

COMUNICACIÓN CORTA

Evaluación del grado de hidrólisis de la hidrocortisona acetato. Un caso en estudio

Juan Antonio Mesa Díaz,* Oscar García Pulpeiro,¹ Néstor Pérez Souto y Juan Enrique Tacoronte Morales.

Centro de Ingeniería e Investigaciones Químicas, Laboratorio de Química Orgánica, Vía Blanca s/n entre Infanta y Palatino, Cerro, Ciudad de La Habana, Cuba. Correos electrónicos: johnant2001@yahoo.es; tony2@ciq.minbas.cu. ¹Laboratorio Farmacéutico "Roberto Escudero".

Recibido: 20 de diciembre de 2005.

Aceptado: 28 de febrero de 2007.

Palabras clave: *hidrólisis, desacetilación, hidrocortisona acetato.*

Key words: *hydrolysis, deacetylation, hydrocortisone acetate.*

La hidrólisis de grupos acetoxi, grupo funcional protector (GFP), constituye una vía de obtención de hidroxi-derivados con potenciales propiedades farmacológicas, útiles en el tratamiento terapéutico de patologías humanas. En este trabajo, se hace uso de un método específico para hidrolizar, cuantitativamente, grupos acetatos, conocido como Método de Zemplén^{1,2} que se basa en la labilidad de grupos acetatos frente a una disolución de metóxido de sodio 0,1 mol/L previamente preparada. De esta manera, se logra sustituir el grupo acetato (OAc) proveniente del C-21 sin afectar otros fragmentos de la molécula, generándose *in situ* el pro-

ducto de degradación fundamental, hidrocortisona (HC, Fig. 1), que al mismo tiempo, constituye una sustancia de referencia. Debe considerarse que ambas sustancias, HCAc y la HC, tienen prácticamente el mismo coeficiente de extinción molar y el mismo cromóforo (anillo A). La hidrólisis se realiza en una zona alejada de este (C-21) que no afecta la absorción de manera significativa y por eso se puede evaluar con la misma sensibilidad (muy similar factor de respuesta) ambos compuestos con el mismo método CLAR sin tener que desarrollar otro método aparte para la HC. Esto permite realizar correlaciones para evaluar el grado o

porcentaje de degradación (hasta un 60 % de hidrólisis) de la hidrocortisona acetato (HCAc) en una crema al 1 %, sin tener necesidad de emplear una disolución de referencia de HC, lo cual constituyó el objetivo de esta comunicación.

Las mediciones se realizaron en un equipo de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (CLAR), bomba LC 1120 GBC, detector UV/Vis LC 1200 GBC, *software* EZCROM versión 6,8. Columna: LichroCARTO 250-4, Lichropher® 100, RP-18 (5 mm), $\lambda = 240$ nm. Fase móvil: acetonitrilo/agua [40 : 55 (v/v)], flujo: 1 mL/min.³⁻⁵

Se procedió de la manera siguiente: se prepararon tres patrones

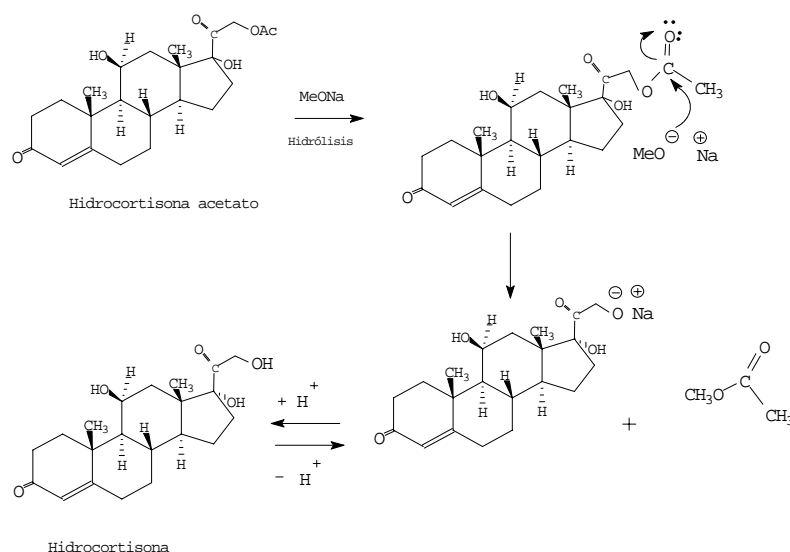


Fig. 1. Mecanismo de hidrólisis del -OAc del C-21 de la HCAc en presencia de MeONa 0,1 mol/L, lo que genera *in situ* la HC y permite corroborar la presencia de HC.

de concentración 80, 100 y 180 ppm respectivamente de hidrocortisona acetato (HCAC) en forma de crema,⁵ a los cuales se le añaden diferentes volúmenes del reactivo de Zemplen ($\text{MeO}^-\text{Na}^+/\text{MeOH}$), para lograr diferentes grados de hidrólisis. Esta operación se realizó por cuadruplicado y se tomó el valor medio de las áreas correspondiente a los picos cromatográficos. De esta forma, se determinó el porcentaje de degradación a través de la relación de áreas: $(\text{HC}/\text{HCAC}) \times 100$ y estos valores se graficaron contra el área de HCAC (Tabla 1, Fig. 2), a través de una curva de calibración. Se aplicó en este caso, a una muestra en forma de crema de hidrocortisona acetato al 1 % de concentración desconocida (Figuras 3 a la 8).

CONCLUSIONES

Mediante un sencillo procedimiento de hidrólisis (Zemplen), se logró evaluar el grado o porcentaje de degradación de la hidrocortisona acetato materia prima, así como identificar la hidrocortisona (producto de degradación) generada *in situ* como sustancia de referencia para formulaciones de tipo crema. Esto permite optimizar el tiempo de síntesis de sus derivados y su análisis por cromatografía líquida de alta resolución.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mesa J.A. Síntesis de fragmentos de la unidad repetitiva del Polisacárido Capsular del *Streptococcus pneumoniae* 14. Trabajo de Diploma, Fac. de Química Universidad de la Habana, 2002.

2. Said R., Compostella F., Franchini L., Wagner B., Panza L., Ernst B. Synthetic Potential of Fucosyltransferase III for the Synthesis of Fluorescent labeled Milk Oligosaccharides. *J. Carboh. Chem.*, **24**, 789-807, 2005.
3. QUIMEFA, Cuba. Proyecto Ramal de I+D (59-03-04), Hidrocortisona Crema al 1 %. Desarrollo de Formulación y Estudio de Estabilidad, Centro de Ingeniería e Investigaciones Químicas y Laboratorio Farmacéutico "Roberto Escudero", 2003-2005.
4. The United States Pharmacopoeia (USP-27) Convention, Inc. Copyright © 2004.
5. British Pharmacopoeia (BP), CD-ROM, Vol. I-II, Medical and Pharmaceutical substances, 2004.

Tabla 1. Relación de porcentajes de degradación (hidrólisis) contra área del pico de HCAC.

$\frac{\text{Área HC}}{\text{Área HCAC}} \times 100$	Área pico HCAC	HCAC sin hidrolizar (%)
0,87	5,42655E6	99,13
2,39	5,12617E6	97,61
2,56	5,24664E6	97,44
9,9	5,11921E6	90,10
13,59	4,82623E6	86,41
30,3	4,282E6	69,70
59,6	3,24701E6	41,40

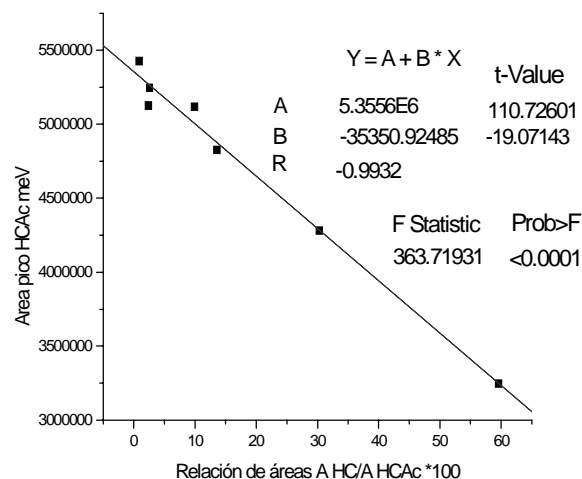


Fig. 2. Curva de porcentaje de degradación de la HCAC.

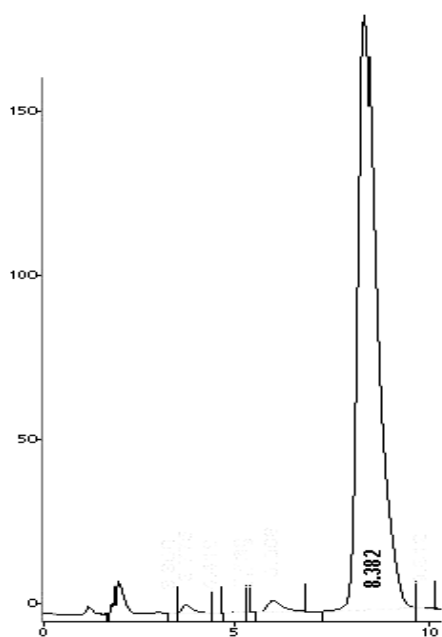


Fig. 3. Cromatograma de referencia de HCAC.
 $t_r = 8,382 \text{ min (HCAC)}$.

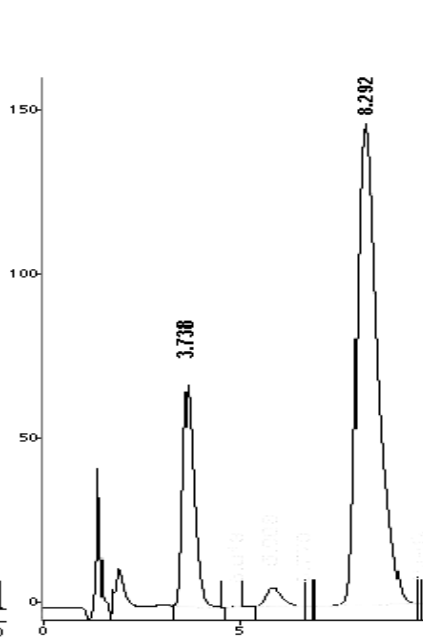


Fig. 4. Cromatograma de referencia + 10 μL de MeONa.
 $t_r = 3,738 \text{ min (HC)}$; $t_r = 8,292 \text{ min (HCAC)}$.

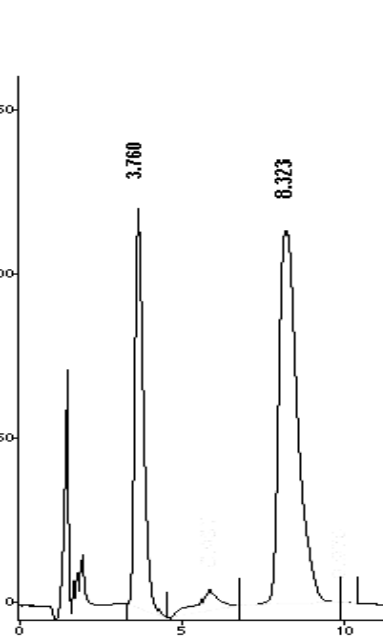


Fig. 5. Cromatograma de referencia + 20 μL de MeONa.
 $t_r = 3,760 \text{ min (HC)}$; $t_r = 8,323 \text{ min (HCAC)}$.

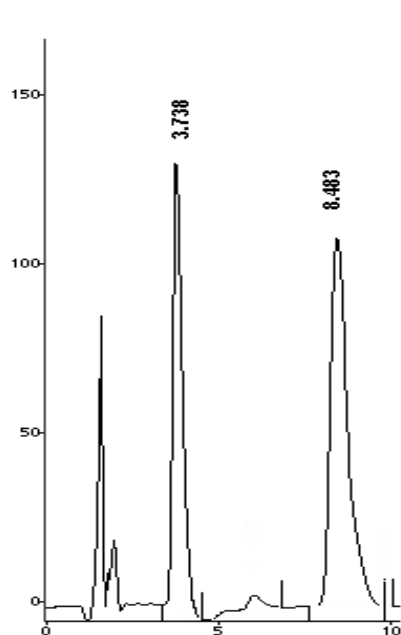


Fig. 6. Cromatograma de referencia + 30 μL de MeONa.
 $tr = 3,738 \text{ min (HC)}$; $tr = 8,483 \text{ min (HCAC)}$.

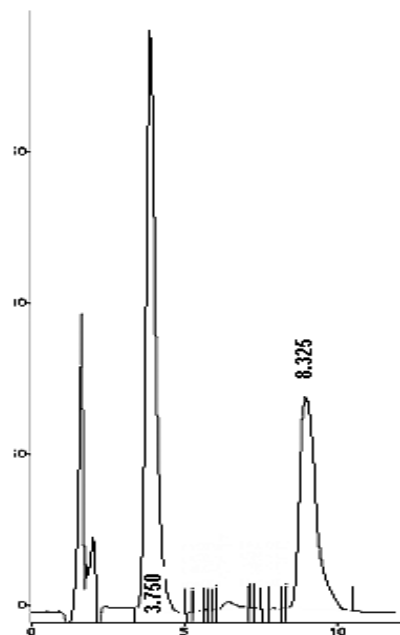


Fig. 7. Cromatograma de referencia + 40 μL de MeONa.
 $tr = 3,750 \text{ min (HC)}$; $tr = 8,325 \text{ min (HCAC)}$.

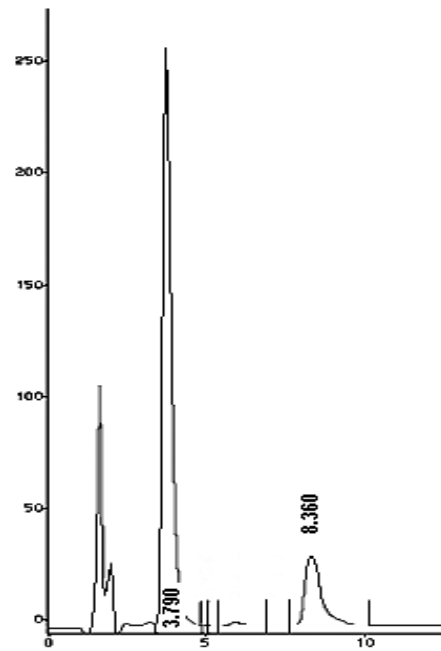


Fig. 8. Cromatograma de referencia + 50 μL de MeONa.
 $tr = 3,790 \text{ min (HC)}$; $tr = 8,360 \text{ min (HCAC)}$.