

Estudio de estabilidad de tabletas de risperidona 3 mg

Study of stability of Risperidone (3 mg) tablets

Caridad Margarita García Peña^I; Antonio Iraizoz Barrios^I; Vivian Martínez Espinosa^{II}

^IMáster en Tecnología y Control de Medicamentos. Investigador Agregado. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). La Habana, Cuba.

^{II}Técnico Medio en Química. CIDEM. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se desarrolló el estudio de estabilidad de las tabletas de risperidona 3 mg y se determinó su fecha de vencimiento. Este estudio se realizó por los métodos de vida de estante y de estabilidad acelerada mediante cromatografía líquida de alta eficiencia, validados en el Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos. El estudio de vida de estante se desarrolló por un periodo de 24 meses a temperatura ambiente; mientras que el estudio de estabilidad acelerada se efectuó sometiendo el producto a la influencia de la luz, la humedad y la temperatura; se realizó el análisis durante 3 meses, para los 2 primeros y durante 6 meses para el estudio de la temperatura. La formulación de risperidona tabletas 3 mg cumplió con las especificaciones de calidad descritas en la Farmacopea. Los resultados del estudio de estabilidad por vida de estante después de transcurridos los 24 meses indican que el producto mantiene los parámetros que determinan su calidad durante ese tiempo, y en los estudios acelerados no se observó degradación del producto. Se estableció 2 años como fecha de vencimiento en las condiciones señaladas.

Palabras clave: Risperidona, estabilidad acelerada, vida de estante, cromatografía líquida de alta eficiencia.

ABSTRACT

Stability study was conducted of 3 mg Risperidone tablets determining its caducity date and using the shelf life methods and of accelerated stability by high-performance liquid chromatography validated in Drug Development and Research Center. The shelf life study was developed during 24 months at room temperature; whereas the accelerated stability study was performed subjecting the product to light, humidity and temperature influence. The 3 mg Risperidone tablets formula fulfilled the quality specifications described in Pharmacopeia. Results from shelf life study after 24 months show that the product maintains the parameters determining its quality during that time and in accelerated studies product degradation was noted. Under conditions signaled 2 years was established as the expiry date.

Key words: Risperidone, accelerated stability, shelf life, high-performance liquid chromatography.

INTRODUCCIÓN

La risperidona es un antipsicótico benzisoxazólico, antagonista de receptores de dopamina D_2 y serotonina ($5-HT_2$), adrenérgicos (α_1 y α_2) e histamina (H_1). Es un antipsicótico atípico que se indica en tratamiento de manía y la psicosis crónica y aguda.^{1,2}

El nombre genérico del principio activo es risperidona, pero el nombre químico es 4H-pirida[1,2-a]pirimidina-4-ona,3-[2-[4-(6-fluoro-1,2bencioxazol-3-y1)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9 -tetrahidro-2-metil (fig.); la fórmula global y el peso molecular son $C_{23}H_{27}FN_4O_2$ y 410,49, respectivamente.

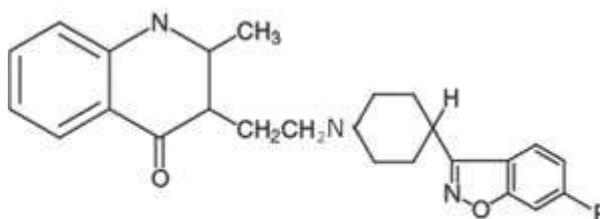


Fig. Fórmula estructural de risperidona.

La estabilidad de los productos farmacéuticos representa un importante eslabón en el desarrollo y formulación de toda forma terminada. De esta manera se puede definir las condiciones de almacenamiento en el envase propuesto y establecer la vida útil del producto farmacéutico. Estos estudios contemplan la conservación de la potencia, pureza, características organolépticas y su efectividad.^{3,4}

La estabilidad de un medicamento puede verse afectada por diversos factores como son las condiciones ambientales como: luz, humedad, temperatura y aire, factores intrínsecos a la fabricación: tamaño de partícula, pH, naturaleza del envase y presencia de otros productos químicos procedentes de contaminación.^{5,6}

El presente trabajo tuvo como objetivo realizar el estudio de estabilidad de una formulación de tabletas de risperidona 3 mg y determinar su fecha de vencimiento.

MÉTODOS

Para el desarrollo de la formulación se empleó como materia prima risperidona, del fabricante BDR Pharmaceutical, procedente de la India, lote RS120905, fecha de fabricación agosto de 2005, la cual fue analizada según las especificaciones de calidad descritas en la monografía de la USP, 29.

El presente estudio se realizó por los métodos de vida de estante y estabilidad acelerada. Se emplearon muestras de los lotes 06001, 06002 y 06002, producidos en el Laboratorio de Formas Sólidas del Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (La Habana, Cuba) y envasados en frascos plásticos de polietileno de alta densidad, formato 6 por 30 tabletas.

En el estudio se empleó un cromatógrafo (KNAUER) con detector UV/VIS KNAUER ajustado a 278 nm, un dosificador (Loop) de 20 μ L e integrador (SHIMADZU CR 8 A). La separación se realizó isocráticamente sobre una columna Lichrospher 100, RP-18 (5 μ m). La fase móvil consistió en una mezcla desgasificada del solución amortiguadora fosfato de potasio 0,05 Molar a pH= 4,6, y acetonitrilo en una proporción de 55:45, con una velocidad de flujo de 1,5 mL/min. La sustancia de referencia química de risperidona fue suministrada por el grupo de sustancias de referencia del Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM, La Habana, Cuba), la cual fue analizada por el método cromatográfico establecido para realizar el control de la calidad de la materia prima con pureza adecuada.

Para la cuantificación del principio activo por valoración, se disolvió la sustancia de referencia risperidona o una cantidad exacta de polvo de tabletas equivalentes a 3 mg de risperidona, en ácido clorhídrico 0,1 N, hasta obtener una concentración de 60 μ g/mL.⁷

En el ensayo de disolución de las tabletas, se emplean las mismas condiciones cromatográficas que las de la cuantificación del principio activo en las tabletas de 3 mg, por cromatografía líquida de alta resolución (CLAR), solo se modificó el dosificador empleado (Loop) que en el ensayo de disolución fue de 200 μ L. Se empleó un disolutor ERWEKA de 6 plazas, utilizando para la realización de este las siguientes condiciones: volumen: 500 mL, aparato 2: paleta, velocidad: 75 rev/min⁻¹, tiempo: 30 min, medio de disolución: ácido clorhídrico 0,1 N. Para el análisis se disolvió una cantidad exacta de la sustancia de referencia con ácido clorhídrico de modo que se obtuviera una solución con una concentración final de 6 μ g/mL. Las muestras fueron preparadas de la siguiente manera: se añadió la tableta en cada una de las plazas del disolutor bajo las condiciones ya descritas; luego de transcurrido el tiempo de duración del ensayo, se extrajo una alícuota de 10 mL, la cual fue filtrada y posteriormente se procedió a analizar su concentración por el método CLAR.⁸

Los métodos analíticos empleados para la cuantificación del principio activo y el ensayo de disolución fueron previamente validados, los que resultaron específicos, lineales, precisos y exactos en el intervalo de concentraciones estudiadas.^{7,8}

Estabilidad acelerada

En los estudios de estabilidad acelerada, se almacenaron las muestras de los lotes estudiados en un horno a temperatura controlada de 40 °C y 75 % de humedad relativa, se valoraron al inicio, 1, 2, 3 y 6 meses. Además se realizaron los estudios de exposición a la humedad y la luz (a luz natural) para lo cual se emplearon muestras de los lotes 06001, 06002 y 06003 de risperidona tabletas; se analizaron al inicio y a los 3 meses, con el objetivo de determinar la estabilidad del medicamento ante el efecto de la luz y la humedad, así como la efectividad del envase empleado.

Estabilidad por vida de estante

En el estudio de estabilidad por vida de estante, los lotes estudiados se almacenaron a temperatura ambiente (30 °C); se valoraron al inicio, a 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses de fabricados. Se realizó la determinación del conteo microbiológico de las tabletas al inicio y al final del estudio (24 meses), con el empleo del método general para la realización del conteo microbiológico, reportado en la USP 29, 2006.

Estabilidad en frasco en uso

En el estudio de estabilidad de frasco en uso, el lote estudiado (No. 06001) se almacenó a temperatura ambiente (30 °C) y protegido de la luz; el frasco se destapaba todos los días por un espacio de 3 min, simulándose la administración del medicamento por parte de los pacientes y se valoraron al inicio, a 6, 12, 18, 24 y 30 días de iniciado el estudio. Se realizó la determinación del conteo microbiológico de las tabletas al inicio y al final del estudio (30 días), con el empleo del método general para la realización del conteo microbiológico, reportado en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 29, 2006).

Procesamiento estadístico de los datos

Para el procesamiento estadístico de los datos se hizo un análisis descriptivo en el cual se calcularon la media y la desviación estándar para cada muestra. Se aplicó además el ensayo de normalidad (Anderson-Darling) y el ensayo de homogeneidad de varianzas de Levene. Ensayo de comparación múltiple de medias de Student-Newman-Keuls, para determinar diferencias entre grupos. El nivel de significación estadística, empleado en todos los casos, fue como mínimo de $p < 0,05$. Los datos fueron procesados utilizando el paquete estadístico MINITAB, versión 14.0.

RESULTADOS

Los resultados del estudio de estabilidad acelerada a 40 °C y 75 % de humedad relativa, correspondiente a los lotes 06001, 06002 y 06003, se reportan en la [tabla 1](#), donde se demuestra que el producto terminado no presentó cambios significativos.

Los resultados de los estudios de humedad a 98 % de humedad relativa, que se realizaron a temperatura controlada, y el estudio de la luz, se reportan en la [tabla 2](#); se evidencia que el medicamento no se afecta con la influencia de la humedad y la luz.

Los resultados del estudio de vida de estante, al inicio, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses, se muestran en la [tabla 3](#); se observa que el producto terminado cumplió con las especificaciones de calidad durante el estudio.

Tabla 3. Estudio de vida de estante

| Parámetros | Tiempo (meses) | Lotes | | |
|--------------------------------|----------------|---------------|---------------|---------------|
| | | 06001 | 06002 | 06003 |
| Características organolépticas | 0 | Responde | Responde | Responde |
| | 3 | Responde | Responde | Responde |
| | 6 | Responde | Responde | Responde |
| | 9 | Responde | Responde | Responde |
| | 12 | Responde | Responde | Responde |
| | 18 | Responde | Responde | Responde |
| | 24 | Responde | Responde | Responde |
| Disolución (%) | 0 | 101,5 ± 1,9 | 101,6 ± 1,4 | 101,3 ± 1,8 |
| | 3 | 100,2 ± 1,2 | 100,3 ± 0,5 | 100,6 ± 0,8 |
| | 6 | 100,0 ± 0,9 | 99,8 ± 0,8 | 100,0 ± 0,9 |
| | 9 | 100,3 ± 1,4 | 99,8 ± 1,2 | 100,0 ± 0,9 |
| | 12 | 99,7 ± 2,2 | 100,0 ± 1,5 | 100,6 ± 1,7 |
| | 18 | 96,3 ± 1,6 | 96,7 ± 1,5 | 95,7 ± 1,9 |
| | 24 | 96,8 ± 1,9 | 96,5 ± 1,6 | 97,7 ± 1,9 |
| Valoración (%) | 0 | 99,4 ± 0,8 | 100,0 ± 0,8 | 100,4 ± 0,6 |
| | 3 | 99,4 ± 0,7 | 99,9 ± 0,7 | 100,4 ± 0,8 |
| | 6 | 99,4 ± 0,5 | 99,9 ± 0,7 | 100,4 ± 0,5 |
| | 9 | 99,3 ± 0,6 | 99,9 ± 1,0 | 100,3 ± 0,7 |
| | 12 | 99,1 ± 0,8 | 99,8 ± 0,8 | 100,2 ± 0,8 |
| | 18 | 98,9 ± 0,9 | 99,5 ± 0,6 | 99,9 ± 0,7 |
| | 24 | 98,4 ± 1,2 | 98,9 ± 0,9 | 99,8 ± 1,0 |
| Productos de degradación (%) | 0 | Inapreciables | Inapreciables | Inapreciables |
| | 3 | Inapreciables | Inapreciables | Inapreciables |
| | 6 | Inapreciables | Inapreciables | Inapreciables |
| | 9 | Inapreciables | Inapreciables | Inapreciables |
| | 12 | Inapreciables | Inapreciables | Inapreciables |
| | 18 | Inapreciables | Inapreciables | Inapreciables |
| | 24 | Inapreciables | Inapreciables | Inapreciables |
| Conteo microbiológico | 0 | Cumple | Cumple | Cumple |
| | 24 | Cumple | Cumple | Cumple |

Los valores de porcentaje de dilución (n= 6) y valoración (n= 3) se representan como valor medio ± desviación estándar relativa. La valoración se realizó por CLAR.

Los límites tomados fueron los establecidos en la USP 29, 2006. El conteo microbiológico se realizó por el método general reportado en la USP 29, 2006.

Los resultados del estudio de frasco en uso, se reportan en la [tabla 4](#), donde demuestra que el producto se mantuvo estable durante su uso.

DISCUSIÓN

El conjunto de los resultados del estudio de estabilidad acelerada a 40 °C y 75 % de humedad relativa, demostraron la estabilidad del producto. Durante el período evaluado, los 3 lotes analizados mantuvieron las características organolépticas, el tiempo de disolución y la concentración del principio activo. Se demostró la estabilidad térmica del producto ya que después de transcurridos 6 meses se mantuvo la concentración conforme con los límites establecidos en las especificaciones de calidad del producto terminado;⁴⁻⁶ no se observaron cambios significativos en las características organolépticas del producto terminado; la disminución del principio activo en el ensayo de valoración resultó menor del 5 %.

En el tiempo de duración del estudio de humedad, los 3 lotes analizados del producto mantuvieron los parámetros dentro de los límites establecidos, por lo que se demostró la estabilidad de la formulación ante estos efectos y la efectividad del envase seleccionado.

Por otra parte, los resultados de la valoración de las muestras sometidas al efecto de la luz probaron que el tratamiento no alteró el contenido de principio activo en las tabletas a los 3 meses de realizado el estudio, ya que el medicamento no presentó cambios en la concentración del principio activo, el tiempo de disolución ni en las características organolépticas; además, no se observó la presencia de productos de degradación del principio activo. Estos resultados se encuentran en correspondencia con los obtenidos en la validación del método analítico donde se demostró que el principio activo no se afectaba por influencia de la luz.⁷

De los resultados mostrados en la tabla 3 se infiere que el producto mantuvo los parámetros que determinan su calidad, tanto en su etapa inicial como transcurridos 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses. Además, no se observaron cambios en los aspectos organolépticos, los valores obtenidos para el tiempo de disolución se encontraron dentro de los límites establecidos en las especificaciones de calidad del producto terminado, y en la valoración durante el tiempo de almacenamiento estudiado no se observó una disminución del principio activo superior al 5 %. Los resultados del conteo microbiológico realizado al inicio y al final de estudio demostraron la estabilidad microbiológica del producto terminado. A partir de estos resultados se proponen 2 años de validez, como tiempo de expiración, para la formulación de tabletas de Risperidona 3 mg empleando como material de envase frascos plásticos de polietileno de alta densidad, formato 6 por 30 tabletas.

Los resultados del estudio de frasco en uso de las tabletas de risperidona 3 mg, se encuentran dentro de los límites establecidos para el producto terminado, lo que demuestra que el medicamento se mantiene estable durante el uso de este por los pacientes que lo necesitan en su tratamiento, cuando se almacena a temperatura ambiente. No existieron diferencias significativas ($p < 0,05$) entre las medias obtenidas en el tiempo inicial y el tiempo final de estudio.

Los resultados de los estudios de estabilidad acelerada y de vida de estante, reportados en la Regulación 16-2000 del CECMED para Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos, demostraron la estabilidad física, química y microbiológica del producto por espacio de 24 meses a temperatura ambiente, ya que todas las variables analizadas se encontraron dentro de los límites establecidos en las especificaciones de calidad para las tabletas de risperidona 3 mg.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goodman A, Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Tomo II. 3ra ed. La Habana: Editorial Científico Técnica; 1994. p. 466-7. (Edición Revolucionaria).
2. PDR. Physician's Desk Reference. 57 ed. New York: Inc at Montuale; 2003. p. 332, 2193, 2905, 3270.
3. Regulación No. 16-2000: Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos. La Habana: Centro Estatal para el Control de Medicamentos (CECMED); 2000.
4. Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos farmacéuticos nuevos y conocidos. Centro Estatal para el Control de Medicamentos (CECMED). 1999.
5. World Health Organization. Stability of Drug Dosage Forms. Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparations, Thirty first Report. WHO Technical Report. Geneva: WHO; 1996.
6. World Health Organization. Guidelines for stability testing of Pharmaceutical products containing well establish drug substance in conventional dosage forms. Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Thirty first Report. WHO Technical Report. Geneva: WHO; 1996.
7. García CM, Martínez L, Iraizoz A, Martínez V, Torres M, León GM. Método analítico para la cuantificación y ensayo de disolución de risperidona tabletas 3 mg. Rev Cubana Farm [revista en la Internet]. 2009 Dic [citado 2010 Feb 18]; 43(4):31-44. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152009000400004&lng=es
8. United States Pharmacopoeial Convention. USP 29. Validation of Compendial Methods. 29 ed. Rockville: Mack Printing; 2006. p. 1256-8, 1982-4.

Recibido: 8 de diciembre de 2009.

Aprobado: 14 de enero de 2010.

M. C. *Caridad Margarita García Peña*. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). Ave. 26 No. 1 605 entre Boyeros y Puentes Grandes. CP 10 600. Plaza de la Revolución, La Habana, Cuba. Correo electrónico: caridadgp@infomed.sld.cu

Tabla 1. Estudio de estabilidad acelerada a 40 °C y 75 % de humedad relativa

| Parámetros | Tiempo (meses) | Lotes | | | Límites |
|--------------------------------|----------------|-------------|-------------|-------------|--|
| | | 06001 | 06002 | 06003 | |
| Características organolépticas | 0 | Responde | Responde | Responde | Tabletas redondas, cóncavas, biseladas, revestidas de color amarillo |
| | 1 | Responde | Responde | Responde | |
| | 2 | Responde | Responde | Responde | |
| | 3 | Responde | Responde | Responde | |
| | 6 | Responde | Responde | Responde | |
| Disolución (%) | 0 | 101,5 ± 1,9 | 101,6 ± 1,4 | 101,3 ± 1,8 | Debe disolverse no menos del 80 % de la cantidad declarada en 30 min |
| | 1 | 100,0 ± 0,6 | 99,5 ± 0,8 | 99,6 ± 0,5 | |
| | 2 | 99,5 ± 1,0 | 99,5 ± 0,7 | 99,2 ± 1,2 | |
| | 3 | 99,0 ± 1,3 | 99,3 ± 1,8 | 100,0 ± 1,1 | |
| | 6 | 99,6 ± 0,5 | 99,6 ± 0,8 | 99,7 ± 0,5 | |
| Valoración (%) | 0 | 99,4 ± 0,8 | 100,0 ± 0,8 | 100,4 ± 0,6 | 90,0-110,0 % |
| | 1 | 99,3 ± 0,9 | 99,9 ± 0,6 | 100,4 ± 0,8 | |
| | 2 | 99,2 ± 0,7 | 99,8 ± 0,9 | 100,2 ± 0,8 | |
| | 3 | 99,1 ± 0,6 | 99,6 ± 0,9 | 100,0 ± 0,6 | |
| | 6 | 99,0 ± 0,9 | 99,5 ± 0,9 | 99,8 ± 0,8 | |

Los valores de porcentaje de dilución (n= 6) y valoración (n= 3) se representan como valor medio ± desviación estándar relativa.

Tabla 2. Resultado de los estudios de humedad y de la luz

| Resultados del estudio de humedad del producto a 98 % de humedad relativa | | | | |
|---|----------------|-------------|-------------|-------------|
| Parámetros | Tiempo (meses) | Lotes | | |
| | | 06001 | 06002 | 06003 |
| Características organolépticas | 0 | Responde | Responde | Responde |
| | 3 | Responde | Responde | Responde |
| Disolución (%) | 0 | 101,5 ± 1,9 | 101,6 ± 1,4 | 101,3 ± 1,8 |
| | 3 | 100,3 ± 0,8 | 99,3 ± 0,8 | 99,7 ± 0,5 |
| Valoración (%) | 0 | 99,4 ± 0,8 | 100,0 ± 0,8 | 100,4 ± 0,6 |
| | 3 | 99,3 ± 0,8 | 99,9 ± 0,8 | 100,2 ± 1,0 |
| Resultados del estudio a la luz natural | | | | |
| Características organolépticas | 0 | Responde | Responde | Responde |
| | 3 | Responde | Responde | Responde |
| Disolución (%) | 0 | 101,5 ± 1,9 | 101,6 ± 1,4 | 101,3 ± 1,8 |
| | 3 | 100,0 ± 0,6 | 100,2 ± 0,8 | 100,3 ± 1,0 |
| Valoración (%) | 0 | 99,4 ± 0,8 | 100,0 ± 0,8 | 100,4 ± 0,6 |
| | 3 | 99,2 ± 0,5 | 99,9 ± 0,9 | 100,4 ± 0,6 |

Los valores de porcentaje de dilución (n= 6) y valoración (n= 3) se representan como valor medio ± desviación estándar relativa. La valoración se realizó por CLAR. Los límites tomados fueron los establecidos en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 29, 2006)

Tabla 4. Estudio de la estabilidad de las tabletas de risperidona mediante la variante "frasco en uso"

| Parámetros | Tiempo (días) | | | | | |
|--------------------------------|---------------|------------|-------------|------------|-------------|---------------|
| | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 |
| Características organolépticas | Responde | Responde | Responde | Responde | Responde | Responde |
| Disolución (%) | 101,5 ± 1,9 | 99,7 ± 1,8 | 100,0 ± 0,9 | 99,2 ± 1,7 | 100,2 ± 1,6 | 99,2 ± 1,5 |
| Valoración (%) | 99,5 ± 0,8 | 99,4 ± 0,6 | 99,4 ± 0,7 | 99,4 ± 0,6 | 99,4 ± 0,6 | 99,2 ± 0,7 |
| Productos de degradación (%) | Inapreciables | - | - | - | - | Inapreciables |
| Conteo Microbiológico | Cumple | - | - | - | - | Cumple |

Los valores de porcentaje de dilución (n= 6) y valoración (n= 3) se representan como valor medio ± desviación estándar relativa. La valoración se realizó por CLAR.

Los límites tomados fueron los establecidos en la USP 29, 2006. El conteo microbiológico se realizó por el método general reportado en la USP 29, 2006.