

# STUDIUL STABILITĂȚII PICĂTURILOR AURICULARE CU CONȚINUT DE CIPROFLOXACINĂ 3 mg/ml

## STABILITY STUDY OF EAR DROPS CONTAINING CIPROFLOXACIN 3 mg/ml

<sup>1</sup>Livia Uncu, <sup>1</sup>Eugeniu Nicolai, <sup>2</sup>Eugenia Pomană, <sup>1</sup>Vladimir Valica, <sup>1</sup>Sergiu Parii, <sup>2</sup>Elena Donici

<sup>1</sup>Centrul Științific al Medicamentului, IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

<sup>2</sup>Catedra Chimie farmaceutică și toxicologică, IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

**Rezumat.** În acest studiu s-a analizat stabilitatea din punct de vedere fizico-chimic și microbiologic a produsului picături auriculare cu conținut de Ciprofloxacină 3 mg/ml în ambalajul propus, în condiții normale, în condiții accelerate și în flacoane deschise. Produsul s-a dovedit a fi stabil în ambalajul propus, însă se va depozita la temperaturi sub 25°C.

**Cuvinte-cheie:** picături auriculare, ciprofloxacină, studiul stabilității.

**Abstract.** In this study we analyzed the physico-chemical and microbiological stability of ear drops containing Ciprofloxacin 3 mg/ml in the proposed packaging under normal conditions, under accelerated and open bottles. The product was found to be stable in the proposed packaging, but not store above 25°C.

**Keywords:** ear drops, ciprofloxacin, stability study.

### Introducere

Ciprofloxacina face parte din grupul fluorochinolonelor și are un spectru larg împotriva microorganismelor gram-pozitive și gram-negative [1]. Datorită eficienței înalte, Ciprofloxacina se aplică pe scară largă în infecțiile ochiului și urechii sub formă de picături oftalmice și auriculare. Din punct de vedere chimic este 1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-quinoline-3-carboxylic acid (figura 1).

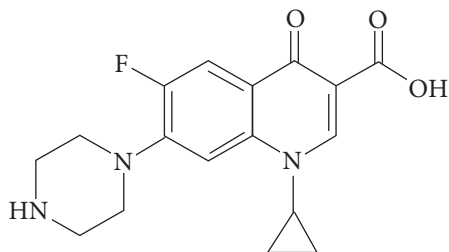


Figura 1. Formula de structură a ciprofloxacinei

Scopul prezentului studiu a fost de a demonstra stabilitatea produsului ambalat de picături auriculare cu conținut de Ciprofloxacină.

Se știe că, asupra degradării medicamentelor influențează o serie de factori: temperatura, lumina, umiditatea, oxigenul din aer, pH-ul soluției. Testările de stabilitate s-au efectuat în conformitate cu cerințele ghidurilor ICH (*Conferinta Internațională pentru Armonizare*) și conform ghidului-*Guideline on stability testing: stability testing of existing active substances and related finished products (CPMP/QWP/122/02)* la influența factorilor enumerați mai sus asupra degradării picăturilor auriculare cu conținut de Ciprofloxacină.

### Materiale și metode

În studiu s-au folosit: Ciprofloxacină substanță standard (producător Sigma Aldrich), spectrofotometru UV VIS Agilent model 8453 Germania, balanță electronică

OHAUS DV215 CD, veselă chimică de laborator, picături auriculare cu conținut de Ciprofloxacină 3 mg/ml (produsul testat). Determinarea aspectului, culorii, pH-ului soluției, dozarea ciprofloxacinei și a clorurii de benzalcoiniu, determinarea impurităților înrudite chimic și sterilitatea produsului testat s-au efectuat în conformitate cu specificația de calitate.

### Rezultate obținute și discuții

Înainte de a fi păstrat experimental, s-a petrecut analiza calității produsului picături auriculare cu conținut de Ciprofloxacină 3 mg/ml conform cerințelor specificației de calitate. Rezultatele obținute au corespuns normelor procedurilor de control din specificația de calitate pentru cele 3 serii testate și sunt redată în tabelul 1.

Produsul picături auriculare cu conținut de Ciprofloxacină 3mg/ml a fost ambalat câte 5,1g±10 (5 ml) în flacon opac din polietilenă, de capacitate 5 ml.

Cele 3 serii de produs ambalate au fost păstrate pentru testarea stabilității:

- pe termen lung, în condiții normale la 25°C ± 2°C și umiditatea relativă 60% ± 5%;
- în condiții accelerate la 40°C ± 2°C și umiditatea relativă 75% ± 5%;
- timp de 28 de zile din momentul deschiderii flaconului la 25°C±2°C și umiditatea relativă 60% ± 5%.

În condiții normale, cele 3 serii de produs au fost testate cu o frecvență de câte 3 luni și a durat până la 36 luni. În condiții accelerate analizele s-au efectuat la 3 și la 6 luni, iar din momentul deschiderii flaconului controlul celor 3 serii s-a efectuat în ziua a 14-a și a 28.

Peste intervale de timp, echivalente cu 3 luni de păstrare în condiții obișnuite, în cele 3 serii de produs nu au fost semnalate modificări ale aspectului, culorii și pH-ului soluțiilor. Totodată, în cele 3 serii analizate nu s-au atestat schimbări din punct de vedere microbiologic,

Tabelul 1

Rezultatele analizei celor 3 serii de picături auriculare cu conținut de Ciprofloxacin 3 mg/ml testate la etapa inițială

Caracteristici	Limite de admisibilitate	Seria 1	Seria 2	Seria 3
Aspect	Limpede, practic lipsită de impurități mecanice	Limpede, practic lipsită de impurități mecanice	Limpede, practic lipsită de impurități mecanice	Limpede, practic lipsită de impurități mecanice
Culoare	Incoloră sau nu mai intens colorată decât soluția de referință $GV_6$	nu mai intens colorată decât soluția de referință $GV_6$	nu mai intens colorată decât soluția de referință $GV_6$	nu mai intens colorată decât soluția de referință $GV_6$
pH	3,5 – 5,5	4,8	4,8	4,7
Dozarea ciprofloxacinii, g/100 ml	0,270 – 0,330	0,316	0,302	0,302
Dozarea clorurii de benzalconiu, g/100 ml	0,009 – 0,011	0,010	0,010	0,0096
Impurități înrudite chimic, %				
➤ Impuritate C	maxim 0,25	0,05	0,06	0,042
➤ Orice altă impuritate individuală	maxim 0,4	0,17	0,16	0,16
➤ Total impurități	maxim 0,7	0,32	0,28	0,26
Sterilitate	steril	steril	steril	steril

probele fiind sterile pînă la finalul studiului. S-a observat însă o micșorare mică a conținutului de ciprofloxacină și a clorurii de benzalconiu, dar rezultatele nu au depășit limitele admisibile: 0,270 – 0,330 g/100 ml pentru ciprofloxacină și 0,009 – 0,011 g/100 ml pentru clorură de benzalconiu (figura 2). De asemenea, s-a atestat o creștere nesemnificativă a conținutului de impurități înrudite chimic, dar care au corespuns normelor specificației de calitate: cel mult 0,7% (figura 3).

În condiții accelerate, la temperatura de  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  și umiditatea relativă  $75\% \pm 5\%$ , în cele 3 serii de produs nu au fost semnalate modificări ale pH-ului și aspectului soluțiilor, acestea au rămas limpezi. Totodată în cele 3 serii analizate nu s-au atestat schimbări din punct de vedere microbiologic, probele fiind sterile pînă la finalul studiului. Însă, s-a atestat o intensificare ușoară a culorii, dar nu

mai intensă decât soluția etalon de culoare  $GV_7$ , ceea ce corespunde cerințelor specificației de calitate. S-a observat și o micșorare mică a conținutului de ciprofloxacină și a clorurii de benzalconiu (figura 4). Este cunoscut faptul, că în condiții de creștere a temperaturii, are loc o mărire a vitezei reacțiilor de degradare a medicamentelor, ceea ce duce la micșorarea concentrației substanțelor active, mărirea conținutului de impurități ca produși de degradare și scăderea eficienței farmacologice [2].

De asemenea umiditatea mărită va induce reacțiile chimice de degradare. În studiul efectuat, însă rezultatele cantitative obținute ale ciprofloxacinii și clorurii de benzalconiu nu au depășit limitele admisibile. De asemenea, s-a atestat o creștere nesemnificativă a conținutului de impurități, dar au corespuns normelor specificației de calitate (figura 5).

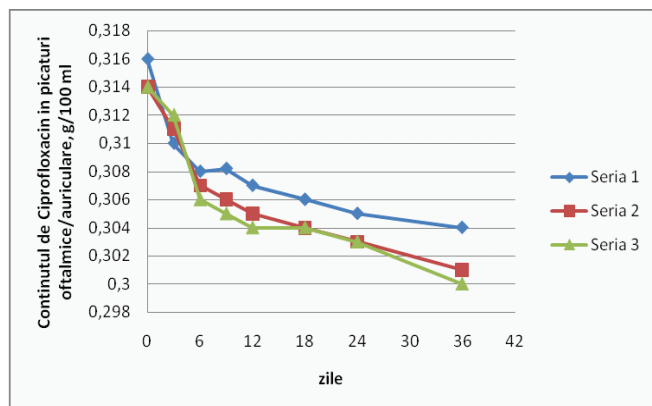


Figura 2. Modificarea conținutului de Ciprofloxacină în picături auriculare 3 mg/ml în funcție de timpul de depozitare în condiții normale

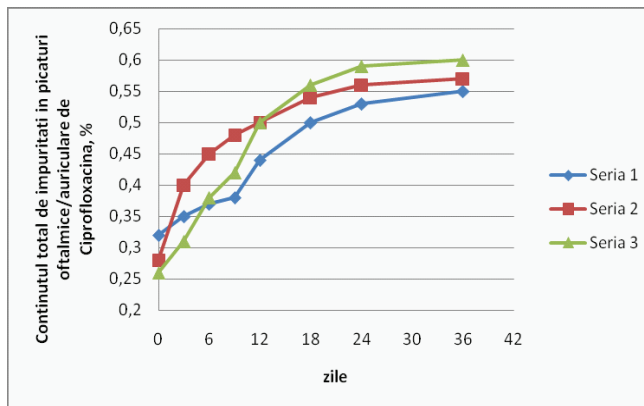
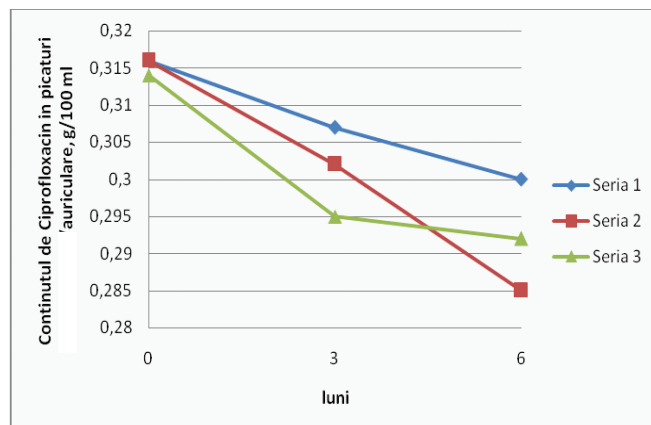
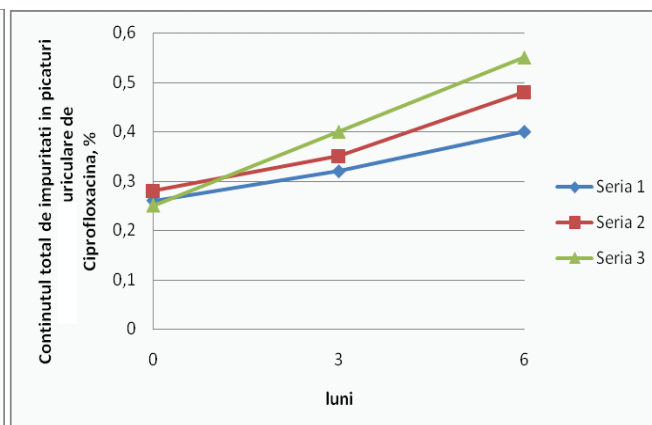


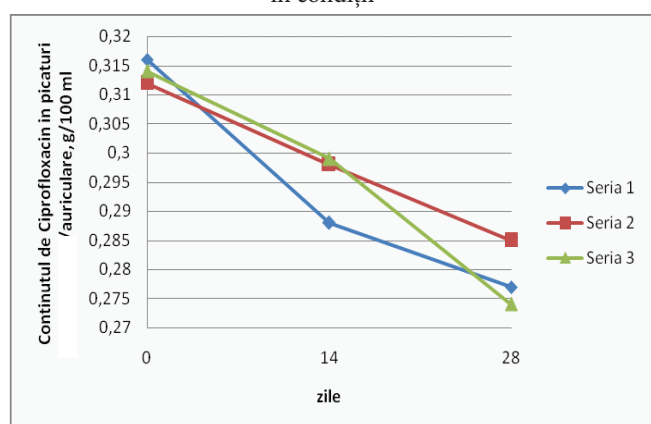
Figura 3. Modificarea conținutului de impurități în picături auriculare de Ciprofloxacină 3 mg/ml în funcție de timpul de depozitare în condiții normale



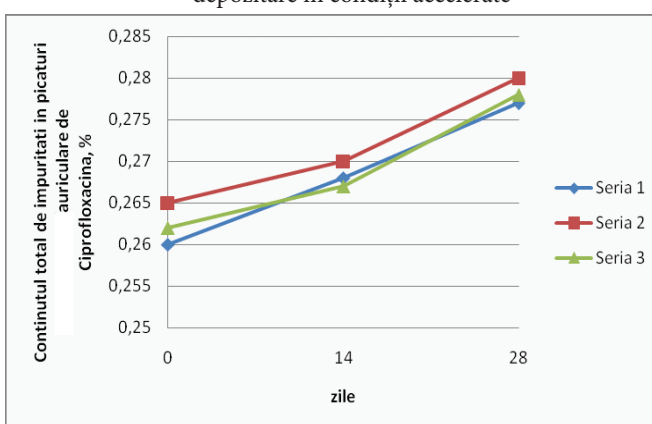
**Figura 4.** Modificarea conținutului de Ciprofloxacină în picături auriculare 3 mg/ml în funcție de timpul de depozitare în condiții



**Figura 5.** Modificarea conținutului de impurități în picături auriculare de Ciprofloxacină 3 mg/ml în funcție de timpul de depozitare în condiții accelerate



**Figura 6.** Modificarea conținutului de Ciprofloxacină în picături auriculare 3 mg/ml în funcție de timpul de depozitare, în flacon deschis, în condiții normale



**Figura 7.** Modificarea conținutului de impurități în picături auriculare de Ciprofloxacină 3 mg/ml în funcție de timpul de depozitare, în flacon deschis, în condiții normale

La depozitarea celor 3 serii de produs timp de 28 de zile din momentul deschiderii flaconului în condiții normale de temperatură și umiditate: la  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  și umiditatea relativă  $60\% \pm 5\%$ , nu au fost semnalate modificări ale pH-ului și aspectului soluțiilor, acestea au rămas limpezi. Totodată, în cele 3 serii cercetate nu s-au atestat schimbări din punct de vedere microbiologic, probele fiind sterile pînă la finalul studiului. Însă, s-a atestat o intensificare ușoară a culorii, dar nu mai intensă decît soluția etalon de culoare GV<sub>7</sub>, ceea ce a corespuns cerințelor specificației de calitate. S-a observat și o micșorare mică a conținutului de ciprofloxacină, dar rezultatele nu au depășit limitele admisibile (figura 6). S-a atestat și o creștere nesemnificativă a conținutului de impurități, dar care a corespuns normelor specificației

de calitate (figura 7). Se cunoaște faptul că oxigenul din aer este factorul principal care contribuie la inițierea reacțiilor chimice de degradare în special în formele farmaceutice lichide [3]. Astfel, vor apărea produși de degradare într-o concentrație mai mare și va scădea conținutul de substanțe active.

### Concluzii

În urma depozitării celor 3 serii de produs pe termen lung: timp de 36 luni, în condiții normale, timp de 3 luni în condiții accelerate și 28 zile în flacoane deschise, produsul picături auriculare cu conținut de Ciprofloxacină 3 mg/ml este stabil din punct de vedere fizico-chimic și microbiologic în ambalajul propus.

### Bibliografie

1. Hardman JG, Limbird LE. Goodman and Gilman. The Pharmacologic Basis of Therapeutics, 11th Ed., McGraw-Hill: New York, 2006.
2. Blessy M., Ruchi D. Patel, Prajesh N. Prajapati, Y.K. Agrawal. Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs— A review. Journal of Pharmaceutical Analysis 2014;4(3):159-165
3. Sanjay Bajaj, Dinesh Singla, Neha Sakhuja. Stability Testing of Pharmaceutical Products. Journal of Applied Pharmaceutical Science 02 (03); 2012: 129-13.