

Desarrollo tecnológico de un medicamento sedante de origen natural a partir de *Justicia pectoralis* Jacq.

Technological development of a sedative medicine of natural origin from *Justicia pectoralis* Jacq.

MSc. Nilia de la Paz Martín-Viaña,¹ MSc. Jorge Rodríguez Chanfrau,¹ MSc. Orestes D. López Hernández,¹ Téc. María Lidia González Sanabía,¹ Téc. José M. Gil Apan,¹ Téc. Viviana M. Fuste Moreno,¹ Téc. Antonio Nogueira Mendoza¹

¹ Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). La Habana. Cuba.

RESUMEN

Introducción: el empleo de las materias primas de origen natural, como ingrediente farmacéutico activo, se difunde cada vez más en la industria farmacéutica para la elaboración de medicamentos. *Justicia pectoralis* Jacq. (Acanthaceae) es una planta herbácea que se emplea como sedante tradicionalmente por la población cubana, conocida como tilo.

Objetivo: desarrollar un medicamento, en forma de jarabe, que contenga como sustancia activa el extracto seco de *J. pectoralis* 0,6 % m/v.

Métodos: se efectuó el estudio de formulación, microbiológico y de estabilidad químico-física, almacenado a temperatura ambiente en frascos de vidrio ámbar por 125 mL.

Resultados: se obtuvo un jarabe con adecuadas características organolépticas, estable desde el punto de vista microbiológico, físico y químico, durante 36 meses en las condiciones estudiadas.

Conclusiones: el medicamento desarrollado fue correctamente formulado desde el punto de vista galénico y cumple con los requisitos de calidad establecidos para este tipo de forma farmacéutica.

Palabras clave: estabilidad, *Justicia pectoralis* Jacq., jarabe, producto natural, fitofármaco, sedante.

ABSTRACT

Introduction: the use of natural raw materials as active ingredient is increasingly spreading in the drug industry for the manufacture of pharmaceuticals. *Justicia pectoralis* Jacq. (Acanthaceae) is a herbaceous plant traditionally used as sedative by

the Cuban population which knows it as lime tea.

Objective: to develop syrup containing the dry extract from *J. pectoralis* 0.6 % m/v as active principle.

Methods: the formulation, microbiological and chemical/physical stability studies were performed on the product stored at room temperature in 125 mL amber-coloured glass containers.

Results: the syrup had adequate organoleptic characteristics and was stable from the microbiological, physical and chemical viewpoints for 36 months under the studied conditions.

Conclusions: this pharmaceutical was properly formulated from the galenic viewpoint and met all the set quality requirements for this type of pharmaceutical form.

Key words: stability, *Justicia pectoralis* Jacq., syrup, natural product, phytopharmaceutical, sedative

INTRODUCCIÓN

Justicia pectoralis Jacq., es una planta medicinal conocida popularmente en Cuba como tilo y pertenece a la familia Acantaceae, crece silvestre en terrenos montañosos, existe en Puerto Rico, Santo Domingo, Haití, Jamaica y en la América tropical continental.^{1,2} Es una planta herbácea de amplio uso tradicional y medicinal por parte de la población en Cuba, debido a sus propiedades sedantes.³ Esta especie presenta aquí 2 variedades: *J. pectoralis* var. *pectoralis* y *J. pectoralis* var. *Stenophylla*; la primera es la más estudiada, lo cual permitió que desde 1992 pasara a formar parte, para ser usada como sedante, del arsenal terapéutico que emplea el sistema nacional de salud cubano.⁴ Entre los componentes químicos reportados por diversos autores para esta especie se encuentran cumarina, betaina, flavonoides, saponinas y aminoácidos, entre otros.⁵⁻⁷ Se ha comprobado que la cumarina se encuentra entre los componentes mayoritarios en los extractos obtenidos a partir de esta planta, por lo que se ha decidido usarlo como marcador analítico para el control de la calidad y el estudio de estabilidad de la materia prima y de las formas terminadas.³

Debido al uso tradicional de esta planta como sedante y a las propiedades farmacológicas demostradas en estudios experimentales, se obtuvo con el método de secado por aspersion un extracto seco de *J. pectoralis* para obtener una materia prima de calidad farmacéutica que permita su posterior empleo en el desarrollo de formas terminadas para su uso como sedantes.³

El objetivo de este trabajo consistió en desarrollar un medicamento sedante, en forma de jarabe, que contiene como sustancia activa, el extracto seco de tilo 0,6 % m/v, obtenido por el método de secado por aspersion con calidad farmacéutica.

MÉTODOS

Desarrollo de formulación

El extracto seco de *J. pectoralis* se obtuvo con el método de secado por aspersion y se conservó un ejemplar de la droga cruda, en el herbario de la Estación Experimental de

Plantas Medicinales "Dr. Juan Tomás Roig" en la provincia La Habana, con el número ROIG 4636.

Se desarrolló la formulación en forma de jarabe, se elaboraron varios ensayos tecnológicos preliminares con el objetivo de ajustar la técnica de preparación, el comportamiento del extracto seco de *J. pectoralis* de cada sustancia auxiliar a las concentraciones adecuadas.

Durante el desarrollo del método de preparación se estudiaron 3 variantes con el objetivo de garantizar un jarabe con adecuadas propiedades organolépticas, teniendo en cuenta que se está trabajando con una materia prima de origen natural, además de garantizar obtener un producto libre de partículas mecánicas. La primera variante consistió en llevar a cabo la operación de filtrado, a través de un filtro prensa, de la preparación antes de incorporar el extracto seco de tilo; la segunda consistió en realizar el filtrado como paso final del proceso tecnológico y en la tercera se realizó al final del método de preparación el colado del producto, por malla de acero inoxidable o gasa doble. Al finalizar cada experiencia se procedió a determinar el contenido de cumarinas totales⁸ y las características organolépticas.

Se elaboraron 3 lotes, correspondientes a la formulación seleccionada, a escala piloto de 20 L cada uno, en la planta piloto del Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). El medicamento fue envasado en frascos de vidrio ámbar, acabado 28 mm con tapa plástica *Pilfer Proof*, capacidad nominal de 125 mL, rotulados como 04001, 04002 y 04003; se almacenaron a temperatura ambiente (30 ± 2 °C y 75 % de humedad relativa) y protegido de la luz.³

Estudio microbiológico

A la preparación se le realizó el conteo de microorganismos totales y la prueba de efectividad de preservativos antimicrobianos, para ello el producto se contaminó con una concentración de 500 000 a 1000 000 de microorganismos/mL de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger* y *Bacillus subtilis*. Se realizaron siembras inmediatamente después de contaminado y a los 7, 14, 21 y 28 d, como se describe en la literatura.⁹

Estudio químico-físico

a) Control de la calidad.

El control de la calidad del jarabe de tilo se realizó mediante la evaluación de las características organolépticas, identificación de cumarinas,⁸ determinación del carácter ácido-base (pH) y densidad, así como la cuantificación de cumarinas⁸ y el conteo microbiano⁹ (técnica No. 0504, CIDEM).

b) Estudios de estabilidad químico-físico.

Se realizaron los estudios de estabilidad acelerada para estudiar el comportamiento del producto frente a condiciones de temperatura. Para ello se tomaron muestras correspondientes a los tres lotes y se colocaron a temperatura de 40 °C durante 6 meses, se realizaron mediciones al inicio, 1, 2, 3 y 6 meses. En todos los casos se realizaron determinaciones de cumarinas totales al inicio y al finalizar el estudio.⁸

Paralelamente se observó el comportamiento de las características organolépticas y se determinó el pH. Para el estudio de estabilidad por vida de estante las muestras almacenadas a la temperatura ambiente, se valoraron al inicio, 3, 6, 9, 12, 24 y 36 meses de fabricadas, según lo establecido por el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED).

RESULTADOS

Desarrollo de formulación

Se obtuvo un líquido similar a sirope, de color carmelita amarillento, libre de partículas en suspensión, con olor y sabor característico. A través del análisis químico de los ensayos tecnológicos elaborados, se obtuvo que la valoración de cumarinas totales en las variantes del proceso tecnológico resultó ser: primera variante 0,063 mg/mL, segunda variante 0,058 mg/mL y 0,064 mg/mL la tercera variante. En cuanto a las características organolépticas se pudo observar que el jarabe correspondiente a la segunda variante presentaba una mayor transparencia y brillantez que las muestras de la primera y tercera variante tecnológica.

Estudio microbiológico

El ensayo de conteo microbiológico arrojó un conteo de bacterias de 10^2 UFC/mL y menos de 10 UFC/mL el de hongos. En la efectividad de preservativo antimicrobiano germinaron en la primera siembra, *E. coli* y *P. aeruginosa* 100 000 UFC/mL, *B. subtilis* 10 000 UFC/mL. A los 7 d germinó *E. coli* y *P. aeruginosa* 1000 UFC/mL, *B. subtilis* 100 UFC/mL, manteniéndose la presencia y el conteo de este último microorganismo a los 14 y 21 d. A los 28 d no se detectó contaminación.

Estudio químico-físico

a) Control de la calidad: en la tabla 1 se muestran los resultados del control de calidad realizado a los lotes elaborados.

Tabla 1. Resultados del control de calidad de los lotes en estudio

Parámetro	Lote			Límite
	04001	04002	04003	
Características organolépticas	Responde	Responde	Responde	Líquido similar a sirope, de color carmelita amarillento, con partículas en suspensión y olor característico a la planta
Identificación A-TLC	Responde	Responde	Responde	La mancha de la solución prueba es similar a la mancha de la solución estándar, con un Rf de $0,32 \pm 0,03$ para cada una, observada a 254 nm
pH	3,54	3,60	3,49	$4 \pm 1,0$
Densidad	1,161	1,157	1,163	Entre 1,150 y 1,170
Valoración (mg/100 mL)	6,20	6,40	6,40	No menos de 0,70 mg en 100 mL
Conteo microbiano (UFC/mL)	CB < 10 CH < 10	CB < 10 CH < 10	CB < 10 CH < 10	CB < 10^3 UFC/mL CH < 10^2 UFC/mL Ausencia de <i>Escherichia coli</i> en 10 g

CB: conteo de bacterias, CH: conteo de hongos.

b) Estudios de estabilidad químico-físico: en las tablas 2 y 3 se presentan los resultados de los estudios de estabilidad físico-química acelerada y físico-química y microbiológica por vida de estante, respectivamente.

Tabla 2. Resultados del estudio de estabilidad acelerada a la temperatura de 40 °C

Frecuencia del análisis	Lote	Características organolépticas	pH	Valoración (mg/100 mL)
Inicio (meses)	04001	Responde	3,54	6,20
	04002		3,60	6,40
	04003		3,49	6,40
1	04001	Responde	3,53	6,27
	04002		3,61	6,41
	04003		3,50	6,33
2	04001	Responde	3,60	6,30
	04002		3,58	6,40
	04003		3,51	6,34
3	04001	Responde	3,55	6,16
	04002		3,61	6,37
	04003		3,50	6,30
6	04001	Responde	3,55	6,28
	04002		3,59	6,40
	04003		3,49	6,35

Límites: características organolépticas: líquido similar a sirope, de color carmelita amarillento, con partículas en suspensión y olor característico a la planta. pH: $4 \pm 1,0$. Valoración: no menos de 0,70 mg en 100 mL.

Tabla 3. Resultados del estudio de estabilidad por vida de estante

Frecuencia del análisis	Lote	Características organolépticas	pH	Valoración (mg/100 mL)	Conteo microbiano
Inicio (meses)	04001	Responde	3,54	6,20	CB < 10 CH < 10
	04002		3,60	6,40	
	04003		3,49	6,40	
3	04001	Responde	3,55	6,24	-
	04002		3,56	6,22	
	04003		3,55	6,27	
6	04001	Responde	3,67	5,92	-
	04002		3,67	5,90	
	04003		3,71	6,04	
9	04001	Responde	3,57	6,03	-
	04002		3,58	6,16	
	04003		3,68	6,22	
12	04001	Responde	3,60	5,80	CB < 10 CH < 10
	04002		3,53	6,40	
	04003		3,56	6,30	
18	04001	Responde	3,49	6,10	-
	04002		3,62	6,05	
	04003		3,62	6,06	
24	04001	Responde	3,50	6,04	CB < 10 CH < 10
	04002		3,45	6,13	
	04003		3,48	6,13	
36	04001	Responde	3,32	6,00	CB < 10 CH < 10
	04002		3,28	6,16	
	04003		3,26	6,07	

CB: conteo de bacterias, CH: conteo de hongos. Límites: características organolépticas: líquido similar a sirope, de color carmelita amarillento, con partículas en suspensión y olor característico a la planta. pH: $4 \pm 1,0$. Valoración: no menos de 0,70 mg en 100 mL. Conteo microbiano: CB < 10^3 UFC/mL, CH < 10^2 UFC/mL y ausencia *Escherichia coli*.

DISCUSIÓN

Teniendo en cuenta las características organolépticas de la formulación obtenida se puede plantear que corresponde a un jarabe, que cumple con los requerimientos de calidad farmacéutica para este tipo de producto.

En cuanto al proceso tecnológico para obtener el jarabe de tilo, a pesar de que las 3 variantes ensayadas cumplieron con el límite de cumarinas totales (no menos de 0,70 mg/100 mL, técnica No. 0504, CIDEM), la primera y tercera resultaron las más

prometedoras al arrojar una concentración de cumarinas totales superior a la obtenida en la segunda. Al ser un jarabe que contiene como sustancia activa un ingrediente farmacéutico activo de origen natural, se realizan como pasos tecnológicos para garantizar un jarabe con adecuadas características organolépticas y concentración de cumarinas totales la combinación de la primera y tercera variante tecnológica, o sea filtrar antes de añadir el extracto seco de *J. pectoralis*; así se impide que en el medio filtrante quede retenido algún metabolito activo que intervenga en el efecto terapéutico del medicamento, y colar por malla de acero inoxidable o gasa doble como paso final del proceso tecnológico para eliminar cualquier partícula o impureza mecánica.

El conteo microbiológico demostró que la formulación no se encuentra contaminada, cumpliendo con los límites establecidos en la literatura oficial al no existir microorganismos patógenos y el conteo de bacterias y de hongos ser menor que 10^3 UFC/mL y 10^2 UFC/mL, respectivamente. No obstante, la prueba de efectividad de preservativo antimicrobiano demostró que el preservativo empleado protege correctamente a la formulación de la contaminación microbiana, a la que pudiera estar expuesta durante la fabricación y el uso del medicamento por el paciente, demostrándose cuantitativamente la inhibición de la carga microbiana que fue inoculada al inicio de esta prueba y no detectarse contaminación microbiana a los 28 d. De esta forma se demostró la correcta efectividad del preservativo antimicrobiano empleado en la formulación, garantizándose la estabilidad microbiológica del medicamento.

Los resultados demostraron que se obtuvo una preparación farmacéutica que cumple con los requisitos de calidad descritos en la técnica del fabricante desarrollada (técnica No. 0504, CIDEM), teniendo en cuenta que los ensayos químico-físicos efectuados cumplen con los límites establecidos, que indican la correcta elaboración de la formulación desarrollada.

Los estudios de estabilidad acelerada a la temperatura de 40 °C muestran que al cabo de los 6 meses el medicamento no sufre variaciones significativas (tabla 2). Al analizar los resultados de estabilidad por vida de estante (tabla 3) se pudo apreciar que no ocurrió variación significativa entre los valores físico-químicos y microbiológicos a los 36 meses, lo cual demuestra que transcurrido este tiempo de elaborado, el producto mantiene su integridad química-física, que garantiza así su estabilidad terapéutica y su correcta formulación desde un punto de vista galénico.

Se comprobó que el fitofármaco desarrollado presentó un comportamiento estable microbiológico y físico-químico, proponiéndose una vida útil de 36 meses envasado en frasco ámbar y almacenado a temperatura ambiente.

Se realizó el desarrollo tecnológico de una formulación en forma de jarabe, de un medicamento que contiene una sustancia activa de origen natural con efecto sedante, formando parte del arsenal fármaco-terapéutico cubano, registrado en el CECMED con el No. N-09-171-N05.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roig JT. Plantas medicinales aromáticas o venenosas de Cuba. La Habana: Ed. Científica y Técnica; 1988. p. 743.

2. Silva RL, Costa LL, Castro, LE. Agrotecnología para el cultivo de tilo o curia. En: Martínez JV, Bernal HY, Cáceres A, editores. Fundamentos de Agrotecnología de Cultivos de Plantas Medicinales Iberoamericanas. Santafé de Bogotá: Quebecor-Impreandes; 2000. p. 217-28.
3. Rodríguez JE, López OD, Núñez Y, Rodríguez C, Carrillo C, Gil AJM. Obtención de una materia prima de calidad farmacéutica a partir de extractos de *Justicia pectoralis* Jacq., mediante secado por aspersion. Desarrollo tecnológico a partir de extracto hidroalcohólico al 30 %. Lat Am J Pharm. 2008;27(3):333-8.
4. MINSAP. Guía Terapéutica y Dispensarial de Fitofármacos y Apifármacos. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 1992. p. 109-13.
5. Schwartz TE, Campos VR. Study contribution of *Justicia pectoralis* Jacq - Anador. Rev Brasileria Farm. 1995;76:63-6.
6. Lino CS, Traveira ML, Viana GSB, Matos JJ. Analgesic and antiinflammatory activities of *Justicia pectoralis* Jacq and its main constituents: coumarin and umbelliferone. Phytoter Res. 1997;11(3):211-5.
7. Vries JX, Tauscher B, Wurzel G. Constituents of *Justicia pectoralis* Jacq 2. GC/MS of Simple Coumarins, 3 phenyl propionic acid and their hydroxy and methoxy derivatives. Rev Biomed Environ Mass Spectrum. 1988;15(8):413-7.
8. Rodríguez Chanfrau JE, López Hernández OD, Gil Apan JM. Método para la cuantificación de cumarina en extracto seco a partir de extractos de *Justicia pectoralis* Jacq. Rev Cubana Plant Med [revista en la Internet]. 2008 Sep [citado Abr 26 2011];13(3). Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962008000300004&lng=es
9. USP 31-NF 26. Atributos microbiológicos de productos farmacéuticos no estériles. En: USP 31 Farmacopea de los Estados Unidos de América. NF 26 Formulario Nacional; 2008. p. 801.

Recibido: 20 de febrero de 2011.

Aprobado: 23 de mayo de 2011.

Nilia de la Paz Martín-Viaña. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos. Ave. 26 No. 1605 e/ Puentes Grandes y Boyeros. Plaza, La Habana, Cuba. CP 10 600. Teléfs.: 881-0009, 881-0508. Correo electrónico: nilia.delapaz@infomed.sld.cu