

Determinación experimental de la fecha de caducidad de una suspensión oral de un antibiótico macrólido

Experimental determination of the expiration date of an oral suspension of a macrolide antibiotic

Barrón Rodríguez Alma Patricia, García Campos Ximena, Olmos Cerón Jovana Monserrat, Salazar Tovar Grecia Karime, Sánchez Pérez Sergio Alberto, Villanueva López Roberto de Jesús, Ramírez Morales Marco Antonio¹

¹Universidad de Guanajuato, Campus Guanajuato, departamento de Farmacia.
ma.ramirez@ugto.mx¹

Resumen

El estudio de la estabilidad de fármacos como la claritromicina demuestra la importancia de establecer su período de vida útil y condiciones de almacenamiento. La claritromicina, un antibiótico macrólido, es eficaz contra diversas infecciones bacterianas y se metaboliza a un metabolito activo. Sin embargo, puede degradarse bajo ciertas condiciones, afectando su efectividad.

En este trabajo se propone un método de bajo costo, utilizando reacciones de hidrólisis para determinar el periodo de caducidad de una suspensión oral de claritromicina, utilizando espectrofotometría UV-Vis. Se prepararon diluciones y se midió la absorbancia a lo largo de 7 días. Los resultados mostraron que la concentración del principio activo disminuyó progresivamente, alcanzando un 90% de su efectividad en el séptimo día, confirmando la caducidad del medicamento.

Los objetivos del estudio incluyeron desarrollar una experiencia educativa para estudiantes sobre la estabilidad de medicamentos y difundir los resultados en eventos científicos. La metodología y los resultados destacaron la utilidad de la espectrofotometría como una alternativa eficaz para la determinación de fechas de caducidad de fármacos, asegurando su eficacia terapéutica. La investigación concluyó que este método es accesible y proporciona una forma confiable de evaluar la estabilidad de medicamentos.

Palabras clave: Claritromicina, fecha de caducidad, macrólido, Ultravioleta.

Introducción

Los estudios de estabilidad de fármacos, medicamentos y remedios herbolarios son la evidencia científica que demuestran el periodo de vida útil asignado a éstos. Dichos estudios, permiten asignar los periodos de caducidad, tiempos de permanencia a granel o productos intermedios almacenados durante el proceso, establecer las condiciones de almacenamiento y transporte, así como seleccionar el mejor sistema contenedor.¹ En los productos farmacéuticos pueden ocurrir, a lo largo del tiempo, procesos irreversibles de naturaleza química, física o microbiológica que afecten la estabilidad del ingrediente farmacéutico activo (IFA) o de los excipientes. La magnitud y velocidad de estos procesos pueden ser consecuencia de las propiedades intrínsecas de la formulación en su envase primario, o de factores externos tales como temperatura, luz, aire o humedad.²

La claritromicina es un antibiótico macrólido semisintético (Figura 1). Es un inhibidor de la síntesis de proteínas bacterianas. Se utiliza ampliamente para el tratamiento de infecciones bacterianas como las infecciones pulmonares, infecciones en vías respiratorias bajas, así como infecciones en oídos y senos nasales. Las formulaciones de claritromicina de liberación sostenida y de liberación inmediata se encuentran disponibles en el mercado, se absorbe rápida y completamente en el tracto gastrointestinal.³

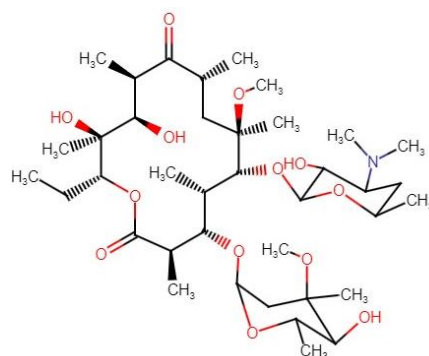


Figura 1. Estructura Química de la Claritromicina.

La claritromicina es estable en ácido, mostrando una buena actividad antimicrobiana contra una amplia gama de bacterias Grampositivas y Gramnegativas. Se metaboliza principalmente a su metabolito biológicamente activo **14-hidroxi-6-O-metil-eritromicina** tanto en animales como en humanos (Figura 2). Puede ser inactivado por la eliminación hidrolítica del resto de azúcar cladinosa, que tiene lugar en condiciones ácidas, produciendo el producto de degradación del **ácido decladinosa [5-O-desosaminil-6-O-metil-eritronolida A]**.⁴

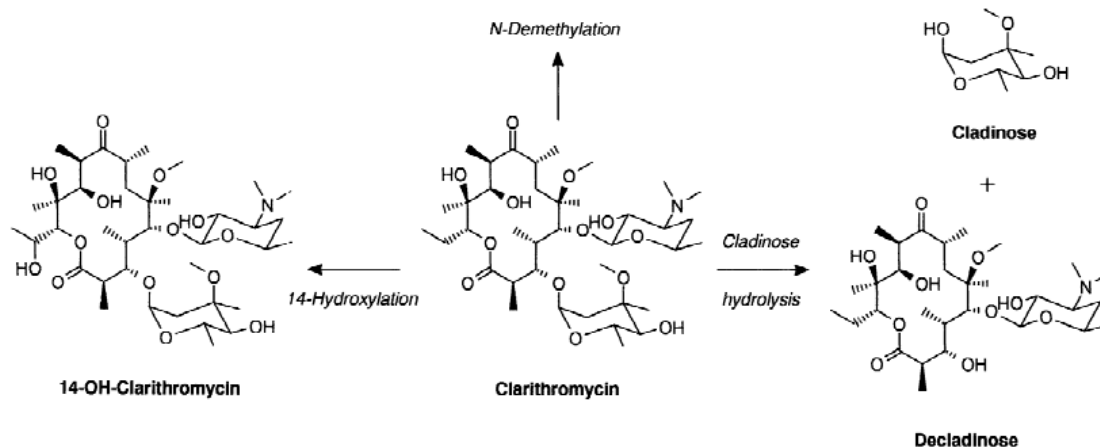


Figura 2. Metabolismo de la Claritromicina.

Actualmente se dispone de un método para la cuantificación de la claritromicina en todas sus formas farmacéuticas, este es el HPLC que es el utilizado comúnmente, sin embargo, presenta algunas limitaciones al ser el único método, siendo la principal de ella el costo del equipo y personal capacitados para operarlo. Es por ello por lo que en el presente trabajo se propone un estudio de estabilidad farmacéutica sencillo y de bajo costo, para la determinación de la fecha de caducidad de una suspensión oral de un antibiótico macrólido en este caso la claritromicina, basado en la en una reacción de hidrólisis del principio activo, para la eliminación hidrolítica de la fracción de azúcar cladinosa, formando también decladinosa (figura 3) los cuales forman una coloración amarillo pálido que absorbe en la zona visible del espectro.⁵

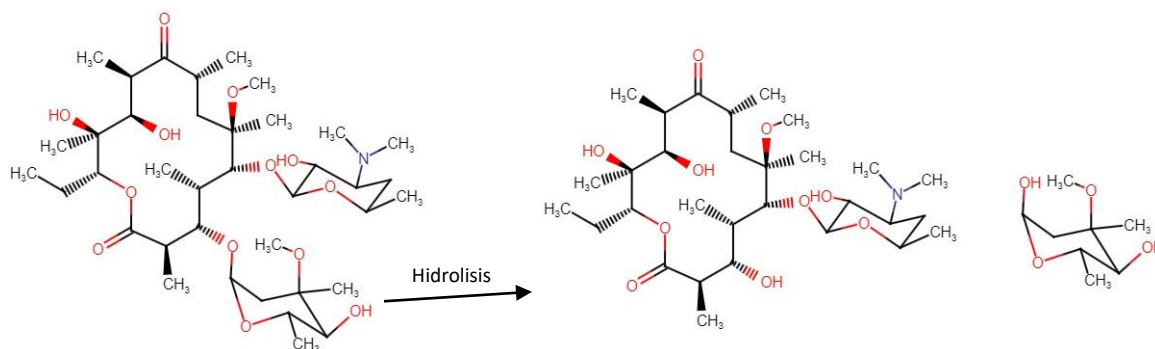


Figura 3. Hidrolisis de claritromicina en medio ácido formando subproductos como decladinoso y cladinoso

OBJETIVOS

- Desarrollar una experiencia educativa donde se determina la fecha de caducidad de una suspensión oral de un antibiótico macrólido.
- Facilitar a los alumnos participantes la comprensión de los principios básicos para la determinación de la fecha de caducidad de los medicamentos.
- Los resultados de la investigación facilitaran el proceso de difusión del conocimiento por los canales comunes como congresos, artículos científicos y presentaciones, tanto en foros dentro y fuera de la universidad.

Metodología

Colección de la muestra

Para este estudio se utilizó una marca comercial de medicamento genérico "KROBICIN" de suspensión oral de claritromicina con una concentración de 250 mg/ 5 ml, de los laboratorios Mavi Farmacéutica S.A. de C. V. Se compraron y usaron 4 muestras, 2 en frío y 2 a temperatura ambiente, para obtener su estabilidad al pasar de los días.

Reactivos

Se prepararon soluciones de ácido clorhídrico 0.1 M, de acetato de sodio trihidratado 0.1 M. El ácido sulfúrico concentrado se consiguió de una marca comercial.

Instrumentación

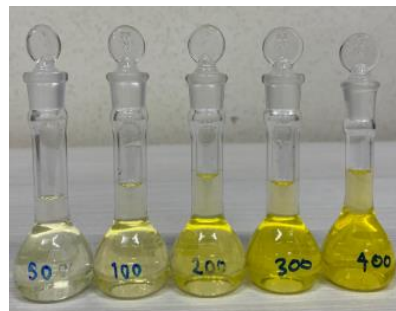
Se usó un espectrofotómetro UV-Vis de la marca Thermo Fisher. La detección UV fue acoplada a una longitud de onda de 481 nm para detectar los picos de las muestras.

Preparación de la curva de calibración

Se preparó una solución madre con claritromicina pura, de la marca comercial Sigma-Aldrich. Se pesaron 0.0500 gr de claritromicina, inmediatamente se mezcló con 50 ml de buffer de acetato de sodio trihidratado 0.1 M, se sonicó para una mejor disolución del reactivo, se agregó 10 ml de ácido sulfúrico y se filtró. Finalmente se afora con ácido clorhídrico 0.1 M en un matraz de 100 ml. Posteriormente, se procedieron a realizar las diluciones en cinco matraces volumétricos de 10 mL siguiendo la Tabla 1 utilizando la solución anteriormente obtenida y aforando con HCl 0.1 M.

Tabla 1. Concentración de diluciones realizadas para la curva de calibración

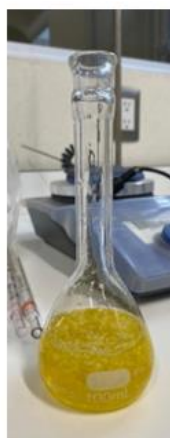
| Concentración | mL de la solución madre |
|---------------|-------------------------|
| 50 µg/mL | 1 mL |
| 100 µg/mL | 2 mL |
| 200 µg/mL | 4 mL |
| 300 µg/mL | 6 mL |
| 400 µg/mL | 8 mL |



Las muestras se leyeron en un espectrofotómetro UV-Vis a una longitud de onda de 481 nm, y se obtuvo la ecuación de la recta.

Preparación de muestra

Se preparo la muestra según las indicaciones con 60 ml de agua purificada. Se agito hasta deshacer todos lo grumos y se llevó a sonicación por 10 minutos. Posteriormente se tomó 1ml de la solución ya preparada y se depositó en un matraz aforado de 100 ml en donde se le añadieron 50 ml de Buffer de acetato de sodio y se llevó a sonicación por 10 minutos. Se añadieron 10 ml de ácido sulfúrico concentrad. Este paso es crítico, puesto que se debe añadir rápidamente y esperar a que se genere un color amarillo (figura 4). Una vez se observó el color deseado se filtró la solución y se aforó hasta 100 ml con una solución de ácido clorhídrico 0.1 M. Se añadiendo 4 ml de la solución obtenida en un matraz aforado de 10 ml y llevándolo al aforo con ácido clorhídrico 0.1 M para obtener una concentración de 200mg/mL. Las diluciones se realizaron por triplicado (ver imagen 4) y se llevaron a leer en un espectrofotómetro UV-Vis a una longitud de onda de 481 nm. Y se replicó durante los siguientes 7 días, después de preparada la muestra.



Solución Madre

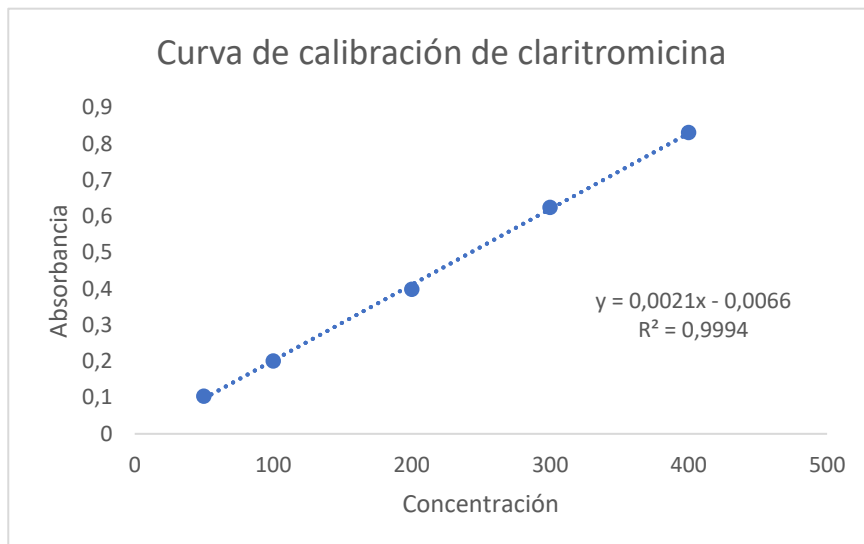


Diluciones por Triplicado

Figura 4. Preparación de la muestra

Discusión de Resultados

Se realiza una curva de calibración con el estándar de claritromicina empleando las diferentes diluciones para realizar una gráfica (gráfica 1) donde se observa como la absorbancia es directamente proporcional a su concentración (tabla 1). Se observa un R^2 de 0.9994 que nos deja ver la linealidad de las concentraciones.



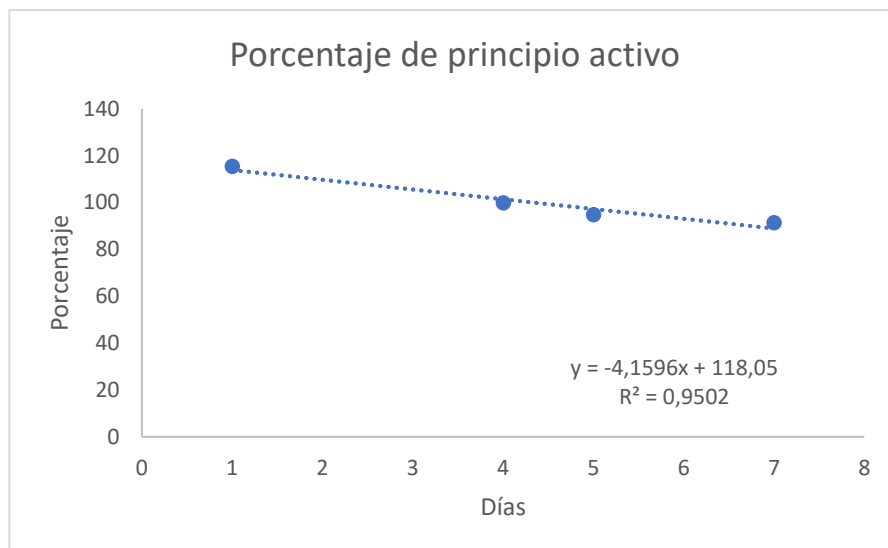
Gráfica 1. Curva de calibración del estándar de claritromicina.

Posteriormente se realizaron lecturas en diferentes días, durante un periodo de 7 días, ya que el medicamento esta indicado en ese periodo de tiempo y es donde pierde su estabilidad, registrando los valores medidos en la tabla 2 para graficarlos en la gráfica 2, la cual se realizó un promedio de los valores obtenidos por triplicado de las diferentes muestras empleadas. Obteniéndose la ecuación de la recta y el valor de R^2 .

En la tabla 2 se observa como el porcentaje de la muestra en el primer día es de 115%, lo cual está dentro de las normas, ya que es una estrategia utilizada por la industria farmacéutica en medicamento inestables y este porcentaje extra, se adiciona para asegurar la concentración optima del medicamento ya que considera la rápida degradación de la muestra. Conforme pasaban los días estos valores fueron descendiendo hasta llegar a un promedio de concentración del 90% del principio activo a los 7 días, que corresponde a la fecha de caducidad del medicamento, además, el consumo de antibióticos está limitado, en la mayoría de los casos, a ser consumido como máximo por 7 días, por lo que el tiempo en el que tardó en alcanzarse el límite de degradación es aceptable.

Tabla 2. Concentraciones medidas de las diferentes suspensiones analizadas durante 7 días consecutivos.

| Día | Suspensión 1 | Suspensión 2 | Suspensión 3 | Suspensión 4 | Promedio | % |
|-----|--------------|--------------|--------------|--------------|----------|-------|
| 1 | 243.76 | 217.72 | 234.38 | 230.69 | 231.6375 | 115.5 |
| 4 | 159.72 | 274.95 | 216.65 | 147.37 | 199.6725 | 99.84 |
| 5 | 202.84 | 218.81 | 184.4 | 152.4 | 189.6125 | 94.81 |
| 7 | 179.95 | 186.98 | 174.56 | 189.4 | 182.7225 | 91.36 |



Grafica 2. Porcentaje de la disminución de concentración de claritromicina en 7 días.

Conclusión

A través de la aplicación de esta técnica, se permitió generar una experiencia educativa para que los alumnos comprendan la importancia de la determinación de las fechas de caducidad, de manera accesible para su nivel educativo. Así mismo, les permitió explorar nuevas metodologías no descritas y determinar su utilidad.

La determinación de la fecha de caducidad es necesaria para asegurar que los medicamentos sean seguros para el consumo durante todo el periodo de su vida útil, con el tiempo, los compuestos pueden degradarse y generar productos tóxicos o reducir la eficacia del medicamento. Por su bajo costo y sencillez, la espectrofotometría UV es un método alternativo que nos permite medir la concentración de claritromicina en la suspensión oral. Asegurándonos de que la concentración del principio activo se mantenga dentro de los límites especificados, garantizando que el medicamento mantenga su eficacia terapéutica hasta la fecha de caducidad.

Se determinó por medio de los resultados que el fármaco se degrada conforme pasaban los días hasta llegar a un porcentaje de 90% en el día 7, como lo menciona el empaque, lo que indica que a partir de este día el fármaco pierde la potencia terapéutica, siendo ineficaz a las dosis recomendadas. Se concluye que el método alternativo utilizado de espectroscopia UV es una técnica eficaz para la determinación de la fecha de caducidad de un fármaco.

Bibliografía/Referencias

- 1.- Secretaría de Gobierno. (2015). *NORMA Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios*. Diario Oficial de la Federación. Recuperado de: https://dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5440183.
- 2.-Zilker, M., Sörgel, F. & Holzgrabe, U. (2019). A systematic review of the stability of finished pharmaceutical products and drug substances beyond their labeled expiry dates. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.01.016>
- 3.Naveed, S. & Qamar, F. (2014). Simple UV spectrophotometric assay of Clarithromycin. *International Journal of Pharma Sciences and Research*. Vol 5. No 09. 583-585. https://www.researchgate.net/publication/267030473_Simple_UV_spectrophotometric_assay_of_Clarithromycin
- 4.- Wibawa, J.I.D., Shaw, P.N. & Barret, D.A. (2002). Quantification of clarithromycin, its 14-hydroxy and decladinose metabolites in rat plasma, gastric juice and gastric tissue using high-performance liquid

- chromatography with electrochemical detection. *Journal of Chromatography B*. 783 (2003) 359–366. [https://doi.org/10.1016/S1570-0232\(02\)00765-1](https://doi.org/10.1016/S1570-0232(02)00765-1)
- 5.- Cumba,A., & Calderón,C. (2011). Desarrollo y Validación de un Método Espectrofotométrico para Cuantificación de Claritromicina en Comprimidos. <http://dx.doi.org/10.29166/quimica.v2i1.540>
- 6.- Hewala, I. I.,& Afifi, S.A. (2011). Development and validation of stability-indicating UV-spectrophotometric and RP-HPLC methods for the determination of claritromicin in bulk powder and pharmaceutical formulations, *Journal of AOAC international*, 94(1), 185-192. DOI:[10.13171/mjc64/01706211420-tzouganaki](https://doi.org/10.13171/mjc64/01706211420-tzouganaki)
- 7.- Reynolds, D. W., Facchine, K. L., Mullaney, J. F., Alsante, K. M. Hatajik, T. D. & Motto, M. G. (2002). Available guidance and best practices for conducting forced degradation studies. *Pharmaceutical Technology*, 26(2), 48-56.