

Caracterización biofarmacéutica de tabletas caducas de ciprofloxacino

Biopharmaceutical characterization of expired ciprofloxacin tablets

DOI: 10.53499/sfjeasv4n4-002

Received in: Aug 1st, 2024

Accepted in: Sep 30th, 2024

Rafael Manuel de Jesús Mex Álvarez

Doctor en Ciencias de la Salud y Medio Ambiente
Universidad Autónoma de Campeche
Campeche. México
Correo electrónico: rafammex@uacam.mx

David Yanez Nava

Doctor en Ciencias de la Salud y Medio Ambiente
Universidad Autónoma de Campeche
Campeche. México
Correo electrónico: davyanez@uacam.mx

José Antonio Vela Cano

Licenciado en Químico Farmacéutico Biólogo
Universidad Autónoma de Campeche
Campeche. México
Correo electrónico: al061574@uacam.mx

María Magali Guillen Morales

Doctor en Ciencias de la Salud y Medio Ambiente
Universidad Autónoma de Campeche
Campeche. México
Correo electrónico: mmguille@uacam.mx

Patricia Margarita Garma Quen

Doctor en Patrimonio y Desarrollo Sustentable
Universidad Autónoma de Campeche
Campeche. México
Correo electrónico: pamgarma@uacam.mx

Roger Enrique Chan Martínez

Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo
Universidad Autónoma de Campeche
Campeche. México
Correo electrónico: al059934@uacam.mx

RESUMEN

Los productos farmacéuticos son herramientas terapéuticas indispensables para la salud, sin embargo, el uso indiscriminado, junto con su eliminación o tratamiento de forma inadecuada, han dado lugar a encontrarlos cada vez más como residuos no deseados en diferentes compartimentos ambientales. Los antibióticos destacan entre el grupo de fármacos contaminantes debido a que pueden inducir efectos crónicos en animales, como cambios en el comportamiento, la reproducción y el crecimiento, además pueden inhibir procesos ambientales importantes mediados por microorganismos, como la regeneración de nutrientes, los ciclos de carbono y nitrógeno y la degradación de contaminantes; por ello, el siguiente trabajo tiene como objetivo evaluar la calidad biofarmacéutica de tabletas de CPX caducas con la finalidad analizar el cambio de las propiedades fisicoquímicas del medicamento caduco con el paso del tiempo, para relacionarlo con su comportamiento en el medio ambiente. Se determinó el perfil de disolución y los factores de similitud y diferenciación de tabletas caducas de ciprofloxacino; se encontró que si bien, mientras mayor sea el tiempo de haber expirado mayor es la diferencia observable, existen otros factores que afectan la solubilidad del principio activo porque hubieron tabletas más viejas que se comportaron más semejante a las tabletas control y viceversa.

Palabras clave: contaminantes emergentes, antibióticos, fluoroquinolonas, resistencia bacteriana

ABSTRACT

Pharmaceuticals are indispensable therapeutic tools for health, however, their indiscriminate use, together with their improper disposal or treatment, have resulted in them being increasingly found as unwanted residues in different environmental compartments. Antibiotics stand out among the group of contaminating drugs because they can induce chronic effects in animals, such as changes in behavior, reproduction and growth, and they can also inhibit important environmental processes mediated by microorganisms, such as nutrient regeneration, carbon and nitrogen cycles and pollutant degradation; Therefore, the following work aims to evaluate the biopharmaceutical quality of expired CPX tablets in order to analyze the change in the physicochemical properties of the expired drug with the passage of time, in order to relate it to its behavior in the environment. The dissolution profile and the similarity and differentiation factors of expired ciprofloxacin tablets were determined; it was found that although the longer the expiration time, the greater the observable difference, there are other factors that affect the solubility of the active ingredient because there were older tablets that behaved more similar to the control tablets and vice versa.

Keywords: emerging contaminants, antibiotics, fluoroquinolones, bacterial resistance.

1 INTRODUCCION

En los últimos años en todo el mundo, una de las preocupaciones que más ha tomado importancia en los investigadores de las ciencias ambientales es la gran cantidad de sustancias químicas en el ambiente, en especial los fármacos, los cuales son empleados y liberados de diferentes formas a los ecosistemas causando alteraciones ecológicas debido a los metabolitos activos que contienen (Kar; Roy; Leszczynski, 2018). Los

productos farmacéuticos son herramientas terapéuticas indispensables para la salud, sin embargo, el uso indiscriminado, junto con su eliminación o tratamiento de forma inadecuada, han dado lugar a encontrarlos cada vez más como residuos no deseados en diferentes compartimentos ambientales (Aherne; English; Marks, 1985).

En la actualidad existe una falta de datos ecotoxicológicos sobre su comportamiento en ambientes naturales y su persistencia derivada de productos que no fueron utilizados o se encuentran fuera de caducidad, instituciones como la Agencia Europea de Medicamentos han publicado pautas para la evaluación de riesgos, por considerar a la gran mayoría de productos farmacéuticos nocivos para el ambiente (Kar; Roy; Leszczynski, 2018). Las clases de medicamentos cuya presencia en el ambiente causan mayor preocupación de acuerdo a los organismos internacionales de referencia son los antibióticos, los analgésicos, los fármacos cardiovasculares, los antidepresivos y los antipsicóticos (Kar; Roy; Leszczynski, 2018).

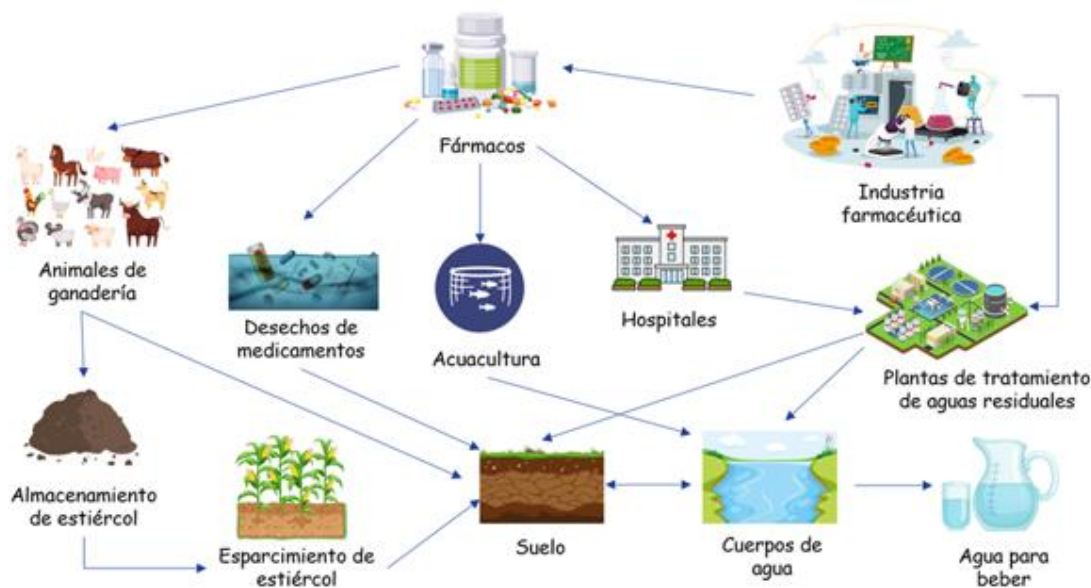
2 OBJETIVO

Evaluar la calidad biofarmacéutica de tabletas de CPX caducas con la finalidad analizar el cambio de las propiedades fisicoquímicas del medicamento caduco con el paso del tiempo, para relacionarlo con su comportamiento en el medio ambiente.

3 MARCO TEORICO

Los antibióticos destacan entre el grupo de fármacos contaminantes debido a que pueden inducir efectos crónicos en animales, como cambios en el comportamiento, la reproducción y el crecimiento; uno de los efectos notables de los antibióticos es el aumento de la resistencia de los microorganismos infecciosos debido al uso excesivo de productos farmacéuticos en humanos y animales de compañía (Kovalakova et al., 2020; OMS, 2011). Los antibióticos acceden al ecosistema por diversas vías (figura 1) como la eliminación domiciliar en inodoros o contenedores de basura, por residuos industriales, afluentes y efluentes hospitalarios a pesar del tratamiento de sus aguas residuales los fármacos tienden a ser resistentes y permanecer en ellas, por excretas humanas de pacientes medicados, por residuos de la acuicultura y ganadería que emplean medicamentos veterinarios (Kar; Roy; Leszczynski, 2018; Li et al., 2008; Gómez et al., 2006; Kreuzig et al., 2005).

Figura 1. Rutas de entrada de los medicamentos al medio ambiente

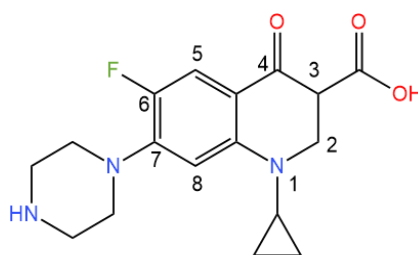


Elaboración propia modificado de Kar, S et al., 2018

Recientemente, aumentó la preocupación por los posibles impactos ecológicos de los antibióticos sintéticos porque pueden inhibir procesos ambientales importantes mediados por microorganismos, como la regeneración de nutrientes, los ciclos de carbono y nitrógeno y la degradación de contaminantes (Ollivier et al., 2010). En los efluentes hospitalarios se han identificado fluoroquinolonas en concentraciones de hasta $\mu\text{g/L}$, estos medicamentos se usaron inicialmente para combatir infecciones del tracto urinario y para el tratamiento de la gonorrea, pero estos fármacos se han desarrollado aún más en la última década con la introducción de varios principios activos utilizados para el tratamiento oral o parenteral de una amplia variedad de infecciones del tracto urinario, sepsis intraabdominal e infecciones del tracto respiratorio, la fluoroquinolona más prescrita es el ciprofloxacino (CPX) que es activo frente a un amplio espectro de bacterias gram negativas y gram positivas, este antibiótico se detecta con frecuencia en el medio ambiente y se ha demostrado que es genotóxico (Kümmerer; Al-Ahmad; Mersch-Sundermann, 2000; Ye; Weinberg; Meyer, 2007; Marshall; Ochieng; Levy, 2009; Picó; Andreu, 2007; Davis; Markham; Balfour, 2996).

El ciprofloxacino es una fluoroquinolona de segunda generación, la cual en el sistema de clasificación biofarmacéutica se encuentra clasificada como clase III, esto quiere decir que es muy soluble pero poco permeable, en México se encuentra dentro del cuadro básico de medicamentos para el tratamiento de enfermedades infecciosas y es uno de los antibióticos de mayor prescripción médica en los hospitales (Golet et al., 2003; Andriole, 2005; WHO, 2015).

Figura 2. Estructura química del ciprofloxacino



Elaboración propia

4 METODOLOGÍA

Se realizó una campaña de educación sanitaria en las comunidades para enseñar a los pobladores sobre la correcta disposición final de los medicamentos y concientizar sobre el impacto ambiental de desechar inapropiadamente los mismos; como consecuencia de esta campaña de promoción a la salud, los medicamentos caducos se recolectaron en el Centro de Información de Medicamentos de la Facultad de Ciencias Químico Biológicas de la Universidad Autónoma de Campeche. La etapa experimental de esta investigación se llevó a cabo en el Laboratorio de Análisis de Medicamentos.

Se seleccionaron medicamentos que contuvieran como principio activo al ciprofloxacino (CPX), en tabletas de 250 mg (figura 2) que incluyen como criterio de inclusión, una fecha de caducidad comprendida entre los años 2008 al 2019, se empleó como control tabletas no caducadas adquiridas en farmacias comerciales (tabla 1); se empleó una solución de clorhidrato de ciprofloxacino de concentración igual a 2mg/100mL como referencia para la elaboración de la curva de calibración espectrofotométrica.

Tabla 1. Formulaciones de ciprofloxacino de 250 mg evaluadas.

Laboratorio	Lote	Tiempo de caducidad (meses)	Laboratorio	Lote	Tiempo de caducidad (meses)
A1	6056409	175	AR2	2081519	100
A2	804419	154	R1	120116	96
B1	901173	144	B4	SB1319	95
B2	905584	139	C2	31380	84
B3	909188	135	X1	3C169	81
A3	1001059	132	X2	4F183	66
U1	09F001	126	AR3	637	61
A4	1011238	121	AR4	637	61
U2	10B007	119	AP1	0843D13A	56
U3	10E041	115	I1	BBA0136	49
U4	10M075	108	U5	15M027	48
C1	21179	100	C3	71104	44
AR1	2081519	100	BI1	6560	-24

Fuente: elaboración propia con los resultados de la investigación.

Los perfiles de disolución se realizaron por triplicado, de acuerdo con el año de caducidad y marca de cada medicamento, modificando en las especificaciones de la NOM-177-SSA1-2013 y del MGA 0291 de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), al utilizar agua destilada en sustitución del ácido clorhídrico que se emplea como medio ácido en ambos métodos, se usó un infusor (marca U Chef. ASIN: B07C4W8SKK) que contenía la tableta caduca de CPX, adaptado a un vaso de precipitado el cual contenía los 900 mL de agua destilada previamente medidos en una probeta, colocándolo en una placa de agitación marca Xin Tester, modelo DXY-MS bajo las condiciones especificadas en la tabla (2), se muestreó la solución a los tiempos de 3, 6, 9, 12, 15, 20 30 y 45 minutos para cuantificar el principio activo disuelto.

Tabla 2. Condiciones para el perfil de disolución de las tabletas de Ciprofloxacino caducas

Medio de disolución	900 mL H ₂ O destilada 37°C
Velocidad de agitación	100 rpm
Tiempo de muestreo	3,6,9,12,15,20,30 y 45 min
Volumen de alícuota	1.0 ± 0.5 mL

Fuente: Modificado del MGA 0291 de la FEUM.

Las muestras tomadas, en cada tiempo de muestreo, se filtraron y se depositaron 1.0 mL en tubos de ensaye a los cuales se les agregó 100 µL de una solución de Fe(NO₃)₃ al 0.2%, se dejó reaccionar 15 minutos y luego se midió la absorbancia de las muestras a 400 nm, usando un blanco de reactivos. Los perfiles de disolución se obtuvieron graficando el porcentaje disuelto en cada punto vs tiempo.

El factor de diferencia (f1) se calculó para evaluar la diferencia porcentual entre las dos curvas de disolución (comparando las tabletas caducas con las tabletas control), y es una medida del error relativo entre las dos curvas; factor de diferencia es aceptable entre 0 y 15, siendo 0 la ideal porque indicaría que prácticamente no hay diferencia entre las formulaciones. De igual manera, para comparar los perfiles de disolución, se emplea el factor de similitud (f2) que es un valor puntual que proviene de un modelo matemático y permite relacionar a través de una transformación logarítmica la semejanza entre los perfiles de disolución de los medicamentos de referencia y de prueba; la similitud entre un perfil de disolución de un producto de prueba en relación con el producto de referencia se establece cuando el valor de f2 es igual o mayor que 50.

El cálculo del factor de diferencia f1 se realizó mediante la ecuación [1], tomada de la FEUM:

$$f_1 = \left\{ \frac{\left(\sum_1^n |R_i - T_i| \right)}{\sum_1^n (R_i)} \right\} 100 \quad [1]$$

Donde:

Rt = promedio de mg disueltos de principio activo del fármaco de referencia en el iésimo tiempo de muestreo

Tt = promedio de mg disueltos de principio activo del fármaco de prueba en el iésimo tiempo de muestreo

El cálculo del factor de similitud f2 se realizó mediante la ecuación [2], tomada de la NOM-177-SSA1-2013:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [R(t) - T(t)]^2}{n}}} \right] \quad [2]$$

Donde:

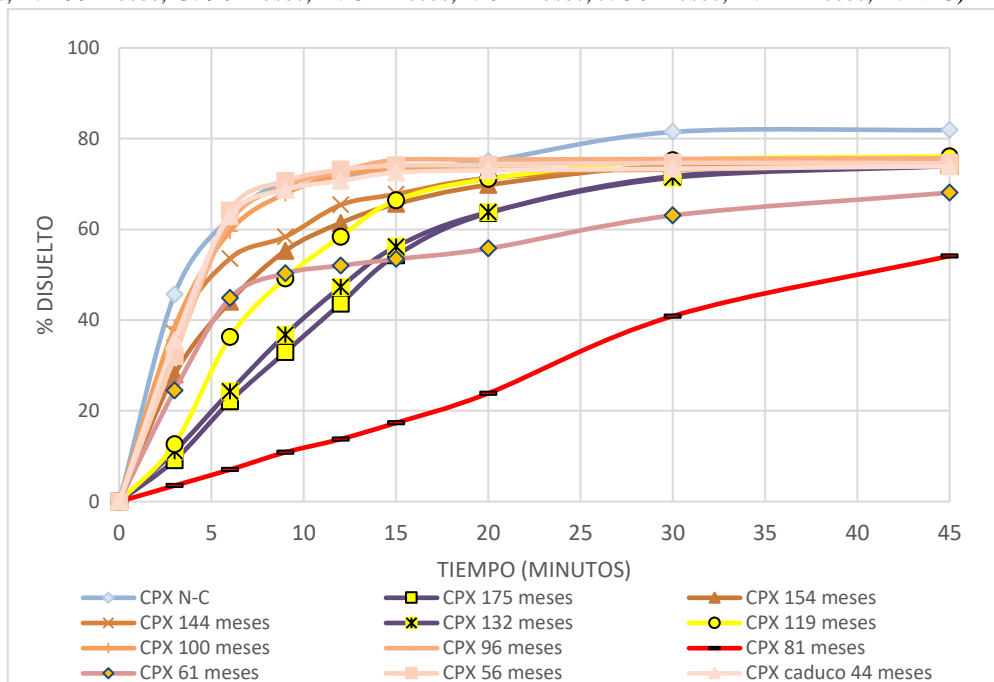
R(t) = promedio de % disuelto del fármaco de referencia en el iésimo tiempo de muestreo

T(t) = promedio de % disuelto del fármaco de prueba en el iésimo tiempo de muestreo

5 RESULTADOS

En la figura 3 se grafican los perfiles de disolución de las tabletas según sus meses de haber expirado, se puede apreciar cualitativamente la similitud o diferencia de los perfiles de disolución al compararlo con la tableta no caducada, las muestras de medicamento con 81 meses de haber caducado mostraron una menor velocidad de disolución marcadamente diferente al resto de los medicamentos analizados; sin embargo, las diferencias observadas en los perfiles de disolución de los medicamentos caducos no son dependientes del tiempo de caducidad, pues las tabletas con caducidad de 96 y 100 meses fueron más similares al control que los perfiles de disolución de las tabletas vencidas hace 61 y 81 meses.

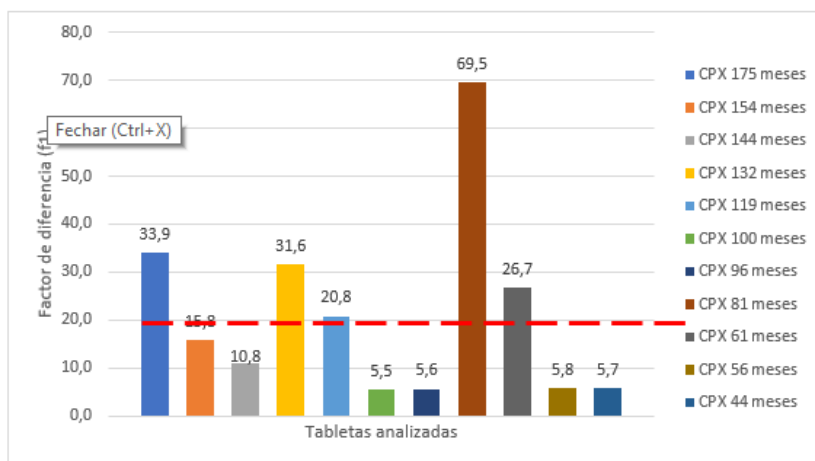
Figura 3. Gráfica de los perfiles de disolución promedio de las diferentes formulaciones de CPX, tabletas de 250 mg analizadas de Ciprofloxacino (A: 175 meses, B: 154 meses, C: 144 meses, D: 132 meses, E:119 meses, F: 100 meses, G: 96 meses, H: 81 meses, I: 61 meses, J: 56 meses, K: 44 meses, L: N-C)



Elaboración propia

Con los datos obtenidos en las curvas de disolución se calcularon los factores de diferencia f1 (figura 4) se grafica una línea roja que determina el criterio farmacopeico para considerar que no existe diferencia (<15%), se puede observar que las tabletas que cuentan con 175, 154, 132, 119, 81, y 61 meses de caducidad presentaron un valor mayor a 15, esto quiere decir que presentan un perfil que no es similar ni equivalente al perfil de las tabletas usadas como control, de igual manera se puede observar una disolución lenta por parte de estas tabletas en comparación de las tabletas no caducas.

Figura 4. Factor de diferencia (f1) de las tabletas caducas de ciprofloxacino comparadas con las tabletas no caducas.

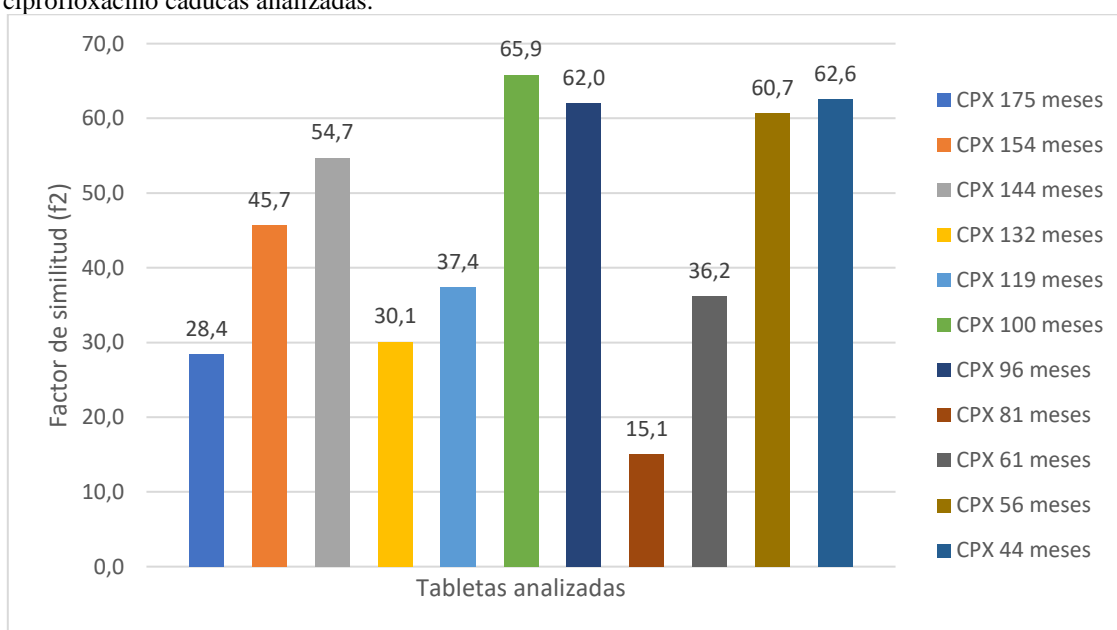


Elaboración propia

▪ Evaluación de los perfiles de disolución por factor de similitud f2

En cuanto a los factores de similitud f2 de las tabletas analizadas (figura 5) se requiere que este parámetro tenga un valor superior al 50% para considerarse equivalentes; en este caso, las formulaciones que cuentan con 175, 154, 132, 119, 81, y 61 meses de caducidad presentaron un valor menor a 50, por lo que se considera que estas tabletas son diferentes con el grupo control, el resto de las tabletas (144, 100, 96, 56 y 44 meses de caducidad) presentaron valores mayores a 50, por lo cual se consideran similares con el perfil de disolución del medicamento de referencia.

Figura 5. Gráfica de los perfiles de disolución promedio para f2 de las diferentes tabletas de 250 mg de ciprofloxacino caducas analizadas.



Elaboración propia

6 DISCUSIÓN

Evaluar la calidad biofarmacéutica de tabletas de CPX caducas tiene como finalidad analizar el cambio de las propiedades fisicoquímicas del medicamento caduco con el paso del tiempo, para relacionarlo con su comportamiento en el medio ambiente, debido a que es considerado un residuo que puede causar impacto ambiental (Risha et al, 2003; Franco-Ospina et al, 2012; Martínez et al, 2016). Para las pruebas de los perfiles de disolución de las tabletas, se observó que las tabletas con fechas de caducidad más alejadas del año de referencia presentan una disminución en su disolución, mientras que, en las tabletas de fechas cercanas a la caducidad, se observan un comportamiento similar a las de referencia.

No obstante, algunas tabletas se salieron de esta tendencia y esto se debe a que múltiples factores que pueden influir en la conservación de un medicamento y que pueden afectar la capacidad del principio activo de disolverse, en especial las condiciones de almacenamiento pues si una tableta tiene un menor tiempo de haber caducado pero fue resguardada en condiciones inapropiadas se favorecería la descomposición del principio activo y del medicamento, mientras que una tableta con mayor tiempo de haberse vencido pero mejor conservada podrá retener más fácilmente sus propiedades farmacéuticas (Franco-Ospina et al, 2012; Stojković et al, 2014; Martínez et al, 2016; Rusch et al, 2019).

En concordancia a lo planteado anteriormente, se esperaría que las tabletas de los años 2008 y del 2010 al 2016 presenten perfiles de disolución diferentes a las tabletas de referencia, ya que presentan más tiempo de caducidad, y que las tabletas de los años 2017 al 2019 cuenten con un perfil de disolución similar al de las tabletas de referencia, por contar con un menor tiempo de caducidad; pero no ha sido así, posiblemente porque estén involucrados otros factores como un almacenamiento inadecuado, la exposición a la luz, fluctuaciones de temperatura, una humedad elevada (Mollahaliloglu, 2013; NOM-073-SSA1-2005).

El perfil de disolución de la formulación que cuenta con 100 meses de caducidad resultó tener una mayor similitud con el perfil del medicamento de referencia, con un f_2 de 64, indicando así que estas tabletas conservan su estabilidad a pesar de su fecha de caducidad.

7 CONCLUSIONES

Conforme a los factores de diferencia y de similitud, los perfiles de disolución de las tabletas que cuentan con 175, 154, 132, 119, 81 y 61 meses de caducidad son diferentes al perfil de disolución del medicamento de referencia, el resto de las formas farmacéuticas analizadas son similares, esto supone que existen otros factores que determinan la calidad biofarmacéutica de las tabletas de ciprofloxacino caducas además del tiempo de su vencimiento.

REFERENCIAS

1. Aherne, G., English, J. & Marks, V. (1985) The role of immunoassay in the analysis of microcontaminants in water samples. *Ecotoxicol Environ Saf.* 9:79–83. doi: 10.1016/0147-6513(85)90037-5.
2. Andriole V. (2005). The quinolones: Past, Present, and Future. *Overview of Quinolone Development*, 2005(41), 113-119
3. Davis, R., Markham, A. & Balfour, J. A. (1996). Ciprofloxacin – an updated review of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability, *Drugs* 51:1019–1074.
4. Golet, E.M, Xifra, I., Siegrist, H., Alder, A. C. & Giger, W. (2003). Environmental exposure assessment of fluoroquinolone antibacterial agents from sewage to soil, *Environ. Sci. Technol.* 37 (2003) 3243–3249.
5. Gómez, M. J., Petrovic, M., Fernández-Alba A. R. & Barceló, D. (2006). Determination of pharmaceuticals of various therapeutic classes by solid-phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis in hospital effluent wastewaters. *J Chromatogr.* 1114:224–233. doi: 10.1016/j.chroma.2006.02.038.
6. Kar, S., Roy, K. & Leszczynski, J. (2018). Impact of Pharmaceuticals on the Environment: Risk Assessment Using QSAR Modeling Approach. *Methods Mol Biol.* 1800:395-443. doi: 10.1007/978-1-4939-7899-1_19. PMID: 29934904; PMCID: PMC7120680.
7. Kovalakova, P., Cizmas, L., McDonald, T. J., Marsalek, B., Feng, M., & Sharma, V. K. (2020). Occurrence and toxicity of antibiotics in the aquatic environment: A review. *Chemosphere*, 251, 126351.
8. Kreuzig, R., Höltge, S., Brunotte, J., Berenzen, N., Wogram, J. & Schulz, R. (2005). Test plat studies on runoff of sulfonamides from manured soil after sprinkler irrigation. *Environ Toxicol Chem.* 24:777–781. doi: 10.1897/04-019R.1.
9. Kümmerer, K., Al-Ahmad, A., & Mersch-Sundermann, V. (2000). Biodegradability of some antibiotics, elimination of the genotoxicity and affection of wastewater bacteria in a simple test. *Chemosphere*, 40(7), 701-710.
10. Li, D., Yang, M., Hu, J., Ren, L., Zhang, Y. & Li, K. (2008). Determination and fate of oxytetracycline and related compounds in oxytetracycline production wastewater and the receiving river. *Environ Toxicol Chem.* 27:80–86. doi: 10.1897/07-080.1.
11. Marshall, B. M., Ochieng, D. J. & Levy, S. B. (2009). Commensals: unappreciated reservoir of antibiotic resistance. *Microbe*, 4: 231-238.
12. Mollahaliloglu S., Alkan A., Donertas B., OZgulcu S., & Akici A. (2013). Assessment of Antibiotic Prescribing at Different Hospitals and Primary Health Care Facilities. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 21(3), 281-291.
13. NORMA Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos (modifica a la NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de medicamentos, publicada el 3 de agosto de 1996). Publicado D.O.F. 4 de enero de 2006.

14. Ollivier, J., Kleineidam, K., Reichel, R., Thiele-Bruhn, S., Kotzerke, A., Kindler, R., Wilke, B.-M. & Schloter, M. (2010). Effect of sulfadiazine-contaminated pig manure on abundance of genes and transcripts involved in nitrogen transformation in the root-rhizosphere complexes of maize and clover, *Appl. Environ. Microbiol.* 76:7903–7909.
15. OMS (2011) La situación mundial de los medicamentos.
16. Picó, Y. & Andreu, V. (2007). Fluoroquinolones in soil—risks and challenges, *Anal. Bioanal. Chem.* 387:1287–1299.
17. WHO (2015) Model List of Essential Medicines, http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML2015_8-May15.pdf (revisado agosto 30, 2023)
18. Ye, Z., Weinberg, H. S. & Meyer, M. T. (2007). Trace analysis of trimethoprim and sulfonamide, macrolide, quinolone, and tetracycline antibiotics in chlorinated drinking water using liquid chromatography electrospray tandem mass spectrometry. *Anal Chem.* 79:1135–1144. doi: 10.1021/ac060972a.
19. Martinez, M., Mistry, B., Lukacova, V., Polli, J., Hoag, S., Dowling, T., Kona, R., & Fahmy, R. (2016). Use of Modeling and Simulation Tools for Understanding the Impact of Formulation on the Absorption of a Low Solubility Compound: Ciprofloxacin. *The AAPS journal*, 18(4), 886–897. <https://doi.org/10.1208/s12248-016-9913-2>
20. Risha, P. G., Vervaet, C., Vergote, G., Bortel, L. V., & Remon, J. P. (2003). Drug formulations intended for the global market should be tested for stability under tropical climatic conditions. *European journal of clinical pharmacology*, 59(2), 135–141. <https://doi.org/10.1007/s00228-003-0587-1>
21. Franco-Ospina, L. A., Matiz-Melo, G. E., & Pájaro-Bolívar, I. B. (2012). Estudio biofarmacéutico comparativo de marcas comerciales de tabletas de ciprofloxacino disponibles en el mercado colombiano [A comparative biopharmaceutical study of brands of ciprofloxacin tablets available on the Colombian market]. *Revista de salud pública (Bogotá, Colombia)*, 14(4), 695–709.
22. Rusch, M., Spielmeier, A., Zorn, H., & Hamscher, G. (2019). Degradation and transformation of fluoroquinolones by microorganisms with special emphasis on ciprofloxacin. *Applied microbiology and biotechnology*, 103(17), 6933–6948. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-10017-8>
23. Stojković, A., Tajber, L., Paluch, K. J., Djurić, Z., Parojčić, J., & Corrigan, O. I. (2014). Biopharmaceutical characterisation of ciprofloxacin-metallic ion interactions: comparative study into the effect of aluminium, calcium, zinc and iron on drug solubility and dissolution. *Acta pharmaceutica (Zagreb, Croatia)*, 64(1), 77–88. <https://doi.org/10.2478/acph-2014-0007>