

Velocidad de Disolución Intrínseca y Permeabilidad Intestinal de Complejos Metálicos de Norfloxacino y Ciprofloxacino en Relación a su Formulación *

María E. OLIVERA, Daniel A. ALLEMANDI y Ruben H. MANZO**

*Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas,
Universidad Nacional de Córdoba, Ciudad Universitaria. CP 5000. Córdoba, Argentina*

RESUMEN. Se estudió la potencial utilización en la formulación de comprimidos de dos nuevos derivados de NOR y CIP: clorhidratos de los quelatos de 3:1 con aluminio. $[\text{CIHNOR}]_3\text{Al}$ (I) y $[\text{CIHCIP}]_3\text{Al}$ (II). Estos derivados exhiben buena solubilidad en agua y alta velocidad de disolución intrínseca, tanto en agua como en soluciones ácidas. Además, experimentos utilizando intestino evertido de rata mostraron que NOR y CIP atraviesan fácilmente la membrana desde soluciones de I y II respectivamente, con velocidades cercanas a las de las drogas no complejadas. Comprimidos formulados con I y II superaron los requerimientos del ensayo de disolución de USP XXIII. Los derivados I y II aparecen como alternativas interesantes para optimizar la biodisponibilidad de formas orales de estos antimicrobianos.

SUMMARY. "Intrinsic Dissolution Rates and Intestinal Permeability of Methalic Complexes of Norfloxacin and Ciprofloxacin in Relation to their Formulation". The potential utilization of two new derivatives of NOR and CIP: hydrochlorides of the 3:1 aluminium complexes $(\text{CIHNOR})_3\text{Al}$ (I) and $(\text{CIHCIP})_3\text{Al}$ (II) in compressed tablet dosage forms was investigated. Such derivatives exhibit good aqueous solubility and high intrinsic dissolution rate in both, water and acidic solutions. Furthermore, experiments using everted rat intestine showed that NOR and CIP pass easily across the intestinal membrane from solutions of I and II, respectively. Permeation rates were slightly lower than those of uncomplexed drugs. Tablets formulated with I and II overcame USP XXIII dissolution test requirements satisfactorily. Derivatives I and II appear to be interesting alternatives to optimize bioavailability of oral forms of NOR and CIP.

INTRODUCCIÓN

Los antimicrobianos fluoroquinolónicos (Q) son una familia de agentes antibacterianos de amplia utilización en la práctica clínica ¹⁻³. Se conoce que su absorción es pasiva y ocurre en el intestino a valores de pH cercanos a 7; aunque algunos Q como ofloxacino, enoxacino o fleroxacino tienen alta biodisponibilidad oral, otros como norfloxacino (NOR) y ciprofloxacino (CIP) tienen una biodisponibilidad mucho menor ⁴. A pesar de esto NOR y CIP se encuentran entre los Qs más prescritos ⁵.

Es conocido que los Q se complejan a través

de los grupos 3-carboxilo y 4-carbonilo con metales polivalentes (M) formando complejos quelatos estables de alta solubilidad acuosa ⁶⁻⁸. Esta quelación es importante tanto desde el punto de vista fisicoquímico como del farmacocinético. Desde el punto de vista fisicoquímico, los complejos formados son más hidrofílicos y solubles en agua que sus precursores quinolónicos. Desde el punto de vista farmacocinético se ha informado una disminución de los niveles plasmáticos de los Q cuando se los coadministra con formulaciones conteniendo M, particularmente Al ⁹. Aunque en un comienzo se atribuyó este

PALABRAS CLAVE: Biodisponibilidad, Derivados solubles, Fluoroquinolonas, Permeabilidad intestinal, Velocidad de disolución intrínseca.

KEY WORDS: Fluoroquinolons, Soluble derivatives, Bioavailability, Intrinsic dissolution rates, Intestinal permeability.

* Trabajo presentado en el VI Congreso de la Federación Farmacéutica Sudamericana, realizado en Montevideo, Uruguay, del 26 al 28 de abril de 2000.

** Autor a quien dirigir la correspondencia. E-mail: rubmanzo@dqo.fcq.unc.edu.ar.