

Tableta masticable de lecitina de soya: de subproducto a producto farmacéutico

Chewable pill of soy phosphatidylcholine: from by-product to pharmaceutical product

Ing. Martha Zoe Lemus Rodríguez, Tec. Amaury Chong Quesada y Tec. Jorge Bosch Escobar

Laboratorio Farmacéutico "Oriente", Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

En el Laboratorio Farmacéutico "Oriente" de Santiago de Cuba se acometió el desarrollo de una tableta masticable de lecitina de soya con fines de registro y ulterior producción, lo cual se realizó durante el bienio 2011-2013. Se utilizaron excipientes de calidad farmacéutica, los métodos analíticos de la Farmacopea de los Estados Unidos, edición 35/Formulario Nacional, edición 30 del 2012, así como la tecnología de granulación húmeda y compresión directa. La lecitina fue caracterizada como materia prima farmacéutica y la tableta desarrollada cumplió con los atributos de calidad establecidos, por lo cual se registró con estabilidad comprobada de 2 años. Se suministró valor agregado a esta sustancia, con riesgo potencial de acumulación para el medio ambiente, como producto farmacéutico nuevo en Cuba.

Palabras clave: lecitina, tableta masticable, soya, colesterol, Laboratorio Farmacéutico "Oriente".

ABSTRACT

The development of a chewable pill of soy phosphatidylcholine was undertaken in "Oriente" Pharmaceutical Laboratory from Santiago de Cuba with registration ends and subsequent production, that was carried out during the biennium 2011-2013. Excipients of pharmaceutical quality, the analytic methods of the United States Pharmacopoeia, edition 35/National Form, 2012 30th edition, as well as the technology of humid granulation and direct compression were used. Phosphatidylcholine was characterized as pharmaceutical raw material and the developed pill fulfilled the established quality attributes, reason why it was registered with 2 years proven stability. Added value was given to this substance, with potential risk of accumulation for the environment, as new pharmaceutical product in Cuba.

Key words: phosphatidylcholine, chewable pill, soy, cholesterol, "Oriente" Pharmaceutical Laboratory.

INTRODUCCIÓN

La lecitina se describe como una mezcla compleja de fosfátidos insolubles en acetona, que consiste principalmente en fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina y fosfatidilinositol, combinados con varias cantidades de otras sustancias que se separan de la fuente de aceite vegetal crudo.¹

Ahora bien, las lecitinas vegetales se obtienen como un subproducto en el proceso de refinación de aceites de soya, maní, girasol y maíz. La lecitina vegetal de mayor importancia comercial es la de soya, aunque la obtenida de la yema del huevo también es importante y la primera en haber sido descubierta. Esta planta se utiliza en productos farmacéuticos (dispersante, emulsificante, estabilizante) y se incluye en inyecciones intramusculares e intravenosas, formulaciones de nutrición parenteral y enteral, productos tópicos (cremas y ungüentos), así como base en supositorios. Se ha usado terapéuticamente como un surfactante pulmonar en el tratamiento del síndrome de la disfunción respiratoria neonatal. Además, se ha investigado su uso en sistemas de liberación novedosos (liposomas) para encapsular drogas. También se emplea en cosméticos y productos alimenticios, entre los cuales figuran: chocolate, galletas y caramelos, para lo cual se aprovecha su propiedad como eficaz emulsionante de las grasas.²

La lecitina de soya también se comercializa mundialmente en diferentes formas farmacéuticas sólidas, tales como cápsulas, tabletas y granulados, bajo la categoría de suplementos dietéticos.³⁻⁹

Existen informes sobre los beneficios atribuidos a esta planta medicinal, a saber:¹⁰

- Facilita la eliminación de los depósitos grasos y la digestión.
- Estimula la función intestinal.
- Protege el hígado.
 - Previene la formación de cálculos biliares, los altos niveles de colesterol y enfermedades como el Alzheimer.
- Mejora la circulación sanguínea, el rendimiento intelectual y la memoria
- Puede ayudar al adelgazamiento.

Su acción es hipolipemiante y se indica en las disfunciones moderadas del metabolismo de los lípidos, especialmente en la hipercolesterolemia si las medidas dietéticas no son suficientes.¹¹

En un estudio clínico reciente se concluye que fue observada una reducción significativa del colesterol total y del colesterol-LDL durante el primer mes de tratamiento, lo que sugiere que una administración diaria de lecitina de soya puede ser usada como tratamiento suplementario en la hipercolesterolemia.¹²

Higgins *et al*¹³ plantean que no existen pruebas que apoyen el uso de la lecitina en el tratamiento de los pacientes con demencia, y que un ensayo arrojó notables resultados a favor del uso de este medicamento para las personas con quejas de la memoria (psicosíndrome cerebral orgánico).

Desde el punto de vista bioquímico esta sustancia es un componente esencial de las células humanas, siendo bien conocida la ruta del catabolismo en el cuerpo humano. La evaluación del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA, por sus siglas en inglés) refiere que como se han hecho muchas observaciones en el hombre, no se considera necesario calcular el nivel de ingesta segura a partir de experimentos con animales. Se plantea además que la lecitina puede ser considerada como una sustancia no tóxica, aún cuando se administre parenteralmente. Según la evaluación para determinar su ingesta diaria aceptable, se declara no limitada.¹⁴

En la Planta Procesadora de Soya (PPS) de Santiago de Cuba, única en el país, se obtienen de 1-2 toneladas diarias de esta sustancia, como subproducto en el proceso de refinación del aceite, de la cual se destina una pequeña cantidad para la industria

alimenticia nacional. También se exporta en ocasiones sin valor agregado alguno. Todo lo cual promueve que dicha sustancia presente un peligro potencial de acumulación, con riesgo para el medio ambiente.

Sobre la base de lo anterior, y mediante un trabajo de innovación tecnológica, los autores se propusieron realizar el desarrollo farmacéutico de una tableta masticable con la lecitina de la PPS de Santiago de Cuba; registrar el producto como suplemento nutricional ante la autoridad regulatoria correspondiente y realizar el escalado industrial en 3 lotes del producto, así como la introducción masiva en las condiciones fabriles de la Planta de Tabletas del Laboratorio Farmacéutico "Oriente".

MÉTODOS

La metodología empleada corresponde al desarrollo farmacéutico de un producto terminado en forma de tabletas, que se realizó en el Laboratorio Farmacéutico "Oriente" de Santiago de Cuba, durante el bienio 2011-2013.

Para la fabricación de esta tableta se usó una tecnología combinada de granulación húmeda y compresión directa. Las materias primas empleadas fueron: lecitina de soya, donada por la PPS de Santiago, polivinilpirrolidona (Kollidon 25; BASF, Alemania); metabisulfito de sodio (extra puro BP, PhEur, JP, NP, MERCK, Alemania); aceite esencial de menta piperita (SWATI, India); dióxido de silicio coloidal (aerosil 200 V, evonik ind, Alemania); sacarosa (azúcar refino, Central azucarero "George Washington", Cuba); sacarina sódica (MERCK, Alemania); lactosa anhidra Super Tab 22 AN (DMV Fonterra Excipients, Alemania); celulosa microcristalina (MICROCEL 101; BLANVER, Brasil); estearato de magnesio (NIKITA, India) y alcohol etílico Clase A (Central azucarero "Arquímides Colina", Cuba).

Los métodos analíticos utilizados en la evaluación de la lecitina como materia prima fueron los descritos en la edición 35/Formulario Nacional, edición 30 del 2012 (USP 35/NF 30). La forma terminada se analizó por métodos desarrollados y validados según la técnica del fabricante (Empresa Laboratorio Farmacéutico "Oriente", 2013).

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran las especificaciones de calidad de dicha materia prima según los métodos de la Sociedad Americana de Químicos de Petróleo empleados por el fabricante (PPS) y los de la Farmacopea USP 35/NF 30.

Tabla 1. Especificaciones de calidad de la lecitina de soya PPS

| Farmacopea USP 35/NF 30 | Fabricante (Sociedad Americana de Químicos de Petróleo) |
|---|---|
| Identificación | Viscosidad |
| Contenido de materia insoluble en acetona | Contenido de materia insoluble en acetona |
| Impurezas inorgánicas: plomo | |
| Impurezas inorgánicas: metales pesados | |
| Determinación de agua | Humedad |
| Grasas y aceites fijos: índice ácido | Valor de acidez |
| Grasas y aceites fijos: índice peróxido | |
| Materia insoluble en hexano | Materia insoluble en hexano |
| Microbiología | Microbiología |

Los resultados del análisis de la lecitina de soya de la PPS acorde con dicha Farmacopea, que recoge la monografía de la lecitina de uso farmacéutico, se observan en la tabla 2.

Tabla 2. Calidad lecitina de soya PPS

| Índices /límites Farmacopea USP 35/NF 30 | Resultados |
|--|-----------------------|
| Identificación/Ppdo blanco | Conforme |
| Contenido de materia insoluble en acetona/50 % o más | Conforme: 68,83 % |
| Impurezas inorgánicas: plomo/10 ppm o menos | Conforme |
| Impurezas inorgánicas: metales pesados/20 ppm o menos | Conforme |
| Determinación de agua/menor que 1 % | Conforme: 0,9 % |
| Índice ácido/36 mg o menos de KOH consumido por g de lecitina | Conforme: 21,95 mg |
| Índice peróxido/10 meq o menos de peróxido por 1 000 g de lecitina | Conforme |
| Materia insoluble en hexano/0,3 % o menos | Conforme: 0,08 % |
| Conteo microbiológico/ | Conforme |
| Bacterias (CB): hasta 10 ⁵ UFC/g | CB menor que 10 UFC/g |
| Hongos (CH): hasta 10 ⁴ UFC/g | CH menor que 10 UFC/g |
| Bacterias gramnegativas tolerantes a la bilis: hasta 10 ⁴ UFC por g; ausencia de Escherichia coli (1 g) | Patógenos: ausencia |
| Ausencia de salmonella (25 g) | |

- Estudio de formulación

Especificaciones tecnológicas del producto terminado acorde con el diseño de la tableta a desarrollar:

- Tableta: masticable
- Dosis: 300 mg de lecitina de soya
- Aspecto organoléptico: forma biconvexa, color crema moteado, sabor a menta

- Desarrollo tecnológico de la tableta masticable

A continuación se relaciona la composición de las distintas fases de dicha tableta:

- Interna: lecitina/aglutinante/antioxidante/adsorbente
- Externa I: saborizante/edulcorante
- Externa II: compactante/lubricante

- Especificaciones físico-químicas y microbiológicas

Las especificaciones de calidad definidas para la tableta, según técnica del fabricante, se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Especificaciones de calidad de la tableta masticable de lecitina de soya

| Índice de calidad | Límites |
|---|---|
| Aspecto organoléptico | Tableta biconvexa, color crema moteado, sabor y olor a menta |
| Identificación | Precipitado amarillo |
| Uniformidad de masa | Hasta 2 comprimidos, de un total de 20 con desviación mayor de 5 % de la masa promedio y ninguno con desviación mayor de 10 % |
| Contenido de materia insoluble en acetona | 50 % o más |
| Índice de acidez (mg KOH consumido por g de lecitina) | 36 mg o menos |
| Índice de peróxido (meq de peróxido por 1000 g de lecitina) | 10 meq o menos |
| Conteo microbiológico | Bacterias: hasta 10^5 UFC/g Hongos: hasta 10^4 UFC/g Bacterias gramnegativas tolerantes a la bilis: hasta 10^4 UFC por g Ausencia de Escherichia coli (1 g) Ausencia de salmonella (25 g) |

- Escalado piloto

La fórmula prototipo elaborada y evaluada en el laboratorio fue escalada semiindustrialmente con éxito. De igual modo, las tabletas obtenidas se envasaron en frascos de polietileno de alta densidad con tapa inviolable. Finalmente, el producto fue almacenado en estante con el fin de evaluar su estabilidad en condiciones ambientales.

- Estabilidad en estante

En la tabla 4 se muestran los resultados de la evaluación periódica de la estabilidad en estante de la tableta del lote piloto hasta los 24 meses.

Tabla 4. Estabilidad en estante de la tableta masticable de lecitina de soya

| Índice de calidad | Inicial 2/2012 | 6 meses 8/2012 | 12 meses 2/2013 | 24 meses 3/2014 |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Características organolépticas | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme |
| Dureza (kgf) | 4,2 | 4,4 | 4,5 | 4,1 |
| Contenido de materia insoluble en acetona (%) | 60,2 | 59,0 | 59,2 | 57,8 |
| Índice de acidez (mg KOH consumido por g de lecitina) | 0,001 | 0,005 | 0,008 | 0,011 |
| Índice de peróxido (meq de peróxido por 1 000 g de lecitina) | | Conforme | Conforme | Conforme |
| Conteo microbiano | Conforme | CB menor que 10 UFC/g | CB menor que 10 UFC/g | CB menor que 10 UFC/g |
| | CB menor que 10 UFC/g | CH menor que 10 UFC/g | CH menor que 10 UFC/g | CH menor que 10 UFC/g |
| | CH menor que 10 UFC/g | Ausencia de patógenos | Ausencia de patógenos | Ausencia de patógenos |
| | Ausencia de patógenos | | | |

- Escalado industrial

El escalado industrial de 3 lotes (4001-4003) resultó satisfactorio; por tanto, la tableta cumplió con todos los índices de calidad especificados.

- Registro sanitario/Marca comercial

El expediente del producto para su registro fue aprobado por la Autoridad Regulatoria Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología (INHEM) como suplemento nutricional. Su marca comercial LECISAN se encuentra registrada en la Oficina Cubana de Propiedad Industrial.

DISCUSIÓN

La lecitina procedente de la Planta Procesadora de Soya de Santiago es un semilíquido viscoso, de color ámbar oscuro, prácticamente inodora y de un sabor similar al del aceite de soya, por lo que se ajusta a lo descrito en la bibliografía.²

Por otra parte, la calidad enmarcada por las especificaciones de la USP 35/NF 30 es muy exigente, como corresponde a una materia prima de uso farmacéutico. En este caso, los resultados obtenidos en dicha materia prima demuestran su cumplimiento con la calidad especificada en la Farmacopea, lo que demuestra su naturaleza como sustancia farmacéutica.¹

El diseño se corresponde con los atributos de una tableta masticable, con el fin de favorecer la biodisponibilidad del principio activo en una forma comprimida. La tecnología empleada por el fabricante para dicha tableta estuvo determinada, entre

otras razones, por la consistencia de semilíquido de alta viscosidad de la materia prima lecitina de soya, por lo que fue necesario adsorberla y aglutinarla como etapa previa de su incorporación al resto de los ingredientes sólidos de la tableta, de modo tal que permitiera su adecuada manipulación en forma de polvo. Se añadió además un antioxidante, con el fin de prevenir la posibilidad de oxidación de la sustancia.²

La tableta cumplió con los índices de calidad establecidos para el producto en sus especificaciones por la técnica del fabricante,¹⁵ tanto al inicio de su fabricación como en el período de tiempo estudiado en cuanto a las especificaciones consideradas como críticas por su posible variabilidad en el tiempo, lo cual demostró una estabilidad en condiciones ambientales de por lo menos 2 años, lo que es adecuado para un producto de origen natural. Su calidad es comparada con la de los productos sucedáneos en el mercado internacional.⁹

Como consecuencia de lo anteriormente expresado se pudo concluir que es factible la producción de tabletas masticables de lecitina de soya con la lecitina obtenida en la Planta Procesadora de Soya de Santiago de Cuba, lo que permite darle un valor agregado a esta sustancia como producto farmacéutico, registrado con 2 años de vencimiento y marca comercial LECISAN. Dado que su escalado industrial fue exitoso, el producto se encuentra introducido y en escala de producción masiva en la Planta de Tabletas del Laboratorio Farmacéutico "Oriente".

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Convención farmacopea de los Estados Unidos. Farmacopea de los Estados Unidos de América: USP 35, Formulario nacional: NF 30. 35 rev (USP35) 30 ed (NF30). Rockville: Pharm Convention; 2012. p. 2047-8.
2. Rowe R, Sheskey P, Quinn M. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Lecithin. 6th ed. USA: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association; 2009. p.385-7.
3. Pià Casas J. Lecitina de Soja 1.200 mg. [citado 20 Jun 2012].
4. Pià Casas J. Lecitina de Soja -250 perlas. [citado 20 Jun 2012].
5. Hankintatukku Oy. Tablets, capsules, extracts, tonics and cosmetics. Finlandia: Finis Hankintatukku Oy. [citado 20 de Junio 2012].
6. Sanct Bernhard K. El renacimiento de los remedios tradicionales. España: Herboristería Sanct Bernhard. [citado 20 Jun 2012].
7. Naturnet. Colombia: Naturnet sede administrativa. [citado 20 Jun 2012].
8. CebaNatural. Lecitina de Soja granulado. España: CebaNatural. [citado 20 Jun 2012].
9. Medicamentos similares y genéricos intercambiables. [citado 20 Jun 2012].
10. Plantas medicinales y para qué sirven. [citado 10 Ago 2012].
11. List of German Commission E Monographs (Phytotherapy). Soy Lecithin (Lecithinum ex soya). 1988 [citado 30 Jun 2012].

12. Mourad AM, de Carvalho Pincinato E, Gava Mazzola P, Sabha M, Moriel P. Influence of soy lecithin administration on hypercholesterolemia. *Cholesterol*. 2010 [citado 17 Feb 2011]; 2010 (2010).
13. Higgins JPT, Flicker L. Lecitina para la demencia y los trastornos cognitivos En: *Biblioteca Cochrane Plus*. 2009.
14. Seventeenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Toxicological evaluation of certain food additives with a review of general principles and of specifications. Geneva: World Health Organization;1974.
15. Cuba. Empresa Laboratorio Farmacéutico "Oriente". Expediente de Registro de Formas Terminadas LECISAN, tabletas. Santiago de Cuba: Empresa Laboratorio Farmacéutico "Oriente"; 2013.

Recibido: 12 de mayo de 2016.

Aprobado: 15 de septiembre de 2016.

Martha Zoe Lemus Rodríguez. Laboratorio Farmacéutico "Oriente", Prolongación de calle 5^{ta} s/n, Reparto 30 de Noviembre, Santiago de Cuba, Cuba.
Correo electrónico: zoe@lfo.biocubafarma.cu