

## COMUNICACION CORTA

# Metodología analítica para la determinación de policosanol en tabletas revestidas con dosis de 20 mg

Roxana C. Sierra, Víctor L. González, Juan Magraner, Maytée Deroux y Ernesto J. Méndez.

Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Calle 198 entre 19 y 21, Atabey, Playa, Apartado Postal 6414, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 4 de agosto de 2004. Aceptado: 30 de noviembre de 2004.

Palabras clave: validación, método analítico, policosanol, tabletas revestidas 20 mg.  
Key words: validation, analytical method, policosanol, 20 mg-film-coated tablets.

Las tabletas revestidas, con dosis de 20 mg de policosanol, fueron recientemente desarrolladas debido a la necesidad de facilitar la administración de este fármaco a los pacientes que requieren dicha dosis, la cual es la más elevada dosis diaria recomendada.<sup>1</sup> Teniendo en cuenta las exigencias actuales de la Industria Farmacéutica en cuanto a la necesidad de contar con un método analítico validado que permita realizar el control de calidad y los estudios de estabilidad a cada nueva forma farmacéutica,<sup>2</sup> se adaptó la metodología utilizada en el análisis de las tabletas con dosis de 10 mg de policosanol<sup>3</sup> y en estas condiciones se realizó la validación del método para este nuevo producto.

Los reactivos, los equipos de Cromatografía de Gases (CG) y de CG acoplada a Espectrometría de Masas (CG-EM), las condiciones operacionales, así como los parámetros y criterios de validación empleados fueron los descritos para el método anteriormente publicado.<sup>3</sup> Para la preparación de la muestra de ensayo se pesaron 20 tabletas, se les determinó el peso promedio y se trituraron hasta obtener un polvo fino y homogéneo. En un tubo de ensayos con tapa y sello inerte se pesó alrededor del peso promedio de una tableta, se añadieron 5 mL de la disolución de patrón interno (0,4 mg/mL de 1-eicosanol en cloroformo). Se calentó a 60 °C con agitación ocasional durante 20 min. Se filtró en caliente y se pasó una alícuota de 500 mL a otro tubo de ensayos, en el que se adicionaron 50 mL de *N*-

metil, *N*-trimetilsililtrifluoroacetamida y se calentó durante 15 min a 60 °C para su análisis por CG.

La linealidad del método se evaluó en un intervalo de 50 a 150 % de la dosis nominal con cinco puntos ( $n = 3$ ). La ecuación de regresión ( $y = 1,031 x - 0,265$ ) se calculó por el método de los mínimos cuadrados a partir de las masas calculadas en función de las masas añadidas. El coeficiente de correlación ( $r = 0,9995$ ), los coeficientes de variación de los factores de respuesta ( $CV_f = 1,95\%$ ) y de la pendiente ( $CV_b = 0,62\%$ ), así como los límites de confianza del intercepto para  $p = 0,05$  ( $LC_a = 0,265 \pm 2,503$ ) cumplieron con los criterios de aceptación,<sup>4</sup> lo que demuestra que el método es lineal en el intervalo estudiado y no presenta sesgo. El recobrado obtenido para la dosis nominal ( $R = 101,05\%$ ,  $n = 6$ ) fue estadísticamente igual al 100 %, según la prueba *t* de Student, al ser la  $t_{exp.}$  (0,411 9) menor que la  $t_{tab.}$  (2,145) para  $p = 0,05$ , lo que demuestra que el método es exacto.

La repetibilidad ( $n = 10$ ) se estudió mediante el análisis de una muestra de tabletas por el mismo técnico, en el mismo día y con el mismo equipo; mientras que la precisión intermedia ( $n = 6$ ) se estudió mediante el análisis de muestras de tres lotes por tres técnicos en el mismo equipo y durante cuatro días. Los coeficientes de variación, tanto de la repetibilidad (1,16 %) como de la precisión intermedia (1,25; 1,69; 1,37 %) fueron inferiores al 2,8 %, límite de aceptación según Horwitz para el porcentaje en que

se encuentra el policosanol en la tableta.<sup>4</sup>

Con el objetivo de determinar la posible influencia de variaciones en las condiciones operacionales (-10 °C en las temperaturas del inyector y el detector, +5 mL/min en el flujo de gas portador; + 2 °C/min en la velocidad de aumento de la temperatura, -10 °C en la temperatura inicial del horno; utilización de  $N_2$  como gas portador; y + 1  $\mu$ L en el volumen de inyección) sobre los resultados del método (cuantificación, repetibilidad, resolución y retención relativa), se llevó a cabo el estudio de robustez. La única afectación sobre los resultados observada fue que al cambiar el gas portador Ar por  $N_2$ , lógicamente disminuyó la resolución de la columna, aunque esta siempre fue superior al límite requerido para la realización del análisis.

El estudio de especificidad no abarcó la determinación de posibles interferencias cromatográficas del principio activo con el patrón interno ni con los excipientes, ya que tanto estos compuestos como las condiciones operacionales coinciden con las del método anteriormente validado, pero sí incluyó la determinación de posibles variaciones en el perfil cromatográfico debidas a la formación de los productos de degradación de esta nueva forma terminada.

Para las muestras sometidas a condiciones de oxidación ( $H_2O_2$  30 % a 25 °C, 7 d) y fotólisis (254 nm a 25 °C, 7 d) no se observó la aparición de nuevas señales en los cromato-

gramas; sin embargo, para las muestras sometidas a condiciones de hidrólisis ácida y básica (HCl y NaOH, 0,1 mol/L a 108 °C, 24 h), así como de termólisis (a 55 °C, 9 meses), sí se observó la aparición de nuevas señales en los cromatogramas, al ser éstos comparados con los de tabletas no sometidas a degradación. Los productos de degradación formados (palmitatos y estearatos de los alcoholes C<sub>26</sub>, C<sub>28</sub> y C<sub>30</sub>) coinciden con encontrados para las tabletas con dosis de 10 mg sometidas a condiciones similares de almacenamiento. Al ser analizada por CG-EM la limpieza de todas las señales cromatográficas se comprobó que dichos productos de degradación son los únicos registrados en los cromato-

gramas y al aparecer a tiempos de retención mucho más elevados que el principio activo no resultan una interferencia, por lo que este método puede ser utilizado no solo como parte del control de calidad, sino también, en el seguimiento de los estudios de estabilidad

Los resultados de la validación presentada han permitido contar con un método confiable, según las normas internacionales actuales de esta industria, para el control de la Calidad y los estudios de estabilidad de las tabletas de policosanol con dosis de 20 mg, nueva forma farmacéutica actualmente disponible en el mercado nacional e internacional.

## BIBLIOGRAFIA

1. Castaño G., Más R, Fernández L., Illnait J., Gámez R. and Alvarez E: Effects of policosanol 20 vs. 40 mg/day in the treatment of patients with type II hypercholesterolemia: A 6 months double-blind study. **Int. J. Clin. Pharmacol. Res.**, **XXI**, 43, 2001.
2. International Conference on Harmonization, ICH: 3AQ11a, Specifications and Control Tests on the Finished Product, 83, June, 1992.
3. Sierra R., González V.L. and Magraner J. Validation of a Gas Chromatographic Method for Determination of Fatty Alcohols in 10 mg Film-Coated Tablets of Policosanol, **J. AOAC Internat.**, **85**, 563, 2002.
4. Castro M., Gascon S., Pujol M., Sans J.M. y Vicente L. Validación de métodos analíticos, A.E.F.I., Sec. Catalana, España, 1989.