

## Como con distintas condiciones de secado, un fármaco puede cumplir, o no, especificaciones.

Murano, M.<sup>(i)</sup>; Fernandez Am, J.<sup>(i)</sup>; Santos, L.<sup>(i)</sup>; Reñones, L.<sup>(i)</sup>; Vieira, P.<sup>(ii)</sup>; Zampatti, M.<sup>(i)</sup>; Bartoloni, V.<sup>(i)</sup>; Dománico, R.<sup>(i)</sup>

<sup>(i)</sup>INTI-Química

<sup>(ii)</sup>UFSC-Universidade Federal de Santa María (Brasil)

### Introducción

Los ácidos biliares se obtienen por hidrólisis alcalina de las sales biliares, que se encuentran en la bilis. Uno de los componentes mayoritarios de la bilis es el Ácido Desoxicólico, producto altamente utilizado por la industria farmacéutica como colerético y colagogo.

A raíz de un trabajo solicitado por una empresa para purificar varios lotes de producción de Ácido Desoxicólico crudo, que no cumplían con las especificaciones, se comenzó a trabajar tratando de recuperarlo.

El Ácido Desoxicólico luego de su proceso de purificación se secó en estufa de venteo con circulación de aire forzado, obteniéndose un polvo de color blanco.

Luego del secado del producto se encontró, analizando la droga por cromatografía gaseosa, la presencia de solventes, los cuales debían ser eliminados. Dichos solventes residuales no son admitidos en productos farmacéuticos los cuales deben cumplir las más altas exigencias respecto a la pureza que debe alcanzar un producto para su uso en medicina.

La muestra se sometió a distintos ciclos de secado, en donde se observó que, trabajando a iguales condiciones de temperatura, cuando se aplicaba vacío a la muestra, esta no retenía solvente residual, pero presentaba alteraciones en su composición. Es importante, por ésta razón, el uso de una metodología que permita secar el producto sin producir alteraciones en el mismo.

Se recopilaron diferentes especificaciones químicas para el ácido desoxicólico de laboratorios farmacéuticos de primera línea, en donde nos encontramos que en ninguno de los casos se controlaba el solvente residual que pudiera contener la muestra. Esto es de suma importancia ya que el producto no se encuentra

especificado ni en la British Pharmacopoeia 2000, ni en la USP N°27, y la droga puede contener tolueno y /o metanol que son solventes que pueden ser empleados en el proceso de extracción del ácido desoxicólico a partir de bilis bovina.

Es por este motivo la importancia de contar con una tecnología de secado que permita eliminar el solvente residual que pueda quedar ocluido en la muestra sin que la misma se alterada durante el proceso.

### Objetivos

Obtener un método de secado que permita eliminar el solvente residual, sin producir alteraciones en el producto final ( ácido desoxicólico ).

Determinar el origen y la naturaleza de las alteraciones presentadas al someter el producto al secado con vacío directo.

### Metodología

Partiendo siempre de un mismo lote de Ácido Desoxicólico, se diseñaron distintos procesos de secado, utilizando diferentes rangos de temperaturas y tiempos de exposición, así también se utilizaron distintas combinaciones de los siguientes equipos: Estufa de vacío, estufa de circulación forzada de aire, lecho fluido y evaporador rotatorio con vacío.

Para contar con las herramientas necesarias para el control y seguimiento de los ensayos a realizar, se puso a punto un método por cromatografía en capa delgada (TLC) , utilizando como soporte sílica gel, y como solvente de corrida una combinación de tolueno y ácido acético, el cual permite visualizar cualquier cambio no deseado en la integridad del producto.

En caso de que el producto no haya sufrido alteraciones, solo se observará un spot mayoritario correspondiente al ácido Desoxicólico y uno más

pequeño (no mayor al 2%) de ácido cólico. Si por el contrario, las condiciones de secado no hubieran sido las ideales, se evidenciará claramente una sucesión de spots de menor polaridad.

## Resultados

1) Se observó que el secado del producto con estufa de circulación de aire forzado no es suficiente, aún aumentando la temperatura de la misma por encima del punto de ebullición del tolueno, para eliminar el solvente residual presente en el producto. Se analizaron las muestras por cromatografía gaseosa en un equipo Hewlett Packard modelo HP – 5890 serie II donde se detectó una cantidad de tolueno cercana al 2% p/p.

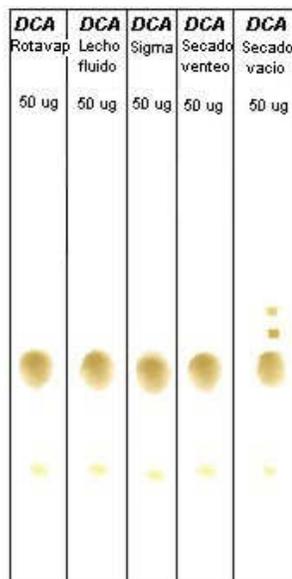
2) Los ensayos realizados en estufa con vacío, se logra reducir drásticamente la concentración de solvente residual, pero se producen alteraciones en el producto que pueden observarse claramente en la placa cromatográfica.

3) En los ensayos realizados en un equipo de lecho fluido, se obtuvieron resultados similares a los del secado por estufa de circulación de aire forzado, es decir, no se alcanza a eliminar la cantidad requerida de solvente residual.

4) En el ensayo de secado realizado en un evaporador rotatorio con vacío y posterior terminación del secado en estufa con vacío, no se observaron alteraciones por TLC y se detectó una concentración de solvente residual menor al 0.01 % p/p.

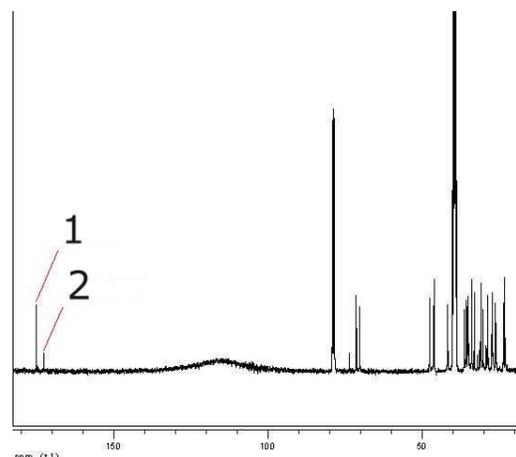
Como método de control de proceso rápido y sencillo para evaluar la integridad de la molécula se eligió la cromatografía en placa delgada. ( Ver Fig. 1). Donde se observa claramente que la eliminación del solvente coexistió con alteraciones moleculares producidas en el producto según las condiciones de secado al cual sea sometido

*Fig. 1* : Cromatografía en placa delgada sobre soporte de sílica gel 60 F<sub>254</sub>. Se observa en el carril 1: Muestra secada en un evaporador rotatorio con vacío, carril 2: Muestra secada en lecho fluido, carril 3: Muestra patrón comercial, carril 4: Muestra secada por estufa de circulación de aire forzado, carril 5 : Muestra secada directamente con vacío, donde se observan las alteraciones producidas por el secado rápido.



Al analizar estas alteraciones por Resonancia Magnética Nuclear de C13 a 100,62 MHz, pudo evidenciarse la formación de ésteres provenientes de la reacción del Ácido Desoxicólico con los solventes residuales. Para esto se utilizó un equipo FT- NMR BRUKER Avance DPX 400 y se disolvió la muestra en mezcla de cloroformo y dimetilsulfóxido deuterados, abarcando un ancho de ventana de 25125 Hz y una temperatura de 300 K. (Ver fig. 2)

El resultado del análisis por RMN de la muestra alterada es el siguiente:



*Fig. 2*: Espectro RMN de C13 a 100,62 MHz, BRUKER Avance DPX 400. 1: Carbono correspondiente al grupo ácido. 2: Carbono correspondiente a carbono de éster.

---

## Conclusiones

- La metodología desarrollada fue exitosa y se logró un producto que fue aceptado por varios laboratorios farmacéuticos de primera línea.
- De todas las técnicas ensayadas la única que permite lograr un correcto secado del producto es la que combina el secado con un evaporador rotatorio y terminación en estufa con vacío.
- A mayor contenido de solvente inicial en la muestra, mayor tendencia a la alteración del producto durante el secado.
- Se logró el objetivo buscado "Secar el producto sin alteraciones y con ausencia de solventes en el producto final".

## Referencias

[1] Padmanabhan P. Nair, David Kritchevsky, "The bile acids"  
Vol 1: Chemistry, Plenum Press, New York – London , 1971.

[2] Charles W. Shoppee and Eileen Shoppee. "Steroids Sterols and Bile Acids", Chemistry of Carbon Compounds Ed. Eh Rodd Vol. II B, chapter XVII, pp. 764-875, 1953.

Para mayor información contactarse con:

[marianam@inti.gov.ar](mailto:marianam@inti.gov.ar)