

## Obtención de sales biliares de magnesio mediante secado por aspersión

### Magnesium bile salts obtained from spray drying

DrC. Jorge E. Rodríguez Chanfrau, DrC. Orestes D. López Hernández, MSc. Moraima Palmeiro Casanova, Téc. Antonio Nogueira Mendoza, Téc. Marilyn López Armas

Centro de Investigaciones y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

**Introducción:** la industria farmacéutica cubana, desde la década del 60 del siglo xx, tiene entre sus líneas básicas de producción la obtención de ácidos biliares y sus derivados salinos a partir de la bilis bovina. Este proceso consiste en la saponificación de la bilis y la posterior precipitación del ácido cólico, el cual es transformado en la sal de magnesio mediante un proceso de reacción con hidróxido de magnesio. La materia prima activa obtenida es utilizada como ingrediente farmacéutico activo en la elaboración de tabletas para el tratamiento de desórdenes gastrointestinales, así como en los síntomas producidos por un mal funcionamiento de la vesícula biliar.

**Objetivo:** modificar el proceso de secado empleado en la actualidad mediante una variante de secado por aspersión.

**Métodos:** se estableció un procedimiento para el secado; se realizaron los estudios a escala de banco. Se compararon los resultados con el proceso tradicional; se realizaron evaluaciones químicas, físicas y tecnológicas; entre ellas por microscopia electrónica y espectroscopia infrarroja.

**Resultados:** al aplicar el procedimiento de secado por aspersión se obtuvo una materia prima similar en su composición a la obtenida en el procedimiento tradicional, pero con mejores características físico-químicas, lo que favoreció el proceso posterior de elaboración de la forma terminada.

**Conclusiones:** partiendo de los resultados podemos afirmar que el proceso tecnológico de secado por aspersión desarrollado para la elaboración de las sales

biliares de magnesio garantiza la calidad del producto final y mejora las condiciones de trabajo y condiciones ambientales.

**Palabras clave:** sales biliares de magnesio, secado por aspersion, microscopia electronica, espectroscopia IR.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** since the 60's, the Cuban pharmaceutical industry has as one basic production line the obtaining of the bile acids and its saline derivatives from bovine bile. This process consists of bile saponification and further precipitation of the cholic acid that changed into magnesium salt through a reaction process with magnesium hydroxide. The final active substance is used as active pharmaceutical ingredient to produce tablets for treatment of gastrointestinal disorders and of malfunctioning of the gallbladder.

**Objective:** to change the drying process currently in use by a spray drying variant.

**Methods:** a technological drying process was set. Bench scale studies were conducted. The results were then compared to those of the traditional process. Chemical, physical and technological evaluations were carried out, for example electronic microscopy and infrared spectroscopy.

**Results:** the results showed that the product obtained by spray drying was similar to that of the traditional process but with better physical and chemical characteristics. This helped in the further process of production of the finished form.

**Conclusions:** based on the results, one may state that the technological process of spray drying for production of magnesium bile salts assures the quality of the final product and improves the work and environmental conditions.

**Key words:** magnesium bile salts, spray drying, electronic spectroscopy method, electronic spectroscopy.

---

## INTRODUCCIÓN

Las sales biliares de magnesio es un producto que forma parte de los medicamentos del cuadro básico, de alta demanda dentro de la población por sus funciones como estimulante de las secreciones biliares, aumenta y promueve la expulsión de las bilis porque al penetrar en el intestino ayuda a la digestión de las grasas y vitaminas liposolubles, y después que se absorben actúan como colinéuticos. Están indicadas en todos los casos de insuficiencia biliar acompañada o no de colecistitis, colangitis o colilitiasis no obstructiva, pues aumenta el flujo biliar, hace más fluida la bilis y finalmente actúa como ligero antiséptico intestinal.<sup>1-3</sup>

El proceso tecnológico de obtención de las sales biliares que actualmente está establecido en la industria data de la década del 60 del siglo pasado, el cual no cumple con los requerimientos de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF); además de no proporcionar una adecuada protección ambiental, expone a los operarios a riesgos derivados del proceso comprometiendo la calidad de la materia prima, las condiciones ambientales y, por ende, la salud del hombre. Todo esto además trae aparejado afectaciones económicas, por ser un proceso largo, con un alto consumo de energía y elevadas pérdidas.

---

Este proceso de fabricación está compuesto por varias etapas como son: saponificación de la bilis, precipitación de los ácidos biliares, formación de las sales de magnesio mediante mezclado de masa ligeramente húmeda con calor, secado estático a presión atmosférica y molinado.

Específicamente el proceso de formación de la sal se realiza mediante una tecnología de mezclado de sólidos y calor, la cual además de no garantizar una calidad adecuada del producto obtenido, provoca pérdidas del material y afectaciones al operario y al ambiente. Por lo que, teniendo en cuenta estos argumentos el objetivo de este trabajo es modificar el proceso de obtención de la sal y su secado, aplicando una variante de secado por aspersion.

## MÉTODOS

### MATERIAL DE PARTIDA

Se empleó cólico crudo obtenido a escala industrial (lote 07003), el cual posterior al proceso de obtención se secó y almacenó.

### ESTUDIO DE DESENCALADO

Para los estudios a escala de banco, se tuvieron en cuenta las condiciones de los equipos existentes en la planta piloto del CIDEM como: volumen del reactor de 250 L, diámetro del reactor de 78,5 cm, altura de líquido de 41,3 cm y velocidad de agitación entre 94 rev/min.

Se realizó un estudio de desescalado para determinar las condiciones a emplear a escala de banco (2 L), empleando como criterio el consumo de potencia por unidad de volumen;<sup>4,5</sup> se obtuvo como resultado que a la escala de interés, la velocidad de agitación debía ser 216 rev/min.

### ESTABLECIMIENTO DE LAS CONDICIONES DE REACCIÓN

Para la realización de la reacción entre el cólico crudo obtenido a partir de la bilis bovina mediante precipitación y el hidróxido de magnesio; se utilizó la metodología propuesta por *Bonaldi*,<sup>6</sup> a la cual se le realizaron las modificaciones consistentes en no emplear el cincato de amonio durante el proceso de saponificación y emplear una temperatura de 100 °C durante el proceso de reacción.

Se realizaron experiencias a escala de laboratorio (0,5 L), manteniendo una proporción de  $Mg(OH)_2$ -MgO de 7:1 y una proporción de  $Mg(OH)_2$ -ácido cólico crudo de 1,5:1. La temperatura de reacción se mantuvo a 100 °C y el tiempo de reacción fue de 45 min con agitación constante.<sup>6</sup>

### ESTABLECIMIENTO DEL PROCESO DE SECADO POR ASPERSIÓN

Para el secado por aspersion se modificó la temperatura de entrada propuesta por *Dollmann* y otros,<sup>7</sup> para el secado de suspensiones con características similares a la obtenidas en el presente trabajo. Se empleó para ello un equipo de secado (modelo Büchi B 191, Flawil, Switzerland) con un flujo de aire de secado y alimentación en

paralelo, realizando las corridas con una temperatura de entrada de aire de 180 °C, y a una temperatura de salida del aire de 90 °C. El flujo de aire de atomización se mantuvo en 600 L/h y el aspirador en 100 % (60 m<sup>3</sup>/h).

#### ELABORACIÓN Y EVALUACIÓN DE SALES BILIARES A ESCALA BANCO

Establecidos los parámetros de secado por aspersión se procedió a estudiar el proceso a escala de banco. Para ello se elaboraron tres lotes aplicando la variante de secado por aspersión (SP) (variante 1) y tres lotes aplicando la variante de secado según tecnológica establecida en la planta de producción (T) (variante 2).

En ambos casos para la reacción entre el cólico crudo y el hidróxido de magnesio se empleó un reactor de vidrio de 5 L de capacidad, provisto de un agitador de propela marina y un sistema de calentamiento. La temperatura fue de 100 °C y la velocidad de agitación fue de 216 rev/min.

Para el proceso de filtración, en el caso de la variante 2, se emplearon condiciones descritas por *Rodríguez* y otros<sup>8</sup> quienes establecieron mediante un proceso de desescalado que para simular las condiciones establecidas en la planta productora en la escala de banco debía emplearse un filtro con un área de filtración de  $1,06 \times 10^{-2} \text{ m}^2$ . Para ello la filtración se realizó al vacío empleando un embudo Buchner de porcelana y como medio filtrante lona (algodón XX, 2 mm) (Filtronic, Brasil) a una presión constante ( $9,99 \times 10^4 \text{ kg/m.s}^2$ ).<sup>8</sup>

En el caso del secado de esta misma variante 2 se emplearon condiciones similares a la informada por *Rodríguez* y otros,<sup>9</sup> utilizándose para ello bandejas con una superficie de 0,5197 m<sup>2</sup>, las cuales permiten el secado de 2,11 kg/m<sup>2</sup>. Se empleó un horno con recirculación de aire a 100 °C (OVEN 101-2, China).

Las muestras secas fueron molidas en un molino de disco (CEMOTEC, Suecia). En todos los casos las mismas debían tener una granulometría menor de 250 µm. Finalmente las muestras fueron envasadas en bolsas de polietileno y bolsas de doble capa de papel.

Los parámetros evaluados fueron contenidos de cólico crudo y contenido de humedad. Se determinó además, el rendimiento para cada variante. Ambos procesos fueron comparados estadísticamente mediante un análisis de varianza.

#### ELABORACIÓN Y EVALUACIÓN DE SALES BILIARES OBTENIDAS A ESCALA PILOTO

Concluida la etapa de banco se procedió a evaluar el proceso a escala piloto. Se empleó un reactor de acero inoxidable de tipo tanque agitado de 250 L de capacidad, provisto de un agitador de propela marina y un sistema de calentamiento y extracción de gases. El secado por aspersión se realizó en un equipo secador de *spray* industrial Sam Young, Korea de 36 kg/h de capacidad. La temperatura de entrada del aire fue de 180 °C y la temperatura de salida del aire fue de 90 °C.

Se elaboró un lote de 200 L al cual se le realizaron las siguientes evaluaciones:

La distribución del tamaño de partículas por vía seca se realizó según la USP 31.<sup>10</sup> Las determinaciones se realizaron por triplicado. La normalidad de los resultados se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, tomando como criterio de normalidad  $p > 0,05$  y  $d_{\text{experimental}} < d_{\text{tabulada}}$ .

La densidad real, densidad aparente de vertido, densidad aparente de asentamiento, porosidad, ángulo de reposo y velocidad de flujo se realizaron empleando las metodologías descritas por *Iraizoz* y otros<sup>11</sup> Mientras que el índice de Hausner e índice de Carr se determinaron según lo descrito en USP 31.<sup>10</sup>

Se determinaron los contenidos de cólico, pH y contenido de humedad según técnica del fabricante y USP 33.<sup>12,13</sup>

La forma de las partículas y su superficie fue observada mediante microscopia de barrido electrónica. Las partículas fueron cubiertas con oro y se observaron en un microscopio electrónico con alto vacío JSM-6060, con una aceleración de 10 kV.

Los espectros Infrarrojos de las muestras se realizaron en un espectrómetro FT/IR-460 (Spectrometer Nirves, Buhler, Suiza) aplicándose el método de la pastilla de bromuro de potasio para el registro de los espectros en la región de 450 a 4 000 cm<sup>-1</sup>.

Los resultados fueron comparados con los obtenidos al realizar las mismas evaluaciones al lote 10003 elaborado a escala industrial en la planta de PPPNS.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa Statgraphics plus (versión 5.1, EUA). El nivel de significación establecido fue el de  $\alpha \leq 0,05$ .

## RESULTADOS

En la [tabla 1](#) se muestran los resultados de los lotes elaborados a escala de banco aplicando las dos variantes estudiadas.

El análisis estadístico aplicando ANOVA demostró que no existían diferencias significativas entre los lotes obtenidos en cada variante ( $p= 0,197$  para cólico crudo y  $p= 0,676$  para contenido de humedad para la variante 1 y  $p= 0,423$  para cólico crudo y  $p= 0,151$  para contenido de humedad para la variante 2), lo que demuestra que ambos procesos son reproducibles.

**Tabla 1.** Resultados de los lotes evaluados en las variantes estudiadas

Ensayo	Cólico crudo (%)	Contenido de humedad (%)	Rendimiento (%)	Cantidad obtenida (g)
SP-1	34,69 <sup>a</sup>	7,39 <sup>b</sup>	88,9 <sup>a</sup>	131,6 <sup>a</sup>
SP-2	34,70 <sup>a</sup>	7,45 <sup>b</sup>	89,7 <sup>a</sup>	132,8 <sup>a</sup>
SP-3	34,74 <sup>a</sup>	7,45 <sup>b</sup>	91,3 <sup>a</sup>	135,1 <sup>a</sup>
T-1	34,67 <sup>a</sup>	5,43 <sup>a</sup>	89,0 <sup>a</sup>	131,7 <sup>a</sup>
T-2	34,47 <sup>a</sup>	5,45 <sup>a</sup>	88,7 <sup>a</sup>	130,5 <sup>a</sup>
T-3	34,66 <sup>a</sup>	5,43 <sup>a</sup>	90,4 <sup>a</sup>	133,0 <sup>a</sup>

SP: lote obtenido aplicando variante 1; T: lote obtenido aplicando la variante 2. Letras desiguales difieren significativamente para  $p < 0,05$ .

Por otro lado, el estudio de comparación entre las dos variantes estudiadas demostró que para el caso del contenido de cólico crudo no existían diferencias significativas entre los procesos ( $p= 0,197$ ), sin embargo, si existían diferencias significativas entre las variantes estudiadas para el parámetro de contenido de humedad residual ( $p= 0,000$ ).

En la escala piloto se obtuvo un lote de sales biliares (denominado P-1) que cumplía con las características organolépticas de ser un polvo de color crema, sabor amargo, inodoro y ligeramente higroscópico, el cual era insoluble en agua, ligeramente soluble en alcohol, soluble en ácido acético pa. Se obtuvieron 11,5 kg para un rendimiento del 93,0 %. Los resultados de la evaluación de los parámetros tecnológicos y los resultados de los análisis de calidad realizados al lote piloto (P-1) y al lote industrial (100003) se muestran en la [tabla 2](#) y en la [tabla 3](#).

En la [figura 1](#) se muestran las imágenes del análisis por microscopia electrónica y en la [figura 2](#) se muestran los espectros IR de ambos lotes.

**Tabla 2.** Propiedades fisicoquímicas y tecnológicas del lote a escala piloto y su comparación con un lote industrial obtenido por el método tradicional

Ensayos	P-1	100003
Densidad aparente de vertido ( $\text{g}/\text{cm}^3$ )	0,103	0,380
Densidad aparente de asentamiento ( $\text{g}/\text{cm}^3$ )	0,169	0,612
Densidad real ( $\text{g}/\text{cm}^3$ )	1,202	1,645
Porosidad (e)	48,6	49,1
Angulo de reposo ( $^\circ$ )	No fluye	No fluye
Velocidad de flujo (Vf)	No fluye	No fluye
Índice de Hausner (IH)	1,64	1,61
Índice de Carr o compresibilidad (%)	39,05	37,9
Diámetro de la partícula ( $\mu\text{m}$ )	$101,0 \pm 1,5$	$243,0 \pm 1,9$

P-1: lote piloto aplicando método de secado por aspersión. 100003: lote obtenido por el método tradicional.

**Tabla 3.** Resultados analíticos del lote obtenido a escala piloto y su comparación con un lote industrial obtenido por el método tradicional

Variante	Cólico crudo (%)	pH	Contenido de humedad (%)
P-1	51,6	8,98	5,6
100003	53,9	9,5	5,7
Límites	Mín. 45,0 %	7,4 a 9,6	S/L

S/L: sin límite. P-1: lote piloto aplicando método de secado por aspersión. 100003: lote obtenido por el método tradicional.

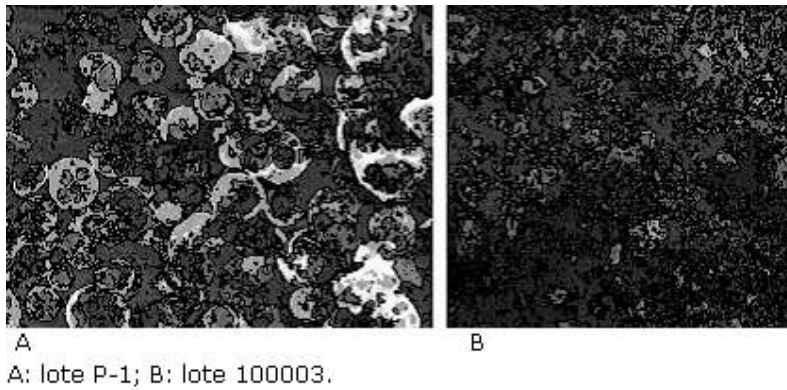


Fig. 1. Resultados de la microscopia electrónica de barrido.

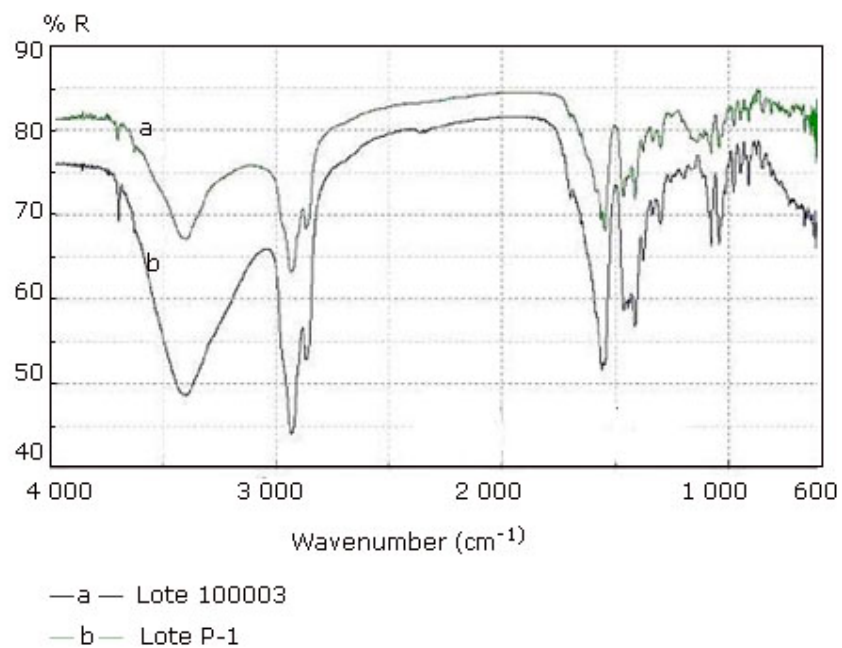


Fig. 2. Resultados de la evaluación mediante espectroscopia infrarroja.

## DISCUSIÓN

Los resultados de los lotes elaborados a escala de banco muestran que los rendimientos alcanzados son superiores al 88 %, lo que se considera adecuado para la escala estudiada.

En cada caso se obtuvieron polvos de color crema, sabor amargo, inodoro y ligeramente higroscópico, el cual era insoluble en agua, ligeramente soluble en alcohol, soluble en ácido acético pa. Se observa además, que el contenido de cólico crudo está dentro de los rangos establecidos por el método de análisis (no menor del 45 %).

En el caso del contenido de humedad se observa que en el caso de las muestras secadas por aspersión los valores son significativamente superiores a los obtenidos mediante el secado en bandeja. Esta situación se encuentra motivada fundamentalmente por el tipo de equipo empleado a esta escala, el cual presenta un atomizador del tipo tobera de dos fluido, el cual tiene entre sus limitantes la de atascarse cuando se utilizan suspensiones con alto contenido de sólidos.

Al analizar los resultados del lote obtenido a escala piloto, se observa que la distribución del tamaño de partículas dio como resultados que el producto secado por aspersión tenía un tamaño de partícula menor al secado en bandeja ( $d_{sp} = 101,0 \pm 1,5 \mu\text{m}$  y  $d_{sb} = 243,0 \pm 1,9 \mu\text{m}$ ), cuestión que era de esperar, pues se conoce que cuando las muestras son secadas por aspersión el tamaño de partícula que se obtiene es pequeño.

Por otro lado, los valores de densidad (real, aparente de vertido y aparente de asentamiento) del lote 100003 son elevadas, mientras que en el caso de las muestras secadas aplicando el secado por aspersión, los valores de las densidades son menores. Se observa además, que los valores de porosidad en ambas variantes son elevados (superiores al 48 %), siendo ligeramente superior en el lote 100003, lo que es un reflejo del tipo de empaquetamiento abierto que tiene lugar en la masa sólida, existiendo grandes espacios vacíos entre la superficie del sólido.

Es conocido que la densidad de una partícula está definida por su forma y su peso; se comprueba que en sistema de secado por aspersión, cuando la velocidad de secado es alta (diferencia entre la temperatura de entrada y la temperatura de salida de 90 °C), generalmente se obtienen partículas esféricas pero que son huecas en su interior, por lo que tienen poco peso y ocupan espacio;<sup>14</sup> esta puede ser la causa que en el análisis realizado los valores de porosidad sean similares independiente de la variante de secado empleada.

La porosidad y la densidad están estrechamente relacionadas entre sí; por lo que la elevada porosidad trajo como resultado un polvo de baja densidad respecto al volumen total que ocupa. Como era de esperar, se obtuvieron valores descendentes en el siguiente orden: densidad real ( $d_r$ ) > densidad aparente de asentamiento ( $d_{aa}$ ) > densidad aparente de vertido ( $d_{av}$ ).

Se confirma además, las deficientes propiedades de flujo del material, independiente de la variante de secado que se aplique. Los valores de fluidez oscilan entre el 35 y el 40 % del índice de Carr, lo cual refleja un flujo extremadamente pobre, según la clasificación establecida por la farmacopea; aspecto corroborado con el índice de Hausner, cuyos valores superiores a 1,6 son considerados también como flujo extremadamente pobre.<sup>10</sup>

Estos resultados se consideran lógicos, indicativos de la tendencia a formar aglomerados que la materia prima, motivado entre otras causas por la presencia de cargas electrostáticas que afectan las propiedades reológicas de la misma.<sup>15-17</sup>

Al analizar los resultados de la caracterización fisicoquímica del principio activo, podemos ver que el mismo presenta deficiente compresibilidad y la velocidad de flujo es nula; por lo que no es recomendable para este tipo de principio activo emplear la vía seca como método de elaboración de formas sólidas.

El análisis de control de la calidad del lote piloto muestra que los valores de cólico crudo y pH están dentro del rango establecido por el método de análisis, y son similares a los valores obtenidos en el análisis del lote industrial (100003) obtenido por el método tradicional.



Por otro lado, el contenido de humedad es menor al 6 % y similar al valor obtenido en el lote secado en bandeja a escala industrial. Se observa además que los valores a esta escala son inferiores a los obtenidos a escala de banco, aspecto esperado pues el equipo empleado es diferente y no presenta las limitantes del equipo empleado a escala de banco.

La observación al microscopio de barrido electrónico de la forma y la superficie de las partículas es otra característica distintiva de este tipo de producto. Se observa como las partículas del lote obtenido mediante secado por aspersión tienen forma esferoidal, son huecas y contienen aire en su interior. Mientras que, en el caso del lote 100003 obtenido mediante secado estático y molido, no se observa los mismos resultados, pues se trata de fragmentos de partículas de diferentes morfologías fragmentadas por el molinado.

Este resultado es importante y explica la poca fluidez mostrada por la materia prima, pues es conocido que mediante el secado por aspersión se obtienen muestras con un tamaño de partículas pequeñas que provocan malas propiedades de fluidez.

Por otro lado, se comprueba que dada la formación de esferas huecas la densidad del material tiende a bajar, lo que explica los valores de densidad bajos obtenidos al realizar el análisis tecnológico de la materia prima.

En el caso del análisis mediante espectroscopia infrarroja se comprueba que ambos espectros coinciden, por lo que podemos afirmar que el proceso tecnológico desarrollado no afecta estructuralmente la molécula.

Partiendo de los resultados alcanzados, podemos afirmar que el proceso tecnológico de secado por aspersión desarrollado para la elaboración de las sales biliares de magnesio garantiza la calidad del producto final y mejora las condiciones de trabajo y condiciones ambientales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Theisen J, Nehra D, Citron D. Suppression of Gastric Acid Secretions in Patients with Gastroesophageal Reflux Diseases Results in Gastric Bacterial Overgrowths and Deconjugation of Bile Acids. *J Gastrointest Surg.* 2000;4(1):50-4.
2. Gotley D, Morgan A, Cooper M. Bile-acid concentration in the Refluxate of Patients with Reflux Esophagitis. *Br J Surg.* 1988;5:587-90.
3. Moo Shin J, Sachs G. Restoration of Acid Secretion Following Treatment with Proton Pump Inhibitors. *Gastroenterology.* 2002;123:1588-97.
4. González Castellano RA. Principios básicos de escalado. La Habana: Ed. Universitaria; 2000. p. 9-18.
5. Granges Brown G. Operaciones básicas de Ingeniería Química. La Habana: Edición Revolucionaria; 1967. p. 592-5.
6. Bonaldi A. Process for pharmaceutical grade high purity hyodeoxycholic acid preparation. United States Patent US 5,349,074. 1994.

7. Dollmann J, Fritsch R, Gotzmann A, Nassauer J. Spray drying of acid whey, acid permeate and mixtures thereof. United States Patent US 5580592. 1996.
8. Rodríguez Chanfrau JE, López Hernández OD. Estudio del tiempo de filtración del citrato de calcio y magnesio obtenido a partir de dolomitas cubanas. Rev Cubana Farm. 2011;45(3):449-53.
9. Rodríguez Chanfrau JE, López Hernández OD, Nogueira Mendoza A. Secado del Citrato de Calcio y Magnesio a escala de banco. Rev Cubana Farm 2009 [citado 6 Dic 2012];43(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0034-75152009000100004&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-75152009000100004&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
10. United States Pharmacopoeia. USP 31. Washington DC: United States Pharmacopoeia Convention; 2008.
11. Iraizoz A, Bilbao O, Barrios MA. Conferencias de Tecnología Farmacéutica. La Habana: Ed. ENPES; 1990. p. 111-241.
12. PNO. Sales Biliares de Magnesio. Método de ensayo. ESP 2.03.012. La Habana: CIDEM; 2005.
13. United States Pharmacopoeia. USP 33. Washington DC: United Pharmacopoeia Convention; 2010.
14. Masters K. Spray Drying Handbook. 5<sup>th</sup> ed. New York: Longman Scientific and Technical; 1991.
15. Abatzoglou N, Simard J. Prediction of segregation tendency occurrence in dry particulate pharmaceutical mixtures: development of a mathematical tool adapted for granular systems application. Pharm Develop Technol. 2005;1:59-70.
16. Där A. Tecnología Farmacéutica. Madrid: Ed. Arcibia; 1979. p. 22-4.
17. Drusch S, Serfert Y, Schwarz K. Microencapsulation of fish oil with n-octenylsuccinate-derivatised starch: Flow properties and oxidative stability. Eur J Lipid Sci Technol. 2006;108:501-12.

Recibido: 23 de octubre de 2013.

Aprobado: 8 de diciembre de 2013.

*Jorge E. Rodríguez Chanfrau.* Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). Ave. 26 No. 1605 entre Boyeros y Puentes Grandes. CP 10600. Plaza de la Revolución, La Habana, Cuba. Correo electrónico: [jorge.rodriquez@infomed.sld.cu](mailto:jorge.rodriquez@infomed.sld.cu)