

RESEÑA

## DETERMINACION DE POLICOSANOL Y DE SUS PRODUCTOS DE DEGRADACION POR CROMATOGRAFIA GASEOSA

Víctor Luis González Canavaciolo.

Departamento de Química Farmacéutica, Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25 y Calle 158, Cubanacán, Playa, Apartado Postal 6414, Ciudad de La Habana, Cuba.

22 de noviembre de 1999.

TRABAJO PRESENTADO EN OPCION AL GRADO CIENTIFICO DE DOCTOR EN CIENCIAS FARMACEUTICAS.

El policosanol es un nuevo principio activo, obtenido en el Centro de Productos Naturales del Centro Nacional de Investigaciones Científicas, que ejerce efectos como hipocolesterolemizante y antiagregante plaquetario en diferentes modelos experimentales, voluntarios sanos y pacientes con hipercolesterolemia tipo II. Este fármaco está constituido por una fracción alcohólica, extraída selectivamente de la cera de caña de azúcar *Saccharum officinarum* L. saponificada.

En este estudio, se realizó la caracterización de la materia prima del policosanol, como parte de lo cual, se determinó que presenta un intervalo de fusión entre 78 y 83 °C; según la clasificación de la USP XXII es insoluble en agua y metanol, muy ligeramente soluble en etanol, acetona, n-hexano y 1,2 dicloroetano, y ligeramente soluble en cloroformo; se obtuvieron sus espectros UV, IR y RMN de <sup>1</sup>H y de <sup>13</sup>C, los que resultaron muy similares a los correspondientes al patrón comercial de 1-octacosanol; y se realizó el análisis de esta materia prima por Cromatografía Gaseosa acoplada a Espectrometría de Masas (CG-EM), lo que permitió la identificación de los ocho alcoholes alifáticos primarios que constituyen el principio activo (C<sub>24</sub>, C<sub>26</sub>, C<sub>27</sub>, C<sub>28</sub>, C<sub>29</sub>, C<sub>30</sub>, C<sub>32</sub> y C<sub>34</sub>), y de las principales impurezas que contiene, entre las cuales se encontraron sales de ácidos grasos (C<sub>16</sub>-C<sub>28</sub>), parafinas (C<sub>27</sub>-C<sub>31</sub>), β-sitosterol y alcoholes (C<sub>25</sub>, C<sub>31</sub>, C<sub>33</sub>, C<sub>35</sub> y C<sub>36</sub>).

Se estudió el comportamiento de la determinación de una mezcla de alcoholes patrones (C<sub>24</sub>-C<sub>30</sub>) por Cromatografía Gaseosa (CG) con columna de relleno y detector de ionización por llama, con lo cual se comprobó que puede ser utilizada la fase estacionaria OV-101 al 3 %, en programas de temperatura que van desde 200 y 250 hasta 320 °C, a 10 °C/min. Se demostró la conveniencia de que, en estas condiciones, los alcoholes sean analizados en forma de derivados TMS, al ser obtenidos de esta forma buenos índices de repetibilidad, exactitud y linealidad, en un amplio intervalo de relaciones de masas con respecto al alcohol C<sub>29</sub>, utilizado como patrón interno. Para masas analizadas de 0,10 a 0,70 μg se encontró dependencia significativa entre la respuesta cromatográfica y la masa analizada, y una tendencia al aumento de los factores másicos de respuesta relativa con la masa molecular; mientras que para masas en el intervalo de 0,89 a 3,55 μg la respuesta cromatográfica no dependió de la masa analizada ni del peso molecular del alcohol.

Sobre la base de los resultados del estudio con alcoholes patrones, se desarrolló un grupo de metodologías para la determinación de los componentes del policosanol en la materia prima y en la forma terminada, tabletas revestidas, con dosis de 5 mg. Estas metodologías fueron validadas, como parte de lo cual, se determinó la aplicabilidad del sistema cromatográfico utilizado y su linealidad en intervalos suficientemente amplios de relaciones de masas alcoholes – patrón interno; se estudió la exactitud y linealidad de los métodos en intervalos que abarcaron entre un 50 y un 150 % de la masa nominal; se probó la robustez de los métodos ante pequeños cambios en las condiciones operacionales de los equipos y se determinó la precisión en sus tres niveles: repetibilidad, precisión intermedia y reproducibilidad mediante estudios de colaboración entre diferentes laboratorios. Con ello, se demostró que los métodos desarrollados cumplen con las exigencias internacionales actuales de la industria farmacéutica y pueden ser utilizados como parte de los controles de calidad a que se somete el producto, así como en los estudios de estabilidad.

Se identificaron por CG-EM al estearato y al palmitato de octacosanilo como los productos de degradación térmica de las tabletas con dosis de 5 mg y se desarrolló y validó una metodología analítica por CG para la determinación de estos, mediante la cual, es posible determinarlos de forma cuantitativa aun cuando el proceso de degradación haya avanzado en menos de un 1 %. Este método puede ser utilizado como apoyo a los estudios de estabilidad de las tabletas.

La tesis consta de una introducción, en la que se exponen la hipótesis y los objetivos del trabajo, y de ocho capítulos. En el primero, se presenta una revisión bibliográfica actualizada que abarca aspectos relacionados con la cera de caña de azúcar y con el análisis de sus componentes, se exponen tanto aspectos generales de los análisis por CG, así como particularidades de la determinación de mezclas de alcoholes grasos por esta técnica, y también se presenta un acápite relacionado con la validación de métodos analíticos para la industria farmacéutica, donde se exponen y discuten los distintos criterios encontrados en diferentes publicaciones y en las guías de validación vigentes. En el segundo, se exponen los materiales empleados y las metodologías seguidas. En el tercero, se presentan los resultados y su discusión, los cuales se encuentran resumidos en 27 tablas y son ilustrados por 19 figuras. En el cuarto, se exponen las conclusiones y recomendaciones. En el quinto, se encuentran las citas bibliográficas utilizadas en el texto (149), en el orden en que fueron referidas, y en el sexto, se dan a conocer seis publicaciones y 11 trabajos expuestos en siete foros internacionales, en los cuales se presentan los resultados que conforman la tesis.

Los resultados derivados de esta investigación han permitido, como parte de la química farmacéutica del policosanol, la aprobación del Registro Sanitario de este nuevo medicamento en Cuba, así como en otros 26 países y constituyen la base del sistema de control de la calidad del producto, aspecto que ha permitido su comercialización en el mercado nacional e internacional. Este hecho complementa en parte los planes del Centro de Productos Naturales, el cual tiene como objetivo principal el desarrollo de productos farmacéuticos y(o) complementos nutricionales a partir de fuentes naturales, de modo que estos cumplan la función social de mejorar el estado de salud de la población, al par de constituir fuentes de ingresos en moneda nacional y extranjera.