

El Perfil de Solubilidad de la Ciprofloxacina en Función del pH

Claudia S. FALLATI, Amelia A. AHUMADA, Ruben H. MANZO*

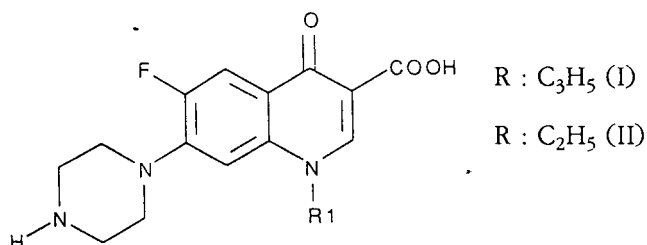
*Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas,
Universidad Nacional de Córdoba,
Haya de la Torre esq. Medina Allende, (5016) Córdoba, Argentina.*

RESUMEN. Se determinó el perfil de solubilidad acuosa de la ciprofloxacina en función del pH. La comparación del perfil experimental, con el calculado a partir de las constantes de disociación ácido-base y de la solubilidad en el punto isoeléctrico muestra, a valores de pH ácidos, solubilidades más altas que las esperadas. Este comportamiento sugiere la formación de complejos entre las formas catiónica y neutras del antimicrobiano.

SUMMARY. "The pH/solubility Profile of Ciprofloxacin". The pH/solubility profile of ciprofloxacin was determined. Also the expected profile was calculated from pKa1 and pKa2 and the solubility at the isoelectric point. Comparison of both experimental and expected profiles reveals a significant departure of the experimental points at the acid side of the profile. This behavior suggests the formation of complexes between the cationic and neutral species of ciprofloxacin.

INTRODUCCION

Entre los modernos agentes antimicrobianos fluoroquinolónicos, la ciprofloxacina (I) y la norfloxacina (II) pueden considerarse como modelos estructurales de esta familia.



* Autor a quien debe dirigirse la correspondencia.

PALABRAS CLAVE: Ciprofloxacina, Fluoroquinolonas, Perfil solubilidad/pH, Propiedades Físico-químicas.

KEY WORDS: Ciprofloxacin, Fluoroquinolones, pH/Solubility Profile, Physical-chemical Properties.

En la actualidad, I se utiliza en la terapéutica sistémica de diversas enfermedades infecciosas ¹, fundamentalmente mediante formas orales sólidas de su clorhidrato.

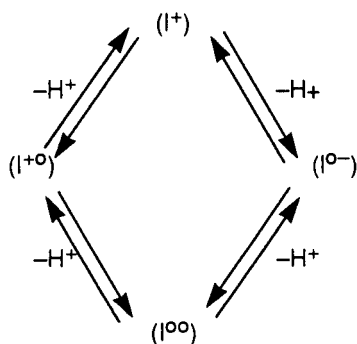
La preparación de formas líquidas tales como inyectables y oftálmicos requieren que el pH sea 4,4-4,5 debido al desfavorable perfil de compatibilidad acuosa de la droga a valores de pH fisiológicos.

En efecto, estos antimicrobianos poseen un grupo carboxilo en la posición 3 del núcleo quinolónico y un grupo amino secundario en el anillo piperacina que sustituye la posición 7.

El solapamiento entre los equilibrios de ionización de ambos grupos genera en solución acuosa una alta proporción de la especie zwitteriónica (I^{+-}), que junto a la especie neutra (I^{00}) prevalecen cuando el pH es cercano a la neutralidad y determinan una baja solubilidad ².

Existe un gran interés por conocer en detalle la distribución de las diferentes especies en solución, la hidrofobicidad de las mismas ³ y otras características relacionadas que puedan vincularse tanto a su actividad farmacológica cuanto a la problemática de su vehiculización farmacéutica.

En un trabajo previo ⁴ hemos informado el perfil de solubilidad de II en función del pH; los resultados indicaron la presencia de interacciones intermoleculares entre la forma catiónica y las formas neutras de la droga. A partir de esos resultados, nos pareció de interés investigar si I se comporta de un modo similar.



MATERIALES Y METODOS

Se utilizó ciprofloxacina (ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-oxo-7-(1-piperacina)-3-quinolona carboxílico) obtenida por variación de pH a partir de comprimidos Novidat (Lab. Cyntal) que contienen 400 mg de droga como clorhidrato y posterior recristalización por cambio de pH, dando un punto de fusión de 265-268 °C.

Solventes

Acido clorhídrico 0,1 N e hidróxido de sodio 0,1 N (Tritrisol, Merck); cloruro de sodio (Merck); agua bidestilada.

Aparatos

Espectrofotómetro: Shimadzu U.V.- Visible Recording Spectrophotometer U.V. 260. *Peachímetro:* Vega V, Electrodo combinado vidrio/plata, cloruro de plata, Schott Geräte. Bureta automática T 80/20, Schott Geräte.

Determinación de solubilidad a diferentes valores de pH

Se coloca en un tubo con tapa hermética un exceso de sólido cristalino en contacto con 6 ml de una solución acuosa obtenida mezclando agua bidestilada con solución de ácido clorhídrico 0,1 N ó solución de hidróxido de sodio 0,1 N para alcanzar un determinado pH.

A cada una de las soluciones resultantes se les agrega la cantidad necesaria de cloruro de sodio en solución para obtener una fuerza iónica constante ($\mu = 0,1$).

Se mantiene sumergido en baño termostatizado a 25 °C durante 48 h con agitación periódica.

El sobrenadante se filtra y una alícuota del filtrado se diluye cuantitativamente con agua bidestilada para medir la absorbancia.

A la porción restante se le determina el pH de la solución.

La concentración de soluto en la muestra se determina mediante espectrofotometría ultravioleta ($\lambda_{\text{max}} = 274 \text{ nm}$) y se expresa en moles/Kg de solvente (Molaridad).

La determinación de la solubilidad a cada pH se realizó al menos por duplicado.

Quantificación de las especies presentes en solución acuosa

En algunas muestras obtenidas según el método anterior, además del pH se determinó también la composición estequiométrica de las especies presentes en solución mediante Potenciometría Diferencial de Barrido ⁵, utilizando como referencia muestras de I.

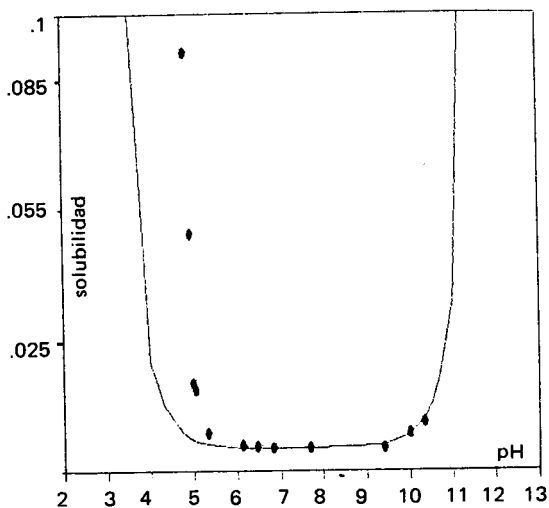


Figura 1. Perfil de solubilidad de la ciprofloxacina en función del pH. Los puntos son valores experimentales. La curva sólida se genera a partir de la ecuación 2.

pH	Solubilidad experimental (m)	Solubilidad calculada (m)
4,85	$9,10 \cdot 10^{-2}$	$3,00 \cdot 10^{-3}$
4,95	$4,94 \cdot 10^{-2}$	$2,44 \cdot 10^{-3}$
4,99	$1,52 \cdot 10^{-2}$	$2,25 \cdot 10^{-3}$
5,06	$1,35 \cdot 10^{-2}$	$1,94 \cdot 10^{-3}$
5,34	$3,55 \cdot 10^{-3}$	$1,10 \cdot 10^{-3}$
6,13	$1,00 \cdot 10^{-3}$	$3,49 \cdot 10^{-4}$
6,47	$5,79 \cdot 10^{-4}$	$2,68 \cdot 10^{-4}$
6,84	$2,66 \cdot 10^{-4}$	$2,31 \cdot 10^{-4}$
7,69	$3,57 \cdot 10^{-4}$	$2,19 \cdot 10^{-4}$
9,41	$1,07 \cdot 10^{-3}$	$1,01 \cdot 10^{-3}$
10,00	$3,54 \cdot 10^{-3}$	$2,31 \cdot 10^{-3}$
10,34	$6,22 \cdot 10^{-3}$	$7,11 \cdot 10^{-3}$

Tabla I. Solubilidades experimentales y calculadas a partir de la ecuación 2. Concentración expresada en mol/Kg. de solvente (m).

RESULTADOS Y DISCUSION

Los resultados obtenidos al medir la solubilidad (S_{app}) de I a diferentes pH se informan en la Tabla 1 y en la Figura 1. Puede observarse allí una zona de baja solubilidad a valores de pH cercanos al punto isoeléctrico, donde S_{app} se aproxima a su mínimo valor (S_0), que coincide con la máxima contribución de las especies (I°) e (I^{\pm}), según la ecuación 1.

$$S_{\text{app}}I = (I^{\circ})_{\text{sat}} + (I^{\pm})_{\text{sat}} + (I^{\circ+}) + (I^{\circ-}) \quad [\text{Ec. 1}]$$

Muestra	A	A+	% Especie Catiónica	% Esp. Neutras	Conc. Esp. Neutras (m)
Referencia *	3,49	1,97	44,0%	56,0%	$1,90 \cdot 10^{-5}$
N° 1 (pH = 4,99)	7,49	0,05	98,8%	1,2%	$1,52 \cdot 10^{-4}$
N° 2 (pH = 5,06)	5,74	0,30	91,0%	9,0%	$1,35 \cdot 10^{-3}$
N° 3 (pH = 5,19)	3,07	0,40	87,2	22,0%	$2,77 \cdot 10^{-3}$

Tabla II. Composición estequiométrica de especies neutras y catiónica de ciprofloxacina en solución acuosa. A: Area total. A+: Area positiva. Concentración expresada en mol/Kg. de solvente (m).

* Muestra preparada con 44 partes de ciprofloxacina clorhidrato y 56 partes de ciprofloxacina.

Como es de esperar, S_{appI} aumenta en la medida que se acidifica o se alcaliniza el medio, debido al aumento de la especie (I^{+o}) en el primer caso y de (I^{-o}) en el segundo.

La figura también contiene el perfil esperado de solubilidad, el que fue calculado mediante la ecuación 2, usando las constantes K_1 y K_2 informadas por Ross y Riley ⁶.

$$S_{appI} = SoI [(H^+/K_1) + 1 + (K_2/H^+)] \quad [Ec. 2]$$

Puede observarse que, del lado alcalino del perfil, existe una razonable concordancia entre los valores de solubilidad calculados mediante la ecuación 2 y los valores experimentales; sin embargo, a pH ácidos, el perfil presenta una considerable diferencia entre los valores calculados y los experimentales.

Debe destacarse que, en general, los perfiles de solubilidad *vs.* pH de moléculas zwitteriónicas informados en la literatura muestran una buena concordancia entre el perfil calculado y el experimental ^{7,8}.

En este caso, sería muy poco probable que la diferencia que se observa del lado ácido del perfil proviniera de errores experimentales en la determinación de S_{oI} , K_1 o S_{app} . Por otra parte, en mediciones de coeficientes de partición (CP) octanol-agua de I a diferentes pH ⁹ también se informaron valores de CP mayores a los esperados en el lado ácido del perfil CP-pH. Para clarificar aun más este punto se procedió a obtener un conjunto independiente de datos, mediante la determinación de la composición estequiométrica de las soluciones saturadas.

Los resultados se muestran en la Tabla 2. Puede verse allí que en la composición de las soluciones la concentración de especies neutras ((I^{+-}) y (I^{oo})) es 10 veces mayor que la concentración de saturación (S_{app}) en la cercanía del punto isoeléctrico.

Estos resultados, análogos a los observados previamente con II, ponen de manifiesto la presencia de interacciones intermoleculares entre la especie catiónica (I^{+o}) y las especies neutras. Tales interacciones podrían producir dímeros u otros agregados moleculares, tal como fue postulado para II ⁴.

Agradecimientos. Al CONICET y CONICOR por el financiamiento de esta investigación. F.C. agradece a la Secretaría de Ciencia y Tecnología de la U.N.C. (SeCyT) por la Beca de Maestría otorgada a partir de 1991.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Wolfon J.S. y D.C. Hooper (1989) "*Quinolone Antimicrobial Agents*" American Society for Microbiology
2. Tackas-Novak, N.B., I. Hermecz, G. Kereszturi, B. Podani y G. Sasz (1990) *J. Pharm. Sci.* **79**: 1023-8
3. Ross D.L., S. Elkinton y C. Riley (1992) *Int. J. Pharm.* **88**: 379-89
4. Ahumada A.A., J. Seeck, D. Allemandi y R. Manzo (1993) *S.T.P. Pharma Science* **3**: 250-3
5. Manzo R., E. Luna y D. Allemandi (1991) *J. Pharm. Sci.* **81**: 80-4
6. Ross D.L. y Riley C.M. (1992) *Int. J. Pharm.* **83**: 267-72
7. Tsuji A., E. Nakashima, S. Hamano y T. Yamana (1979) *J. Pharm. Sci.* **67**: 1059-65
8. Tsuji A., E. Nakashima y T. Yamana (1979) *J. Pharm. Sci.* **68**: 308-11
9. Ross D.L., S.K. Elkinton y C.M. Riley (1992) *Int. J. Pharm.* **88**: 379-89