

DESARROLLO DE MATERIALES DE REFERENCIA DE IMPUREZAS DE INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS: DESDE SU SÍNTESIS HASTA SU CERTIFICACIÓN

L. S. Paolo⁽¹⁾, A. Bellomo⁽¹⁾, C. Alberti⁽³⁾, I. Lobato⁽³⁾, J. Heba⁽³⁾, S. Rillo⁽²⁾, J. Molinari⁽³⁾, L. Hermida⁽⁴⁾, L. N. Santos⁽²⁾, P. Gatti⁽²⁾, M. Puelles⁽²⁾, M. J. Comin⁽¹⁾, L. Gandolfi Donadío^(1,5)

lpaulo@inti.gov.ar

- (1) Dto. Ingredientes Activos y Biorrefinerías-SOLyS-GODTeI-INTI.
 (2) Dto. Metrología en Ambiente y Salud-DT Metrología Química-SOMCeI-GOMyC-INTI.
 (3) Dto. Desarrollo Analítico y Control del Proceso-SOLyS-GODTeI-INTI.
 (4) SOLyS-GODTeI-INTI.
 (5) Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas.

Palabras Clave: Materiales de referencia; Sustancias relacionadas; Ingredientes Farmacéuticos Activos

INTRODUCCIÓN

Las impurezas o sustancias relacionadas (SRs) aparecen durante la síntesis de los ingredientes farmacéuticos activos (IFAs) en la elaboración del producto farmacéutico o durante su almacenamiento. Su presencia en el medicamento está regulada ya que pueden ser un riesgo sanitario para la población [1].

La producción de materiales de referencia (MR) es una actividad clave para la mejora en las mediciones y el mantenimiento de un sistema de medición coherente en todo el mundo, garantizando la trazabilidad metrológica del resultado de una medición al Sistema Internacional de Unidades (SI). Es por ello que disponer de MR nacionales de SRs es una herramienta imprescindible para que las empresas farmacéuticas y farmoquímicas cumplan con las disposiciones emitidas por la autoridad sanitaria (ANMAT), aseguren la calidad de los productos que comercializan y aumenten su competitividad [2].

OBJETIVOS

Mejorar la trazabilidad y competitividad de las empresas del sector farmacéutico y farmoquímico a través de la puesta en disponibilidad de MRs con trazabilidad al SI a un precio competitivo respecto de las soluciones comerciales.

En este marco, se presentan los desarrollos y resultados obtenidos de tres materiales de referencia: **Diclofenac Imp. A (2)**, **Carvedilol Imp. D (4)** y **Paracetamol Imp. J (6)** (Fig. 1).

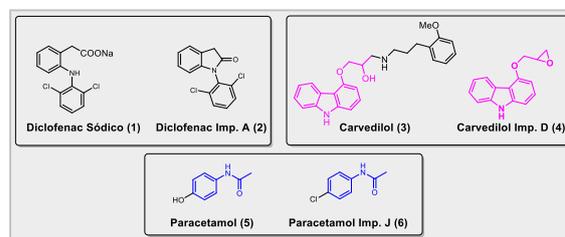


Figura 1: IFAs y SRs presentados en este trabajo.

DESARROLLO

El proceso de generación de un MR está caracterizado por un procedimiento metrológicamente válido para asignar valor a una o más de sus propiedades, acompañado por un certificado que provee el valor de dichas propiedades, su incertidumbre asociada, y la declaración de trazabilidad metrológica [3]. Este proceso involucra una serie de etapas que se inicia con la síntesis del MR seleccionado, su caracterización exhaustiva (espectroscópica y analítica), determinación del valor de pureza, fraccionamiento, evaluación de la homogeneidad, estabilidad (a corto y largo plazo), la emisión de un certificado, entre otros (Fig. 2).



Figura 2: Etapas de la generación de la Impureza A del diclofenac.

Toda la información documentada en este proceso aporta evidencia objetiva sobre la caracterización del MR. Finalmente se

combinan las diferentes fuentes de incertidumbre para determinar la incertidumbre global y emitir el certificado correspondiente.

RESULTADOS

Diclofenac Imp. A (2) se obtuvo mediante una ruta sintética de dos pasos, empleando como material de partida diclofenac sódico, con un rendimiento total del 88% y una pureza de 100% sin necesidad de realizar una cromatografía para su purificación. Por otro lado, el **Carvedilol Imp. D (4)** y el **Paracetamol Imp. J (6)** se obtuvieron a través de reacciones sencillas a partir de intermediarios accesibles económicamente (Fig. 3). En todos los casos se desarrollaron métodos de síntesis compatibles con la escala de producción.

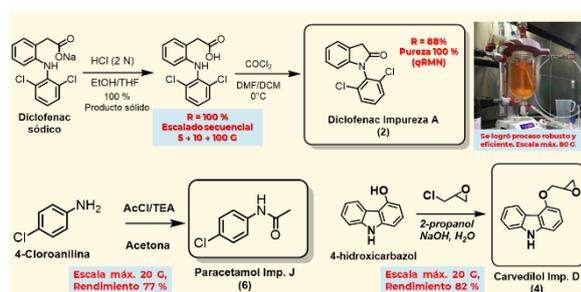


Figura 3: Ruta de síntesis de las impurezas 2, 4 y 6.

Una vez obtenidos los lotes de los candidatos a MR, se realizaron diversas mediciones para su caracterización exhaustiva, así como también una verificación de la estructura química por espectroscopía de resonancia magnética nuclear (Fig. 4). Por otra parte, para asignar el título de pureza de la impureza 2, se empleó como estándar interno el ácido benzoico (NIST – lote 39j), trazable al 3,5-BTMFBA (Lote 4601a 99.96±0.06%) del NMIJ a través de un método primario de medición: RMN cuantitativo (qRMN). Para este caso, la incertidumbre expandida (con un factor de cobertura k=2) calculada provee un nivel de confianza del 95% bajo una distribución normal (Fig. 5). A modo de resumen, en la Tabla 1 se informan los análisis de caracterización realizados.

Tabla 1: Caracterización estructural de las impurezas sintetizadas.

ANÁLISIS	EQUIPO	Resultado	DICLOFENAC Imp. A [2]	CARVEDILOL Imp. D [4]	PARACETAMOL Imp. J [6]
Impurezas orgánicas (HPLC-LUV)	Waters mod 2695 AD Waters mod 2998		0,39 (s - 0.21)	En desarrollo	En desarrollo
Cenizas (estufa 550°C)	Horno Indef mod 332 rampa 75% Balanza Sartorius mod MS4235-100-2U		<0.1 g/100g	<0.05 g/100g	<0.1 g/100g
Contenido de Agua (Karl Fischer)	Metrohm modelo Titrand 852		< 0.01 g/100g	<0.05 g/100g	<0.1 g/100g
Calorimetría diferencial de barrido (DSC)	Mettler DSC 822		128 +/- 2	En desarrollo	178 +/- 3
Espectrometría de Masa (EM)	Waters mod Quattro Premier XE modo de ionización Electrospray positivo (ESI+)		[M+H] ⁺ m/z = 278 C ₁₇ H ₁₅ Cl ₂ O	En desarrollo	En desarrollo
Espectroscopía IR	Thermo Nicolet i210		Conforme a la estructura propuesta	Conforme a la estructura propuesta	Conforme a la estructura propuesta
Resonancia Magnética Nuclear (cualitativa)	Bruker Avance DPX400		Conforme a la estructura propuesta	Conforme a la estructura propuesta	Conforme a la estructura propuesta
Resonancia Magnética Nuclear (cuantitativa)	Bruker Avance DPX400		100 +/- 1 g/100g	99 +/- 2 g/100g	En procesamiento

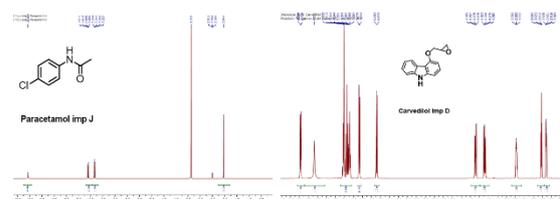


Figura 4: Espectros ¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) de los lotes en desarrollo.

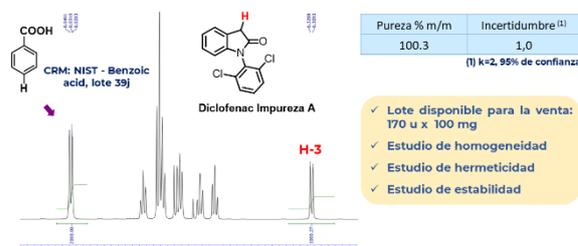


Figura 5: Determinación de pureza por ¹H-qRMN.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La producción de MR certificados (MRC) impulsada por INTI y la ANMAT reduciría los costos para los controles de calidad de los medicamentos al sustituir los MRC importados por los de origen nacional, facilitando el acceso a los mismos, reduciendo tiempos de comercialización.

Los resultados presentados muestran las capacidades en Síntesis Química, Química Analítica y Metrología del INTI para producir MRC de alta calidad y cubrir la demanda existente de estos MR.

El **Diclofenac impureza A** es el primer lote de MRC de una SR de IFA producido en INTI. Actualmente se encuentran en desarrollo los MRs de las impurezas 4 y 6 que permitirán asegurar la calidad de productos claves para la salud.

Índice TRL: 4

AGRADECIMIENTOS

Se agradece la colaboración de Fernando Raco y Pablo Sánchez del Laboratorio de Cromatografía – Departamento Red de Laboratorios Lácteos en las mediciones cromatográficas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Impurities in new drug substances. ICH Testing Guidelines.
- [2] Disp. ANMAT 3602/2018
- [3] Reference materials - Guidance for characterization and assessment of homogeneity and stability. ISO guide 35: 2017.