

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE IMPUREZAS DE INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS COMO SUSTANCIAS DE REFERENCIA

Lucia Gandolfi Donadio,¹ Eleonora Elhalem,¹ Diego Fischer,¹ Matías Ciarlanitini,¹ Agustina Pereyro,¹ Mónica Córdoba,¹ Sergio Rillo,¹ Leandro Santos,¹ Larisa Pozo,² Veronica Cesa,³ y Maria J. Comin¹
 Programa de Fortalecimiento de la Cadena de Valor de la Industria Farmacéutica y Farmoquímica, ¹INTI-Química, ²INTI-Gerencia de Desarrollo, ³INTI-Economía Industrial
 jcomin@inti.gov.ar

Introducción

En 2016 la facturación del sector farmacéutico argentino superó los \$70.000 millones, lo que representó un crecimiento del 40,1% respecto al año 2015. El 65,6% de estas ventas correspondió a producción nacional destinada al mercado interno, mientras que las ventas externas contribuyeron un 4,5% a la facturación. La reventa de productos importados representó el 29,9% restante. La producción local lidera claramente las ventas del sector durante el período analizado (Fuente INDEC). La producción de medicamentos involucra la elaboración de los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFAs) y la formulación, donde él o los IFAs combinados con excipientes que definen las características del medicamento que será comercializado: dosis, absorción, forma de presentación, sabor etc. Los Materiales de Referencia (MR) son productos aceptados por la autoridad regulatoria que las industrias farmacéuticas y relacionadas usan en sus análisis para garantizar la identidad, potencia, calidad y pureza de sus productos. Incluyen más de 3.500 artículos ya sean fármacos, impurezas relacionadas, entre otros. Los MR son utilizados por los laboratorios farmacéuticos para controlar todos los lotes productivos de medicamentos.

La principal empresa comercializadora de materiales de referencia farmacéuticos, comercializa alrededor de 800 MR diferentes. Esto representa un alto valor de mercado en el orden de las decenas de millones anuales. En este trabajo presentamos resultados relacionados con la temática obtenidos en el marco de un convenio de cooperación INTI-ANMAT (ImpC de Carvedilol) y por demanda de laboratorios farmacéuticos del sector privado (sustancias relacionadas de Sildenafil).

Objetivo

General. Mejorar la trazabilidad y competitividad de las empresas del sector farmacéutico y farmoquímica a través de la puesta en disponibilidad por parte de INTI de Materiales de Referencia de calidad a un precio

competitivo respecto de las soluciones comerciales, bajo la conducción del INTI.

Específicos

- Desarrollar una ruta sintética eficiente para la preparación de impureza C (**ImpC**) de Carvedilol en escala multigramo como Material de Referencia.
- Optimizar la síntesis de la impureza **Mes1** generada durante el proceso de obtención de Sildenafil, para su preparación en escala multigramo.

Descripción

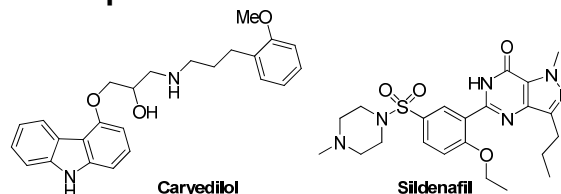
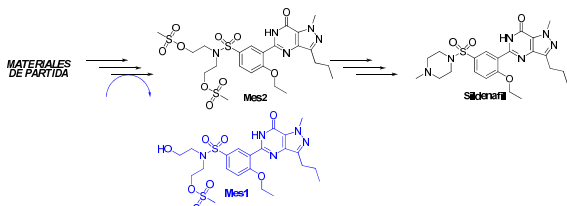


Figura 1: Estructuras de IFAs

ImpC de Carvedilol: El Carvedilol (Fig 1) se utiliza para el tratamiento de hipertensión arterial. Lo comercializan entre 15 y 20 laboratorios formulado en unos 40 medicamentos ya sea sólo o combinado con otras drogas. La **ImpC** es una sustancia relacionada, que suele impurificar los lotes del IFA ya que es su precursor sintético inmediato, está codificada en la Farmacopea Argentina y en la USP como sustancia relacionada que debe ser controlada.¹

Impureza monomesilada de Sildenafil: El Sildenafil es el principio activo del Viagra®, primer medicamento contra la disfunción eréctil, desarrollado por Pfizer en 1998. Actualmente en el país está presente en aproximadamente 40 productos comerciales. En 2014 se comercializaron 35,2 M de pastillas con receta y lo consumieron 1,5 M de argentinos.

En el proceso de producción de Sildenafil, se genera como subproducto el derivado monomesilado **Mes1** cuando se sintetiza el intermediario de proceso dimesilado **Mes2** (Esq 1). La concentración de **Mes1** debe ser controlada para asegurar que el producto final cumpla con las especificaciones requeridas.

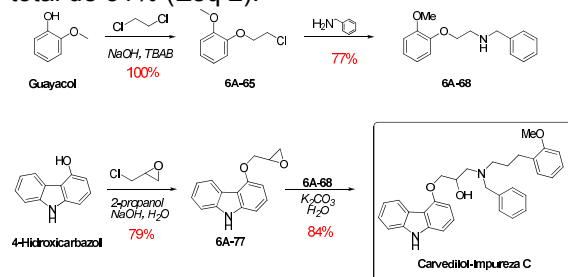


Esquema 1: Proceso de producción de Sildenafil. Durante la producción de Mes2 se produce Mes1 como producto secundario no deseado.

Por demanda de una empresa farmoquímica argentina, se optimizó la obtención de **Mes1**. A partir de las condiciones iniciales de reacción provistas por la empresa, se optimizaron las variables de proceso (solvente, temperatura, concentraciones, velocidad de agregado y relación molar del reactivo) maximizando la conversión al **Mes1** en detrimento de **Mes2**. El control de proceso se realizó mediante un método rápido de HPLC desarrollado para evaluar la proporción de **Mes1**, **Mes2** (principal producto secundario) y del compuesto de partida remanente (**PP**). El producto final se caracterizó por RMN-¹H, RMN-¹³C y espectrometría de masa.

Resultados

ImpC de Carvedilol: Se obtuvo mediante una ruta sintética de cuatro etapas de síntesis a partir de material comercialmente asequible (4-hidroxicarbazol y guayacol) con un rendimiento total de 51% (Esq 2).



Esquema 2: Síntesis de ImpC de Carvedilol. Figura 2: Reactor encamisado de 500 mL utilizado para la síntesis de ImpC de Carvedilol.



Luego de desarrollar cada paso desde la escala de miligramos hasta la de gramos, se obtuvo un lote de 80 g de **ImpC** con una pureza de 99,0% determinada por RMN cuantitativo (qNMR), que empleó un patrón primario de

ácido benzoico (NIST - Benzoic acid, Lote 39j). El producto se caracterizó por RMN-¹H (Fig 3), RMN-¹³C, Espectrometría de Masa, Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC), HPLC, IR y punto de fusión.

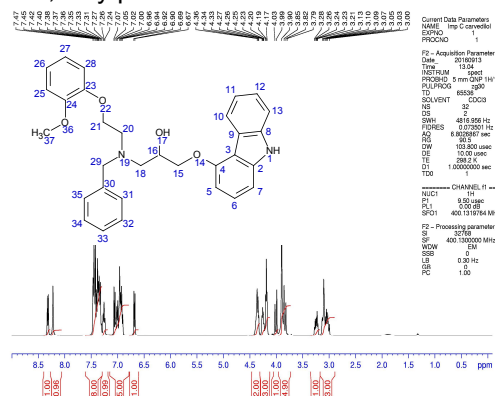


Figura 3: Espectro de RMN-¹H de Imp C de carvedilol sintetizada.

Impureza monomesilada de Sildenafil:

Mediante la optimización de las condiciones de reacción iniciales, se sintetizaron 10 g de **Mes1** con 44% de rendimiento (contra el 18% informado por la empresa) y pureza HPLC >95%, de acuerdo a lo requerido por la autoridad regulatoria (Esq 3).



Esquema 3: Síntesis de Mes1. Impureza de Sildenafil.

Conclusiones

- La **ImpC** de carvedilol se sintetizó en escala de 80 g. El costo aproximado del lote fue de \$ 300.000. Las empresas actualmente compran este MR a un precio de \$ 27.000 por cada 20 mg. Esto ejemplifica cómo la producción de estos estándares, impulsada por el INTI y la ANMAT, reduce el costo de materiales de referencia (entre 20 y 50 veces) cruciales para el control de calidad de los medicamentos. Su producción en el país, facilita el acceso a los mismos y reduce los tiempos de comercialización.

- La demanda existente por parte de empresas del sector de la síntesis de sustancias relacionadas como material de referencia, ejemplificada con el caso presentado, ilustra la necesidad de estos desarrollos y confirma el papel que puede cumplir el INTI en este sentido.

Bibliografía

¹Farmacopea Argentina, 7° edición Volumen 2, página 207; USP 40 NF 35, página 3528.