

2ej
9



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA

**"ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA DE CAPSULAS
DE RIFAMPICINA EN BLISTER PACK"**

T E S I S
Que para obtener el Título de:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P r e s e n t a

FRANCISCO ALBERTO ARMENTA MARTINEZ



1986



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O

PROLOGO	8
-------------------	---

CAPITULO I

CINETICA QUIMICA DE LOS MEDICAMENTOS	10
1.1 El orden de una reacción química	11
1.2 Reacciones de primer orden	11
1.3 Reacciones de segundo orden	13
1.4 Reacciones de pseudoprimer orden	15
1.5 Reacciones de orden cero	16
1.6 Reacciones de orden pseudocero	16
1.7 Efecto de la temperatura en la velocidad de reacción	- - 17

CAPITULO II

PRUEBAS DE ESTABILIDAD QUIMICA Y FISICA DE LOS MEDICAMENTOS	- - 19
2.1 Estabilidad química	20
2.2 Influencia del pH	21
2.3 Estabilidad física	22

CAPITULO III

INFLUENCIA DEL MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO EN LA ESTABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS	- - 23
3.1 Vidrio	24
3.2 Plásticos	26
3.3 Metales	27
3.4 Caucho	27

CAPITULO IV

RIFAMPICINAS	29
4.1 Definición de antibiótico y clasificación	30
4.2 Origen de la rifampicina	31
4.3 Acción farmacológica	31
4.4 Absorción, distribución y excreción	32
4.5 Toxicidad	33
4.6 Mecanismo de acción	33
4.7 Estructura química	34

CAPITULO V

MATERIAL Y METODOS	35
5.1 Método nefelométrico, principio	36
5.2 Aparatos y material	36
5.3 Procedimientos para determinar la actividad de - la rifampicina	37

CAPITULO VI

RESULTADOS	42
6.1 Estabilidad física	43
6.2 Confiabilidad del método	43
6.3 Estabilidad química	45
SUMARIO	67
DISCUSION	70
CONCLUSIONES	73
BIBLIOGRAFIA	75

P R O L O G O

PROLOGO

Cuando la forma de un medicamento es alterada ya sea por disolución, pulverización o adición de otros materiales, o bien por cambios en las condiciones de reposo, la estabilidad del medicamento se verá afectada de alguna manera.

Hasta la introducción de los métodos y principios fisiocquímicos, el estudio de la alteración de los fármacos y la predicción de la estabilidad de los mismos, se hacía a base de reglas empíricas muy inexactas. Desde el momento en que se empezaron a aplicar las leyes y técnicas de la cinética química, el estudio de la estabilidad de los medicamentos se ha venido realizando más y más en forma cuantitativa.

En la actualidad se utilizan los métodos llamados "Estudios de Estabilidad Acelerada", con el fin de preveer de una manera más rápida la velocidad de degradación de un producto; estos estudios consisten en someter al producto a diferentes condiciones de temperatura y humedad durante períodos de tiempo determinados.

La RIFAMPICINA es un antibiótico de espectro reducido y se presume que conserva el 90% de su potencia por períodos mucho mayores del que marca su fecha de caducidad.

El objeto de este trabajo es verificar que las cápsulas de rifampicina no sufren alteraciones físicas o químicas al realizar un cambio en el material de empaque que está en contacto directo con el producto.

Se planeó realizar un estudio de estabilidad acelerada en cápsulas de rifampicina, para lo cual se utilizaron las siguientes muestras:

- 3 lotes de cápsulas de rifampicina en frasco de vidrio.
- 3 lotes de cápsulas de rifampicina en blister pack de PVDC.
- 3 lotes de cápsulas de rifampicina en blister pack de PVC.

C A P I T U L O I

CINETICA QUIMICA DE LOS MEDICAMENTOS

C A P I T U L O I

CINETICA QUIMICA DE LOS MEDICAMENTOS

1.1 EL ORDEN DE UNA REACCION QUIMICA

El orden de una reacción química determina el estado de las concentraciones del perfil de una droga, donde la --proporción constante determina su pendiente.

El orden de una reacción es una manera cuantitativa de expresar como varía la velocidad de reacción en relación con la concentración del reactivo.

La velocidad de una reacción química se expresa por lo regular en términos de un coeficiente diferencial:

$$dc/dt$$

en la que c es la concentración molar del reactivo y t el tiempo. Cuando se mide la concentración decreciente de un reactivo, esto se expresa colocando un signo negativo en la expresión $(-dc/dt)$.

1.2 REACCIONES DE PRIMER ORDEN

Cuando la velocidad de una reacción química es proporcional a la concentración de un reactivo elevada a un exponente igual a la unidad, se dice que la reacción es de primer orden.

La expresión que representa la velocidad de la reacción que corresponde a la desaparición del reactivo es:

$$-dc/dt = kc \tag{1}$$

en la que dc/dt es la velocidad de la reacción, siendo c la concentración expresada en moles por litro (mol.l^{-1}) y t el tiempo expresado generalmente en segundos; k representa la constante de velocidad de la reacción.

Reordenando términos:

$$-dc/c = kdt$$

la integración de esta expresión entre los tiempos, $t=0$ y -

$t=t$ nos daría, teniendo en cuenta que para el tiempo igual a cero la concentración es igual a la concentración inicial c_0 :

$$\int_{c_0}^c \frac{dc}{c} = -k \int_0^t dt \quad (2)$$

y, por lo tanto:

$$\ln c - \ln c_0 = -k(t-t_0) \quad (3)$$

y como $t_0 = 0$ se tiene finalmente que:

$$\ln c = -kt + \ln c_0 \quad (4)$$

dividiendo miembro a miembro esta ecuación por 2.303, que es el módulo de conversión de logaritmos naturales a decimales, se obtiene:

$$\log c = -\frac{k t}{2.303} + \log c_0 \quad (5)$$

Esta última expresión nos indica que si representamos en una gráfica, en las abscisas los tiempos y en las ordenadas los valores de los logaritmos de las concentraciones que corresponden a cada uno de esos tiempos, deberemos obtener una línea recta de pendiente negativa e igual al valor de la constante de velocidad dividido por 2.303 y cuya intersección con el eje de las ordenadas será igual al logaritmo de la concentración inicial c_0 del reactivo en cuestión.

Los valores de la constante k son los que se utilizan para comparar las velocidades de diferentes reacciones químicas y como se desprende de las Ecs. (4) y (5), teniendo en cuenta que por definición un logaritmo no tiene unidades, las unidades en que se expresa k son simplemente recíprocas de tiempo, por lo general seg^{-1} .

Otro término que se usa para comparar las velocidades de reacción de la degradación de diferentes fármacos es el denominado vida media ($t_{1/2}$). Este término se define como el tiempo necesario para que la concentración inicial del fármaco en estudio se reduzca a la mitad. Esto se puede expresar en forma matemática de la siguiente manera:

$$c_{1/2} = c_0/2$$

por lo que utilizando la Ec. (2) se tendrá:

$$\int_{c_0}^{c_{1/2}} \frac{dc}{c} = -k \int_{t_0}^{t_{1/2}} dt \quad (6)$$

en la que $t_{1/2}$ representa el tiempo necesario para que la concentración inicial (c_0) se haga igual a la mitad ($c_{1/2}$). Integrando la Ec. (6) :

$$\ln c_{1/2} - \ln c_0 = -k(t_{1/2} - t_0)$$

y teniendo en cuenta que $t_0 = 0$ y que $(\ln c_{1/2} - \ln c_0)$ se puede escribir como $\ln(c_{1/2}/c_0)$ y que $c_{1/2} = c_0/2$ se tendrá:

$$\ln \frac{c_0/2}{c_0} = -kt_{1/2}$$

o sea:

$$\ln 1/2 = -kt_{1/2}$$

y como $\ln(1/2) = -\ln 2$:

entonces: $-\ln 2 = -kt_{1/2}$

despejando $t_{1/2}$:

$$t_{1/2} = \ln 2/k = 0.693/k \quad (7)$$

que expresa que el tiempo de vida media es igual al cociente entre 0.693 y la constante de velocidad de la reacción de primer orden.

Es importante destacar aquí, que siendo la constante de velocidad de la reacción k independiente de la concentración para las reacciones de primer orden, la vida media de acuerdo a la Ec. (7) es también independiente de la concentración en éste caso. Desde el punto de vista farmacéutico resulta útil definir otros tiempos similares como, por ejemplo, el tiempo necesario para que la concentración llegue a ser igual al 90% de la concentración inicial ($t_{0.9}$), Etc..

1.3 REACCIONES DE SEGUNDO ORDEN

Cuando experimentalmente se observa que la velocidad de una reacción química es proporcional a la concentración

elevada a un exponente igual a dos, se dice que la reacción es de segundo orden. Se pueden presentar dos casos:

1) 2A productos

2) A - B productos

en los dos casos, cuando la concentración inicial de A es igual a la concentración inicial B, la velocidad de la reacción se puede expresar por:

$$\frac{dx}{dt} = k(a - x)^2 \quad (8)$$

en la que x es la cantidad de reactivo que queda a un tiempo t = t, a es la concentración inicial del reactivo y k es la constante de velocidad. Trasponiendo variables e integrando, se tiene:

$$\frac{1}{a - x} - \frac{1}{a} = kt \quad (9)$$

La Ec. (9) predice que si representamos en las ordenadas los valores de $1/(a - x)$ y en las abscisas los valores del tiempo, deberá obtenerse una línea recta de pendiente positiva y numéricamente igual al valor de la constante de velocidad (k) y cuya ordenada en el origen será igual a la recíproca de la concentración inicial ($1/a$). La misma Ec. nos indica que las unidades de la constante de velocidad son: concentración⁻¹ . tiempo⁻¹ .

La expresión para la vida media puede deducirse fácilmente sustituyendo en la Ec. (9) el valor de x por a/2 de acuerdo a la definición de vida media:

$$\frac{1}{a - \frac{a}{2}} - \frac{1}{a} = kt_{1/2}$$

despejando $t_{1/2}$:

$$t_{1/2} = \frac{1}{ka} \quad (10)$$

a diferencia de la vida media de la reacción de primer orden, la vida media de la reacción de segundo orden está en función de la concentración inicial.

En el caso 2 de las reacciones de segundo orden, cuando las concentraciones iniciales de los reactivos A y B no son iguales, la expresión de la velocidad de la reacción de

segundo orden será:

$$dx/dt = k(a - x)(b - x) \quad (11)$$

en la que x significa lo mismo que en la ecuación anterior y a y b representan las concentraciones iniciales a los reactivos A y B, respectivamente.

La trasposición de variables, la integración y la transformación de logaritmos naturales a decimales, dá por último:

$$\log \frac{(a - x)}{(b - x)} = \frac{(a - b)}{2.303} kt - \log \frac{a}{b} \quad (12)$$

La complejidad matemática que presenta el tratamiento de éste último tipo de reacciones de segundo orden, puede facilitarse recurriendo a artificios experimentales que transforman estas reacciones de primer orden aparente, tal como se describe a continuación.

1.4 REACCIONES DE PSEUDOPRIMER ORDEN

Una reacción de segundo orden que tenga lugar entre dos reactivos puede hacerse que aparezca de manera experimental como si fuera una reacción de primer orden, haciendo que uno de los reactivos se encuentre en exceso que solamente una fracción ínfima del mismo, se utilice en la formación de productos.

En términos matemáticos esto equivale a decir que el factor $(b - x)$ de la Ec. (11) será aproximadamente igual a b . En estas condiciones se puede escribir:

$$dx/dt = kb(a - x) \quad (13)$$

por integración de ésta, obtenemos:

$$k' = kb = \frac{2.303}{t} \log \frac{a}{a - x}$$

despejando tenemos:

$$\log \frac{a}{(a - x)} = k't/2.303 \quad (14)$$

que es la ecuación de una reacción de primer orden. Es evidente, sin embargo, que la nueva constante k' no es indepen

diente de la concentración, como sucede con las constantes de primer orden verdaderas, sino que pueden variar con b cuando ésta varía apreciablemente. En este caso, la constante verdadera k se obtiene desde k' al dividir ésta por b .

1.5 REACCIONES DE ORDEN CERO

Cuando la velocidad de una reacción química es independiente de la concentración de los reactivos, se dice que la reacción es de orden cero (ya que $c^0=1$). La expresión que corresponde a la velocidad de la reacción es:

$$-dc/dt = kc^0 = k \quad (15)$$

por integración tenemos:

$$c = -kt + c_0 \quad (16)$$

Esta expresión nos indica que si representamos en el eje de las ordenadas las concentraciones y en el eje de las abscisas los correspondientes tiempos, obtendremos una línea recta de pendiente negativa e igual al valor de la constante de velocidad de orden cero (k) y cuya intersección con el eje de las ordenadas, será igual al valor de la concentración inicial.

La expresión de la vida media, se deduce fácilmente -- sustituyendo en la Ec. (16) el valor de c por $c/2$ de acuerdo a la definición de vida media:

$$c_0/2 = -kt_{1/2} + c_0$$

entonces:

$$t_{1/2} = c_0/2k \quad (17)$$

puede observarse que también en éste caso la vida media depende de la concentración inicial del reactivo al igual que en las reacciones de segundo orden.

1.6 REACCIONES DE ORDEN PSEUDOCERO

Aún cuando el verdadero orden de una reacción química

sea igual a uno, pueden ocurrir condiciones experimentales que hagan aparecer la reacción como de orden cero, esto es, como independiente de la concentración del reactivo. Estas condiciones se dan, entre otros casos, en las suspensiones farmacéuticas.

La velocidad de la reacción está dada por la fórmula:

$$-dc/dt = kc_s = kc_0 = k_s \quad (18)$$

en la que k es la constante de velocidad de primer orden y c_s es la concentración del sólido en la solución saturada, ó sea, su constante de solubilidad y, por lo tanto, la concentración inicial c_0 siendo k y c_0 constantes, su producto también lo será y en consecuencia la integración dará:

$$c = c_0 - k_s t \quad (19)$$

en la cual c_0 es la concentración inicial y k_s es el producto (kc_0) de la constante de velocidad de la reacción de primer orden por la concentración inicial.

1.7 EFECTO DE LA TEMPERATURA EN LA VELOCIDAD DE REACCION

El incremento de temperatura conduce a otro muy considerable de la velocidad de reacción y de aquí de las constantes de velocidad.

Arrhenius postuló que, siendo la velocidad de una reacción función del número de moléculas que reaccionan y que - siendo éste a su vez, función del número de moléculas que - tienen un nivel energético determinado, la gráfica obtenida representando en el eje de las ordenadas el valor del logaritmo de la velocidad de reacción y en las abscisas el recíproco de las temperaturas absolutas, debería dar una línea recta de pendientes negativa y proporcional a una determinada energía llamada ENERGIA DE ACTIVACION. El efecto de la temperatura sobre la velocidad de reacción está dado matemáticamente por la llamada ecuación de Arrhenius:

$$k = Ae^{-Ea/RT} \quad (20)$$

y en su forma logarítmica:

$$\log k = \log A - \frac{E_a}{2.303R} \frac{1}{T} \quad (21)$$

donde k es la constante de velocidad, A es una constante -- que está relacionada con la frecuencia de las colisiones -- entre las moléculas y con la entropía de la reacción, E_a es la energía de activación, R es la constante universal de -- los gases (1.987 cal/grado mol) y T es la temperatura absoluta.

Esta relación lineal permite la evaluación de la energía de activación para una reacción química, determinando -- la velocidad de la reacción con los métodos analíticos comunes a distintas temperaturas. El valor numérico de la pendiente de la recta obtenida al graficar $\log k$ contra $1/T$ -- multiplicado por la constante de los gases (R) dará el valor de la energía de activación de esa reacción química.

Una vez conocida la energía de activación, es posible predecir el valor que tendrá la velocidad de la reacción a una temperatura dada, si se conoce el valor de la velocidad de la reacción a otra temperatura, mediante la siguiente ecuación:

$$\log \frac{k_2}{k_1} = \frac{E_a}{2.303R} \frac{(T_2 - T_1)}{T_2 T_1} \quad (22)$$

en la que k_2 es la velocidad de la reacción que se quiere -- predecir a la temperatura T_2 y k_1 es la velocidad de la -- reacción que se ha medido experimentalmente a la temperatura T_1 .

C A P I T U L O I I

PRUEBAS DE ESTABILIDAD QUIMICA
Y FISICA DE LOS MEDICAMENTOS

C A P I T U L O I I

PRUEBAS DE ESTABILIDAD QUÍMICA Y FÍSICA DE LOS MEDICAMENTOS

2.1 ESTABILIDAD QUÍMICA

Lo expuesto en el Capítulo anterior ilustra que se pueden aplicar los principios de la Cinética Química para estudiar la degradación de un fármaco activo, así como para determinar los mecanismos responsables de ella.

Resulta difícil estudiar dos o más principios activos en una forma farmacéutica dosificada. Debido al contenido de diversos ingredientes, en la mayoría de las formulaciones farmacéuticas, pueden ocurrir interacciones entre los componentes, así como que cada principio activo tenga distintas características de degradación. Lo ideal sería poder estudiar el comportamiento de degradación de cada ingrediente en forma individual en la mezcla, lo cual resulta difícil; además, consume demasiado tiempo y resulta costoso. Pero, para predecir la estabilidad no es necesario evaluar los mecanismos de degradación. La forma general de evaluar cualquier componente en una forma farmacéutica, es mediante la determinación de alguna propiedad de la degradación como una función del tiempo.

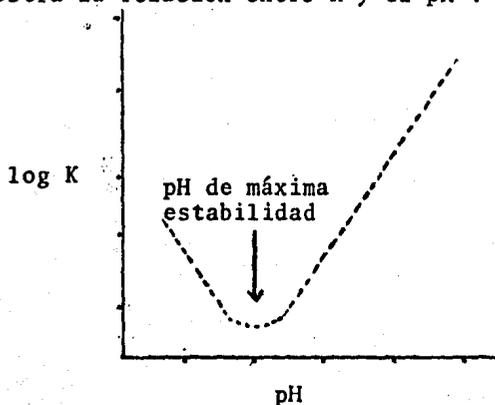
Se puede linealizar esta función conforme a un orden de reacción de cinética química y, por esto, es posible obtener la dependencia de la degradación con la temperatura, con la información de pruebas en condiciones exageradas de corta duración se puede determinar la estabilidad química de uno o más ingredientes activos así como colorantes, preservativos, antimicrobianos, para un prolongado almacenaje de determinada forma farmacéutica.

2.2 INFLUENCIA DEL pH

Una reacción química catalizada por iones hidroxilo y oxidrilo se ve muy influenciada por el pH, la hidrólisis alcalina se efectúa a un alto rango de pH, con el rango de pH intermedio la catálisis se realiza ya sea por iones hidroxilo u oxidrilo, o bien, independientemente del pH y a pH bajo las reacciones se catalizan por iones hidroxilo. Por lo que se puede decir que las constantes dentro de pH intermedio son menos que las existentes en los pH extremos.

Para determinar la influencia del pH en una reacción de degradación se mide la constante de velocidad (o grado de descomposición) de la formulación a diferentes rangos de pH, se grafica log de K contra pH; el punto de inflexión de la gráfica indica que ese es el pH de máxima estabilidad. El conocimiento de este punto sirve como guía para desarrollar un medicamento, comprobando así, si el pH se encuentra dentro de los límites fisiológicos como de estabilidad.

Estas pruebas se pueden efectuar a temperaturas altas con el fin de acortar el tiempo de prueba. La siguiente figura muestra la relación entre K y el pH .



2.3 ESTABILIDAD FISICA

Los cambios físicos que pueden experimentar los ingredientes activos en formas farmacéuticas pueden ser tan serios o más que los producidos por la inestabilidad química.

Como ejemplo de los cambios físicos que pueden experimentar las formas farmacéuticas tenemos la formación de - - cristales, cambio en formas cristalinas, aumento o disminución en el grado de disolución y tiempo de desintegración, rompimiento de emulsiones, endurecimiento de suspensiones, pérdida del color, desarrollo de color y sedimentación o -- desarrollo de grumos en soluciones. Si se forman cristales en una suspensión, esto puede provocar que haya un cambio - en el grado de absorción y en la efectividad de los niveles terapéuticos. En un ungüento o crema la formación de cristales puede producir que disminuya la absorción o se irrite - la piel. Si en una suspensión cambia la forma cristalina de un esteroide, éste puede transformarse en una forma terapéuticamente inactiva.

C A P I T U L O I I I

INFLUENCIA DEL MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO
EN LA ESTABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

C A P I T U L O I I I

INFLUENCIA DEL MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO EN LA ESTABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

Es de gran importancia almacenar una forma farmacéutica en el envase adecuado, pues un acondicionamiento defectuoso puede hacer que ésta resulte inestable. A pesar de que la fórmula en sí sea inestable, es esencial, hacer una evaluación de la influencia del material de acondicionamiento en la estabilidad del producto y efectividad del envase en cuanto al almacenaje y exposición a condiciones ambientales variadas como temperatura, luz y humedad para cada producto farmacéutico en particular.

En general, los materiales más utilizados en el acondicionamiento de un producto farmacéutico son: vidrio, metal, plástico y hule.

3.1 VIDRIO

El vidrio es de los más utilizados debido a su gran resistencia a condiciones ambientales y a sustancias líquidas y sólidas de distinta composición química; además, el vidrio tiene la ventaja de que puede modificarse su composición química dando un producto estable en sus propiedades de resistencia a la radiación y comportamiento químico. Aunque tiene muchas ventajas sobre otros materiales de acondicionamiento, sus principales defectos son que libera álcali y residuos insolubles en los líquidos que almacena. Estos defectos se han corregido en la composición del vidrio disminuyendo el contenido de sodio por otros óxidos; de esta manera se logra que el vidrio deje de liberar cationes alcalinos a los líquidos en general.

Para aumentar la resistencia del vidrio a la libera-

ción de álcalis se ha usado una técnica que consiste en tratar la superficie produciendo una capa de álcali que se pule a fuego siendo de mayor resistencia que las capas internas del vidrio. Otra técnica consiste en tratar la superficie del vidrio con dióxido de azufre en presencia de agua y calor, logrando que la superficie alcalina reaccione con el dióxido de azufre y por consiguiente el vidrio se haga más resistente. La alta resistencia que logra este vidrio se debe a que se forma una capa de iones hidronio que se hace compacta al secarse y expulsar el agua. De ésta forma el sodio en la capa se difunde muy lentamente. En la actualidad, se han desarrollado medicamentos que por su alta potencia se administran en pequeñas dosis y su estabilidad puede verse afectada al liberarse álcalis solubles en el envase de vidrio. Como medida de seguridad, es conveniente adicionar una solución amortiguadora cuando se trate de una forma farmacéutica líquida para que de esta forma se elimine cualquier efecto que se deba a una alteración del pH en caso de liberarse álcali.

En algunas ocasiones se ha encontrado la presencia de residuos insolubles en soluciones almacenadas en envases de vidrio. El tipo de vidrio juega un papel muy importante en la formación de residuos, por ejemplo: se pueden formar residuos en envases que carezcan de borosilicatos cuando estos son sometidos a autoclave, pero también la formación de residuos ocurre en envases con borosilicatos a temperaturas mayores que las usadas en autoclave.

Los residuos pueden presentarse con soluciones de citratos, tartratos, fosfatos y álcalis. Se ha observado que al tratarse los envases con soluciones de ácidos diluidos se retarda la formación de residuos.

La energía radiante puede producir alteraciones físicas o químicas en muchas formas farmacéuticas, tales como: aumento o disminución del color, potencialización de una reacción de óxido-reducción con la consiguiente degradación del medicamento, rancidez en formulaciones oleosas, pérdida

de olor y cambio de sabor.

Este tipo de alteraciones se pueden evitar usando vidrio especial para el almacenamiento de formas farmacéuticas que sean afectadas por la energía radiante. En la Industria Farmacéutica el más utilizado es el vidrio ámbar ya que tiene la propiedad de filtrar ciertas porciones del espectro.

3.2 PLASTICOS

Los plásticos son un grupo de polímeros de alto peso molecular con propiedades físicas y químicas diferentes. Este grupo incluye polietileno, polipropileno, poliestireno y polivinilcloruro entre otros.

El plástico puede ser modificado por diversos tipos de aditivos dando por resultado que tenga diferentes propiedades físicas y químicas. La elección del plástico para envasar medicamentos tiene que basarse en pruebas de estabilidad para asegurarse que éste no afecte al producto o alguno de sus ingredientes, así como el producto no tenga efecto sobre el envase.

La desventaja que presenta el envase de plástico comparado con el envase de vidrio es que presenta permeabilidad en dos direcciones; por consiguiente los envases de plástico pueden ser lixiviados del plástico al líquido. El material contenido en el envase puede ser absorbido o adsorbido por éste y en algunas ocasiones hasta puede reaccionar con los componentes plásticos del envase en forma tanto física como química produciendo por consiguiente deformación del envase.

De un material plástico a otro varían considerablemente las propiedades de adsorción, difusión, reactividad química, lixiviación y permeabilidad. En base a la permeabilidad de un envase plástico la estabilidad química del producto que contenga puede verse afectada de muchas formas; el oxígeno y el bióxido de carbono del aire puede atravesar el

plástico pudiendo catalizar la degradación de fármacos que sean susceptibles a hidrólisis u oxidación.

El polietileno actúa recubriendo plásticamente en tanto que el aire se difunde dentro del envase aumentando la oxidación e hidratación del producto. Una emulsión puede romperse debido a que el aire deshidrate u oxide la fase oleosa. A este fenómeno se le llama respiración y se debe a que los envases de plástico se deterioran con el almacenaje. El envase plástico también puede producir y ser responsable de que un producto pierda sus propiedades organolépticas.

3.3 METALES

Sistemas dispersos de consistencia suave así como geles, cremas o ungüentos pueden envasarse en tubos plegables. Los metales que se usan más comúnmente para este tipo de envases son el estaño, estaño recubierto de plástico, estaño recubierto de plomo, aluminio y aluminio recubierto. Para determinar el uso de envases constituidos por un solo material se puede hacer rápidamente una prueba de estabilidad. Cuando se trata de tubos recubiertos en la parte interna es necesario determinar si el recubrimiento es inherente con la preparación evaluando su resistencia a los solventes o su resistencia física al rompimiento.

Los tubos de estaño o estaño recubiertos son los que más comúnmente se emplean debido a su no reactividad. Sin embargo, para aumentar su utilidad se les aplican lacas de vinilo y celulosa.

3.4 CAUCHO

El uso más común del caucho dentro de la Industria Farmacéutica es como tapones o bien, ensamble de goteros. Se usa principalmente para frascos viales para inyecciones multidosis. El principal inconveniente que existe al estar el tapón en contacto con la solución vial es el de adsor-

ción de ingredientes activos, preservativos antibacterianos y otros materiales, así como la extracción de uno o más componentes del plástico por la solución.

La presencia de residuos del tapón en las soluciones - viales podría alterar las propiedades químicas de los ingredientes activos, afectar la toxicidad o pirogenicidad del - inyectable, interactuar con el fármaco o preservativo, de - tal suerte que produjera inactividad o inestabilidad quími- ca así como alterar la estabilidad física de la formulación debido a presencia de materia del tapón en la solución.

C A P I T U L O I V

RIFAMPICINAS



C A P I T U L O I V

RIFAMPICINAS

4.1 DEFINICION DE ANTIBIOTICO Y CLASIFICACION

Los antibióticos son una clase especial de agentes - - quimioterápicos que se obtienen generalmente de organismos vivos.

Etimológicamente, antibiótico es algo que produce la - destrucción de la vida, de tal manera que cualquier agente mecánico, físico o químico capaz de matar, sería un antibiótico, pero no puede tomarse en cuenta dicho concepto.

Considerando lo propuesto por Waksman en 1945 un antibiótico se define como una sustancia química derivada o producida por microorganismos que tienen la capacidad de inhibir el desarrollo o de destruir bacterias y otros microorganismos.

Las indicaciones del uso combinado de los antibióticos son: a) aumentar la acción quimioterápica sobre un microorganismo que de alguna manera no es afectado por cada una de las drogas (sinergismo); b) aumentar el espectro antimicrobiano en caso de infecciones mixtas; c) impedir o retardar el desarrollo de la resistencia microbiana.

Sin embargo, algunas veces un antibiótico puede inhibir la acción de otro (antagonismo). En ese sentido se clasifican los antibióticos en dos grupos: a) el primer grupo corresponde a antibióticos de fuerte acción bactericida o - de espectro reducido, dentro del cual están las RIFAMICI -- NAS. Si se asocian los antibióticos de este grupo, puede - producirse sinergismo, nunca antagonismo; b) el segundo grupo es el de los antibióticos bacteriostáticos o de amplio - espectro, que si se asocian se puede obtener sinergismo.

La asociación de miembros del primer y segundo grupo lleva a resultados que dependen de la susceptibilidad del - germen a la droga del primer grupo; si es muy poco sensible,

puede haber sinergismo.

La regla general, es que no deben utilizarse asociaciones de antibióticos salvo circunstancias especiales. Lo mejor es usar una sola droga, la que se sabe más eficaz contra el microorganismo implicado.

4.2 ORIGEN DE LAS RIFAMPICINAS

De las rifamicinas A, B, C, D y E, que se extraen de cultivos de *Streptomyces mediterranei*, la B resultó la más activa, la cual por oxidación, hidrólisis y reducción dió la rifamicina SV, producto semisintético, más potente que la anterior, pero que requiere la vía parenteral para su administración, cosa que no sucede con la rifampicina, producto semisintético que se obtiene del anterior y que es muy activo por vía bucal.

Las rifamicinas derivan del dihidroxinaftaleno unido a una larga cadena alifática que lo rodea formando un puente. Poseen carácter ácido y la rifamicina SV se emplea como sal sódica soluble; en cuanto a la rifampicina es la metilpiperaziniliminometilrifamicina SV y se utiliza como tal.

4.3 ACCION FARMACOLOGICA

4.3.1 ACCION ANTIMICROBIANA: Las rifamicinas son antibióticos de espectro reducido; son muy activas contra las bacterias grampositivas como el *Staphylococcus*, incluido el resistente a otros antibióticos, el *Streptococcus beta hemolítico* y el alfa, el *Streptococcus faecalis* (estos dos últimos estreptococos son más sensibles que el primero), el neumococo, el *Bacillus anthracis*, *Clostridium perfringens* y *Corynebacterium diphtheriae*; los cocos gramnegativos tales como el gonococo y el meningococo y un poco menos los bacilos gramnegativos como *Enterobacter aerogenes*, *E. coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, siendo las rifamicinas poco activas sobre el *Proteus mirabilis* y *Pseudomonas aeruginosa*. Es muy importante la acción de la

rifamicina y sobre todo de la RIFAMPICINA sobre el bacilo de la tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*). Poseen cierta acción sobre *Entamoeba histolytica*, pero no tiene acción sobre las espiroquetas, rickettsias y virus.

La acción de las rifamicinas que se ejercen en la fase de crecimiento logarítmico de las bacterias tanto in vivo como in vitro, es bacteriostática a pequeñas concentraciones, pero a concentraciones un poco mayores es un bactericida muy potente, semejante a la penicilina.

La RIFAMPICINA y la rifamicina SV poseen un espectro antimicrobiano similar y la potencia es análoga para las bacterias gramnegativas, para el caso de las bacterias gramnegativas, especialmente para el género *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella* y *Proteus*, la RIFAMPICINA es un poco más activa; la diferencia principal entre ambas rifamicinas reside en la absorción y los niveles sanguíneos alcanzados.

4.3.2 ACCION SOBRE EL ORGANISMO: En los animales de laboratorio, las rifamicinas resultan muy poco tóxicas y el índice quimioterápico es muy elevado. En el hombre, su administración no va seguida de ninguna manifestación sistémica indeseable en la mayoría de los casos. La rifamicina SV, por vía parenteral es algo irritante con dolor. La RIFAMPICINA por vía bucal, prácticamente no produce manifestaciones gastrointestinales irritativas.

4.4 ABSORCION, DISTRIBUCION Y EXCRECION

En la administración de RIFAMPICINA por vía oral, ésta se absorbe perfectamente en el tracto gastrointestinal y su actividad es prácticamente la misma, en dosis similares que por vía parenteral; por vía oral la concentración sanguínea máxima se alcanza a las 2 horas (6 mcg/ml con 300 mg y 9 mcg/ml con 600 mg), obteniéndose niveles terapéuticamente activos durante 12 a 24 horas, según la dosis utilizada.

Las rifamicinas se distribuyen por todos los órganos y líquidos del organismo, pero penetran muy poco en el líquido cefalorraquídeo aún en casos de meningitis.

Estas drogas se metabolizan parcialmente en el organismo, pero la mayor parte se excreta por la orina y especialmente por la bilis, pasando al intestino, donde vuelve a absorberse. Con los dos antibióticos se obtienen concentraciones terapéuticas en la bilis; la concentración de la RIFAMPICINA en la orina es muy superior a la conseguida con la rifamicina SV y además la eliminación urinaria de la RIFAMPICINA (orina color naranja) es mucho más lenta, lo que permite conseguir niveles terapéuticos prolongados en la orina con ingestiones más espaciadas que con la rifamicina SV.

4.5 TOXICIDAD

Las rifamicinas son drogas muy poco tóxicas; la RIFAMPICINA por vía oral raras veces ocasiona náuseas, molestias epigástricas y excepcionalmente vómitos; la rifamicina SV por vía intramuscular muy raramente produce urticaria. Estos fenómenos desaparecen al suprimir la droga.

4.6 MECANISMO DE ACCION

El mecanismo de acción es distinto de los conocidos -- hasta ahora. El hecho de que no se produzcan resistencias cruzadas con los otros antibióticos de uso corriente, es expresivo de que la rifampicina actúa de modo distinto a ellos.

La rifampicina inhibe la actividad del RNA dependiente del DNA en células susceptibles. Específicamente interactúa con el RNA polimerasa de las bacterias, en primer lugar se suprime el inicio de la formación de la cadena (pero no su elongación) en la síntesis del RNA (1,11). Esta inhibición se debe a que la rifampicina forma un complejo muy estable

con el RNA polimerasa.

Más específicamente, la subunidad beta de este complejo enzimático es el punto de acción del antibiótico.

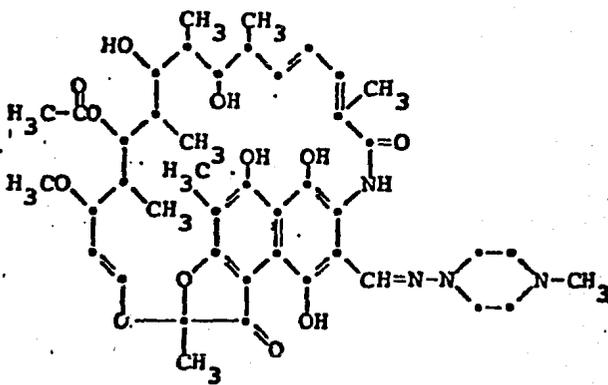
Las células de mamíferos no son afectadas debido a que sus ribosomas difieren en estructura y tamaño (1).

4.7 ESTRUCTURA QUIMICA

Nombre: Rifampicina

Fórmula: $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$

Otra denominación: 3-(4-Metil-1-piperaciliniliminometil)-rifamicina SV.



Nota: Fórmula tomada de Karin M., Side Effects of Rifampicin A clinical study, (13).

C A P I T U L O V

MATERIAL Y METODOS

C A P I T U L O V

MATERIAL Y METODOS

5.1 METODO NEFELOMETRICO

5.1.1 PRINCIPIO: Por medio de la inhibición del crecimiento de una cepa testigo se compara la sustancia problema con un patrón de actividad conocida. Se diluye la sustancia problema a la concentración media de la curva y se lee directamente la actividad en la curva patrón. Para la apreciación de las relaciones entre la actividad y la concentración, se mide fotométricamente la extinción del caldo de cultivo a 578 nm.

5.2 APARATOS Y MATERIAL

- Fotómetro (por ej. de la marca Eppendorf, Lumetron, etc.).
- Celdas con 1 cm de espesor de capa.
- Baño maría con dispositivo agitador. Las fluctuaciones de temperatura no deben sobrepasar 0.05°C. La frecuencia de agitación deberá ser de 120 revoluciones por minuto.
- Jeringa manual de repetición (por ej. de la marca Cornwall) con un volumen de 10 ml.
- Tubos de cultivo con tapa de acero inoxidable.
- Matraces volumétricos de 50 y 100 ml.
- Pipetas volumétricas y graduadas de 1, 2 y 5 ml.

5.2.1 MUESTRAS UTILIZADAS:

- Rimactán cápsulas de 300 mg.
Frasco de vidrio (material de empaque original)
3 lotes.
- Rimactán cápsulas de 300 mg.
Blister PVDC
3 lotes.

- Rimactán cápsulas de 300 mg.
- Blister PVC
- 3 lotes.

5.3 PROCEDIMIENTO PARA DETERMINAR LA ACTIVIDAD DE RIFAMPICINA

5.3.1 PREPARACION DE MEDIOS DE CULTIVO: Los medios de cultivo que siguen son preparados a base de medios secos estandarizados o bien de medios de cultivo preparados, por ej. DIFCO o BIOXON.

MEDIO 1 PARA ANTIBIOTICOS:

Peptona	6.0 g
Digerido pancreático de caseína	4.0 g
Extracto de levadura	3.0 g
Extracto de carne	1.5 g
Glucosa	1.0 g
Agar	15.0 g
Agua dest. c.s.p.	1,000.0 ml
pH después de la esterilización	6.6
Esterilización	15 min. a 121°C

MEDIO 3 PARA ANTIBIOTICOS:

Extracto de carne	1.5 g
Extracto de levadura	1.5 g
Peptona	5.0 g
Glucosa	1.0 g
Cloruro de sodio	3.5 g
Fosfato monopotásico	1.32 g
Fosfato dipotásico	3.68 g
Agua dest. c.s.p.	1,000.0 ml
pH después de la esterilización	7.0 ± 0.05
Esterilización	15 min. a 115°C

El pH se ajusta en caso necesario con NaOH 1N, de modo que se obtenga el valor indicado después de la esterilización.

AMORTIGUADOR DE FOSFATOS DE pH 7

KH_2PO_4	3.52 g
$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	14.62 g
Agua dest. c.s.p.	1,000.0 ml
Esterilización	20 min. a 121°C

5.3.2 CEPA TESTIGO:

Escherichia coli ATCC 10536

La cepa testigo se inoculara cada dos semanas en el medio 1 para antibióticos en tubos con agar inclinado. Se incuba a 37°C durante 18 - 24 horas y se conserva a 4 - 6°C.

5.3.3 ESTANDARIZACION DE LA SUSPENSION A INOCULAR: --

Se suspende el cultivo de un tubo de agar inclinado después de 24 horas de incubación, con aproximadamente 3 ml de solución fisiológica estéril de cloruro de sodio, y con ello se inocula una botella de Roux que contenga 300 ml de medio 1 para antibióticos y se incuba durante 24 horas a 37°C. Al cabo de este tiempo se resuspende con 50 ml de solución fisiológica estéril de cloruro de sodio y se conserva en refrigeración a 4 - 6°C. Esta suspensión es estable durante 14 días.

Esta suspensión se estandariza, para el uso diario, en un fotómetro a 546 nm hasta tener un 15% de transmitancia - con respecto a un blanco de solución fisiológica estéril de cloruro de sodio.

El medio 3 para antibióticos se inocula con 0.7 ml de la suspensión por cada 100 ml del medio, si ha sido preparada recientemente, o con 1 ml por cada 100 ml de medio si ha sido preparada hace 14 días.

5.3.4 CURVA PATRON: Para establecer la curva patrón - se utilizan las siguientes concentraciones finales de RIFAMPICINA patrón:

1.48, 2.00, 2.70, 3.64, 4.92 mcg/ml. La concentración de 2.70 mcg/ml sirve como dilución de referencia para la prueba.

Se pesan exactamente en un matraz volumétrico estéril 50.0 mg de RIFAMPICINA patrón, los cuales se disuelven con 10 ml de alcohol metílico y se diluyen con amortiguador de fosfatos de pH 7 hasta una concentración de 10 mcg/ml.

A partir de esta solución inicial, prepárense con amortiguador de fosfatos de pH 7 en matraces volumétricos de 10 ml, las siguientes diluciones intermedias:

Solución inicial ml	Amortiguador ml	Concentración mcg/ml
1.48	c.s.p. 10	1.48
2.00	" "	2.00
2.70	" "	2.70
3.64	" "	3.64
4.92	" "	4.92

Repetiendo cuatro veces la operación, se pipetea 1 ml de todas las diluciones intermedias anteriores en tubos de cultivo, agregando a cada tubo 9 ml de medio 3 para antibióticos ya inoculado.

5.3.5 PROCEDIMIENTO PARA LA PRUEBA: Pesar 20 cápsulas con la exactitud de 1 mg. Abrir las cápsulas y reunir el contenido de las mismas en un mortero y mezclar.

Las cápsulas vacías se vuelven a pesar y por diferencia de peso calcular el peso de llenado medio de una cápsula.

Pesar en un matraz volumétrico de 50 ml esteril con la exactitud de 0.1 mg un sexto del peso medio de llenado (con un contenido teórico en RIFAMPICINA de 50 mg).

Disolver con 10 ml de alcohol metílico y aforar con amortiguador de fosfatos de pH 7.

Dilúyase 1 ml de esta solución con amortiguador de fosfatos de pH 7 hasta obtener una concentración de 10 mcg de RIFAMPICINA/ml.

Dilúyase 2.70 ml de la dilución anterior con amortiguador de fosfatos de pH 7 hasta obtener 10 ml.

Repitiendo cuatro veces la operación, se pipetea 1 ml de la última dilución en tubos de cultivo, agregando a cada tubo 9 ml de medio 3 para antibióticos ya inoculado.

5.3.6 INCUBACION: Una vez que se hayan preparado las diluciones finales de la prueba y del patrón, se homogenizan el contenido de los tubos mediante un agitador del tipo vortex y se colocan en el baño maría calentado previamente a 37°C e incúbase, con aproximadamente 120 revoluciones por minuto.

Mediante lecturas previas de las dos concentraciones - extremas (máxima y mínima), se determina el tiempo óptimo - de incubación (aprox. de 2.5 a 4 horas).

Se interrumpe la incubación tan pronto como el contenido de los tubos del patrón con la menor concentración en -- sustancia activa, medida a 578 nm, muestre un % de transmitancia de 50 ó 55, mientras que los tubos con la mayor concentración del patrón muestren aproximadamente 80% de transmitancia. Una vez que se llega a ésto, se enfrían los tubos hasta aproximadamente 20°C y, a continuación, se detiene el crecimiento de los microorganismos agregando 0.2 ml de solución de formaldehído al 4 ó 5%; se homogeniza el contenido de los tubos con un agitador del tipo vortex.

5.3.7 MEDICION DE LA TURBIDEZ: Se ajusta el fotómetro a una extinción igual a cero con una mezcla constituida por 9 ml de medio 3 para antibióticos no inoculado, 1 ml de solución amortiguadora y 0.2 ml de solución diluida de formaldehído en celdas con 1 cm de espesor de capa a 578 nm.

Determinése en celdas semejantes y a la misma longitud de onda, los valores de extinción del caldo de cultivo de -

la curva patrón y de la prueba.

5.3.8 TRAZADO DE LA CURVA PATRON: Se calcula el valor medio a partir de los valores de extinción obtenidos en cada punto del patrón, se grafican los puntos en un sistema de coordenadas semilogarítmico (la concentración de RIFAMPICINA en la escala logarítmica y los valores de extinción en la escala aritmética), buscándose la mejor recta patrón posible calculando el punto de referencia menor L y mayor H en la gráfica patrón, según las ecuaciones siguientes:

$$L = \frac{3a + 2b + c - e}{5}$$

$$H = \frac{3e + 2d + c - a}{5}$$

donde:

L = Extinción calculada de la menor concentración.

H = Extinción calculada de la mayor concentración.

a, b, c, d, e = Valores medios de extinción de las 5 -
concentraciones de la curva patrón.

Calcúlese el valor medio de las extinciones medidas de la sustancia problema y grafíquese en el sistema de coordenadas.

La actividad microbiológica se lee directamente de la gráfica de la curva patrón, por interpolación.

5.3.9 CALCULO DE LA ACTIVIDAD MICROBIOLÓGICA:

$$\frac{a \cdot b \cdot 6}{1000} 100 = \text{mg de RIFAMPICINA por cápsula.}$$

$$\frac{a \cdot b}{500} 100 = \% \text{ de la dosis declarada.}$$

donde:

a = Actividad leída de la curva patrón en mcg/ml.

b = Factor de dilución (185).

C A P I T U L O V I

R E S U L T A D O S

C A P I T U L O VI

RESULTADOS

6.1 ESTABILIDAD FISICA

Este estudio se llevó a cabo durante el mismo tiempo - que se empleó para la estabilidad química (12 semanas) y - bajo las mismas condiciones de temperatura y humedad, al -- término del cual se verificaron los siguientes parámetros:

- Aspecto
- Tiempo de desintegración

A continuación se muestran los resultados obtenidos:

Cápsulas de - rifampicina en:	Aspecto	tiempo de desintegración
- Frasco de vidrio	cumple	cumple
- Blister pack de PVDC	cumple	cumple
- Blister pack de PVC	cumple	cumple

Los límites bajo los cuales se midieron estos parámetros son:

- Aspecto: Cápsulas de gelatina dura opacas de dos colores; parte superior de color marrón chocolate y parte inferior de color rojo claro. El contenido de -- las cápsulas tiene un color anaranjado a marrón rojo.
- Tiempo de desintegración: 10 minutos como máximo.

6.2 CONFIABILIDAD DEL METODO

Para determinar la confiabilidad del método, se hizo -

un análisis estadístico para determinar la precisión, exactitud y el intervalo de confianza para una probabilidad del 95%.

El estudio estadístico se realizó con datos obtenidos al efectuar lecturas de cantidades conocidas de la Rifampicina.

Los resultados obtenidos de 10 determinaciones de Rifampicina están expresados en la siguiente tabla:

N	X	$(X - \bar{X})^2$
1	101.0	2.0449
2	98.5	1.1449
3	99.7	0.0169
4	98.7	0.7569
5	99.9	0.1089
6	100.3	0.5329
7	101.4	3.3489
8	98.1	2.1609
9	98.5	1.1449
10	99.6	0.0009

medida aritmética

$$\bar{X} = \frac{\sum X}{N} = 99.57$$

Desviación standard:

$$D.S. = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{N}} = 1.0514$$

Error típico:

$$\sigma_{\bar{x}} = \frac{D.S.}{\sqrt{N}} = 0.3325$$

Intervalo de confianza del $100(1 - \alpha)\%$.

$$\bar{X} - z_{\alpha} \sigma_{\bar{x}} < \mu < \bar{X} + z_{\alpha} \sigma_{\bar{x}}$$

donde: z = desviación normalizada a $\alpha = 1.96$

$$99.57 - 1.96(0.3325) < \mu < 99.57 + 1.96(0.3325)$$

$$98.9 < \mu < 100.2$$

Coefficiente de variación: $C.V. = \frac{D.S.}{\bar{X}} \cdot 100 = 1.0559$

6.3 ESTABILIDAD QUIMICA

La realización de esta fase del presente trabajo se efectuó de acuerdo al siguiente programa:

Tiempo sem.	T.amb.	T.amb. /h.r.	35°C	35°C /h.r.	50°C	65°C
0	x	-	-	-	-	-
6	x	x	x	x	x	x
8	x	x	x	x	x	x
10	x	x	x	x	x	x
12	x	x	x	x	x	x

h.r. = humedad relativa

x = prueba realizada

- = prueba no realizada

Todos los resultados obtenidos se presentan en las tablas I-XII. La concentración de rifampicina para cada lote, su promedio y los logaritmos de los mismos; las constantes de velocidad k , el $t_{0.9}$, el $t_{1/2}$ a las diferentes temperaturas.

TABLA I.- CONCENTRACION DE RIFAMPICINA (%) EN FRASCO DE VIDRIO

TEMPERATURA	6 SEMANAS			8 SEMANAS			10 SEMANAS			12 SEMANAS		
	0380	0381	0181	0380	0381	0181	0380	0381	0181	0380	0381	0181
Ambiente	100.4	100.3	100.4	100.5	100.5	100.3	100.5	100.4	100.2	100.0	100.3	100.1
Ambiente/h.r.	100.0	98.9	100.0	98.8	97.3	98.5	97.1	97.7	97.3	97.7	96.6	96.1
35°C	99.2	99.0	99.5	98.0	99.4	99.2	97.0	98.6	98.9	97.6	97.1	97.9
35°C/h.r.	98.4	97.9	98.4	97.3	97.2	97.5	96.7	97.0	96.0	95.2	96.3	95.1
50°C	98.8	98.2	98.0	98.3	97.6	98.0	96.9	97.1	95.0	96.0	95.3	95.1
65°C	97.6	97.0	97.5	96.5	96.0	96.8	95.8	95.7	96.0	94.9	95.3	94.0

h.r. = humedad relativa

Nota: para t = 0; C = 100.5% - 0380

101.0% - 0381

101.3% - 0181

TABLA II.- PROMEDIO DE LA CONCENTRACION DE RIFAMPICINA (%) EN FRASCO DE VIDRIO

TEMPERATURA	6 SEMANAS	8 SEMANAS	10 SEMANAS	12 SEMANAS
Ambiente	100.4	100.4	100.3	100.1
Ambiente/h.r.	99.6	98.4	97.4	96.8
35°C	99.2	98.9	98.2	97.5
35°C/h.r.	98.2	97.3	96.6	95.5
50°C	98.3	97.9	96.3	95.5
65°C	97.4	96.4	95.8	94.7

h.r. = humedad relativa

Nota: para t = 0; C = 100.9%

TABLA II.- PROMEDIO DE LA CONCENTRACION DE RIFAMPICINA (%) EN FRASCO DE VIDRIO

TEMPERATURA	6 SEMANAS	8 SEMANAS	10 SEMANAS	12 SEMANAS
Ambiente	100.4	100.4	100.3	100.1
Ambiente/h.r.	99.6	98.4	97.4	96.8
35°C	99.2	98.9	98.2	97.5
35°C/h.r.	98.2	97.3	96.6	95.5
50°C	98.3	97.9	96.3	95.5
65°C	97.4	96.4	95.8	94.7

h.r. = humedad relativa

Nota: para t = 0; C = 100.9%

TABLA III.- CONCENTRACION DE RIFAMPICINA (%) EN BLISTER PACK DE PVDC

TEMPERATURA	6 SEMANAS			8 SEMANAS			10 SEMANAS			12 SEMANAS		
	0380	0381	0181	0380	0381	0181	0380	0381	0181	0380	0381	0181
Ambiente	100.0	101.0	101.2	100.2	100.9	100.4	100.0	100.5	100.2	100.0	100.0	100.1
Ambiente/h.r.	99.8	99.7	100.9	98.7	99.6	98.4	98.7	96.2	97.5	96.1	96.3	96.7
35°C	100.0	99.7	100.2	99.0	98.5	98.3	97.4	97.6	97.3	96.1	96.6	96.4
35°C/h.r.	98.3	98.0	98.1	97.2	97.0	97.1	96.5	97.0	96.1	95.5	95.9	95.3
50°C	98.4	99.0	98.2	97.4	97.3	97.4	96.0	96.1	96.3	95.3	95.2	95.0
65°C	97.2	97.6	97.4	96.0	96.1	97.0	95.9	95.2	95.3	94.3	94.0	95.1

h.r. = humedad relativa

Nota: para t = 0; C = 100.0% - 0380

101.5% - 0381

101.6% - 0181

TABLA IV.- PROMEDIO DE LA CONCENTRACION DE RIFAMPICINA (%) EN BLISTER PACK DE PVDC

TEMPERATURA	6 SEMANAS	8 SEMANAS	10 SEMANAS	12 SEMANAS
Ambiente	100.7	100.5	100.2	100.0
Ambiente/h.r.	100.1	98.9	97.5	96.4
35°C	99.9	98.6	97.4	96.4
35°C/h.r.	98.1	97.1	96.5	95.6
50°C	98.5	97.4	96.1	95.2
65°C	97.4	96.4	95.5	94.5

h.r. = humedad relativa

Nota: para $t = 0$; $C = 101.0\%$

TAPLA V.- CONCENTRACION DE RIFAMPICINA (%) EN BLISTER PACK DE PVC

TEMPERATURA	6 SEMANAS			8 SEMANAS			10 SEMANAS			12 SEMANAS		
	0380	0381	0181	0380	0381	0181	0380	0381	0181	0380	0381	0181
Ambiente	99.7	100.3	101.0	99.8	100.1	100.5	99.6	100.0	100.2	99.6	100.0	100.3
Ambiente/h.r.	99.0	99.3	99.2	98.4	98.7	98.5	97.0	97.6	97.5	97.3	96.0	96.8
35°C	99.8	100.1	100.5	98.7	98.9	98.8	97.6	98.0	97.2	97.1	96.1	96.2
35°C/h.r.	98.9	99.0	98.1	97.3	97.1	97.5	96.4	97.0	96.1	95.2	95.1	95.7
50°C	97.8	98.9	98.8	97.1	97.3	97.0	96.2	96.4	96.1	95.0	95.1	95.2
65°C	97.5	97.6	97.3	96.0	97.0	96.5	95.5	96.1	95.5	94.2	94.0	95.0

h.r. = humedad relativa

Nota: para t = 0; C = 99.8% - 0380

100.3% - 0381

100.9% - 0181

TABLA VI.- PROMEDIO DE LA CONCENTRACION DE RIFAMPICINA (%) EN BLISTER PACK DE PVC

TEMPERATURA	6 SEMANAS	8 SEMANAS	10 SEMANAS	12 SEMANAS
Ambiente	100.3	100.1	99.3	99.9
Ambiente/h.r.	99.2	98.5	97.4	96.7
35°C	100.1	98.8	97.6	96.5
35°C/h.r.	98.6	97.3	96.5	95.3
50°C	98.5	97.1	96.2	95.1
65°C	97.5	96.5	95.6	94.4

h.r. = humedad relativa

Nota: para t = 0; C = 100.3%

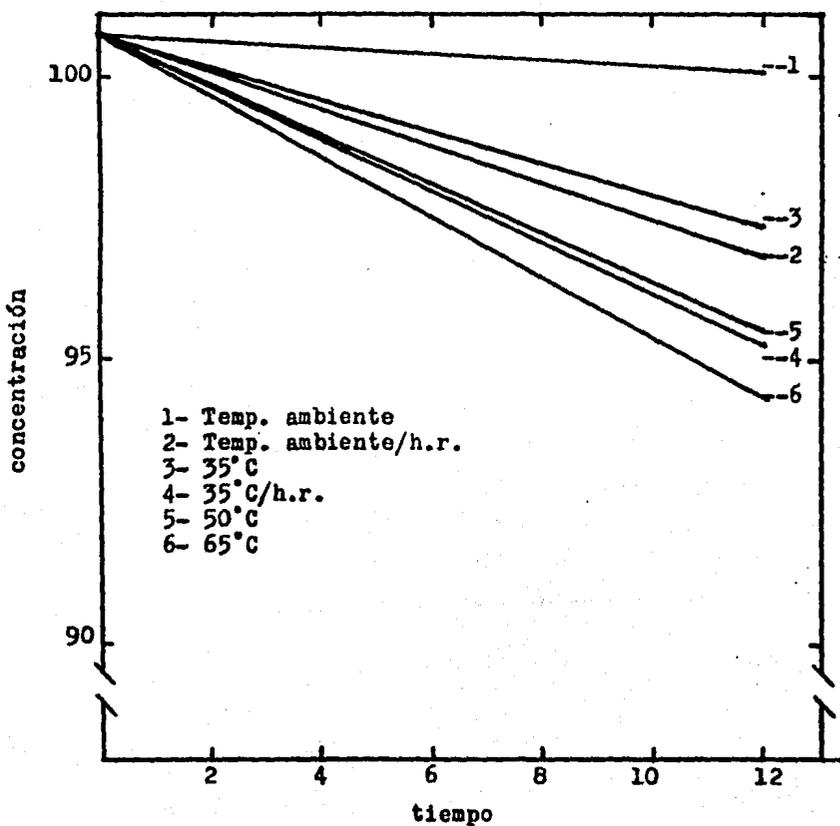


Fig. 1.- Concentración (%) de rifampicina contra tiempo (semanas),
 Presentación en frasco de vidrio.

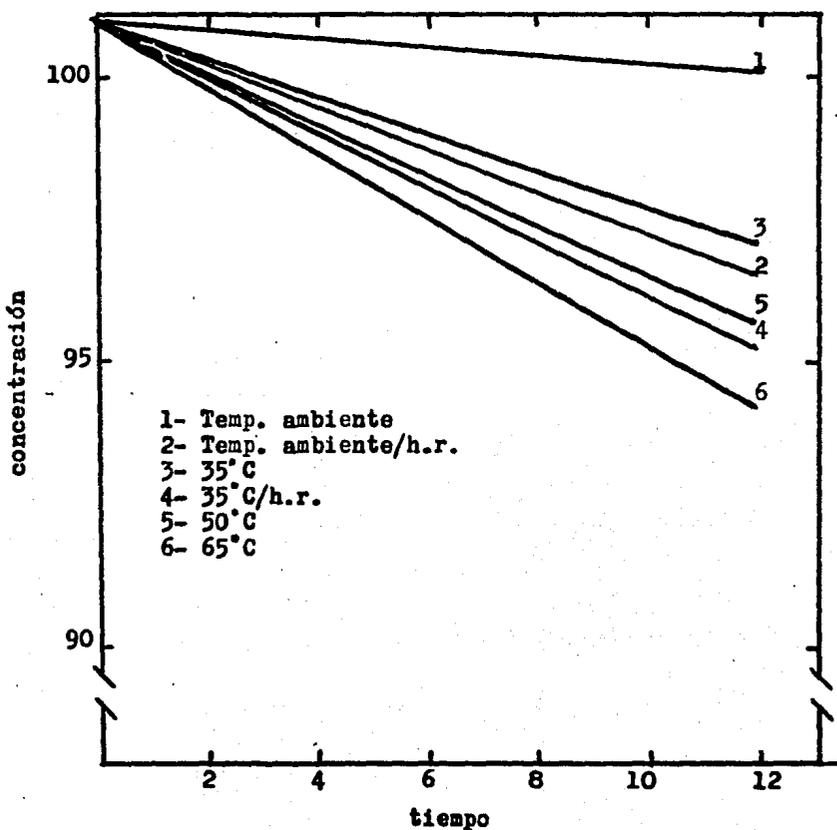


Fig. 2.- Concentración (%) de rifampicina contra tiempo (semanas).
 Presentación en blister pack de PVDC.

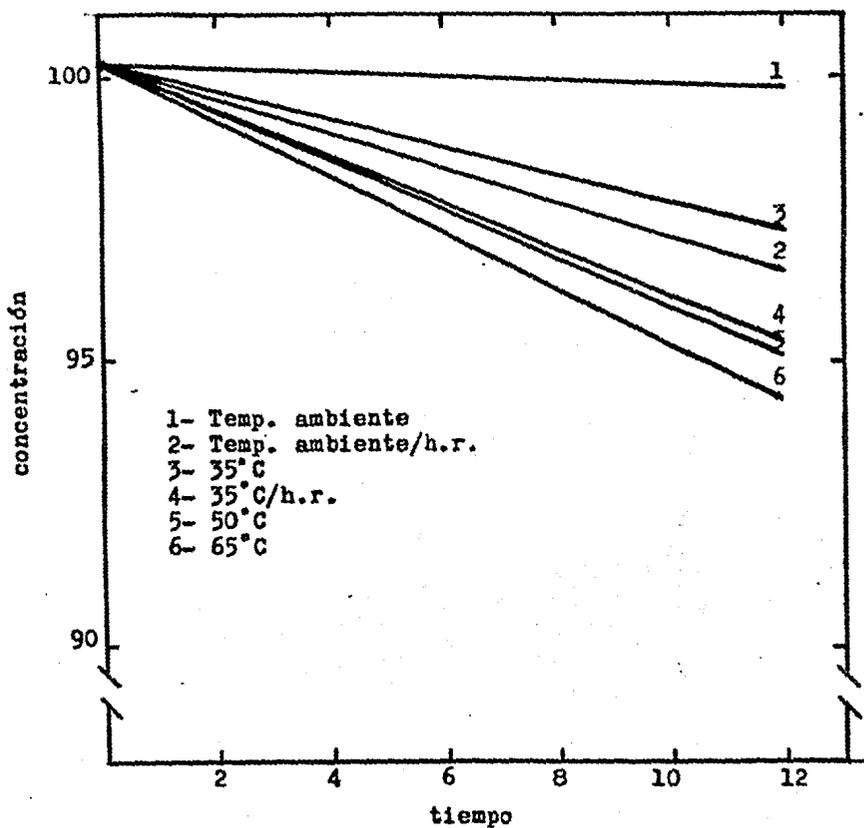


Fig. 3.- Concentración (%) de rifampicina contra tiempo (semanas).

Presentación en blister pack de PVC.

TABLA VII.- LOGARITMO DE LA CONCENTRACION (log c)
EN FRASCO DE VIDRIO

TEMPERATURA	6 SEMANAS	8 SEMANAS	10 SEMANAS	12 SEMANAS
Ambiente	2.00173	2.00173	2.00130	2.00043
Ambiente/h.r.	1.99825	1.99299	1.98856	1.98587
35°C	1.99651	1.99519	1.99211	1.98900
35°C/h.r.	1.99211	1.98811	1.98497	1.98000
50°C	1.99255	1.99078	1.98362	1.98000
65°C	1.98856	1.98407	1.98136	1.97635

Nota: para $t_0 = 0$, $\log c = 2.00389$

h.r. = humedad relativa

TABLA VIII.- LOGARITMO DE LA CONCENTRACION (log c)
 EN BLISTER PACK DE PVDC

TEMPERATURA	6 SEMANAS	8 SEMANAS	10 SEMANAS	12 SEMANAS
Ambiente	2.00302	2.00216	2.00086	2.00000
Ambiente/h.r.	2.00043	1.99519	1.98900	1.98407
35°C	1.99956	1.99387	1.98855	1.98407
35°C/h.r.	1.99166	1.98721	1.98452	1.98045
50°C	1.99343	1.98855	1.98272	1.97863
65°C	1.98855	1.98407	1.98000	1.97543

Nota: para $t = 0$, $\log c = 2.00432$

h.r. = humedad relativa

TABLA IX.- LOGARITMO DE LA CONCENTRACION (log c)
 EN BLISTER PACK DE PVC

TEMPERATURA	6 SEMANAS	8 SEMANAS	10 SEMANAS	12 SEMANAS
Ambiente	2.00130	2.00043	1.99694	1.99956
Ambiente/h.r.	1.99651	1.99343	1.98855	1.98542
35°C	2.00043	1.99475	1.98944	1.98452
35°C/h.r.	1.99387	1.98811	1.98452	1.97909
50°C	1.99343	1.98721	1.98317	1.97818
65°C	1.98900	1.98452	1.98045	1.97497

Nota: para $t = 0$, $\log c = 2.00130$

h.r. = humedad relativa

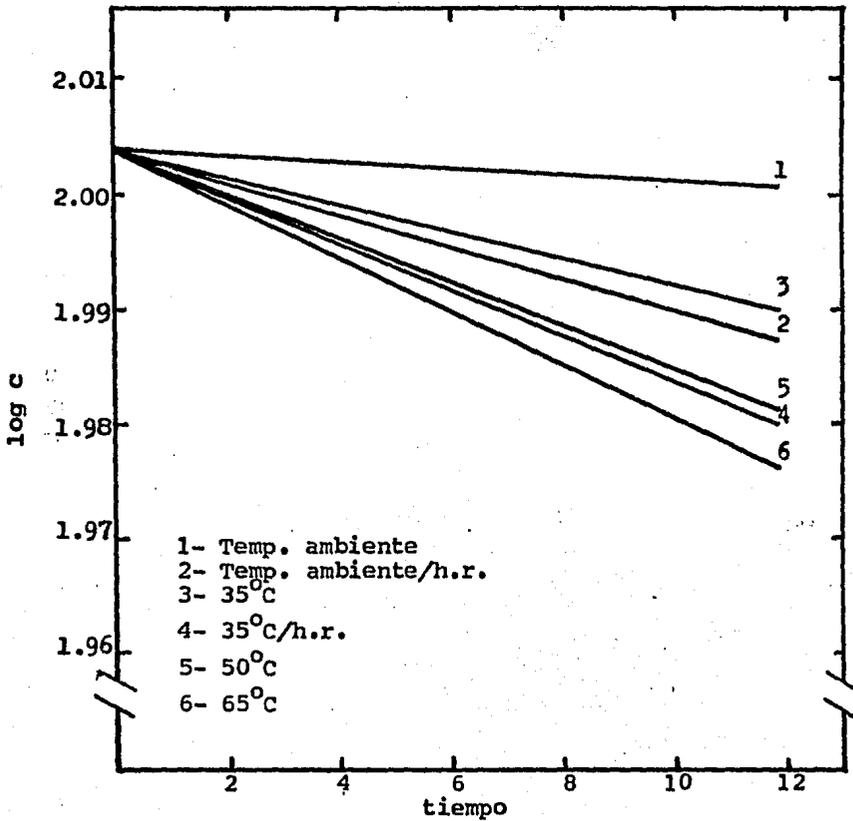


Fig. 4.- Gráfica del logaritmo de la concentración contra el tiempo (semanas).
 Presentación en frasco de vidrio.

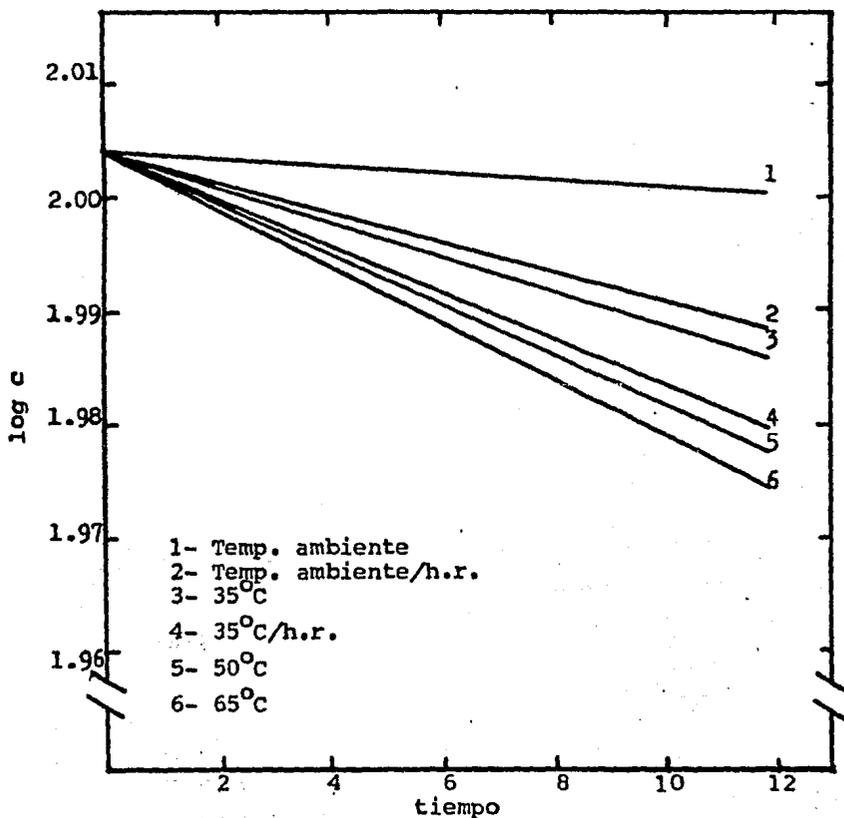


Fig. 5.- Gráfica del logaritmo de la concentración contra el tiempo (semanas).

Presentación en blister pack de PVDC.

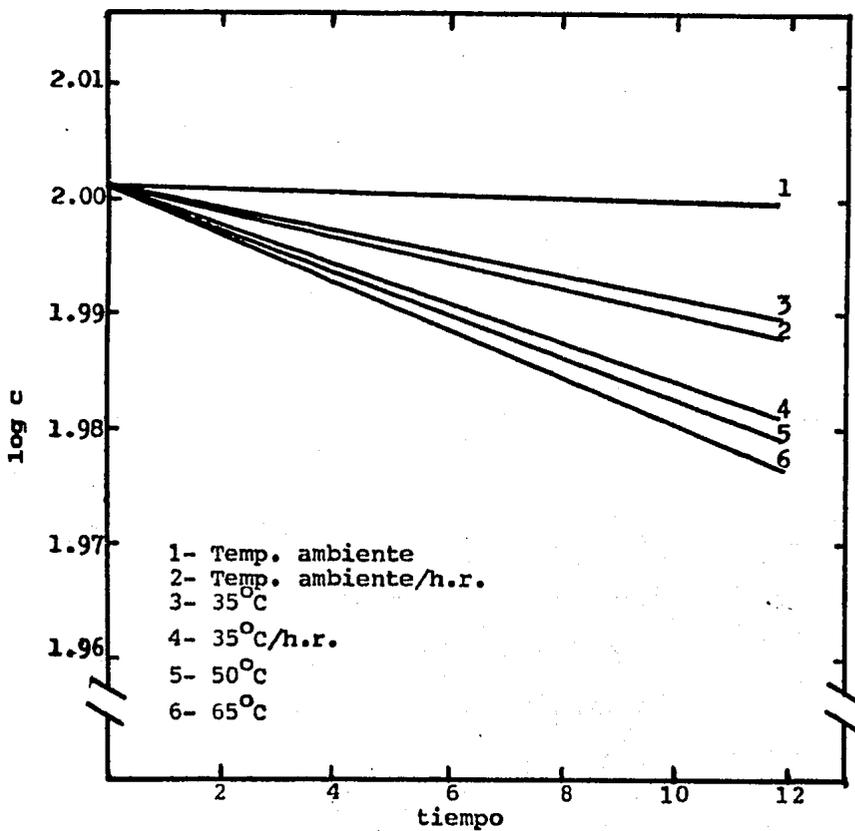


Fig. 6.- Gráfica del logaritmo de la concentración
 contra el tiempo (semanas).
 Presentación en blister pack de PVC.

TABLA X.- VALORES DE k A LAS DIFERENTES TEMPERATURAS
(semanas⁻¹)

TEMPERATURA	FRASCO DE VIDRIO	BLISTER PACK	
		PVDC	PVC
Ambiente	0.0006240	0.0008307	0.0005772
Ambiente/h.r.	0.0035678	0.0038763	0.0030550
35°C	0.0027855	0.0039108	0.0032033
35°C/h.r.	0.0045120	0.0045770	0.0042160
50°C	0.0045710	0.0049787	0.0045799
65°C	0.0052350	0.0055410	0.0049820

h.r. = humedad relativa

Nota: Los datos que se muestran en esta tabla, se obtuvieron del valor de la pendiente (m) al graficar log c contra tiempo.

TABLA XI.- TIEMPO EN QUE EL PRODUCTO CONTIENE EL 90% DE
 PCINCIPIO ACTIVO ($t_{0.9}$)
 (semanas)

TEMPERATURA	FRASCO DE VIDRIO	BLISTER PACK	
		PVDC	PVC
Ambiente	168.2	126.4	181.9
Ambiente/h.r.	29.4	27.1	34.4
35°C	37.7	26.8	32.8
35°C/h.r.	23.3	22.9	24.9
50°C	22.9	21.1	22.9
65°C	20.1	18.9	21.1

h.r. = humedad relativa

Nota: Los valores aquí señalados ($t_{0.9}$) se obtuvieron
 de la fórmula $t_{0.9} = 0.105/k$

Los valores de k son los que se indican en la -
 tabla X .

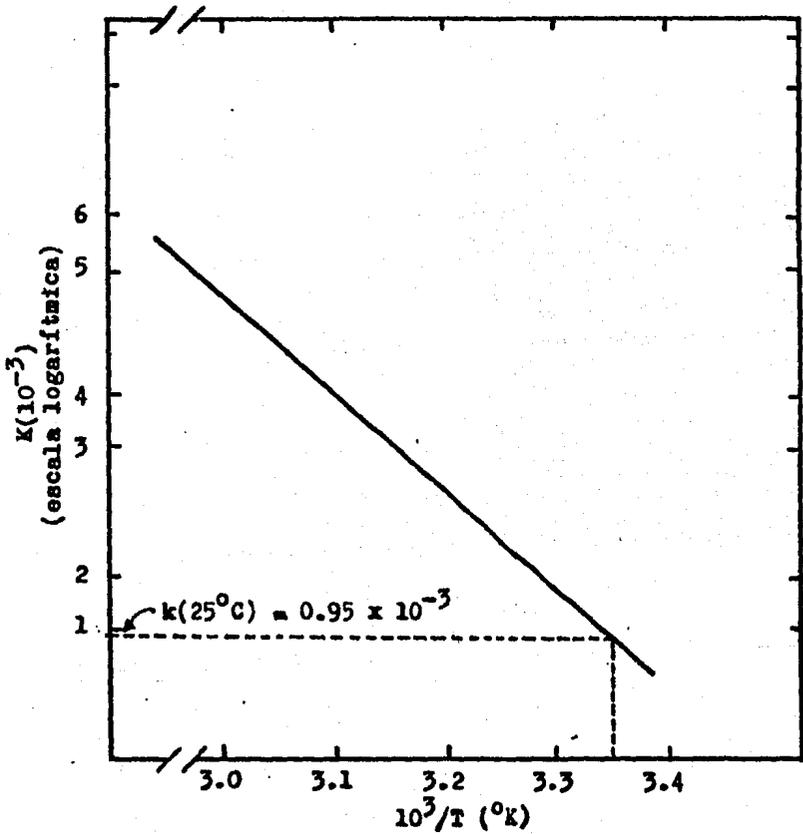


Fig. 7.- Efecto de la temperatura, gráfica de Arrhenius.
Presentación en frasco de vidrio.

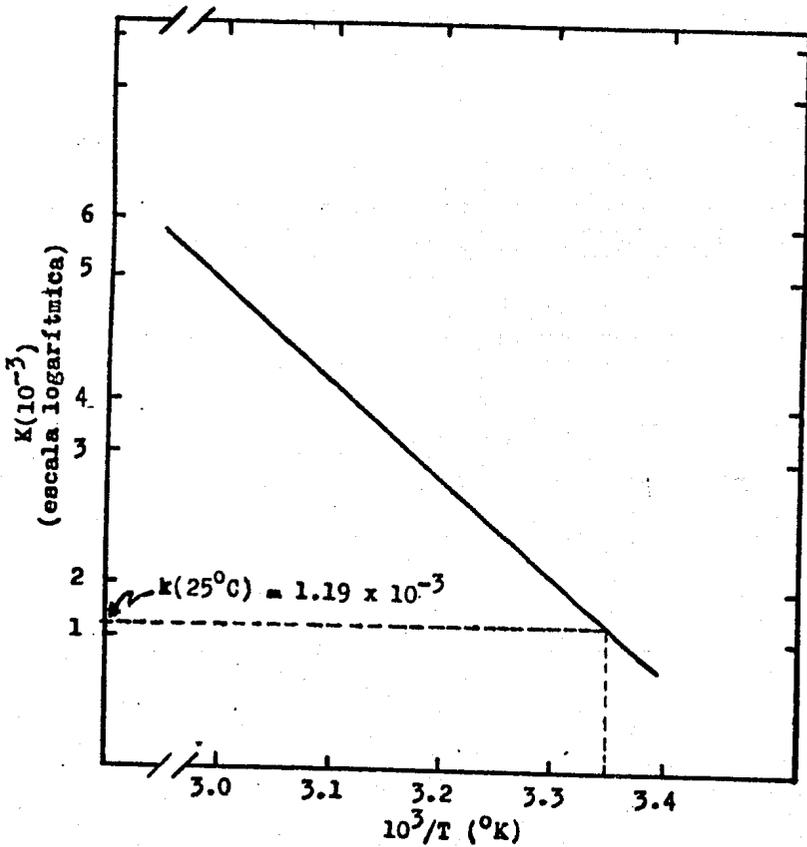


Fig. 8.- Efecto de la temperatura, gráfica de Arrhenius.
Presentación en blister pack de PVDC.

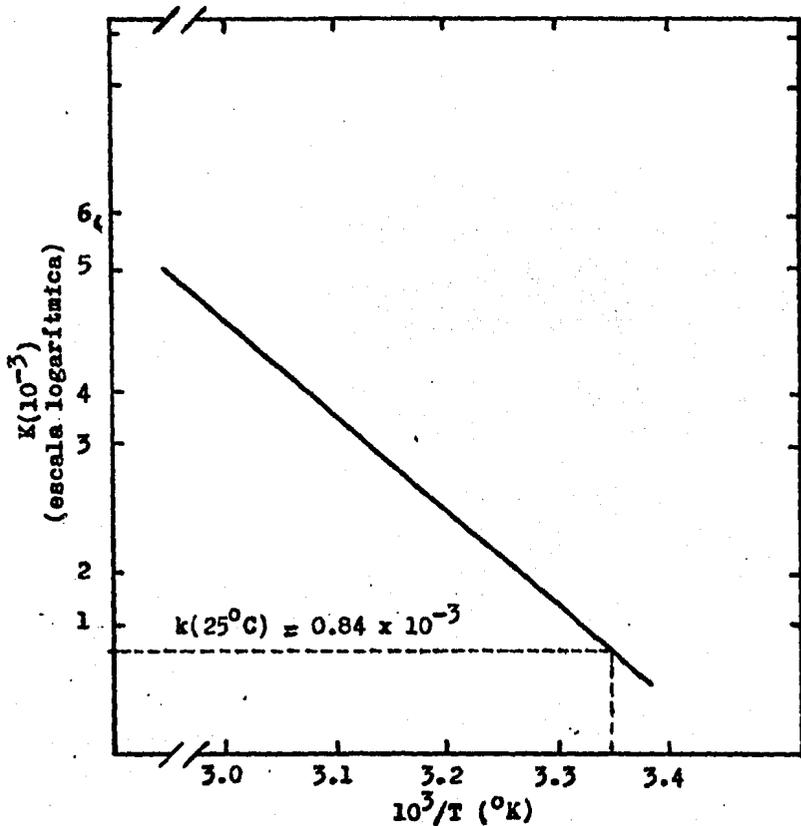


Fig. 9.- Efecto de la temperatura, gráfica de Arrhenius.
Presentación en blister pack de PVC.

TABLA XII.- ESTABILIDAD DE LAS CAPSULAS DE RIFAMPICINA A
TEMPERATURA AMBIENTE

PRESENTACION EN:	k(25°C) sem. ⁻¹	t _{0.9} sem.	t _{1/2} sem.
Frasco de vidrio	0.00095	110.5	729.5
Blister pack-PVDC	0.00119	88.2	582.4
Blister pack-PVC	0.00084	125.0	825.0

Nota: k = constante de velocidad a 25°C obtenida por
interpolación en la gráfica de k contra 1/T.

$$t_{0.9} = 0.105/k ; t_{1/2} = 0.693/k$$

S U M A R I O

S U M A R I O

En este trabajo se presenta un estudio de estabilidad acelerada en cápsulas de rifampicina, para verificar si dicho medicamento es estable al cambiar el material que constituye el empaque primario, esto es, utilizar empaque en blister pack en lugar del frasco de vidrio ámbar que se ha usado comúnmente.

Se determinó la actividad de la rifampicina en 3 lotes de cada una de las presentaciones (frasco de vidrio y blister pack de PVDC y PVC), preparadas exprofeso para el estudio, utilizando un método nefelométrico y como microorganismo de prueba *E. coli* ATCC 10536.

Dentro del mismo contexto, se llevó a cabo un estudio estadístico para determinar la "linealidad" de las rectas; para ello se hizo un análisis de Regresión Lineal y un análisis de Correlación. Este estudio fue realizado con el fin de establecer el orden de la reacción en la degradación de rifampicina y con lo cual se concluyó que la reacción es de primer orden.

Una vez que se determinó el orden de la reacción, se calculó la constante de velocidad k para cada una de las presentaciones y a las diferentes condiciones de temperatura y humedad a las que se sometieron las muestras ya mencionadas. Además, se obtiene la constante de velocidad k a 25°C para las 3 presentaciones, por interpolación en la gráfica de Arrhenius (k contra $1/T$).

Utilizando los valores calculados para la constante de velocidad k , se determinó el tiempo en que el producto

contiene el 90% de principio activo ($t_{0.9}$); también se presenta la estabilidad de las cápsulas de rifampicina a la temperatura de 25°C ($t_{0.9}$ y $t_{1/2}$).

Por otra parte, se presenta una semblanza de lo que es la cinética química en los medicamentos y de la rifampicina como antibiótico.

D I S C U S I O N

D I S C U S I O N

En el presente estudio se demuestra que con los principios en que se basa la cinética química podemos estudiar la degradación de un medicamento, con la finalidad de obtener un fármaco estable.

Se establecieron 3 situaciones diferentes, como son: confiabilidad del método, estabilidad física y estabilidad química de la rifampicina.

El estudio demostró que el método es confiable, ya -- que se comprobó mediante un análisis estadístico, obteniendo un coeficiente de variación menor al 2.0%; además de -- que el método es reproducible.

Por lo que se refiere a la estabilidad física de la rifampicina, conviene señalar que a pesar de que se aplica temperatura elevada, el aspecto de la cápsula y su tiempo de desintegración no se ven afectados en forma determinante; de tal suerte, que si esta parte del estudio fuera única para poder concluir, diríamos que cualquier tipo de empaque primario (blister pack de PVDC ó PVC) puede usarse para acondicionar este medicamento; sin embargo, esto no es posible hacerlo sin antes haber determinado su estabilidad química.

Dentro de éste parámetro, las tablas I, II, III, IV, V y VI nos muestran que la concentración de la rifampicina es inversamente proporcional al tiempo, así mismo, podemos apreciar que a la temperatura ambiente los valores de la concentración no varían grandemente a lo largo del período de almacenamiento. Sin embargo, como era de esperarse, la degradación del antibiótico se va haciendo mayor a medida en que las condiciones de almacenaje son más drásticas.

Cabe mencionar, además, que los datos señalados en estas tablas fueron las herramientas que se utilizaron para determinar el orden de la reacción, al igual que los datos de las tablas VII, VIII y IX donde están indicados los

logaritmos de las concentraciones; llegando a la conclusión de que la reacción es de "primer orden".

En las figuras 1, 2 y 3 se indica de una forma gráfica, lo mencionado anteriormente. Por otro lado, en las figuras 4, 5 y 6 observamos que la degradación de la rifampicina cumple con los términos de una reacción de "primer orden" .

La tabla X nos muestra los valores de la constante de velocidad k a las diferentes temperaturas, la cual se obtiene del valor de la pendiente al graficar $\log c$ contra el tiempo.

En la tabla XI podemos apreciar el tiempo en que las cápsulas de rifampicina contienen el 90% de principio activo ($t_{0.9}$). Al analizar esta tabla se observa que las cápsulas de rifampicina en blister pack de PVC son más estables que en PVDC, sin embargo, ambas presentaciones pueden servir como el nuevo material de empaque para dichas cápsulas.

Las figuras 7, 8 y 9 exhiben las gráficas de Arrhenius, donde se señala el efecto de la temperatura y el valor de la constante de velocidad k a 25°C para cada una de las presentaciones involucradas en el estudio.

La tabla XII muestra la estabilidad de las cápsulas de rifampicina a temperatura ambiente (25°C) en la que, en semejanza con la tabla XI, observamos que la presentación en PVC es más estable que en PVDC.

Es evidente que esta forma farmacéutica es estable, por lo tanto, cualesquiera de los materiales estudiados puede ser el nuevo material de empaque en el que se acondicionen las cápsulas de rifampicina. Sin embargo, para poder decidir sobre cuál sustituirá al frasco de vidrio ámbar es pertinente considerar, además, el factor económico.

CONCLUSIONES

C O N C L U S I O N E S

- 1.- El método usado para evaluar la actividad de la rifampicina es confiable y reproducible.
- 2.- Las condiciones de temperatura y humedad empleadas para el estudio, no afectan grandemente la estabilidad física de las cápsulas de rifampicina.
- 3.- La degradación de la rifampicina es una reacción de primer orden.
- 4.- Al cambiar el material de empaque primario, de frasco de vidrio a blister pack, no se ve afectada la estabilidad química de las cápsulas de rifampicina.
- 5.- El blister pack puede utilizarse como sustituto del frasco de vidrio para acondicionar dicho medicamento.
- 6.- El fármaco presentó mayor estabilidad en blister pack de PVC que en el de PVDC.
- 7.- Para determinar el uso de PVDC o PVC en el material de empaque primario, es conveniente llevar a cabo un estudio de factibilidad económica.

BIBLIOGRAFIA

B I B L I O G R A F I A

- 1.- A Symposium on Rimactane. Organised by The Pharmaceutical Division of Ciba LTD, Basle. 1st. November, 1968.
- 2.- Barrow, Physical Chemistry, McGraw-Hill Book Co., New York 1961, Cap. 11.
- 3.- Benson, The Foundations of Chemical Kinetics, McGraw-Hill Book Co., New York, 1960.
- 4.- Carstensen, et al., Moisture Stress Test in Stability Programs, J. Pharm. Sci., 55, 561. 1966.
- 5.- Ciba Pharmaceutical Co., Division of Ciba Geigy Corporation, Rimactane/INH, New Jersey, USA. 1976.
- 6.- Dempskiland Polli, Pharmaceutical Sciences. 1965, J Pharm Sci., 55, 647. 1966.
- 7.- Eriksen y Stelmach, Single Step Stability Studies, J. Pharm. Sci., 54, 1029. 1965.
- 8.- Frost and Pearson, Kinetics and Mechanism, 2nd. Ed. Jhon Wiley and Sons, N.Y., 1961.
- 9.- Garret, E.R., The Prediction of Stability of Drugs and Pharmaceutical Productions, J. Pharm.Sci. 51, 811. 1962.
- 10.- Garret, Miller and Brawn, J. Pharm. Sci., 55, 593. 1966.
- 11.- Goodman and Guilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics 5th. Ed., McMillan Publishing Co., Inc. NY., 1097, - 1109, 1208-1210. 1975.
- 12.- Helman J. Farmacotecnia Teórica y Píctica, Tomo VIII, -- CECSA, México, 1981.

- 13.- Karin M. Side Effects of Rifampicin a Clinical Study, - -
Helsinki Printaco. 1973.
- 14.- Kenneth A. Connors, G.L. Amidon, LL. Kennon, Chemical Sta
bility of Pharmaceuticals a Handbook for Pharmacists, - -
Jhon Wiley and Sons, USA, 3-32. 1979.
- 15.- Kradolfer F., Estudio sobre un nuevo tipo de antibióticos
de efecto bactericida, con especial atención a la Rifampi
cina, Ciba, 1974.
- 16.- Laidler, Chemical Kinetics, McGraw-Hill Book Co., N.Y., -
1973.
- 17.- Litter M., Compendio de Farmacología, Ed. El Ateneo, Es--
paña 1976.
- 18.- Lordi N. and Scott M., Stability Charts Design and Aplica
tion to Accelerated Stability Testing of Pharmaceuticals,
J. Pharm. Sci., 54, 531. 1965.
- 19.- Maron y Pruton, Fundamentos de Fisicoquímica, Ed. Limusa,
Cap. 13, México, 1974.
- 20.- Neuman M., Vademecum de los Antibióticos y Agentes - --
Quimioterápicos Antiinfecciosos. Ed. Española Desclee de
Brauwar, S.A. Bilbao, España. 1978.
- 21.- Pelczar M.J., Reid R.D., Microbiología, Ed. del Castillo,
S.A. Madrid, 335. 1966.
- 22.- Reinstein J.A., Bases Químico Cinéticas para Predecir la
Estabilidad de los Medicamentos, Centro de Investigacio-
nes y de Estudios Avanzados del IPN, México, D.F., 1966.
- 23.- Salle A.J., M.S., Ph.D., Principales of Bacteriology, -
4th. Ed. McGraw-Hill Book Co., Inc., 665. 1954.