

Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos

## ESTABILIDAD DE TABLETAS DE RIFAMPICINA 300 mg

Lisette Martínez Miranda,<sup>1</sup> Maricela Lara Castro<sup>2</sup> y Matilde Torres García<sup>3</sup>

### RESUMEN

Se realizó el estudio de estabilidad de las tabletas de rifampicina 300 mg. Se utilizó para la cuantificación del principio activo un método analítico desarrollado y validado por cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa y detección ultravioleta. El estudio de estabilidad de las tabletas se efectuó mediante los métodos de vida útil y acelerado en condiciones isotérmicas; no se obtuvo una variación notable de la concentración en el tiempo de estudio y se demostró así la estabilidad química y térmica del principio activo, por lo que se proponen 2 años como fecha de vencimiento. La humedad relativa de 75, 84 y 92 % tuvo influencia en la estabilidad de la formulación en el período analizado.

*DeCs:* RIFAMPIN/farmacocinética; ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS/métodos; CROMATOGRAFIA LIQUIDA DE ALTA PRESION; CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS; QUIMICA FARMACEUTICA/métodos; TECNOLOGIA FARMACEUTICA; COMPRIMIDOS/análisis.

La rifampicina pertenece a un grupo de antibióticos macrocíclicos complejos estructuralmente similares, producidos por *Streptomyces mediterranei*. Este fármaco es un antibiótico bactericida de amplio espectro usado en el tratamiento de infecciones causadas por micobacterias, fundamentalmente *M. tuberculosis* y *M. leprae*, e indicado además en el tratamiento de infecciones por *Neisseria meningitidis*.<sup>1</sup>

Este medicamento se comercializa generalmente en forma de cápsulas de 150 y 300 mg con una dosis máxima de 600 mg, aunque también puede presentarse en otras formas farmacéuticas, como por ejemplo, rifampicina suspensión oral al 1 % y en forma de supositorios de 300 mg.<sup>2-4</sup>

Han sido reportado numerosos trabajos para la determinación de rifampicina en fluidos biológicos y producto

<sup>1</sup> Licenciada en Bioquímica. Investigadora Agregada.

<sup>2</sup> Licenciada en Ciencias Farmacéuticas.

<sup>3</sup> Técnica en Tecnología Farmacéutica.

terminado,<sup>5-9</sup> mediante el método de cromatografía líquida de alta resolución. Se ha reportado un estudio donde se utiliza dicho método para la determinación de la cinética y el mecanismo de degradación, así como la estabilidad en diferentes zonas de pH y temperaturas por 3 meses de la rifampicina; se obtuvo como resultado que el pH = 5 fue el de máxima estabilidad. En la región más ácida se obtuvo la mayor degradación por hidrólisis y a pH de 7,5 a 9 sufrió degradación oxidativa. Además se demostró que la formulación fue estable a 40 °C durante 3 meses.<sup>10</sup> La degradación de la rifamicina en soluciones acuosas es un proceso pH dependiente. A pH bajos sufre hidrólisis específica y se obtiene como productos de degradación el 3 formil rifampicina y el 1 amino-4-metil piperazina. La rifamicina puede sufrir oxidación bajo condiciones alcalinas en presencia de oxígeno atmosférico; el producto de degradación en este caso es la rifampicina quinona.<sup>10,11</sup>

La rifampicina de 300 mg es una forma farmacéutica que se incluye en el programa de sustitución de importación y constituye la formulación en estudio. Controlar la calidad del medicamento, predecir la fecha de vencimiento y proponer las condiciones de almacenamiento adecuadas, son los objetivos del presente trabajo.

## MÉTODOS

Las muestras analizadas para el desarrollo de este trabajo fueron identificadas según los lotes 5001, 5002 y 5003 y fabricadas en el Departamento de Formas Terminadas de los laboratorios del Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM).

Se realizó el estudio de estabilidad por el método acelerado a tabletas de rifampicina

correspondientes al ensayo 5001. Para dicho estudio se confeccionó un programa de muestreo periódico, con el fin de evaluar las muestras sometidas a diferentes temperaturas: 40, 50, 60, 70 y 80 ± 1 °C. Paralelamente, se estudió un grupo de tabletas colocadas a temperatura ambiente correspondiente al mismo ensayo.

Se determinó la concentración de principio activo en las muestras mediante el mismo método analítico desarrollado para el control de calidad,<sup>9</sup> el cual consta con la especificidad requerida para determinar la degradación del producto.

Los ensayos 5001, 5002 y 5003 fueron evaluados de forma periódica con el objetivo de seguir su comportamiento en el estudio de vida de estante.

Se sometieron un grupo de tabletas correspondientes al ensayo 5001 al estudio de la influencia de la humedad (75, 84 y 92 %) durante 2 meses; posteriormente se evaluaron los parámetros de calidad.

## RESULTADOS

Los resultados analíticos del estudio de vida de estante para los 3 lotes se reportan en la tabla 1; como se observa durante el tiempo de análisis la formulación tuvo un comportamiento estable ya que no hubo una variación notable entre la valoración, la disolución inicial y los resultados obtenidos a los 24 meses, a pesar de que los valores obtenidos al final del estudio se encuentran cercanos al límite inferior de la valoración (90-110 %); además no fueron apreciados cambios organolépticos en la formulación.

En la tabla 2 aparecen los resultados correspondientes al estudio de estabilidad acelerada para el lote 5001. Teniendo en cuenta la valoración inicial (106,37), al cabo

TABLA 1. Resultados analíticos del estudio de vida estante

Lote	Tiempo	Valoración (%)	Disolución %			
5001	Inicial	106,37	$x_1 = 95,5$	$x_2 = 94,7$	$x_3 = 97,3$	
			$x_4 = 94,4$	$x_5 = 95,7$	$x_6 = 97,6$	
	6 meses	103,90	$x_1 = 94,6$	$x_2 = 95,3$	$x_3 = 96,3$	
			$x_4 = 94,3$	$x_5 = 95,3$	$x_6 = 94,8$	
	12 meses	101,53	$x_1 = 91,8$	$x_2 = 93,4$	$x_3 = 92,8$	
			$x_4 = 92,8$	$x_5 = 93,4$	$x_6 = 90,5$	
	24 meses	91,35	$x_1 = 78,8$	$x_2 = 79,2$	$x_3 = 79,7$	
			$x_4 = 81,8$	$x_5 = 83,8$	$x_6 = 79,2$	
	5002	Inicial	101,33	$x_1 = 86,7$	$x_2 = 89,7$	$x_3 = 90,8$
				$x_4 = 88,6$	$x_5 = 92,2$	$x_6 = 88,9$
		6 meses	98,13	$x_1 = 89,1$	$x_2 = 86,6$	$x_3 = 90,1$
				$x_4 = 87,8$	$x_5 = 88,3$	$x_6 = 85,4$
12 meses		94,44	$x_1 = 90,5$	$x_2 = 79,5$	$x_3 = 92,3$	
			$x_4 = 88,5$	$x_5 = 90,8$	$x_6 = 90,5$	
24 meses		91,27	$x_1 = 78,8$	$x_2 = 87,6$	$x_3 = 82,3$	
			$x_4 = 88,4$	$x_5 = 87,4$	$x_6 = 87,4$	
5003		Inicial	104,60	$x_1 = 101,4$	$x_2 = 101,1$	$x_3 = 97,9$
				$x_4 = 98,2$	$x_5 = 101,6$	$x_6 = 101,7$
		6 meses	101,24	$x_1 = 91,3$	$x_2 = 93,5$	$x_3 = 95,4$
				$x_4 = 94,6$	$x_5 = 93,8$	$x_6 = 91,6$
	12 meses	99,18	$x_1 = 85,8$	$x_2 = 81,5$	$x_3 = 84,8$	
			$x_4 = 84,5$	$x_5 = 88,8$	$x_6 = 86,1$	
	24 meses	94,02	$x_1 = 82,5$	$x_2 = 84,3$	$x_3 = 84,5$	
			$x_4 = 87,3$	$x_5 = 87,3$	$x_6 = 87,3$	

TABLA 2. Estudio de estabilidad acelerada correspondiente al lote 5001

Tiempo	TA	Valoración (%)				
		40 °C	50 °C	60 °C	70 °C	80 °C
Inicial	106,37	106,37	106,37	106,37	106,37	106,37
15 d	-	100,31	100,66	100,67	102,15	98,11
30 d	105,60	102,88	100,35	100,45	103,13	101,58
120 d	104,54	95,44	95,61	91,63	91,86	92,92
180 d	103,89	-	-	-	-	89,08

de los 180 días a una temperatura de 80 °C la valoración del principio activo sólo había disminuido a 89,08 %.

En la figura se representan las curvas correspondientes a los 3 niveles de porcentajes de humedad estudiados. Se observa un comportamiento similar y creciente con respecto a la ganancia en peso en el tiempo para 75, 84 y 92 % de humedad, con una mayor absorción de agua para este último si se compara con los niveles más bajos de humedad. Los resultados analíticos

de dicho estudio (tabla 3) aunque se encontraron dentro de los límites establecidos para este producto, presentaron variaciones con respecto a la valoración inicial.

TABLA 3. Resultados analíticos a los dos meses del estudio de la humedad del lote 5001

Humedad (%)	Valoración (%)	Disolución (%)	Características organolépticas
75	95,05	90,80	Responde
84	96,54	93,38	Responde
92	93,96	90,69	Responde

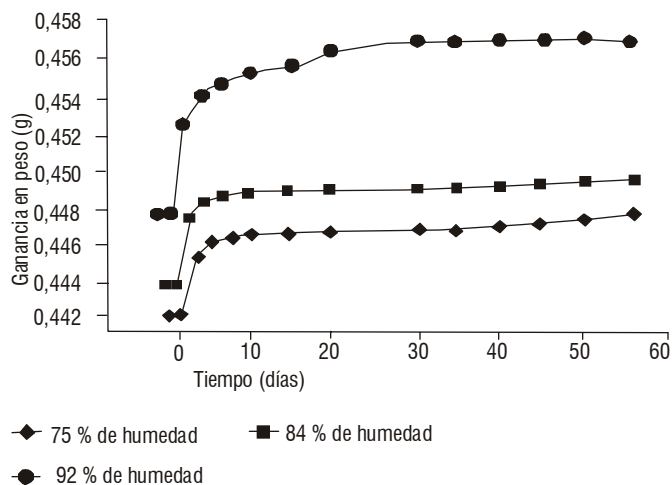


FIG. Curvas del estudio de la humedad del lote 5001.

## DISCUSIÓN

La estabilidad de la formulación queda demostrada en el estudio de estabilidad acelerada (tabla 2) y se reafirma con los resultados obtenidos a los 2 a de fabricada (tabla 1). Debido a esto no fue posible aplicar la ecuación de Arrhenius para predecir la fecha de vencimiento, ya que para ello es necesario que el nivel de degradación del principio activo se encuentre en un valor entre 50 ó 60 %. En los casos donde no se cumple esta ecuación es imposible realizar una predicción, pues la constante de velocidad extrapolada a la temperatura de almacenamiento deseada para el fármaco, estaría bastante alejada de la realidad y la predicción diferiría mucho de la hallada en la vida de estante del medicamento. Además en las soluciones es posible el estudio de estabilidad mediante métodos cinéticos

isotérmicos con mayor facilidad que en las formulaciones sólidas, debido a que es un sistema homogéneo donde la reacción ocurre con igual intensidad en todos los puntos.

La formulación estudiada al ser una forma sólida resultó ser estable por un período de 24 meses a temperatura ambiente y protegida de la luz, por lo que se establecieron 2 a como fecha de vencimiento.

El estudio de la influencia de la humedad demostró afectación de este parámetro en la calidad de las tabletas, a pesar de que los resultados analíticos se encontraban dentro de los límites establecidos de calidad; pero si tenemos en cuenta la variación de estos con respecto a los resultados iniciales en los análisis realizados, se recomienda conservarse el medicamento en frascos herméticos con el fin de evitar cualquier tipo de afectación en la calidad de las tabletas.

## SUMMARY

The stability study of rifampicin 300 mg was conducted. An analytical method developed and validated by high pressure liquid chromatography in reverse phase and ultraviolet detection was used for the quantification of the active

principle. The stability study of the tablets was conducted by the method of useful life and the accelerated method under isothermic conditions. There was no significant variation of the concentration during the time of study and, thus, the chemical and thermal stability of the active principle was proved. A period of 2 years was proposed as expiration date. A relative humidity of 75, 84 and 92% influenced on the stability of the formulation in the analyzed period.

*Subject headings:* RIFAMPIN/pharmacokinetics; DRUG STABILITY/methods; CHROMATOGRAPHY, HIGH PRESSURE LIQUID; DRUG QUALITY; CHEMISTRY, PHARMACEUTICAL/methods; TECHNOLOGY, PHARMACEUTICAL; TABLETS/analysis.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goodman A, Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 7 ed. 1988:1145 (Edición Revolucionaria).
2. Susuki R. Enhancement of rectal absorption of rifampicin by sodium para-aminosalicylate dihydrate in human subjects. *Yakugaku Zasshi* 1994;114(11):894-900.
3. Nahata MC. Effect of preparation method and storage of Rifampin concentration in suspension. *ASHP Annu Meet* 1993;50:138.
4. Lecaillon JB. Quantitative assay of rifampicin and three of its metabolites in human plasma, urine and saliva by HPLC. *J Chromatogr* 1978;145:319-24.
5. Ratti B. Quantitative assay of Rifampicin and its main metabolite 25-desacetyl-rifampicin in human plasma by High-Performance Liquid Chromatography. *J Chromatogr* 1981;225:526-31.
6. Codony SR, Martí P. Métodos analíticos para la determinación de agentes antibacterianos en líquidos biológicos. *Circular Farm* 1982;40(277):431-40.
7. Shah. Determination of Rifampicin and Isoniazida in pharmaceutical formulation by HPLC. *Drug Dev Ind Pharm* 1980;18(14):1589-96.
8. Mika I. Determination of Rifampicin and its main metabolites in human plasma by HPLC. *J Chromatogr Biomed Appl* 1988;426:412-6.
9. United States Pharmacopoeia 22 and National Formulary 17. Rockville: United States Convention, 1990:1982-4.
10. Awata N. High pressure liquid chromatographic analysis and stability of Rifampicin. *Yakuzaigaku* 1978;38:145-50.
11. Connors KA. Chemical stability of pharmaceuticals. A hand book for pharmacists. 2 ed. New York: John Wiley, 1986:728-32.

Recibido: 6 de octubre del 2000. Aprobado: 17 de noviembre del 2000.

Lic. *Lisette Martínez Miranda*. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos. Ave 26 No. 1605 entre Rancho Boyeros y Calzada del Cerro, Plaza de la Revolución, Ciudad de La Habana, Cuba.