



Aceite de hígado de tiburón del litoral norte de Cuba como ingrediente activo en el desarrollo de formulaciones farmacéuticas

ENTIDAD EJECUTORA PRINCIPAL: Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM) e Instituto de Farmacia y Alimentos (IFAL), Universidad de La Habana (UH)

AUTORES PRINCIPALES: Caridad Margarita García Peña¹, Mirta Castiñeira Díaz², Mirna Fernández Cervera²

Otros autores: Antonio Nogueira Mendoza¹, Addis Bellma Menéndez¹, Vivian Martínez Espinosa¹, Nilia de la Paz Martín-Viaña², Osiris Blanco Cantero¹, Yoanly Sanz Pedraja¹

Filiación: ¹Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). ²Instituto de Farmacia y Alimentos (IFAL), Universidad de La Habana (UH)

Palabras clave

aceite de hígado de tiburón; ingrediente activo; formulaciones farmacéuticas

RESUMEN

Al aceite de hígado de tiburón se le atribuyen múltiples beneficios terapéuticos debido a su composición química. A nivel internacional, las industrias farmacéutica y alimentaria han elaborado diversas formas terminadas empleando el aceite de hígado de tiburón. La generalidad de ellas es empleada como suplemento nutricional; sin embargo, el aceite de hígado de tiburón aún no aparece oficializado como principio activo en las farmacopeas, así como tampoco aparece reportada ninguna forma farmacéutica con este ingrediente activo. El interés por disponer de suplementos a partir de fuentes naturales, de las cuales el aceite de hígado de tiburón constituye un ejemplo, requiere el diseño de formas farmacéuticas con adecuada calidad y estabilidad. Con este fin, la evaluación de la mezcla de aceite de hígado de tiburones costeros del litoral norte de Cuba, como ingrediente farmacéutico activo de origen natural, posibilitó el desarrollo de un nuevo producto farmacéutico de origen natural que cumple con las exigencias nacionales e internacionales establecidas. El trabajo se realizó en tres etapas: mezcla de aceite, proceso de microencapsulación y desarrollo del producto farmacéutico. En la primera etapa de la investigación se realizaron las evaluaciones de la mezcla de aceite, se desarrollaron y validaron los métodos analíticos, se establecieron las especificaciones de calidad, y se realizaron los estudios de estabilidad y la evaluación toxicológica del aceite. En la segunda etapa se optimizaron los procesos de encapsulación, se desarrollaron y validaron los métodos analíticos, y los estudios de estabilidad y toxicológicos. Por último se desarrolló la forma terminada y se cumplieron las etapas establecidas a nivel nacional e internacional para estos productos farmacéuticos. Los resultados propuestos contribuyen al cumplimiento de una de las líneas prioritizadas de trabajo del Ministerio de Salud Pública: avalar científicamente el uso de productos de origen natural, y contribuyen a incrementar el arsenal terapéutico de Cuba. Han sido presentados y defendidos exitosamente en importantes revistas de visibilidad internacional, 7 tesis de diploma, 1 de maestría y un doctorado, así como en eventos científicos (internacionales y 3 nacionales) y premios científicos.

Desde hace más de 40 años el aceite obtenido a partir de los tiburones ha sido utilizado como agente preventivo y terapéutico (Hamadate *et al.*, 2015). El aceite de hígado de tiburón tiene entre sus principales componentes escualeno, alquilgliceroles, ácidos grasos omega-3, ácidos grasos libres, hierro, zinc y cobre. También es fuente de vitaminas liposolubles como A, D y E (Shahidi y Ambigaipalan, 2015; Kumar *et al.*, 2016).

El estudio de la composición química y el establecimiento de las especificaciones de calidad de los ingredientes farmacéuticos activos resultan de vital importancia por el posterior empleo de dichos ingredientes en el desarrollo de formulaciones farmacéuticas. Hasta el presente, no existen antecedentes sobre la determinación de las especificaciones de calidad de la mezcla de aceite de hígado de tiburones costeros de Cuba.

El aceite de hígado de tiburón posee olor y sabor desagradables, lo que constituye un inconveniente para su uso medicinal o como suplemento dietético en seres humanos y animales. Uno de los métodos más empleados para enmascarar el olor y el sabor de productos que van a ser administrados por vía oral es la microencapsulación mediante secado por aspersión (Luna *et al.*, 2016).

Las industrias farmacéutica y alimentaria han elaborado diversas formas terminadas empleando el aceite de hígado de tiburón. La generalidad de ellas es empleada como suplemento nutricional; sin embargo, el aceite de hígado de tiburón aún no aparece oficializado como principio activo en las farmacopeas, así como tampoco aparece reportada ninguna forma farmacéutica con este ingrediente activo (BP, 2016; EP, 2017; USP 40, 2017).

El gran desafío que supone el desarrollo de procesos tecnológicos para la obtención de ingredientes farmacéuticos activos de calidad farmacéutica, a partir de fuentes naturales, ha limitado su aceptación en la industria médico farmacéutica. Por otro lado, el interés por disponer de suplementos a partir de fuentes naturales, de los cuales el aceite de hígado de tiburón constituye un ejemplo, requiere el diseño de formas farmacéuticas con adecuada calidad y estabilidad. Los aspectos comentados con anterioridad sugieren la necesidad de evaluar la mezcla de aceite de hígado de tiburones costeros del litoral norte de Cuba, como ingrediente farmacéutico activo de origen natural, en el desarrollo de productos farmacéuticos.

La novedad científica del presente trabajo consiste en que por primera vez se evalúan las propiedades físicas y químicas de mezclas de aceite de hígado de tiburones costeros del litoral norte de Cuba para su empleo como materia prima farmacéutica. En el ámbito de la ciencia se desarrollan métodos analíticos y se establecen las especificaciones de ca-

lidad para las mezclas de aceite de hígado de tiburón para su uso en la industria farmacéutica. Se desarrollan procesos tecnológicos para microencapsular la mezcla de aceite mediante secado por aspersión, empleando dos sistemas encapsulantes, fácilmente escalables a nivel industrial. Adicionalmente, se evidencia el empleo del ingrediente farmacéutico activo en el desarrollo de cápsulas duras de aceite microencapsulado, a escala piloto, con adecuada calidad y estabilidad.

Los resultados presentados revisten importancia teórica porque, sobre la base del conocimiento de las potencialidades del aceite de hígado de tiburón usadas tradicionalmente por la población cubana, se logra su evaluación y el establecimiento de las especificaciones de calidad como ingrediente activo para la industria farmacéutica, y porque amplían la comprensión acerca de los procesos de microencapsulación y aportan estrategias importantes, para el caso de aceites de fuentes naturales, mediante secado por aspersión. La importancia práctica consiste en que se aportan evidencias sobre el aceite de hígado de tiburón del litoral norte de Cuba como ingrediente activo para el desarrollo de formulaciones farmacéuticas, se complementan los estudios necesarios para el registro de medicamentos de origen natural, y se aportan elementos necesarios para la elaboración de otras formas farmacéuticas.

Evaluación de la mezcla de aceite del litoral norte de Cuba

Las propiedades físicas y químicas de las mezclas de aceite de hígado de tiburones del litoral norte de Cuba, evaluadas por primera vez, demostraron sus potencialidades como materia prima para la industria farmacéutica. Se demostró la presencia de vitamina A, D y E y de los ácidos palmítico, oleico, estéarico y linoleico en la mezcla de aceite de hígado de tiburón. La inestabilidad de las mezclas de aceite justifica la utilización de alternativas tecnológicas que permitan su empleo como materia prima de calidad farmacéutica.

Se desarrollaron y validaron los métodos de determinación de las vitaminas A, D y E, así como de los ácidos palmítico, oleico, esteárico y linoleico en las mezclas de aceite. Se establecieron los límites de especificación de las mezclas de aceite para los parámetros de calidad seleccionados, empleando hígados de tiburones del litoral norte de Cuba.

Microencapsulación de la mezcla de aceite de hígado de tiburón mediante secado por aspersión

Se desarrollaron, procesos tecnológicos para la microencapsulación del aceite de hígado de tiburón, mediante el secado por aspersión, con dos sistemas encapsulantes, y median-

te diseños experimentales se demostró la influencia que tenía sobre el proceso la proporción de los agentes formadores de la cubierta. La relación 47:23, de GA y MD, así como la de 35:35 de AQ y MD, resultaron las combinaciones óptimas para la microencapsulación de la mezcla de aceite.

Se validaron los métodos cromatográficos para la cuantificación del contenido de vitamina A y ácidos grasos, para cada una de las variantes empleadas en la microencapsulación del aceite. Se demostró la homogeneidad de las propiedades en los lotes escalados para la microencapsulación del aceite, así como la reproducibilidad de los procesos tecnológicos establecidos, en las condiciones de la industria nacional.

Los parámetros físicos y químicos evaluados en los lotes de aceite microencapsulado confirmaron su estabilidad, sin afectación del contenido de vitamina A y ácidos grasos, como resultado del proceso tecnológico escalado. Los lotes de aceite microencapsulado, envasados en bolsas dobles de polietileno de baja densidad selladas, protegidos de la luz, almacenados a temperatura ambiental, mantuvieron su estabilidad física, química y microbiológica durante 12 meses.

Desarrollo de cápsulas duras con aceite microencapsulado de hígado de tiburón

Se logró el diseño y el desarrollo de una formulación de cápsulas duras con aceite microencapsulado, que tuvieron adecuada calidad tecnológica y estabilidad durante 24 meses. Se establecieron y validaron los métodos analíticos cromatográficos para la cuantificación de la vitamina A y los ácidos palmítico, oleico, esteárico y linoleico en la formulación de cápsulas duras.

Los resultados de esta investigación se encuentran detallados en los siguientes artículos: García *et al.*, 2008a,b; García *et al.*, 2010; García *et al.*, 2014a, b; García *et al.*, 2015; García *et al.*, 2016a, b; García *et al.*, 2018a, b.

En conclusión, las propiedades físicas y químicas de las mezclas de aceite de hígado de tiburones del litoral norte de Cuba, evaluadas por primera vez, demostraron sus potencialidades como materia prima para la industria farmacéutica. Se establecieron, por primera vez, las especificaciones de calidad farmacéutica a las mezclas de aceite de hígado de tiburón. La relación 47:23 de goma arábica y maltodextrina, y la de 35:35 de acetato de quitosana y maltodextrina, resultaron las combinaciones óptimas de agentes encapsulantes, para la microencapsulación del aceite. Se demostró a escala industrial, la factibilidad de la microencapsulación mediante secado por aspersión, para ambos sistemas encapsulantes, así como la consistencia del proceso tecnológico establecido, en las condiciones de la industria nacional. Se demostró la estabilidad de las microcápsulas, durante 12 meses, almace-

nadas a temperatura ambiental y envasadas en bolsas dobles de polietileno de baja densidad. Se logró el diseño y desarrollo de una formulación de cápsulas duras, con aceite microencapsulado, con adecuada calidad tecnológica y estabilidad física, química y microbiológica, durante 24 meses, envasadas en frascos de polietileno de baja densidad con un contenido de 30 cápsulas con bolsa de gel de sílice en el interior del frasco y cierre hermético.

Referencias bibliográficas

- BP - British Pharmacopoeia (2016). *British Pharmacopoeia*. Published London: The Stationery Office. Vol. I:623-638, 969-971.
- EP - European Pharmacopoeia (2017). *European Pharmacopoeia*. 9.0. Published Druckerei C.H. Beck Nordlingen (Alemania) Vol. II:2151-2165, 2474-2476; Vol. III:3531- 3532.
- García C, Castiñeira M, Fernández M, Romero JA, Collazo S, Mancebo B, Torres L (2008a). Determinación por CLAR, de las vitaminas A y D en el pool de aceite de hígado de tiburón. *Latin American Journal of Pharmacy* 27(3):419-424.
- García C, Castiñeira M, Fernández M, Romero JA, Collazo S, Arcia A (2008b). Determinación por CLAR, de la vitamina E en el pool de aceite de hígado de tiburón. *Latin American Journal of Pharmacy* 27(5):771-775.
- García C, Bellma A, Baró G, Fernández M, Castiñeira M, Wong L, Guerra I, Couret M (2010). Evaluación de la toxicidad aguda oral y de la actividad antimicrobiana de una mezcla de aceite de hígado de tiburones de Cuba. *Revista Cubana de Farmacia* 44(3): 374-380.
- García C, Fernández M, Castiñeira M, Rodríguez J, Romero J, Márquez T (2014a). Evaluación y establecimiento de las especificaciones de calidad del pool de aceite de hígado de tiburón. *Ars Pharmaceutica* 55(1):23-29.
- García C, Fernández M, Castiñeira M, Martínez V, López O, Nogueira A (2014b). Validación de un método cromatográfico aplicable al control de la calidad y estudio de estabilidad del pool de aceite de hígado de tiburón microencapsulado. *Ars Pharmaceutica* 55(2):18-24.
- García C, Fernández M, Castiñeira M, Buendía C, Martínez B, López O, Nogueira A (2015). Estabilidad del aceite de hígado de tiburón microencapsulado vs. pool de aceite. *Revista Colombiana de Ciencias Químicas Farmacéuticas* 44(1):34-46.
- García C, Fernández M, Castiñeira M, Martínez V, López O, Nogueira A (2016a). Desempeño del método cromatográfico para el estudio de estabilidad del aceite de hígado de tiburón microencapsulado empleando acetato de quitosana. *Ars Pharmaceutica* 57(3):111-119.
- García C, Fernández M, Sanz Y, Castiñeira M, Martínez V, Nogueira A (2016b). Validación y aplicación de un método de cromatografía gaseosa para determinar ácidos grasos en diferentes matrices de aceite de hígado de tiburón. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* 47(3):48-59.
- García C, Fernández M, López O, Castiñeira M, Martínez B, Nogueira A, Turiño L (2018a). Microencapsulation of shark liver oil pool by spray drying. *Latin American Applied Research* 48:89-93.
- García C, Fernández M, López O, Delgado-Roche L, Nogueira A, Castiñeira M, Medrano E, Martínez B (2018b). Spray drying of shark

- liver oil pool: effects on physical- chemical properties and antioxidant capacity. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research* 6(1):35-44.
- Hamadate N, Matsumoto Y, Seto K, Yamamoto T, Yamaguchi H, Nakagawa T, Yamamoto E, Fukagawa M, Yazawa K (2015). Vascular effects and safety of supplementation with shark liver oil in middle-aged and elderly males. *Experimental and Therapeutic Medicine* 10(2):641-646.
- Kumar D, Nakka SR, Rjabalaya R, Mukhopadhyay HK, Halder T, Palanisamy M (2011). Microencapsulation techniques and its practice. *International Journal of Pharmaceutical Science and Technology* 6(2):1-23.
- Luna JM, Jiménez O, Luna L (2016). Microencapsulación de algunos compuestos bioactivos mediante secado por aspersión. *Revista Iberoamericana de las Ciencias Biológicas y Agropecuarias* 5(10). CIBA 2016. ISSN 2007-9990.
- Shahidi F, Ambigaipalan P (2015). Novel functional food ingredients from marine sources. *Current Opinion in Food Science* 2:123-129.
- USP 40 - United State Pharmacopeia (2017). United State Pharmacopeia (USP 37). *United States Pharmacopoeia* (USP 37/2014 NF 30). US Pharmacopoeia Convention, Inc. Washington DC. 359-362, 3218, 7340, 7685, 7688, 7691.

AUTOR PARA LA CORRESPONDENCIA

Caridad Margarita García Peña. *Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM).* Correo electrónico: caridad.garcia@cidem.cu, caridadgp@infomed.sld.cu