

## Purificación del Ácido Desoxicólico con el fin de sustituir su importación

Murano, M.<sup>(1)</sup>; Fernández Am, J.<sup>(1)</sup>; Defain Tesoriero, M.V.<sup>(1)</sup>; López, E. Feltrinelli, M.<sup>(1)</sup> Frangie, S.<sup>(1)</sup>; Lelli, D.<sup>(1)</sup>; Ibañez.A.<sup>(1)</sup> Avila, V.<sup>(1)</sup>; Alberti, C.<sup>(1)</sup> Tedesco, A.<sup>(1)</sup>; Dománico, R.<sup>(1)</sup>

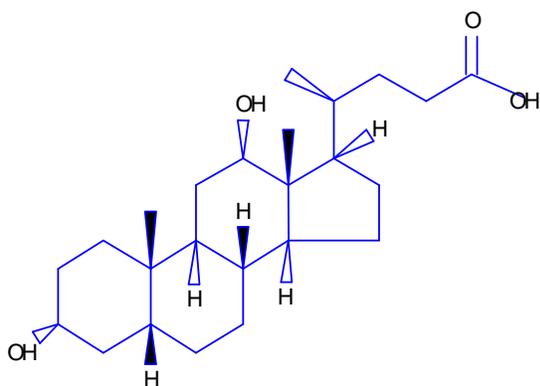
<sup>(1)</sup>INTI-Química

### Introducción

La bilis es una mezcla compleja secretada por el hígado y almacenada en la vesícula biliar, la misma facilita la digestión de las grasas permitiendo que las lipasas las digieran más fácilmente, descomponiéndolas en moléculas más simples para que puedan ser absorbidas por el tracto digestivo.

La importancia de contar con un ácido biliar de alta pureza se debe a que por distintas razones existen pacientes que no tienen una buena producción de ácidos biliares lo que obliga al médico a suministrarlo como un agente exógeno.

En la bilis de los rumiantes encontramos mayoritariamente ácido cólico y ácido desoxicólico. La estructura molecular es la siguiente:



Acido Desoxicólico

Actualmente la Argentina es un país exportador de bilis bovina la cual es procesada en el exterior con el objetivo de obtener diferentes principios activos de alto valor agregado, entre ellos el ácido desoxicólico. Empresas nacionales y multinacionales instaladas en nuestro país, importan ácido cólico y ácido desoxicólico para ser comercializados en distintas formulaciones farmacéuticas.

Una empresa farmoquímica acercó a INTI – QUÍMICA una muestra impura (de supuesto ácido desoxicólico) para que se le desarrollara la tecnología de purificación del producto y se lo transformara en un fármaco aceptado tanto en el mercado nacional como internacional.

En el proceso de purificación de Ácido Cólico a partir de bilis bovina, se obtiene como subproducto, una mezcla intensamente coloreada de Ácido Desoxicólico (fracción mayoritaria), ácido cólico, varios solventes y otras impurezas en menor concentración.

Esta muestra impura fue el punto de partida de nuestro laboratorio que se abocó a la tarea de extracción y purificación del Ácido Desoxicólico.

### Objetivo

El objetivo del desarrollo fue aislar un producto (ácido desoxicólico) de alta pureza que cumpliera con las especificaciones químicas exigidas en el mercado farmacéutico.

### Metodología / Descripción Experimental

El método desarrollado en el laboratorio consistió en la disolución de la mezcla, conteniendo ácido desoxicólico impuro, en un solvente polar en concentraciones que van del 5% al 20%, luego se filtró al vacío para separar las impurezas no disueltas. El líquido filtrado se puso en contacto con una resina adsorbente la cual selectivamente adsorbió el resto de las impurezas. Finalmente, previo al blanqueo, se modificaron las condiciones del proceso para provocar la precipitación del ácido desoxicólico. Este se filtró y se secó.

Como control de proceso se empleó la Cromatografía en placa delgada (TLC), utilizando como soporte sílica gel y como solvente de corrida tolueno : ácido acético. El revelado se realizó con vapores de Iodo.

Esta técnica no sólo se la empleó como control de proceso sino también como un método semicuantitativo para evaluar la pureza del producto. La metodología empleada consistió en sembrar 50 µg de ácido desoxicólico, y sus diluciones 1/50 y 1/100, en donde se tomó como impureza el componente minoritario, en este caso el ácido cólico, y se comparó el tamaño de la mancha de la impureza (ácido cólico) con las diluciones de ácido desoxicólico.

De esa manera se puede lograr, sin lugar a dudas una correcta estimación de la pureza cromatográfica del fármaco.

## Resultados

El ácido desoxicólico obtenido a escala laboratorio se lo comparó con una muestra de ácido desoxicólico de SIGMA, y con diferentes especificaciones químicas utilizadas por laboratorios nacionales y multinacionales (el producto no se encuentra catalogado en la USP N° 27).

El rendimiento teórico del proceso desarrollado fue en el orden del 97% p/p. El método permitió separar las impurezas con mínimas pérdidas de ácido desoxicólico.

La tabla 1 compara la muestra de laboratorio y una muestra comercial de SIGMA.

Tabla I.

Ensayos	Muestra SIGMA	Lote laboratorio
Aspecto	Polvo blanco	Polvo blanco
TLC	Cumple	Cumple
Punto de fusión (1)	170.2 – 172.2	170.0 – 172.1
Rotación óptica específica (2)	+ 53.6	+ 53.2

(1) y (2) Ensayos realizados en el Dpto de Química Orgánica, Facultad de Farmacia y Bioquímica.

De la observación por Cromatografía en placa delgada (TLC) se puede apreciar que la muestra de SIGMA presentó el mismo perfil cromatográfico que la muestra obtenida en el laboratorio. ( ver Fig. 1 )

La cuantificación por cromatografía en placa delgada (TLC), de la muestra de laboratorio es mayor al 98 % p/p.

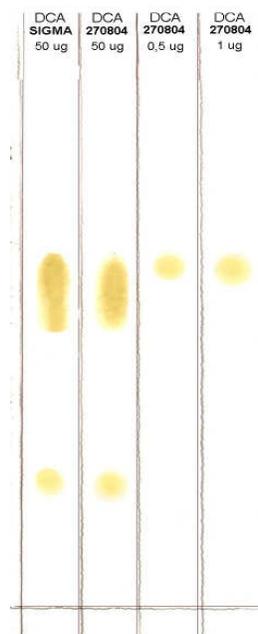


Fig. 1: Cromatografía en placa delgada sobre soporte de sílica gel 60 F<sub>254</sub>.

## Conclusiones

- La metodología desarrollada es simple, económica y permite obtener un producto (ácido desoxicólico) de calidad aceptable para empresas farmoquímicas de primera línea, para así poder sustituir importaciones y competir en el mercado internacional.
- Se ensayó la purificación a escala piloto, obteniéndose ácido desoxicólico puro que cumple con las mismas especificaciones exigidas para las muestras de escala laboratorio.

## 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. E. H. Rodd Vol. II B, chapter XVII, pp. 764-875, 1953.

Para mayor información contactarse con:  
 nombre del autor de contacto – [marianam@inti.gov.ar](mailto:marianam@inti.gov.ar)