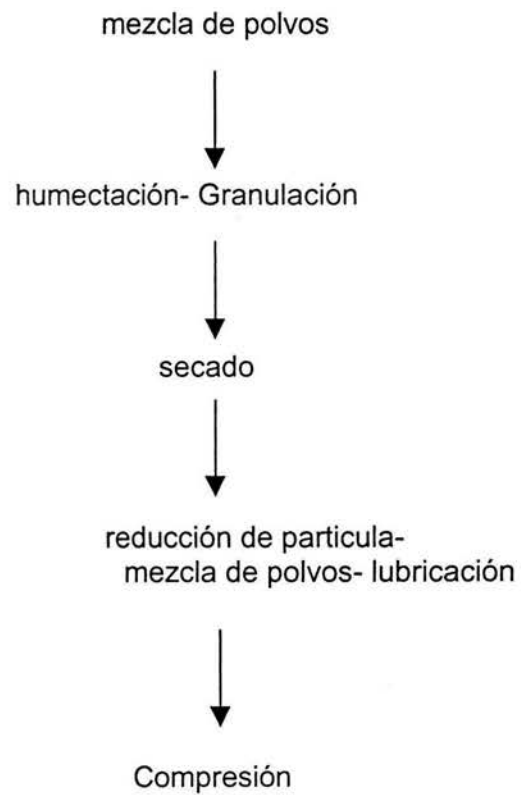
## METODOS DE FABRICACION DE TABLETAS



### VIA SECA (compresión directa)



### VIA HUMEDA

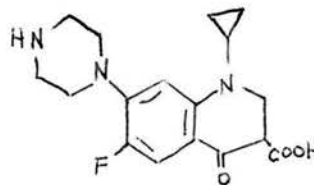




### 3.0 CIPROFLOXACINO

#### 3.1 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS<sup>11,17</sup>

Ciprofloxacino  
ESTRUCTURA:



Clorhidrato de ácido 1- ciclopropil -6- fluoro- 1,4 dihidro – 4 – oxo - (1 piperazinil)  
3 Quinolona carboxílico.  $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$ .

#### Ciprofloxacino

El ciprofloxacino es una quinolona fluorada, cuyos acoples químicos al ácido quinolincarbonico le otorgan eficacia contra numerosas bacterias y permiten además la administración oral e intravenosa. Fue sintetizada por Bayer Pharmaceuticals en Alemania en 1987.<sup>14,15</sup>

$C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$

Peso molecular 385.82g/mol anh. 367.80 g/mol. Base 331.34 g/mol  
Polvo ligeramente amarillento, cristalino.

Las fluoroquinolonas (FQ) (ciprofloxacino, enoxacino, norfloxacino, ofloxacino), son derivados sintéticos de las quinolonas químicamente relacionados con el ácido nalidixico, del cual se diferencian fundamentalmente por presentar una mayor actividad frente a gérmenes patógenos.

#### 3.2 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

##### 3.2.1. Mecanismos de acción.

Las fluoroquinolonas son agentes que actúan por inhibición de la enzima ADN-ginasa bacteriana, provocando una respuesta bifásica sobre la síntesis del ADN y el ARN.

Las fluoroquinolonas son activas frente a la mayoría de las bacterias gram negativas especialmente enterobacterias como: E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Salmonella, Shingella.

Incluyendo muchos microorganismos resistentes a otros antibióticos como aminoglucósidos, amoxicilina y cefalosporinas de tercera generación, con una concentración mínima inhibitoria bastante inferior a la de todos estos. Sin embargo frente a gram positivos su actividad es menor.

Su espectro antibacteriano es más amplio que el del ácido nalidixico, particularmente frente a Pseudomona aeruginosa, siendo el ciprofloxacino el agente más eficaz frente a esta bacteria.<sup>13</sup>



### 3.2.2. RESISTENCIAS

El mecanismo de las resistencias a las FQ se debe fundamentalmente a mutaciones cromosómicas puntuales y no esta mediada por plásmidos.

Hasta la fecha no se ha descrito ningún mecanismo enzimático bacteriano susceptible de inactivar a las quinolonas. Por el contrario si se han detectado resistencias cruzadas con otros antibióticos tales como tetraciclinas, cloranfenicol y cefoxitina principalmente por causas de permeabilidad.<sup>12,13</sup>

### 3.3. Farmacocinética.

La biodisponibilidad tras su administración oral es del 60% a 70% para ciprofloxacino y del 95% a 100% para ofloxacino. Alcanzan la concentración plasmática máxima en una a tres horas desde su administración oral, los alimentos retrasan la absorción oral de las FQ, se distribuyen ampliamente por todo el organismo debido a su alta liposolubilidad, alto pKa y baja unión a proteínas plasmáticas. Alcanzan concentraciones terapéuticas en la mayoría de los tejidos del organismo(incluidos orina, heces, pulmón, bilis, hueso y próstata),mediante difusión pasiva, acumulándose a nivel intracelular y en los leucocitos en concentraciones diez veces superiores a las plasmáticas. Sin embargo las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo se consideran inadecuadas para el tratamiento eficaz de la meningitis.

Las FQ se metabolizan a nivel renal y/o hepático dependiendo de cada principio activo, la eliminación es por vía renal y hepática para ciprofloxacino. La vida media de eliminación es de 3-5 horas si bien puede prolongarse en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal o cirrosis.<sup>13,14,15</sup>

### 3.4. Efectos adversos

El uso de las FQ se considera en general bastante seguro, no presentando reacciones adversas graves o de duración prolongada. Los estudios comparativos realizados entre las distintas FQ ,no sugieren diferencias importantes en cuanto a las reacciones adversas.

No obstante cualquiera de las FQ pueden producir nauseas, insomnio dolor de cabeza, y vértigos. La aparición de convulsiones suele ser poco frecuente y las reacciones de hipersensibilidad incluyen rash, enfermedad del suero, vasculitis y anafilaxia. Entre otras reacciones se han descrito fotosensibilidad, leucocitopenia reversible, eosinofilia y nefritis intersticial, lesiones óseas, daflos en el ADN, alteraciones del sistema inmunitario y toxicidad a nivel ocular.<sup>15,16</sup>



#### 4.0 Planteamiento del problema

El tema surgió de la necesidad de Degort's Chemical de contar con un registro ante SSA para tabletas de clorhidrato de ciprofloxacino, por tal motivo era necesario realizar estudios que asegurarán la calidad del producto tanto durante su desarrollo, así como durante su fabricación y comercialización.

Uno de ellos son los estudios de estabilidad, los que requieren de métodos analíticos para evaluar a los principios activos.

Debido a lo anterior era necesario que en la formulación de tabletas de ciprofloxacino se realizara un estudio de estabilidad acelerada durante tres meses en un material de empaque primario celopolial, caja de cartón como envase secundario y sometido a diferentes condiciones de temperatura para establecer su fecha de caducidad y su posterior registro ante SSA.



## **ESTABILIDAD ACELERADA DE TABLETAS DE CLORHIDRATO DE CIPROFLOXACINO**

### **5.0 OBJETIVOS**

#### **5.1 Objetivo General.**

5.1.1. Realizar un estudio de estabilidad acelerada para establecer una fecha de caducidad para tabletas que contienen clorhidrato de ciprofloxacino y obtener su registro ante la S.S.A.

#### **5.2 Objetivos específicos:**

5.2.1 Establecer una cédula de estabilidad para las tabletas de clorhidrato de ciprofloxacino.

5.2.2 Establecer la fecha de caducidad tentativa.



## 6.0 Parte experimental

### 6.1 MATERIAL, EQUIPO Y REACTIVOS.

#### 6.1.1 EQUIPOS

Para las condiciones de temperatura se empleo:

Cámara climática Blue M (Electronic Company)

**30°C** : Estufa Mca. RIOSSA Modelo EC-33

33 x 30 x 28 cm ciclos 50/60

**Luz blanca:** Se obtuvo con una cámara equipada con una lámpara de luz blanca.

- ❖ Beckman System Gold (Bomba No. 116) (Detector No. 166)
- ❖ HPLC System Gold (Beckman, 1987) Serie 1616-0001
- ❖ Disolutor SR2 Beckman
- ❖ Sonicador mca. Mettler Electronics
- ❖ Espectrofotómetra Beckman Modelo DV-64
- ❖ Potenciómetro Mca. Beckman
- ❖ Desintegrador Mca. Mayasa Serie 0545
- ❖ Fragilizador Mca. Mayasa Serie 0606
- ❖ Balanza Analítica Mca. Ohaus
- ❖ Balanza Analítica Mca. Mettler Serie AM 100

#### 6.1.2 REACTIVOS

\*Agua destilada

\*Agua deionizada

\*Cloruro de metileno grado reactivo, lote clm-75pl, mca Tecsiquim

\*Metanol, grado hplc, lote mtp-21-pl mca Tecsiquim

\*Hidróxido de amonio grado reactivo, lote mtp-21-pr. mca. Tecsiquim

\*Acetonitrilo grado hplc, lote tec-676-pr8-h mca Tecsiquim

\*Ácido fosfórico grado reactivo, lote 9653-3 mca. Tecsiquim

\*Trietilamina, grado reactivo, lote w635-07, mca. J.T. Baker



### 6.1.3 Material de vidrio

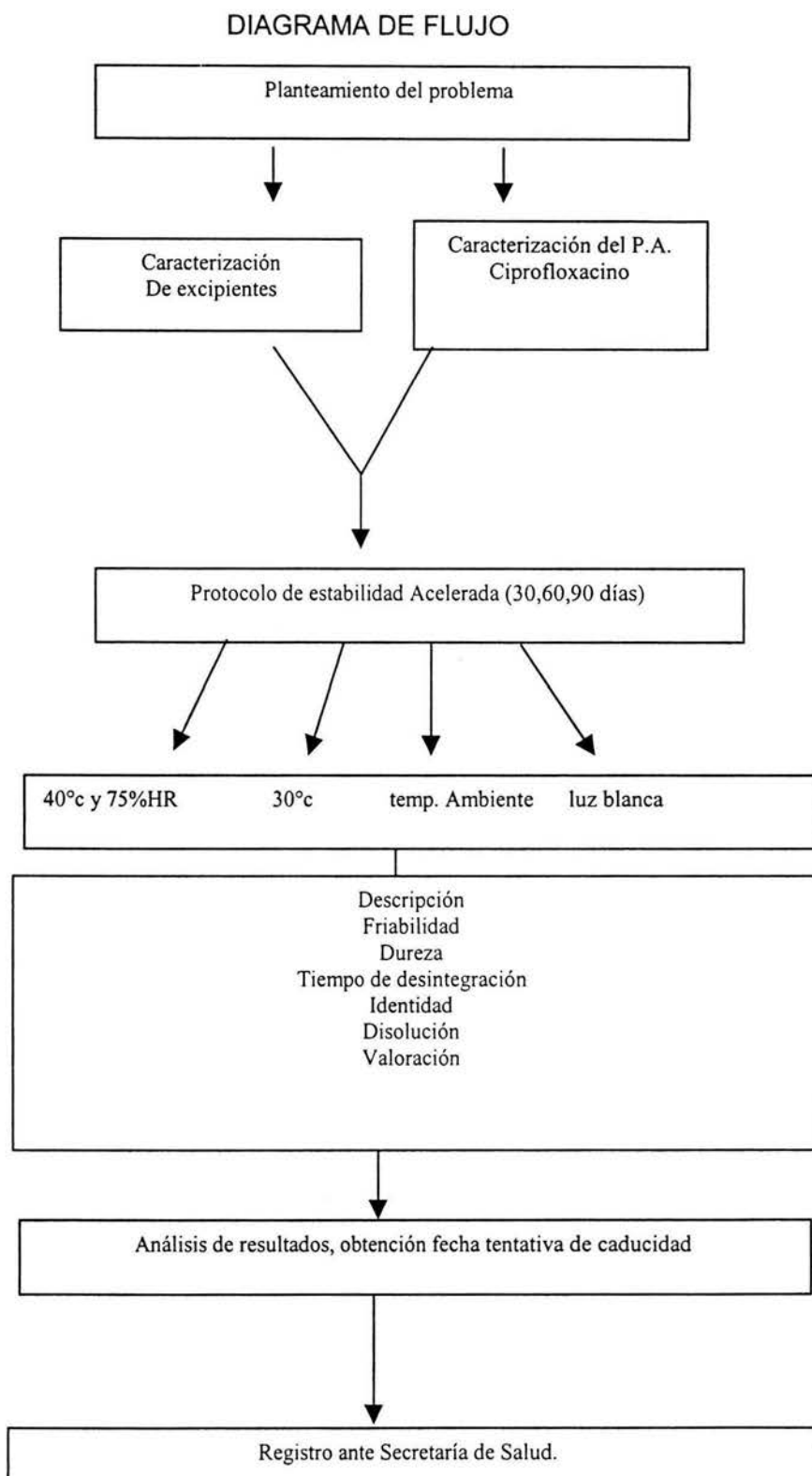
- vaso de precipitados de 1000mL
- placa de vidrio de 20x 20 cm
- 4 matraz volumétrico de 25 mL
- 5 matraz volumétrico de 100 mL
- 2 matraz volumétrico de 50 mL
- 6 matraz volumétrico de 200mL
- 1 matraz balón de 6000mL
- 4 pipetas volumétricas de 5 y 3 mL.
- mortero y pistilo\*
- jeringa de vidrio\*

Nota: Todo el material de la marca pyrex, excepto\*





## 6.2 Parte experimental





### 6.3 Desarrollo analítico<sup>17</sup>

**Descripción:** Tabletas redondas, ranuradas en una de las caras color beige de sabor amargo.

**Peso promedio** para tabletas de 500mg: 756mg/tab

Peso promedio para tabletas de 250mg: 375mg/tab

**Variación de peso** para tabletas de 500mg: 718.2 a 793.8mg(95-105%).

Variación de peso para tabletas de 250mg: 356-394mg(95-105%)

**Friabilidad:** no más del 0.8%

**Desintegración:** No mayor a 20 min. en agua destilada a 37°C±1°C (MGA 0261 FEUM)

**Hermeticidad:** Ninguna de las unidades /dosis resulta con penetración de colorante.(MGA 486 FEUM )

#### **Ensayos de identidad:**

a) Cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR)

La altura del pico y el tiempo de retención de la solución de la muestra preparada para la valoración corresponden a los obtenidos con la solución de referencia.

b) Cromatografía en capa fina (CCF)

Soporte :sílica Gel HF 254

Fase Móvil: Cloruro de metileno-metanol-Hidróxido de Amonio - Acetonitrilo(40:40:20:10)

Solución de la muestra: Del polvo obtenido para la valoración pesar la cantidad equivalente a 250mg de ciprofloxacino, colocar en un matraz volumétrico de 25mL, adicionar 20 mL de agua, centrifugar a 3000rpm durante 10 min, usar el líquido sobrenadante (c=10mg/mL)

Solución de referencia: Pesar 58.2 mg de ciprofloxacino clorh. estándar secundario, colocar en un tubo de centrifuga, adicionar con pipeta volumétrica 5 mL de agua, agitar para disolver(c=10mg/mL).

Procedimiento: Aplicar a la cromatoplaca en carriles separados 30uL de la solución de la muestra y del testigo desarrollar el cromatograma hasta 3/4 de la longitud de la placa, retirar la cromatoplaca de la cámara, marcar el frente de solvente, dejar secar y observar la cromatoplaca bajo luz ultravioleta. La mancha principal obtenida con la solución de la muestra, debe corresponder en tamaño, color y Rf a la obtenida con una solución del patrón de referencia.

**Uniformidad de contenido:** Cumple con variación de peso.



**Disolución:** Q=85% (MGA 0291 FEUM)

Medio: AGUA 900 mL

Aparato : 2 a 50 rpm

Tiempo: 30 min.

Preparación patrón de referencia: Pesar con exactitud 32.37mg de ciprofloxacino clorhidrato, estándar secundario, colocar en un matraz volumétrico de 100mL, disolver y aforar con agua, tomar con pipeta volumétrica 3 ml de la solución anterior, colocar en un matraz volumétrico de 100 ml, diluir y aforar con agua (c=8.34ug/mL)

Solución de la muestra para dosis de 500mg: Tomar de cada vaso al término de los 30 min. porciones de 10mL, filtrar, desechar los primeros mL del filtrado. Tomar con pipeta volumétrica 3 mL de la solución filtrada y colocar en matraces volumétricos de 200mL, diluir y aforar con agua (c=8.34ug/mL)

Solución de la muestra para dosis de 250mg: Tomar de cada vaso al término de los 30 min. porciones de 10mL, filtrar, desechar los primeros mL del filtrado. Tomar con pipeta volumétrica 3 mL de la solución filtrada y colocar en matraces volumétricos de 100 mL, diluir y aforar con agua (c=8.34ug/mL)

Procedimiento: Leer la solución de referencia y las muestras a 276-+2 nm, en un rango de 235 a 324 nm, usando la solución de agua como blanco de ajuste.

Cálculos:

$$\% \text{de ciprofloxacina} = \frac{A_m}{A_s} * 100$$

donde:  $A_m$  = Absorbancia de la solución de la muestra

$A_s$  = Absorbancia de la solución de referencia.

#### **METODO DE ANALISIS. (CLAR) <sup>11,17</sup>**

Clorhidrato de Ciprofloxacino Monohidrato eq. a Ciprofloxacino de 225 a 275 mg/tab. (90-110%).

Clorhidrato de Ciprofloxacino Monohidrato eq. a Ciprofloxacino de 450 a 550 mg/tab (90-110%).

**FASE MOVIL:** Solución de ácido fosfórico 0.025 M: Tomar 0.5 mL de ácido fosfórico, diluir con 300 mL de agua, ajustar a pH de 3.0 a 4.0± 1 con trietilamina- acetonitrilo (60:40), filtrar y desgasificar.

**COLUMNA:** C<sub>18</sub>

**VELOCIDAD DE FLUJO:** 1.5 mL/min **DETECTOR:** 278nm

**SOLUCIÓN DE REFERENCIA:** Pesar 58.2 mg de Clorhidrato de Ciprofloxacino Monohidrato estándar secundario, colocar en un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y aforar con la fase móvil, tomar de esta solución con pipeta volumétrica 5 mL, colocar en un matraz volumétrico de 50 ml. diluir y aforar con la fase móvil (C=50 ug/mL).



**SOLUCION DE LA MUESTRA:** Pesar y moler hasta polvo fino no menos de 20 tabletas, pesar el polvo equivalente a 50 mg de Ciprofloxacino, colocar en un matraz volumétrico de 100 mL, adicionar 70 mL de fase móvil y sonicar por 15 minutos, agitando ocasionalmente, aforar con la fase móvil y mezclar. Centrifugar a 3000 rpm durante 10 min tomar con pipeta volumétrica de 5 mL de líquido sobrenadante, colocar en un matraz volumétrico de 50 mL, diluir y aforar con fase móvil (c= 50 ug/mL).

**PROCEDIMIENTO:** Filtrar muestra y estándar a través de un filtro para soluciones no acuosas e inyectar volúmenes iguales de la muestra y la referencia (20 uL), hasta que de 5 inyecciones seguidas de la referencia, el coeficiente de variación no es mayor de 2.0%.

### CALCULOS

$$\text{mg / tab} = \frac{(W_s * p) (R_m \times C_m)}{R_r \times p_m}$$

Donde:

Ws=	Peso de la referencia en mg
P=	Pureza de la referencia expresada en %
Rm=	Área de la solución de la muestra
Rr =	Área de la solución de la referencia
Cm=	Contenido medio o peso medio en mg
Pm=	Peso de la muestra en mg



#### 6.4 PROTOCOLO DE PRUEBAS DE ESTABILIDAD ACELERADA

Producto: FLOXANTINA

F.F. TABLETAS

CIPROFLOXACINA CLORHIDRATO

FECHA DE FABRICACION: \_\_\_\_\_

LOTE: \_\_\_\_\_

ESPECIFICACIONES	T <sub>0</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>
	INICIAL	30 DIAS	60 DIAS	90 DIAS
DESCRIPCIÓN: Tabletas redondas ranuradas en una de las caras, color beige, sabor amargo.				
DESINTEGRACION: No mayor a 20 minutos.				
DISOLUCION: Se debe disolver no menos del 85.0%				
HUMEDAD: 2.0 -4.0 %				
DUREZA: No menos de 5kg/tab				
FRIABILIDAD: No mas del 0.8%				
ENSAYOS DE IDENTIDAD: a) CLAR b) CCF				
HERMETICIDAD:				
VALORACION: Clorhidrato de ciprofloxacina de 450-550 mg/tab de ciprofloxacina 90-110%				

OBSERVACIONES: \_\_\_\_\_

FECHA

Q. ANALISTA

Vo.Bo.C. de C.



## DESCRIPCION

<b>Nombre del producto</b>	FLOXANTINA
<b>Nombre de principio activo</b>	CLORHIDRATO DE CIPROFLOXACINO
<b>Forma farmacéutica</b>	TABLETAS

### Formulación

Clorhidrato de Ciprofloxacino Monohidratado Equivalente a de Ciprofloxacino.	250.0 mg	500mg
Almidón de maíz	23.60mg	46.50mg
Lactosa	27.74mg	56.00mg
Acdisol(Croscarmelosa Sodica)	15.00mg	30.00mg
Polivinilpirrolidona	13.20mg	26.50mg
Estearato de Magnesio	5.47mg	11.00mg
Agua Deionizada c.s.		

### Material de empaque Primario:

Tiras de Celopolial- Celopolial  
Empaque secundario: Caja de cartón plagadiza.

### Presentación.

Caja con 8 y 12 tabletas de 250 mg      Caja con 8 y 12 tabletas de 500mg.

**Acción Terapéutica:** Antimicrobiano.

### CEDULA DE ESTABILIDAD

La cédula de estabilidad comprende 3 condiciones de prueba: 30° C, 40° C (con 75 % de humedad relativa) y luz blanca, con 3 tiempos de muestreos a 30, 60 y 90 días.

Las pruebas se hicieron a lotes piloto:

P-CIP- T 250-01	P-CIP- T500-01
P-CIP- T 250-02	P-CIP- T500-02
P-CIP- T 250-03	P-CIP- T500-03



Las determinaciones consideradas fueron :

1. Descripción
2. Friabilidad
3. Dureza
4. Tiempo de Desintegración
5. Identidad
6. Disolución
7. Valoración

Tabla VIII. CEDULA DE ESTABILIDAD

TIEMPO DE MUESTREO (DIAS)	CONDICIONES			
	30° C+ 2°C	40°C+ 2°C CON 75%HR+ 5%HR	LUZ BLANCA	TEMP. AMBIENTE
INICIAL				1,2,3,4,5,6,7
30		1,4,6,7		
60		1,4,6,7		
90	1,2,3,4,5,6,7	1,2,3,4,5,6,7	1,2,3,4,5,6,7	1,2,3,4,5,6,7

A temperatura ambiente se analizan todos los parámetros al tiempo cero y a los 90 días.

## RESULTADOS

### . ASPECTO

Todas las tabletas sometidas a las diferentes condiciones, en los distintos tiempos mantuvieron sus características organolépticas, sin cambio significativo.



## DESINTEGRACION

Tabla IX Tiempos de desintegración (en minutos) de ciprofloxacino Clorh. 250 mg

### CONDICIONES

TIEMPO DE MUESTREO (DIAS)	LOTE	30° C+ 2° C	40° C+ 2° C CON 75%HR+ 5%HR	LUZ BALNCA
30	P-CIP- T250-01		13	
	P-CIP- T250-02		16	
	P-CIP- T250-03		16	
60	P-CIP- T250-01		15	
	P-CIP- T250-02		16	
	P-CIP- T250-03		16	
90	P-CIP- T250-01	15	15	14
	P-CIP- T250-02	15	13	14
	P-CIP- T250-03	15	12	15

VALORES INICIALES :

LOTE TIEMPO EN MINUTOS

P-CIP- T 250-01 14  
 P-CIP- T 250-02 13  
 P-CIP- T 250-03 15

TIEMPO DE DESINTEGRACION (en minutos).

Tabla X. Tiempos de Desintegración en minutos para ciprofloxacino clorh. 500 mg

TIEMPO DE MUESTREO (días)	LOTE	CONDICIONES		
		30° C + - 2° C	40° C + - 2° C 75 % + - 5% HR	LUZ BLANCA
30	P - CIP-T- 500 - 01		11	
	P - CIP-T- 500 - 02		13	
	P - CIP-T- 500 - 03		14	
60	P - CIP-T- 500 - 01		17	
	P - CIP-T- 500 - 02		13	
	P - CIP-T- 500 - 03		18	
90	P - CIP-T- 500 - 01	14	14	14
	P - CIP-T- 500 - 02	17	15	10
	P - CIP-T- 500 - 03	14	15	14

VALORES INICIALES:

LOTE TIEMPO MINUTOS

P - CIP - T - 500 - 01 13  
 P - CIP - T - 500 - 02 14  
 P - CIP - T - 500 - 03 15





La desintegración para los diferentes lotes a las distintas condiciones a que se sometieron no fue mayor a los 20 min.

### FRIABILIDAD

Tabla XI. Friabilidad de ciprofloxacino Clorh. 250 mg  
CONDICIONES

TIEMPO DE MUESTREO (DÍAS)	LOTE	30° C+ 2° C	40° C+ 2° C CON 75%HR+ 5%HR	LUZ BALNCA
30	P-CIP- T250-01		0.11	
	P-CIP- T250-02		0.12	
	P-CIP- T250-03		0.13	
60	P-CIP- T250-01		0.10	
	P-CIP- T250-02		0.11	
	P-CIP- T250-03		0.12	
90	P-CIP- T250-01	0.11	0.07	0.07
	P-CIP- T250-02	0.10	0.10	0.11
	P-CIP- T250-03	0.13	0.12	0.12

VALORES INICIALES :

LOTE	%
P-CIP- T 250-01	0.06
P-CIP- T 250-02	0.10
P-CIP- T 250-03	0.11

Tabla XII Friabilidad para ciprofloxacino clorh. 500 mg

TIEMPO DE MUESTREO (días)	LOTE	CONDICIONES		
		30° C + - 2° C	40° C + - 2° C 75 % +- 5% HR	LUZ BLANCA
30	P - CIP-T- 500 - 01		0.70	
	P - CIP-T- 500 - 02		0.71	
	P - CIP-T- 500 - 03		0.68	
60	P - CIP-T- 500 - 01		0.91	
	P - CIP-T- 500 - 02		0.90	
	P - CIP-T- 500 - 03		0.88	
90	P - CIP-T- 500 - 01	0.68	0.71	0.72
	P - CIP-T- 500 - 02	0.80	0.77	0.77
	P - CIP-T- 500 - 03	0.77	0.79	0.80

VALORES INICIALES:

LOTE	%
P - CIP - T - 500 - 01	0.80
P - CIP - T - 500 - 02	0.81
P - CIP - T - 500 - 03	0.80



## DUREZA

Tabla XIII. Dureza de ciprofloxacino Clorh. 250 mg  
CONDICIONES

TIEMPO DE MUESTREO (DÍAS)	LOTE	30° C+ 2° C	40° C+ 2° C CON 75% HR+ 5% HR	LUZ BALNCA
30	P-CIP- T250-01		11	
	P-CIP- T250-02		13	
	P-CIP- T250-03		13	
60	P-CIP- T250-01		10	
	P-CIP- T250-02		12	
	P-CIP- T250-03		13	
90	P-CIP- T250-01	12	12	12
	P-CIP- T250-02	12	10	11
	P-CIP- T250-03	13	12	12

VALORES INICIALES :

LOTE	Kg/f
P-CIP- T 250-01	12.70
P-CIP- T 250-02	12.75
P-CIP- T 250-03	12.10

Tabla XIV. Dureza para ciprofloxacino clorh. 500 mg

TIEMPO DE MUESTREO (días)	LOTE	CONDICIONES		
		30° C + - 2° C	40° C + - 2° C 75 % +- 5% HR	LUZ BLANCA
30	P - CIP-T- 500 - 01		10.7	
	P - CIP-T- 500 - 02		11.5	
	P - CIP-T- 500 - 03		12.0	
60	P - CIP-T- 500 - 01		11.1	
	P - CIP-T- 500 - 02		12.4	
	P - CIP-T- 500 - 03		11.3	
90	P - CIP-T- 500 - 01	11.2	12.1	11.2
	P - CIP-T- 500 - 02	12.4	12.7	11.7
	P - CIP-T- 500 - 03	11.0	11.1	10.0

VALORES INICIALES:

LOTE	Kg/f
P - CIP - T - 500 - 01	12.3
P - CIP - T - 500 - 02	11.6
P - CIP - T - 500 - 03	12.3



## HUMEDAD

Tabla XV Humedad de ciprofloxacino Clorh. 250 mg  
CONDICIONES

TIEMPO DE MUESTREO (DÍAS)	LOTE	30° C+ 2°C	40°C+ 2°C CON 75%HR+ 5%HR	LUZ BALNCA
30	P-CIP- T250-01		3.4	
	P-CIP- T250-02		3.3	
	P-CIP- T250-03		2.9	
60	P-CIP- T250-01		2.2	
	P-CIP- T250-02		2.8	
	P-CIP- T250-03		3.6	
90	P-CIP- T250-01	3.2	2.4	2.0
	P-CIP- T250-02	3.3	2.0	2.1
	P-CIP- T250-03	3.6	2.1	2.2

VALORES INICIALES :

LOTE	%
P-CIP- T 250-01	3.8
P-CIP- T 250-02	3.6
P-CIP- T 250-03	3.5

Tabla XVI. Humedad para ciprofloxacino clorh. 500 mg

TIEMPO DE MUESTREO (días)	LOTE	CONDICIONES		
		30° C + - 2° C	40° C +- 2° C 75 % +- 5% HR	LUZ BLANCA
30	P - CIP-T- 500 - 01		3.3	
	P - CIP-T- 500 - 02		6.1	
	P - CIP-T- 500 - 03		3.3	
60	P - CIP-T- 500 - 01		3.7	
	P - CIP-T- 500 - 02		5.8	
	P - CIP-T- 500 - 03		5.3	
90	P - CIP-T- 500 - 01	3.2	5.2	3.1
	P - CIP-T- 500 - 02	6.1	5.1	5.2
	P - CIP-T- 500 - 03	4.0	5.5	3.7

VALORES INICIALES:

LOTE	%
P - CIP - T - 500 - 01	3.0
P - CIP - T - 500 - 02	6.4
P - CIP - T - 500 - 03	3.5



**DISOLUCIÓN (Porcentaje).**

Tabla XV Porcientos de disolución ciprofloxacino clorh. 250mg

TIEMPO DE MUESTREO (días)	LOTE	CONDICIONES		
		30° C + - 2° C	40° C +- 2° C 75 % +- 5% HR	LUZ BLANCA
30	P-CIP-T-250- 01		87.20	
	P-CIP-T-250- 02		86.52	
	P-CIP-T-250- 03		80.17	
60	P-CIP-T-250- 01		88.42	
	P-CIP-T-250- 02		87.64	
	P-CIP-T-250- 03		88.81	
90	P-CIP-T-250- 01	88.65	82.61	83.91
	P-CIP-T-250- 02	85.17	87.12	86.07
	P-CIP-T-250- 03	84.94	88.15	91.15

VALORES INICIALES:

LOTE % DISUELTO

P - CIP - T - 250 - 01 85.34  
 P - CIP - T - 250 - 02 86.29  
 P - CIP - T - 250 - 03 84.75

DISOLUCIÓN (Porcentaje).

Tabla XVIII Porcientos de disolución ciprofloxacino clorh. 500mg

TIEMPO DE MUESTREO (días)	LOTE	CONDICIONES		
		30° C + - 2° C	40° C +- 2° C 75 % +- 5% HR	LUZ BLANCA
30	P-CIP-T-250- 01		89.40	
	P-CIP-T-250- 02		90.86	
	P-CIP-T-250- 03		90.68	
60	P-CIP-T-250- 01		87.64	
	P-CIP-T-250- 02		94.07	
	P-CIP-T-250- 03		90.60	
90	P-CIP-T-250- 01	95.38	91.00	92.06
	P-CIP-T-250- 02	93.93	87.86	90.30
	P-CIP-T-250- 03	92.89	92.60	93.14

VALORES INICIALES:

LOTE %DISUELTO

P - CIP - T - 500 - 01 84.08  
 P - CIP - T - 500 -02 90.72  
 P - CIP - T - 500 - 03 91.42



La disolución se mantuvo dentro de los límites farmacopeicos para los diferentes lotes a las distintas condiciones que se aplicaron como puede compararse en tablas anteriores.

### 5.9 VALORACIÓN

Tabla XIX Porcentos de valoración ciprofloxacino clorh. 250mg

TIEMPO DE MUESTREO (días)	LOTE	CONDICIONES			
		INICIAL	30° C	40° C CON 75 % HR	LUZ BLANCA
30	P-CIP-T-250- 01	92.92		93.12	
	P-CIP-T-250- 02	97.69		96.21	
	P-CIP-T-250- 03	96.05		96.23	
60	P-CIP-T-250- 01	92.92		93.39	
	P-CIP-T-250- 02	97.69		95.58	
	P-CIP-T-250- 03	96.05		96.57	
90	P-CIP-T-250- 01	92.92	92.46	92.90	94.34
	P-CIP-T-250- 02	97.69	93.67	94.70	93.81
	P-CIP-T-250- 03	96.05	92.38	93.82	93.47

Tabla XX VALORACIÓN CORREGIDAS CON RESPECTO AL VALOR INICIAL

TIEMPO DE MUESTREO (días)	LOTE	CONDICIONES		
		30° C +- 2° C	40° C +- 2° C 75 % +- 5% HR	LUZ BLANCA
30	P-CIP-T-250- 01		100.215	
	P-CIP-T-250- 02		98.485	
	P-CIP-T-250- 03		100.187	
60	P-CIP-T-250- 01		100.505	
	P-CIP-T-250- 02		97.840	
	P-CIP-T-250- 03		100.541	
90	P-CIP-T-250- 01	99.50	99.978	101.528
	P-CIP-T-250- 02	95.80	96.939	96.028
	P-CIP-T-250- 03	96.17	97.678	97.313

Sacando un promedio de los 3 lotes para cada combinación Condición – tiempo de muestreo se obtiene la siguiente tabla, donde además se reportan los coeficientes de variación obtenidos.



Tabla XXI CIPROFLOXACINO CLORH. 250 mg

TIEMPO DE MUESTREO	CONDICION		
	30° C	40° C con 75 % HR	LUZ BLANCA
1 MES		99.641 CV= 1.005%	
2 MES		99.628 CV= 1.554%	
3 MES	97.18 CV=2.06%	98.198 CV= 1.613%	98.289 CV= 2.927%

### VALORACIONES A TEMPERATURA AMBIENTE

Tabla XXII. CIPROFLOXACINA CLORH. 250 mg

LOTE	INICIAL	90 DIAS
P-CIP-T-250- 01	92.92%	93.82%
P-CIP-T-250- 02	97.69%	93.02%
P-CIP-T-250- 03	96.05%	92.23%

### VALORACION

Tabla XXIII. CIPROFLOXACINO CLORH. 500mg

TIEMPO DE MUESTREO (días)	LOTE	CONDICIONES			
		INICIAL	30° C	40° C CON 75 % HR	LUZ BLANCA
1 MES	P-CIP-T-250- 01	97.16		99.64	
	P-CIP-T-250- 02	98.70		98.00	
	P-CIP-T-250- 03	102.07		99.41	
2 MES	P-CIP-T-250- 01	97.16		97.43	
	P-CIP-T-250- 02	98.70		95.91	
	P-CIP-T-250- 03	102.07		96.39	
3 MES	P-CIP-T-250- 01	97.16	101.15	101.45	99.26
	P-CIP-T-250- 02	98.70	102.30	100.94	100.51
	P-CIP-T-250- 03	102.07	96.52	99.71	102.26



Tabla XXIV VALORACIÓN CORREGIDAS CON RESPECTO AL AVALOR INICIAL

TIEMPO DE MUESTREO (días)	LOTE	CONDICIONES		
		30° C +- 2° C	40° C +- 2° C 75 % +- 5% HR	LUZ BLANCA
30	P-CIP-T-250- 01		102.55	
	P-CIP-T-250- 02		99.29	
	P-CIP-T-250- 03		97.39	
60	P-CIP-T-250- 01		100.27	
	P-CIP-T-250- 02		97.17	
	P-CIP-T-250- 03		94.43	
90	P-CIP-T-250- 01	104.10	104.41	102.16
	P-CIP-T-250- 02	103.64	102.26	101.83
	P-CIP-T-250- 03	94.56	97.68	100.18

Sacando un promedio de los tres lotes para cada combinación condición, tiempo de muestreo se obtiene la siguiente tabla, donde además se reportan los coeficientes de variación obtenidos.

Tabla XXV. CIPROFLOXACINO CLORH 500 mg

TIEMPO DE MUESTREO (días)	CONDICIONES		
	30° C	40° C CON 75 % HR	LUZ BLANCA
1 MES		99.74+ CV =2.616	
2 MES		97.29 + CV= 3.3003	
3 MES	100.766+CV= 2.339	101.45+ CV= 3.388	101.39+CV =1.04

Tabla XXVI. VALORACIONES A TEMPERATURA AMBIENTE  
HCI CIPROFLOXACINO 500 mg

LOTE	INICIAL	90 DIAS
P-CIP-T-250- 01	97.16 %	97.56%
P-CIP-T-250- 02	98.70%	96.68 %
P-CIP-T-250- 03	102.07 %	97.70 %



- ❖ La valoración del clorhidrato de ciprofloxacino para las tabletas de 250 mg a las distintas condiciones se mantuvieron dentro del límite de 225-275 mg/tab (90-110%)
- ❖ La valoración del clorhidrato de ciprofloxacino para las tabletas de 500 mg a las distintas condiciones se mantuvieron dentro de límite de 450-550 mg/tab. (90-110%).
- ❖ Las muestras que se mantuvieron bajo la acción de la luz blanca, tampoco presentan desviaciones significativas, por lo que se concluye que el material de empaque conserva bien las tabletas de CIPROFLOXACINO HCl.
- ❖ La friabilidad no sobrepasó el 0.8% que es el límite farmacopeico, para los diferentes lotes a las distintas condiciones que se aplicaron.
- ❖ El por ciento de humedad para las tabletas de ciprofloxacino. HCl. para los distintos lotes y diferentes condiciones se mantuvieron dentro de los límites.
- ❖ La dureza de las tabletas durante todo el estudio se mantuvo constante para todos los lotes a las diferentes condiciones a que se sometieron.
- ❖ Los ensayos de identidad realizados por CCF y CLAR, durante todo el estudio a los diferentes lotes y condiciones se mantuvieron sin ningún cambio, no presentando sustancias de degradación.
- ❖ La prueba de hermeticidad realizada al inicio del estudio como al final para los diferentes lotes y condiciones verifica el óptimo sellado del material de empaque, concluyendo que dicho material conserva bien las tabletas de ciprofloxacino-HCl.

#### **7.0. CALCULO DE LA FECHA DE CADUCIDAD**

- ❖ Para el cálculo de la fecha de caducidad se consideraron valoraciones de 30°C y 40°C con 75% HR.





- ❖ No se calculó por la ecuación de Arrhenius, ya que para aplicar ésta, es condición necesaria que haya por lo menos un 10% de degradación en la valoración, condición que no se cumplió en este caso, ya que la disminución fue menor, por lo cual se utiliza el método de Kennon.

Si consideramos:

- ❖ Una orden de reacción cero.
- ❖ Una fecha de caducidad de 36 meses
- ❖ Entonces se procede a calcular la cantidad teórica en porcentaje al cabo de 36 meses.

Primero se procede a calcular el por ciento de degradación a 25, 30 y 40°C a los 36 meses.

FORMULAS:

$$K = \frac{C_0 - C}{T} \quad K = A e^{-E_a/RT} \quad C = C_0 - Kt \quad (3)$$

Donde:

- ❖ K=constante de velocidad de reacción
- ❖  $C_0$ =concentración inicial
- ❖ C=concentración final
- ❖ A=factor estadístico de frecuencia de colisiones entre moléculas
- ❖ R=constante de los gases
- ❖ T= temperatura
- ❖ t=tiempo
- ❖  $\ln$
- ❖  $E_a$ =Energía de activación

Valor de  $e^{-E_a/RT}$  a las diferentes temperaturas.

$$25^\circ\text{C} = 5.639441055 \times 10^{-14}$$

$$30^\circ\text{C} = 9.329589368 \times 10^{-14}$$

$$40^\circ\text{C} = 2.433104998 \times 10^{-13}$$

valor de A a 25



$$k = Co - c/t = 100 - 90/36 = 10/36 = 0.27778$$

$$k = A e^{-Ea/RT}, A = k / (1 - Ea/RT)$$

$$A = 0.27778 / (5.639441055 \times 10^{-14}) = 4.925665457 \times 10^{12}$$

Cálculo de la constante de degradación

$$K = A e^{-Ea/RT} \quad K = (A \text{ a } 25^\circ\text{C}) (1 - Ea/RT \text{ a } 30^\circ\text{C})$$

**PARA 30°C**

$$K = 4.925665457 \times 10^{-12} (9.329589368 \times 10^{-14})$$

$$= 0.45954436$$

Cálculo de la concentración en porciento.

$$C = Co - Kt \quad c = 100 - (0.45944436 \times 1) = 99.54$$

$$C = 100 - (0.45944436 \times 2) = 99.080$$

$$C = 100 - (0.45944436 \times 3) = 98.621$$

Para 40°C

$$K = 4.925665457 \times 10^{12} (2.433104998 \times 10^{-13})$$

$$= 1.198466124$$

Cálculo de la concentración en porciento.

$$C = 100 - (1.198466124 \times 1) = 98.801$$

$$C = 100 - (1.198466124 \times 2) = 97.603$$

$$C = 100 - (1.198466124 \times 3) = 96.404$$

En la tabla siguiente se muestran las valoraciones mínimas necesarias para una fecha de caducidad de 36 meses, así como las valoraciones experimentales obtenidas en el presente estudio.

Tabla XVII. Estabilidad ciprofloxacino clorh.

Temperatura (°C)	Tiempo (meses)	Valores teóricos%	Valores experimentales%	
			250	500mg
30	1,2,3	99.54		
		99.080		
		98.621	97.13	100.76
40	1,2,3	98.801	99.641	99.74
		97.603	99.628	97.29
		96.404	98.198	101.45



## **Conclusiones.**

Se realizó un estudio de estabilidad acelerada para dar un periodo tentativo de caducidad para tabletas que contienen clorhidrato de ciprofloxacino y obtener su registro ante la Secretaría de Salud y Asistencia. Así mismo se estableció una cédula de estabilidad para las tabletas de clorhidrato de ciprofloxacino, con lo cual el periodo tentativo de caducidad que se obtuvo fue de 36 meses, por lo que las tabletas de ciprofloxacino son estables en este periodo en el envase propuesto.



## IX BIBLIOGRAFIA.

1. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA 1-1993 Estabilidad de Medicamentos DOF 8 Mzo 1996,59-66
2. Connors.K.A, Amidon GI, Kennon .Chemical Stability of Pharmaceuticals. 1ed, John Wiley & Sons ,USA.1986,135-159.
3. Valdes, S.J. La Estabilidad de los Productos Farmacéuticos. 1989.pag16,55,71.
4. Xiancheng Zhan Determination of Rate Order for Degradation of Drugs with Nonisothermal Stability Experiments. Journal of Pharmaceutical Sciences. 1997.86.1099-1104.
5. Alcantara P,A. Material de Apoyo para el curso Estabilidad de Medicamentos. Canifarma 1993.
6. Fernandez .V.G, Manejo de Medicamentos y Farmacos Caducos Cenapred, México, 1997.
7. Cardenas.R,H. Aspectos Biofarmacéuticos de la Evaluación de Medicamentos. UAM 1996,78-89
8. Degort's Chem. Secuencia para Registro y Comercialización de un Medicamento. PCC-PGL-33-98/07 .2001
9. Saranjit Singh. Prueba de Estabilidad de Fármacos y determinación de la vida de Anaquel Conforme a los Lineamientos Internacionales. Pharmaceutical Technology 3(5)1999 .35-47.
10. Lieberman, H. Pharmaceuticals Dosage Forms Tablets vol.I, Marcel Dekker 1990,367.
11. Quanyun, A. Xu, Stability Indicating HPLC Methods for Drugs Analysis. Pharmaceutical Press, London, 1999.102-104.
12. Cedric M.S, Agentes antibacterianos. Farmacología, Ed Panamericana Buenos Aires 1993.829-830.
13. Davis. et al. Ciprofloxacin. An Updated Review of its Pharmacology Therapeutic Efficacy and Tolerability Drugs Jun.51(6) 1996 .
14. Recalde.J.et al .Uso Racional de las Fluoroquinolonas. Boletin Terapeutico Andaluz.10(4)1994.
15. Recalde.J.et al . las Fluoroquinolonas. Boletin Terapeutico Andaluz.13(2)1994.
16. Recalde.J.et al .Uso Racional de las Fluoroquinolonas. Boletin Terapeutico Andaluz.15(2)1994.
17. USP Pharmacopoeia XXIII, 16 Ed. United States Pharmacopoeia Convention inc, Washington D.C. USA.(1995) 376-379.
18. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 6 Ed.SSA.México.1994.