Rev. CENIC Cienc. Biol.; Vol. 56. (publicación continua). 001-006. Año.2025. e-ISSN: 2221-2450.

COMUNICACIÓN CORTA

ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS EFECTOS ANTI-ULCEROSOS DEL ABEXOL®-INGREDIENTE ACTIVO Y SUS FORMULACIONES SOBRE LA ÚLCERA INDUCIDA POR LIGADURA DEL PÍLORO EN RATAS

COMPARATIVE STUDY OF THE ANTI-ULCER EFFECTS OF ABEXOL®-ACTIVE INGREDIENT AND ITS FORMULATIONS ON PYLORUS LIGATION-INDUCED ULCER IN RATS

Zullyt Zamora Rodríguez [a](0000-0002-9387-3761)
Ambar Oyarzábal Yera [a,] *(0000-0003-3014-5457)
Giselle Breña Betancourt [a](0000-0002-2751-1420)
María Teresa Díaz Soto [b](0000-0003-4663-0879)
Vivian Molina Cuevas [a](0000-0003-0706-5547)

[a] Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Centro de Productos Naturales. La Habana, Cuba.
[b] Universidad de La Habana, Instituto de Farmacia y Alimentos. La Habana, Cuba.

[a,*] ambar.oyarzabal@cnic.cu

Recibido: 20 de septiembre de 2024; Aceptado: 28 de noviembre de 2024;

RESUMEN

El ingrediente activo (IA) Abexol® es una mezcla de seis alcoholes alifáticos primarios de alto peso molecular, aislada y purificada de la cera de *Apis mellifera* con efectos gastroprotectores, antiinflamatorios y antioxidantes. El Abexol®-tableta (50 mg) se comercializa en Cuba y otros países desde hace más de veinte años con gran aceptación por parte de la población que la consume. Recientemente se registró una nueva formulación de este IA en forma de suspensión. El presente estudio tiene como objetivo comparar la eficacia farmacológica de la suspensión de Abexol® respecto al IA y la tableta en el modelo de úlcera gástrica inducida por ligadura del píloro en ratas. Los animales se aleatorizaron en nueve grupos experimentales: un control negativo, un control positivo, uno con Omeprazol-sustancia de referencia (10 mg/kg), y seis tratados con Abexol-IA, tableta y suspensión, a las dosis de 25 y 200 mg/kg, respectivamente. Todos los tratamientos redujeron significativamente el índice de úlceras gástricas con respecto al control positivo. La comparación estadística entre dosis similares de los tratamientos con Abexol® solo arrojó diferencias significativas entre la tableta y la suspensión a la dosis mayor ensayada (200 mg/kg) con respecto al índice de úlceras. El Omeprazol redujo significativamente el volumen y acidez del jugo gástrico, no así ninguno de los tratamientos con Abexol®. En conclusión, la mayor eficacia (96 % de inhibición) ejercida para prevenir la lesión gástrica, inducida por ligadura de píloro en ratas, la alcanzó la suspensión de Abexol® respecto a similares dosis de Abexol®- IA y tableta.

Palabras clave: úlcera gástrica; efecto gastroprotector; alcoholes alifáticos primarios; Abexol; Omeprazol.

ABSTRACT

The Abexol® active ingredient (AI) is a mixture of six high molecular weight primary aliphatic alcohols, isolated and purified from beeswax *Apis mellifera,* with gastroprotective, anti-inflammatory and antioxidant effects. Abexol®-tablet (50 mg) has been commercialized in Cuba and other countries for more than twenty years with great acceptance by the population that consumes it. A new formulation of this AI in suspension form was recently registered. The present study aims to compare the pharmacological efficacy of Abexol® suspension with respect to AI and the tablet in the pylorus ligated-induced gastric ulcer in rats' model. Animals were randomized into nine experimental groups: one negative control, one positive control, one Omeprazole- reference substance (10 mg/kg), and six treated with Abexol-AI, tablet and suspension, at 25 and 200 mg/kg doses, respectively. All treatments significantly reduced index gastric ulcers respect to positive control. Statistical comparison between similar doses of Abexol® treatments only showed significant differences between the tablet and the suspension at the highest dose tested (200 mg/kg) with respect to the ulcer index. Omeprazole significantly reduced the volume and acidity of gastric juice, but none of the Abexol®-treatments did. In conclusion, the greatest efficacy (96% inhibition) exerted to prevent gastric injury, induced by pylorus ligation in rats, was achieved by the suspension of Abexol® compared to similar doses of Abexol® IA and tablet.

Keywords: gastric ulcer; gastroprotective effect; primary aliphatic alcohols; Abexol; Omeprazole.

INTRODUCCIÓN

El ingrediente activo (IA) del Abexol® es una mezcla de seis alcoholes alifáticos primarios de alto peso molecular, aislada y purificada de la cera de abejas (*Apis mellifera*), que contiene 1-triacontanol como componente mayoritario, seguido del 1-dotriacontanol, 1-octacosanol, 1-hexacosanol, 1-tetracosanol y 1-tetratriacontanol (Mas, 2001).

Evidencias no clínicas y clínicas han demostrado que este IA presenta efectos gastroprotectores, mediados por un mecanismo multifactorial, que involucra el aumento de la secreción y calidad del mucus gástrico y de las concentraciones de prostaglandina E2, así como efectos antiinflamatorios y antioxidantes. Los efectos antiinflamatorios responden a un mecanismo de inhibición dual de las enzimas ciclooxigenasa-2 y 5-lipooxigenasa (Pérez y col. 2014), mientras que los antioxidantes a la disminución de la peroxidación lipídica y oxidación proteica, y a su capacidad para secuestrar el radical hidroxilo y estimular la actividad del sistema antioxidante endógeno (Molina y col. 2001).

Actualmente se encuentra registrado en Cuba (tableta 50 mg) como suplemento nutricional antioxidante con beneficio sobre la mucosa gástrica. (Carbajal y col. 1995; Carbajal y col. 1996; Molina y col. 2001; Hano y col. 2001; Rodríguez y col. 2009; Fernández y col. 2012; Pérez y col. 2012; Pérez y col. 2013, Carbajal y col. 2013; Molina y col. 2016).

Recientemente se desarrolló y registró el Abexol® en suspensión (2020). Un primer estudio farmacológico no clínico que comparó los efectos del IA del Abexol y sus formulaciones en forma de tableta y suspensión sobre la úlcera gástrica inducida por etanol en ratas, demostró que la administración de dosis orales únicas de la suspensión de Abexol® ejerce una eficacia gastroprotectora preventiva superior a la del IA y la tableta a las mismas dosis ensayadas (Breña y col. 2023). Por otra parte, un ensayo clínico en pacientes con síntomas gastrointestinales demostró que la suspensión de Abexol® administrada a la mitad de la dosis utilizada con la tableta, produjo una eficacia y seguridad similar a esta (Hierro y col. 2024).

Teniendo en cuenta, estos resultados y en aras de profundizar en los efectos gastroprotectores de esta nueva formulación, de acuerdo con su IA, se realizó un segundo estudio no clínico con el objetivo de comparar la eficacia farmacológica de la suspensión de Abexol® respecto al IA y la tableta en el modelo de úlcera gástrica inducida por ligadura del píloro en ratas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Animales

Se utilizaron ratas Sprague Dawley machos (250-300 g de peso corporal), provenientes del CENPALAB (Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio, La Habana, Cuba), las cuales se adaptaron durante 7 días a las condiciones de laboratorio (temperatura de 20 a 25 ^{0}C, humedad relativa de 60 ± 5%, ciclos de luz/oscuridad de 12 horas) con libre acceso al agua y la comida (pienso estándar para roedores procedente del CENPALAB).

El manejo de los animales se realizó de acuerdo a las normas establecidas en la "Guía Ética para el Manejo de Animales de Laboratorio" (La Habana, Cuba, 1992). Además, se cumplió con lo regulado en el capítulo VIII del Decreto-Ley 31/2021 "De Bienestar Animal" (La Habana, Cuba, 2021), las regulaciones establecidas por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) (Cuba): Regulación No.64/2012 "Lineamientos para la Constitución y Funcionamiento de los Comités Institucionales para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio (CICUAL)", Regulación No.39/04 "Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio no Clínico de Seguridad Sanitaria y Medioambiental"; así como los aspectos específicos plasmados en el Manual de Calidad y los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) del Centro de Productos Naturales (CPN) perteneciente al Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC), La Habana, Cuba.

Sustancias de estudio y/o referencia

- ✓ Abexol-IA. Lote: 330190524; Planta de Producción del CNIC, La Habana, Cuba. Se administró en forma de suspensión en goma acacia al 1 %.
- ✓ Abexol-suspensión. Lote: 9002; Licencia Sanitaria No. PN-21418/20; Laboratorio Medilip, Granma, Cuba. Se administró en su forma pura.
- ✓ Abexol-tableta. Lote:4324009; Licencia Sanitaria No. PN-9956/17; Laboratorio MedSol, La Habana, Cuba. Se administró en forma de suspensión en H_2O destilada.

- ✓ Omeprazol (tabletas). Lote: ZASA22009A; Laboratorio MedSol, La Habana, Cuba. Se administró en forma de suspensión en H_2O destilada.

Los lotes de Abexol-IA, Abexol-suspensión y Abexol-tableta empleados cumplen con los valores establecidos para el rango de alcoholes, según las especificaciones de calidad correspondientes a sus registros.

Administración y dosificación

Tras culminar la cuarentena, los animales se colocaron en jaulas individuales con numeración consecutiva y se distribuyeron aleatoriamente en nueve grupos (10 ratas/grupo) (Tabla 1). Los tratamientos se administraron previo ayuno de 24 h, por vía oral mediante entubación intragástrica como dosis única una hora antes de inducir el daño gástrico mediante ligadura de píloro.

Tabla 1. Diseño experimental

Grupos	Dosis	Ligadura del píloro
Control negativo	Vehículo	Sin daño inducido.
Control positivo	Vehículo	Las ratas se anestesiaron con tiopental sódico (35 mg/kg, ip). Seguidamente, se les realizó una incisión de 2 cm de longitud en el tercio anterior de la línea media abdominal, se localizó el estómago, se ligó el esfínter pilórico con hilo de sutura de seda (# 2) y se suturó la pared abdominal (Orozco y col. 2017).
Abexol IA	25 y 200 mg/kg	
Abexol tableta		
Abexol suspensión		
Omeprazol	10 mg/kg	

La selección del esquema de las dosis seleccionadas se basó en el rango de dosis efectivas del IA y del omeprazol en modelos de úlcera gástrica (Carbajal y col. 1995; Ravelo y col. 2015; Molina y col. 2016).

Variables analizadas

Transcurridas cuatro horas de la inducción del daño se practicó la eutanasia bajo atmósfera de halotano y los estómagos y jugos gástricos se extrajeron para su evaluación (Orozco y col. 2017).

Cuantificación del índice de úlceras gástricas: Las lesiones en la mucosa gástrica se cuantificaron por dos observadores independientes a ciegas. El puntaje de la lesión se definió como la suma total del tamaño de las lesiones en mm^2 (Ohara y col. 1992).

Determinación del volumen, pH y acidez del jugo gástrico: El jugo gástrico recolectado en tubos de ensayo, se centrifugó para medir el volumen en mililitros. Al sobrenadante obtenido, se le midió el pH con un pHmetro y se cuantificó la acidez mediante una valoración ácido-base de una alícuota de 2 mL (previa dilución 1:10) de cada muestra, para ello se utilizó como valorante NaOH 0,05 N y fenolftaleína como indicador. La acidez total se expresó como mEq H+ /L/4h (Huamán y col. 2007).

Manejo de datos y Análisis Estadístico

Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante el test no paramétrico de la U de Mann Whitney. A priori se fijó un nivel de significación $\alpha = 0,05$. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete comercial Graph Pad Prism versión 5.

RESULTADOS

La ligadura del píloro indujo la formación de úlceras gástricas y un incremento del volumen del jugo gástrico en las ratas del grupo control positivo respecto a los animales del grupo control negativo-sin úlceras. Los valores de los indicadores de índice de ulcera, volumen de jugo gástrico, pH y acidez, en el grupo administrado con Omeprazol, como sustancia de referencia, disminuyeron significativamente con respecto al grupo control positivo (Tabla 2; Fig.1).

El Abexol-IA, tableta y suspensión (25 y 200 mg/kg) redujeron significativamente el índice de úlceras gástricas con respecto al control positivo. La comparación estadística entre dosis similares demostró que, si bien la eficacia

alcanzada entre todos los tratamientos a la dosis de 25 mg/kg es similar, la dosis mayor ensayada de 200 mg/kg con la suspensión alcanzó la mayor eficacia y resultó significativo respecto a la tableta (Tabla 2). Así, las dosis de 25 y 200 mg/kg produjeron inhibiciones de 84,1 y 91,5 % con Abexol-IA; 81,7 y 85,5 % con la tableta, y 88,8 y 96,4 % con la suspensión (Fig.1).

Tabla 2. Efectos de la administración oral de Abexol-IA y sus formulaciones sobre las lesiones gástricas y el jugo gástrico tras la ligadura del píloro a ratas

Tratamiento (mg/kg)	Índice úlcera (mm^2)	Volumen (mL)	pH	Acidez ($mEqH^+/mL$)
Control negativo (Vehículo)	0,00 ± 0,00***	0,10 ± 0,03***	--	--
Control positivo (Vehículo)	16,03 ± 3,43	9,51 ± 1,27	3,02 ± 0,06	28,18 ± 2,26
Abexol-IA 25	2,55 ± 1,11**	9,52 ± 1,08	2,9 ± 0,07	26,00 ± 1,63
Abexol-IA 200	1,36 ± 0,83**	11,36 ± 1,09	3,2 ± 0,17	25,00 ± 1,83
Abexol-tableta 25	2,94 ± 0,93**	9,60 ± 1,38	3,04 ± 0,10	26,67 ± 1,67
Abexol-tableta 200	2,33 ± 0,23***	7,68 ± 1,08	3,23 ± 0,11	24,00 ± 2,08
Abexol-suspensión 25	1,80 ± 1,01**	8,50 ± 0,78	2,96 ± 0,08	25,56 ± 1,75
Abexol-suspensión 200	0,57 ± 0,35*** a	8,34 ± 1,13	3,35 ± 0,22	20,45 ± 2,73
Omeprazol 10	3,68 ± 0,64**	4,76 ± 0,94**	4,18 ± 0,60**	15,00 ± 2,11**

*IA ingrediente activo. Datos como Media ± EEM (error estándar de la media). ** p <0,01, *** p <0,001 comparación respecto al control positivo; a p <0,001 comparación con dosis similar de Abexol-tableta (200 mg/kg). Prueba de la U de Mann Whitney*

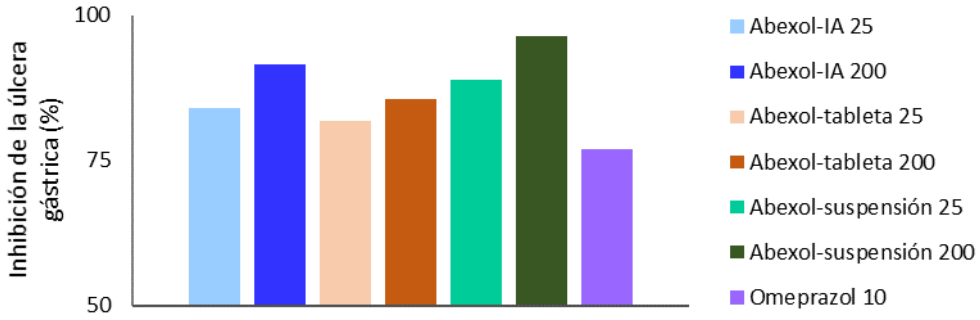

Fig 1. *Inhibición del índice de ulcera gástrica alcanzado con cada tratamiento*

DISCUSIÓN

La úlcera gástrica es una patología compleja y multifactorial que se desencadena como resultado del desequilibrio entre los factores lesivos y protectores de la mucosa gástrica, y sus principales complicaciones afectan la calidad de vida de quienes la padecen (Camacho, 2014; Narayanan y col. 2018; Malik, 2022). A pesar de la amplia gama de fármacos para el tratamiento de las úlceras gástricas, su uso se asocia a la ocurrencia de efectos adversos (Aguilera y col. 2016; Shah y Gossman, 2023; Vakil, 2023).

En este contexto, el Abexol®, suplemento nutricional con demostrados efectos gastroprotectores, antioxidantes y anti-inflamatorios, ha resultado no tóxico, seguro y bien tolerado en estudios de toxicología experimental y en ensayos clínicos, respectivamente (Rodríguez y col. 1998; Rodeiro, y col., 1998; Rodeiro, y col., 2001; Hano y col. 2001; Alemán y col. 2001; Rodríguez y col. 2009; Fernández y col. 2012; Illnait y col. 2013; Hierro y col. 2024). Los beneficios reportados para este IA y por la población que lo consume (tableta-50 mg) ha incrementado cada vez más la demanda del Abexol® por parte de los pacientes con síntomas gastrointestinales.

El presente trabajo corrobora los efectos gastroprotectores del Abexol®IA sobre la úlcera gástrica inducida por ligadura del píloro a ratas, (Ravelo y col. 2015) a la vez que demuestra por primera vez la eficacia de sus formulaciones (tableta y suspensión) en este modelo.

Los resultados de este estudio demostraron que el Abexol® IA, la tableta y la suspensión ejercen una eficacia gastroprotectora superior al 80 % desde la dosis menor ensayada (25 mg/kg), y que el efecto sobrepasó el 90 % con el IA y la suspensión a la dosis de 200 mg/kg, siendo similar entre ambos. Sin embargo, la comparación entre la suspensión y la tableta, a esta misma dosis, arrojó una diferencia significativa en cuanto a la mayor respuesta citoprotectora de la suspensión. Este resultado pudiera explicarse principalmente por el estado líquido y menor tamaño de partícula de la nueva formulación, lo que favorece una mayor biodisponibilidad; tal y como se observó en el estudio preclínico de Breña y col. 2023 y en el ensayo clínico reportado por Hierro y col. 2024.

Es de destacar, que aun cuando en este estudio no se pretendía comparar al Omeprazol (empleado como sustancia de referencia) y al Abexol® (IA, tableta y suspensión), el efecto alcanzado con este último sobre las lesiones gástricas fue superior al alcanzado con el Omeprazol. Este resultado unido a la no toxicidad, seguridad y tolerabilidad del Abexol® le confiere un beneficio potencial como suplemento nutricional con efectos beneficiosos sobre la úlcera gástrica.

Por otra parte, el Abexol® IA, la tableta y la suspensión no modificaron ni el volumen, ni la acidez del jugo gástrico a las dosis ensayadas, a diferencia del omeprazol que disminuyó el incremento de ambas variables, en correspondencia con su mecanismo de acción farmacológica que implica la inhibición de la bomba de protones K^+/H^+ (Palacios y col. 2018).

Basado en los resultados anteriores es posible sustentar que el Abexol® IA, la tableta y la suspensión ejercen efectos gastroprotectores sobre la úlcera gástrica por un mecanismo independiente de ácido, pero que pudiera explicarse, al menos parcialmente, por sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias demostradas previamente para su IA.

CONCLUSIONES

La suspensión de Abexol® alcanzó la mayor eficacia (96 % de inhibición) para prevenir la lesión gástrica inducida por ligadura de píloro en ratas, con respecto al Abexol®- IA y tableta, indicando que la forma farmacéutica de Abexol® en suspensión constituye un potencial terapéutico para el control de la úlcera gástrica.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA

Aguilera, L., Martín, C., & Albillos, A. (2016) Consideraciones prácticas en el manejo de los inhibidores de la bomba de protones. Rev Esp Enferm Dig, 108(3), 145-153.

Alemán, C., Rodeiro, I., Noa, M., Menéndez, R., Gámez, R., Hernández, C. y col. (2001) One-year dog toxicity study of D-002, a mixture of aliphatic alcohols. *J. Appl. Toxicol*., *21*, 179-184.

Breña, G., Zamora, Z., Oyarzábal, A., Pérez, M.F., Vicente, R., González, V. y col. (2023) Estudio comparativo de los efectos de los alcoholes de la cera de abejas como ingrediente activo y sus formulaciones farmacéuticas sobre la úlcera gástrica inducida por etanol en ratas. Rev. CENIC Cien. Biol.; *54*, 287-294.

Camacho JE. (2014) Úlcera péptica. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamerica; LXXI*(609), 129-134.

Carbajal, D., Molina, V., Ravelo, Y. y Mas, R. (2013) Comparison of the protective effects of Omega 3 fatty acids and D-002 (beeswax alcohols) on the ethanol-induced gastric ulcer in the rat. *REDVET*.; *14*(2), 1-8.

Carbajal, D., Molina, V., Valdés, S., Arruzazabala, M.L., Mas, R. (1995) Anti-ulcer activity of higher primary alcohols of beeswax. *J Pharm Pharmacol*.; *47*(9), 731-733.

Carbajal, D., Molina, V., Valdés, S., Arruzazabala, M.L., Rodeiro, I., Mas, R., y col. (1996) Possible cytoprotective mechanism in rats of D-002 an anti-ulcerogenic product isolated from beeswax. *J Pharm Pharmacol*.; *48*(8), 858-860.

Fernández, J.C., Rodríguez, I., Illnait, J., Fernández, L., Mas, R., Pérez, Y. y col. (2012). Effects of Abexol (beeswax alcohols) in patients with gastric symptoms. *Rev CENIC Cien Biol*., *43*(1), 9-16.

Hano, O., Illnait, J., Mas, R., Fernández, L., Piñol, F. y Fernández, J. (2001) Effects of D-002, a product isolated from beeswax, on duodenal ulcer: A double-blind, placebo-controlled study. *Curr Ther Res*.; *62*(5), 394-407.

Hierro, A., Fernández, J.C., Hernández, Y., Borges, S., Camacho, M.de los A., Ferrer, E., y col. (2024). Comparative study of the efficacy and safety of Abexol (suspension versus tablets) in patients with gastrointestinal symptoms. *Korean J. Intern. Med*.; *39*(1), 57-67.

Huamán, O., Arnao, I., Béjar, E., y Sandoval, M. (2007). Efecto del extracto hidroalcohólico liofilizado de hojas de Bixa orellana (achiote), en la secreción gástrica de ratas. *In Anales de la Facultad de Medicina; 68*(4), 314-320.

Illnait, J., Rodríguez, I., Molina, V., Mendoza, S., Mas, R., Fernández, L. y col. (2013) Effects of D-002 (beeswax alcohols) on gastrointestinal symptoms and oxidative markers in middle-aged and older subjects. Lat. Am. J. Pharm.; 32(2), 166-174.

Malik, T. Peptic ulcer disease. [Updated 2022 June 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jun-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534792/.

Mas, R. (2001). D-002: A product obtained from beeswax. *Drugs of the Future*, *26*(8): 731-744.

Molina, V., Ledón, T., Ravelo, Y., Zamora, Z. y Mena, L. (2016) Effects of D-002 (Beeswax Alcohols) on concentrations of prostaglandin E2 in rat gastric mucosa. *Insight Pharm Res*.; *1*(1), 102-107.

Molina, V., Valdés, S., Carbajal, D., Arruzazabala, M.L., Menéndez, R. y Mas, R. (2001) Antioxidant effects of D-002 on gastric mucosa of rats with experimentally-induced injury. *J Med Food*; *4*(2), 79-83.

Narayanan, M., Reddy, K.M., Marsicano, E. (2018) Peptic ulcer disease and Helicobacter pylori infection. *Missourio Med*.; *115*(3), 219-224.

Ohara, A., Sugiyama, S., Hoshino, H., Hamajima, E., Goto, H., Tsukamoto, Y., y col. (1992) Reduction of adverse effects of indomethacin by anti-allergic drugs in rat stomachs. *Arzneim-Forsch Drug Res; 42*, 1115-1118.

Orozco, J., Chavarría, M., Alvarado, G., Cordero, E., Morales, J.A., Retana, A., y col. (2017) Actividad gastroprotectora del extracto etanólico de hojas de Licania platypus (Hemsl.) Fritsh. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*; *11*(1), 1-11.

Palacios, J.M., García, J.J., Servín, H.O., Díaz, R.G., García-Rillo, A. (2018) Inhibidores de la bomba de protones. Aspectos farmacológicos basados en la fisiología digestiva. *Medicina e Investigación Universidad Autónoma del Estado de México*; *6*(2), 56-62.

Pérez, Y., Oyarzábal, A., Jiménez, S., Molina, V. y Mas, R. (2012) Efecto secuestrador del D-002 sobre radical hidroxilo en mucosa gástrica. *Rev. Cubana Farm.*; *46*(1), 87-96.

Pérez, Y., Oyarzábal, A., Mas, R., Molina, V. y Jiménez, S. (2013) Protective effect of D-002, a mixture of beeswax alcohols, against indomethacin-induced gastric ulcers and mechanism of action. *J Nat Med*.; *67*(1), 182-189.

Pérez, Y., Oyarzábal, A., Ravelo, Y., Mas, R., Jiménez, S., Molina, V. (2014) Inhibition of COX and 5-LOX enzymes by D-002 (beeswax alcohols). *Current Topic in Nutraceutical Research; 12(1/2): 13-18.*

Ravelo, Y., Molina, V., Carbajal, D., Mas, R., Zamora, Z. (2015) Gastroprotective effects of D-002 (beeswax alcohols) and Lyprinol® on experimentally-induced gastric ulceration in rats. *Rev. Cubana Farm.*; *49*(3), 524-534.

Rodeiro, I., Alemán, C., Mas, R., Acosta, P.C., Gámez, R. (2001) D-002: Effects on hepatic drug metabolizing enzyme activities in rats. *Biotecnologia Aplicada*, *18*, 88-90.

Rodeiro, I., Alemán, C., Noa, M., Menéndez, R., Más, R., Hernández, C., y col. (1998). Preclinical oral toxicology in rats of D-002, a natural drug with antiulcer effects. *Drug Chem. Toxicol.*; *21*(2), 151-162.

Rodríguez, I., Illnait, J., Terry, H., Mas, R., Fernández, L., Fernández, J.C. y col. (2009). Effects of Abexol® (beeswax alcohols) on gastrointestinal symptoms in middle- aged and older subjects. *Rev CENIC Cien Biol*.; *40*(3), 147-154.

Rodríguez, M.D., Gámez, R., Sánchez, M., García, H. (1998) Developmental toxicity of D-002 (a mixture of aliphatic primary alcohols) in rats and rabbits. *J. Appl. Toxicol.*, 18(5), 313-316.

Shah, N. & Gossman, W. (2023) Omeprazole. StatPearls Publishing.

Vakil, N. (2023) Medicamentos para el tratamiento de la acidez gástrica. University of Wisconsin School of Medicine and Public Health [Internet]. Disponible en: https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornosgastrointestinales/gastritis-y-enfermedadulcerosapéptica/medicamentos-para-el-tratamiento-de-la-acidez.

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses