

## • DETERMINACIÓN EXPERIMENTAL DE LA FECHA DE CADUCIDAD DE UNA SUSPENSIÓN ORAL RECONSTITUIDA DE UN ANTIBIÓTICO MACRÓLIDO

Marco Antonio Ramírez Morales <sup>a\*</sup>, Víctor Manuel Cárdenas Martínez <sup>a</sup>, Alma Patricia Barrón Rodríguez <sup>a</sup>, Ximena García Campos <sup>a</sup>, Jovana Monserrat Olmos Cerón <sup>a</sup>, Grecia Karime Salazar Tovar <sup>a</sup>, Sergio Alberto Sánchez Pérez <sup>a</sup>, Roberto de Jesús Villanueva López <sup>a</sup>.

<sup>a</sup> Universidad de Guanajuato, Campus Guanajuato, División de Ciencias Naturales y Exactas,  
Departamento de Farmacia, Noria Alta S/N, Guanajuato, Guanajuato, México 36050.  
ma.ramirez@ugto.mx

### 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 es un antibiótico macrólido, 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 reconstituida 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 UV-Vis como una alternativa eficaz para la determinación de fechas de caducidad de fármacos una vez reconstituidos,

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-visible.

## **EXPERIMENTAL DETERMINATION OF THE EXPIRATION DATE OF A RECONSTITUTED ORAL SUSPENSION OF A MACROLIDE ANTIBIOTIC**

### **Abstract**

The stability study of drugs such as clarithromycin demonstrates the importance of establishing their shelf life and storage conditions. Clarithromycin, a macrolide antibiotic, is effective against various bacterial infections and is metabolized to an active metabolite. However, it can degrade under certain conditions, affecting its effectiveness.

This work proposes a low-cost method using hydrolysis reactions to determine the shelf life of a reconstituted oral suspension of clarithromycin using UV-vis spectrophotometry. Dilutions were prepared, and absorbance was measured over 7 days. The results showed that the concentration of the active ingredient progressively decreased, reaching 90% of its effectiveness on the seventh day, confirming the drug's expiration.

The objectives of the study included developing an educational experience for students on drug stability and disseminating the results at scientific events. The methodology and results highlighted the usefulness of Uv-vis spectrophotometry as an effective alternative for determining expiration dates of reconstituted drugs, ensuring their therapeutic efficacy. The research concluded that this method is accessible and provides a reliable way to assess drug stability.

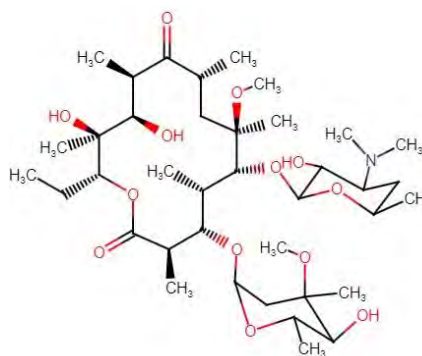
*Keywords:* clarithromycin; expiration date; macrolide; Ultraviolet-visible.

## 1. 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. (NOM-073-SSA1-2015) 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. (Zilker y col., 2019)

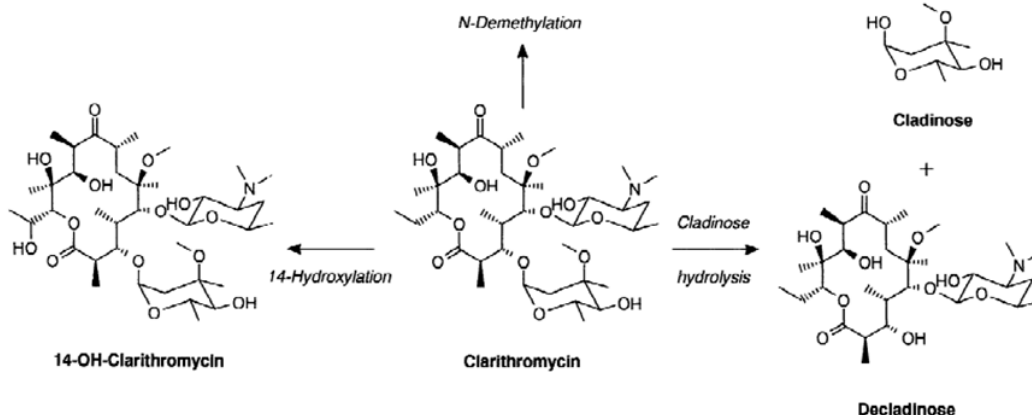
La claritromicina es un antibiótico macrólido semisintético (Figura 1). Es un inhibidor de la síntesis de proteínas bacterianas. Se utiliza ampliamente para el tratamiento de infecciones bacterianas como las infecciones

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. (Naveed y Qamar, 2014)



**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 inactivada por la eliminación hidrolítica del resto de azúcar cladinosa, que tiene lugar en condiciones ácidas, produciendo el producto de degradación del ácido decladinosa [5-

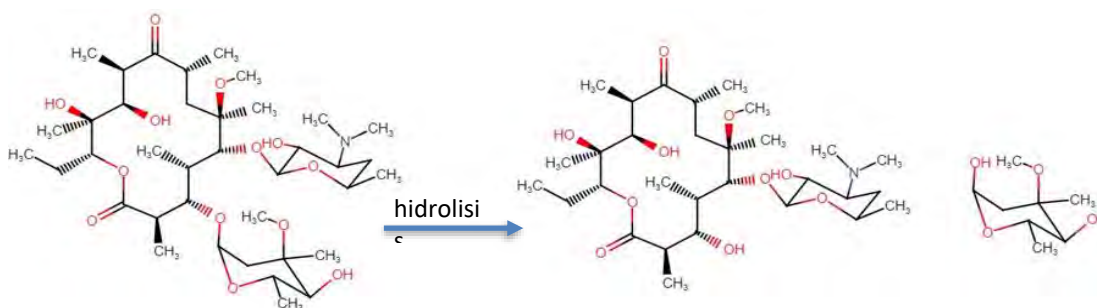


**Figura 2.** Metabolismo de la Claritromicina.

Odesosaminil-6-O-metileritronolida A].  
(Wibawa y col., 2002).

Actualmente se dispone de un método para la cuantificación de la claritromicina en todas sus formas farmacéuticas, este se realiza en cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) que es el método 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 reconstituida de un antibiótico macrólido en este caso la claritromicina, basado 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 de Uv-vis. (Cumba y Calderón. 2011)



**Figura 3.** Hidrolisis de claritromicina en medio ácido formando subproductos como decladinosa y cladinosa

## 2. 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.

## 3. Metodología

### 3.1. Colección de la muestra

Para este estudio se utilizó una marca comercial de medicamento genérico "KROBICI" de suspensión oral de claritromicina con una concentración de 250mg/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.

### 3.2. Reactivos

Se prepararon soluciones de ácido clorhídrico 0.1 M, Acetato de sodio

trihidratado 0.1M. El ácido sulfúrico concentrado se consiguió de una marca comercial.

### 3.3. Instrumentación

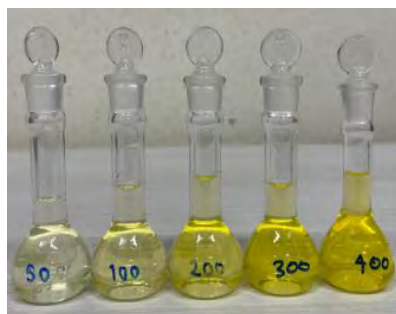
Se usó un espectrofotómetro Uv-vis de la marca Thermo Fisher. La detección fue acoplada a una longitud de onda de 481nm para detectar los picos de las muestras.

### 3.4. Preparación de la curva de calibración

Se preparó una solución madre con claritromicina pura, de la marca comercial Sigma-Aldrich. Se pesaron 0.05 gr de claritromicina, inmediatamente se mezcló con 50 ml de solución de acetato de sodio trihidratado 0.1M, se sónico para mejorar la disolución del reactivo, se agregaron 10 ml de ácido sulfúrico y se filtró la solución resultante. Para posteriormente aforar con ácido clorhídrico 0.1 M en un matraz de 100 ml. Posteriormente, se procedió a realizar las diluciones en cinco matraces volumétricos de 10 ml siguiendo la tabla 1, utilizando la solución madre y aforando con ácido clorhídrico 0.1M.

**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.

### 3.5. Preparación de muestra

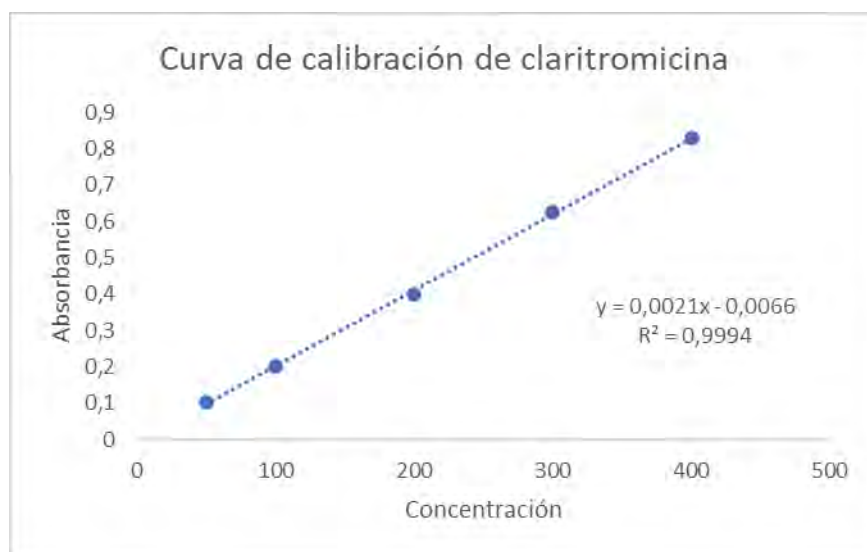
Se preparo la muestra según las indicaciones con 60 ml de agua purificada. Se agito hasta deshacer todos lo grumos y se llevó a sonicación por 10 minutos. Posteriormente se tomó 1ml de la solución ya preparada y se depositó en un matraz aforado de 100 ml en donde se le añadieron 50 ml de Buffer de acetato 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 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.

### 3.6. Discusión de Resultados

Se realiza una curva de calibración con el estándar de claritromicina empleando las diferentes diluciones para realizar una gráfica (figura 4) donde se observa como la absorbancia es directamente proporcional a su concentración (tabla 1). Se observa un R2 de 0.9994 que nos deja ver la linealidad de las concentraciones.





**Figura 4.** Curva de calibración del estándar de claritromicina.

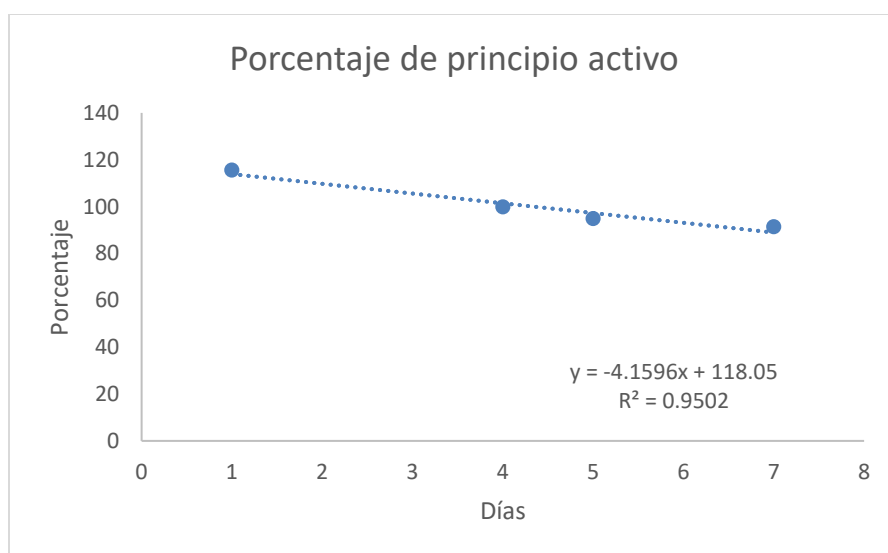
Posteriormente se realizaron lecturas en diferentes días, durante un periodo de 7 días, ya que el medicamento está indicado en ese periodo de tiempo y es donde pierde su estabilidad, registrando los valores medidos en la tabla 2 para posteriormente graficarlos en la gráfica 2, en la cual se registra un promedio de los valores obtenidos por triplicado de las diferentes muestras empleadas. Obteniéndose la ecuación de la recta y el valor de R2.

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 una vez que ha sido reconstituido, además, el consumo de antibióticos está limitado, en la mayoría de los casos, a ser consumido como máximo por 7 días, que es el tiempo en el que se alcanza el límite de degradación 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 |



**Figura 5.** Porcentaje de la disminución de concentración de claritromicina en 7 días.

1

#### 4. Conclusión

Se creó una actividad educativa para que los estudiantes entiendan por qué es importante saber la fecha de caducidad de los medicamentos, adaptada a su nivel. También les permitió descubrir nuevas formas de medir y evaluar medicamentos.

La fecha de caducidad es importante porque garantiza que los medicamentos sean seguros y efectivos durante su uso. Con el tiempo, algunos componentes pueden degradarse, volviendo el medicamento menos eficaz o incluso dañino. La espectrofotometría UV es una técnica sencilla y económica que sirve para medir la cantidad de claritromicina en



una suspensión oral reconstituida, asegurando que tenga la concentración correcta hasta la fecha de caducidad.

Los análisis experimentales indicaron una degradación gradual del fármaco, alcanzando aproximadamente un 90% de la concentración inicial al séptimo día, concordando con la información especificada en el empaque. Esto señala que, a partir de dicha fecha, el medicamento pierde su potencia terapéutica, volviéndose ineficaz a las dosis recomendadas. En conclusión, la espectroscopía UV-vis se confirma como una técnica viable y precisa para la determinación de la fecha de caducidad de productos farmacéuticos.

### Referencias bibliográficas

- Cumba, A., & Calderón, C. (2011). Desarrollo y validación de un método espectrofotométrico para cuantificación de claritromicina en comprimidos. *Revista Digital de Química*, 2(1). <https://doi.org/10.29166/quimica.v2i1.540>
- Hewala, I. I., & Afifi, S. A. (2011). Development and validation of stability-indicating UV-spectrophotometric and RP-HPLC methods for the determination of clarithromycin in bulk powder and pharmaceutical formulations. *Journal of AOAC International*, 94(1), 185–192. <https://doi.org/10.13171/mjc64/01706211420-tzouganaki>
- Naveed, S., & Qamar, F. (2014). Simple UV spectrophotometric assay of clarithromycin. *International Journal of Pharma Sciences and Research*, 5(9), 583–585. [https://www.researchgate.net/publication/267030473\\_Simple\\_UV\\_spectrophotometric\\_assay\\_of\\_Clarithromycin](https://www.researchgate.net/publication/267030473_Simple_UV_spectrophotometric_assay_of_Clarithromycin)
- 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.
- 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. [https://dof.gob.mx/nota\\_detalle\\_popup.php?codigo=5440183](https://dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5440183)
- Wibawa, J. I. D., Shaw, P. N., & Barret, D. A. (2003). 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(2), 359–366.  
[https://doi.org/10.1016/S1570-0232\(02\)00765-1](https://doi.org/10.1016/S1570-0232(02)00765-1)

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>