

RESEÑA

ESTUDIO DE LA COMPOSICION QUIMICA DEL ACEITE DE GIRASOL OZONIZADO OLEOZON®

M.C. Lic. Oscar Ernesto Ledea Lozano, Investigador Auxiliar.

Departamento de Sustancias Ozonizadas, Centro de Investigaciones del Ozono, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Ciudad de La Habana, Apartado Postal 6414, Cuba.

10 de julio de 2003.

TRABAJO PRESENTADO EN OPCION AL GRADO CIENTIFICO DE DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS.

El OLEOZON® es un medicamento desarrollado en el Centro de Investigaciones del Ozono del Centro Nacional de Investigaciones Científicas, a partir de la ozonización del aceite de girasol en condiciones adecuadas. Ha sido registrado nacionalmente para el tratamiento de la epidermofitosis (1999) y se encuentra en fase de solicitud de registro para el tratamiento de la giardiasis. Este medicamento es un agente germicida de amplio espectro, muy efectivo contra procesos infecciosos producidos tanto por virus como por bacterias, parásitos y hongos. Estas propiedades germicidas, han motivado que haya sido investigada su acción en el tratamiento de diversos procesos sépticos locales, de infecciones dermatológicas, ginecológicas, estomatológicas, oftalmológicas y en la parasitosis por *Giardia lamblia*.

Este trabajo presentó como objetivo general la caracterización química del OLEOZON® y para ello, se trazaron distintos objetivos específicos.

Como primer objetivo específico, se propuso identificar y cuantificar los compuestos presentes en la fracción volátil y parcialmente volátil del producto, que son los responsables del olor característico del medicamento.

El segundo objetivo, estuvo dirigido a separar los triglicéridos que fueron modificados por la reacción del ozono, de aquellos triglicéridos que no fueron modificados, así como a obtener un indicador del avance de la reacción de ozonización que fue el contenido de compuestos polares (CP).

El tercer objetivo específico, se relacionó con la determinación del contenido de compuestos de mayor peso molecular que el de los triglicéridos presentes en el aceite de girasol de partida producto de la reacción de ozonización.

El cuarto objetivo, se vinculó con la identificación y medición de las especies peroxídicas presentes en el medicamento, las cuales están muy relacionadas con su actividad biológica.

Como último objetivo, se evaluó la composición cualitativa y cuantitativa de los triglicéridos y ácidos grasos que no fueron modificados por el ozono y que constituyen el vehículo del medicamento.

La selección de la muestra representativa del OLEOZON®, utilizada en el trabajo, se realizó según la norma cubana vigente (NC-92-09:7 de 1984) por lo que se seleccionaron 15 lotes del producto de forma aleatoria. A dichos lotes y a la muestra representativa, se le verificaron los análisis establecidos para el control de la calidad del medicamento (Índices de peróxidos y acidez y la determinación de la viscosidad). La identificación de los compuestos volátiles y parcialmente volátiles se realizó por la combinación de la extracción líquido-líquido (ELL) con los análisis por cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM) y de cromatografía de gases (CG-FID).

Por otra parte, el OLEOZON® se separó por cromatografía de partición, en dos fracciones: en la apolar, se recogieron los triglicéridos que no reaccionaron con el ozono y en la polar, se concentraron aquellos que sí lo hicieron. Los triglicéridos presentes en la fracción apolar se identificaron por CG-FID y los compuestos de menor peso molecular se identificaron por CG-EM. Ambas fracciones y el producto de partida se caracterizaron por distintas técnicas como la espectrofotometría UV-Visible y las espectroscopias de infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear (RMN) y la espectrometría de masas (EM). El uso de estas técnicas y en especial, la EM por electropulverización o electrospray (ESI), permitió identificar tentativamente los distintos tipos de compuestos y funciones peroxídicas presentes en ese sistema tan complejo.

Como primera conclusión del trabajo se obtuvo que la fracción volátil y parcialmente volátil del OLEOZON® estaba compuesta fundamentalmente por los aldehídos: hexanal, nonanal y 3-nonanal y en menor concentración, heptanal, 2-nonanal y los ácidos: hexanoico, nonanoico y 3-nonanoico.

Igualmente, se concluyó que la combinación de las técnicas de separación de los triglicéridos no modificados por el ozono, de los triglicéridos modificados y el análisis por HPLC de exclusión molecular de estas fracciones, permitió determinar que el OLEOZON® está formado aproximadamente por un 51 % en peso de triglicéridos no modificados, un 32 % de compuestos de mayor peso molecular que los triglicéridos (dímeros y oligómeros), un 15 % de triglicéridos oxidados con funciones peroxídicas, carbonílicas o ácidas y hasta un 2 % de compuestos polares con longitudes de cadena de entre seis y nueve átomos de carbono con funciones aldehídicas y carboxílicas.

Se demostró que el empleo combinado de las técnicas de separación (columnas cromatográficas de fase normal y de HPLC de exclusión molecular) y de caracterización (RMN, CG-EM, IR y EM-ESI) en el análisis de los aceites vegetales ozonizados, permite realizar la separación de los triglicéridos no modificados y modificados por el ozono, así como la determinación de la composición general del OLEOZON®.

Se identificaron y cuantificaron 14 triglicéridos en la fracción apolar del OLEOZON® que se corresponden con los triglicéridos no modificados por la reacción con el ozono. La trilinoleína, la oleodilinoína y la linoleodilinoína fueron los triglicéridos que disminu-

yeran su concentración en mayor medida debido a la reacción de ozonización. Los ácidos linoleico y oleico continúan siendo los principales constituyentes de los triglicéridos de esta fracción.

Por otra parte, la fracción polar del OLEOZON® resultó estar compuesta aproximadamente por un 32 % en peso de triglicéridos modificados y algo más del 67 % por compuestos de mayor peso molecular que aquellos (dímeros y oligómeros). El casi 1 % restante son ácidos carboxílicos y aldehídos productos de la ozonización o de la descomposición de las distintas especies peroxídicas existentes.

Se demostró que los compuestos peroxídicos se concentran fundamentalmente en la fracción polar (848 mmol-eq/kg), en comparación con el OLEOZON® de partida (774 mmol-eq/kg) y la fracción apolar (40 mmol-eq/kg). Se propusieron como las principales especies peroxídicas triglicéridicas del OLEOZON®: α -perácidos, α -hidroxi-hidroperóxidos, α -aciloxi-hidroperóxidos y ozónidos.

La novedad del trabajo radica fundamentalmente en que se logró llevar a cabo la caracterización química del OLEOZON®, a pesar de su gran complejidad y a la inexistencia de antecedentes. Para lo cual, fue indispensable aplicar y combinar un conjunto de métodos analíticos empleados en el análisis de productos oleosos de naturaleza similar. De esta forma el OLEOZON® es el único aceite vegetal ozonizado que ha sido caracterizado químicamente de forma general. La metodología analítica aplicada puede ser extendida al estudio de cualquier aceite vegetal ozonizado, incluso, en diferentes condiciones de reacción.

Estos aportes constituyen un paso de avance en la identificación de los distintos principios activos del medicamento y conforman la base para establecer su mecanismo de acción biológica. Igualmente, permiten seguir más de cerca los cambios producidos durante la reacción de ozonización y disponer de nuevos criterios para optimizar el proceso productivo del medicamento y(o) mejorar las propiedades tanto biológicas como organolépticas del producto.

Estos resultados científicos, novedosos a nivel mundial, constituyen un poderoso aval para el medicamento, ya que diferencian marcadamente el producto cubano de los distintos aceites vegetales ozonizados de la competencia, lo que debe revertirse en una mayor aceptación y comercialización del medicamento.

La tesis presenta seis capítulos (Introducción, Parte Experimental, Resultados y Discusión, Conclusiones y Recomendaciones) y cinco anexos. El documento consta de 100 páginas, 43 figuras, 45 tablas y 144 referencias bibliográficas. Los temas tratados en ella, están avalados por cuatro publicaciones internacionales en revistas de alto factor de impacto y seis publicaciones nacionales. Igualmente, fueron considerados en 10 trabajos presentados en ocho eventos internacionales de la especialidad. Adicionalmente, parte del trabajo de tesis conformó el expediente que permitió la obtención del Registro Nacional y la Licencia de Producción del OLEOZON®, así como la solicitud de una patente nacional y otra internacional (PCT). Por otra parte, los temas abordados permitieron el desarrollo exitoso de dos trabajos de diploma universitarios de las especialidades de Licenciatura en Farmacia y en Química.



RESULTADOS CIENTIFICOS DESTACADOS MINISTERIO DE EDUCACION SUPERIOR DE CUBA

IMPLANTACION INDUSTRIAL DE LA OZONIFICACION EN EL TRATAMIENTO DE LOS RESIDUOS LIQUIDOS DE LA PRODUCCION DE UNA FABRICA DE CITOSTATICOS

Centro Nacional de Investigaciones Científicas y Centro de Desarrollo de Medicamentos.

Se desarrolló una tecnología muy novedosa, para el tratamiento de los residuos líquidos de la producción de una planta de citostáticos. La planta produce 14 tipos diferentes de citostáticos, hecho que la hace muy diferente de las fabricas de su tipo, en las que se produce por lo general un solo tipo de principio activo y por ende, generan un tipo de residuo líquido menos variable en composición. Las aguas residuales que se producen en el proceso productivo son tóxicas y tienen carácter mutagénico y carcinogénico, lo que hace que estos residuos sean muy peligrosos.

El desarrollo de la tecnología se comenzó a escala de laboratorio. En ella quedó establecido que debido al elevado poder oxidante del ozono, los citostáticos presentes en los residuos líquidos de la referida planta podían ser eliminados de manera muy efectiva en forma de compuestos no mutagénicos, lo que garantizaría su vertimiento seguro. En la instalación industrial se automatizó el proceso en gran medida, lo que garantiza que la operación sea segura y tan sencilla que solo necesita un operario, el cual no está en contacto directo con el agua residual, lo que ofrece también un impacto ambiental positivo.

La tecnología introducida, compitió exitosamente con otras de firmas extranjeras, las cuales proponían llevar a cabo el tratamiento mediante un proceso de concentración de los residuos líquidos y su posterior incineración en hornos a temperaturas entre los 800 y 1 500 °C. Para ello, se hacía necesario contar con un complejo y costoso sistema de filtración de gases de combustión, todo lo cual requería de una elevada inversión inicial.

Los resultados alcanzados han demostrado la efectiva inactivación de las aguas residuales tratadas, las que cumplen exitosamente con la Norma Cubana para Vertimiento.