

Desarrollo tecnológico de un producto natural de acción sedante: comprimidos de Pasiflora

Marta Zoe Lemus Rodríguez y Amaury Chong Quesada.

Empresa Laboratorio Farmacéutico "Oriente", Prolongación de Calle 5, s/n, Reparto "30 de Noviembre", Santiago de Cuba.
Correo electrónico: zoe@medired.scu.sld.cu

Recibido: 2 de mayo de 2008. Aceptado: 3 de marzo de 2009.

Palabras clave: Pasiflora, comprimidos, sedante, formulación, factorial.

Key words: Passiflora, tablets, sedative, formulation, factorial.

RESUMEN. La *Passiflora incarnata* L. planta medicinal de uso tradicional conocida como Pasiflora o Flor de Pasión, perteneciente a la familia Passifloraceae, fue introducida en Cuba desde la América tropical y se ha aclimatado muy bien en el territorio. La misma posee una acción sedante del sistema nervioso, miorelajante y espasmolítica comparable con la papaverina, según numerosos reportes bibliográficos, que avalan también su inocuidad. Con el objetivo de obtener un producto terminado natural, con factura industrial, basado en esta valiosa planta, se realizó un estudio tecnológico de formulación de comprimidos de Pasiflora mediante un diseño experimental factorial 2^3 . Los factores escogidos fueron: aglutinante (A) a dos concentraciones diferentes, vehículo del aglutinante (V) disolución hidroalcohólica con dos composiciones distintas y diluyente (D) dos sustancias diferentes a una misma concentración en la fórmula, resultando los dos primeros de significación en la respuesta evaluada. Mediante el análisis estadístico realizado se obtuvo una forma sólida comprimida con los atributos de calidad requeridos y con el menor gasto de tiempo y recursos.

ABSTRACT. The *Passiflora incarnata* L. well-known as Passiflora or Flower of Passion is a medicinal plant with traditional use, belonging to the Passifloraceae family. This plant was introduced in Cuba from the tropical America and it has been acclimatized very well in the territory. Passiflora plant possesses a sedative action of the nervous system, and it is muscle relaxing and spasmolytic comparable with the papaverine, according to numerous bibliographical reports that also endorse its safety. With the objective of obtaining a natural finished product, industrially made, based on this valuable plant, it was carried out a technological formulation study about Passiflora tablets by means of a 2^3 factorial experiment. The chosen factors were: Binder (A) with two different concentrations, Vehicle of the binder (V) hydroalcoholic solution with two different compositions and Filler (D) two different substances at the same concentration in the formula, resulting both first factors with significance on the evaluated answer. By means of the statistical analysis carried out a compressed solid form was obtained with the required attributes of quality and with the smallest expense of time and resources.

INTRODUCCIÓN

El alto nivel de estrés al que diariamente se encuentran sometidos el organismo y la psiquis de las personas repercute negativamente sobre el funcionamiento de su sistema nervioso provocando afectaciones en este, tales como la ansiedad y la depresión, entre muchas otras.

Aunque las características de la neurosis de ansiedad hacen difícil precisar la frecuencia de aparición de este trastorno, existen estudios que consideran que afecta alrededor de un 5 % de la población.

En el ámbito internacional, se trata este estado alterado con ansiolíticos, también llamados tranquilizantes o sedantes, entre los que se incluyen las benzodiazepinas, los carbamatos y otros compuestos no relacionados químicamente y más recientemente, con hierbas sedantes solas o mezcladas entre ellas, orientadas a aliviar el insomnio y el nerviosismo, las cuales cada día adquieren mayor aceptación, dada su mayor inocuidad y forma moderada de actuar sobre el organismo.

La *Passiflora incarnata* L. planta medicinal de uso tradicional conocida como Pasiflora, Pasionaria o Flor de Pasión, perteneciente a la familia Passifloraceae, es

una planta nativa de América del Norte, Central y Sur y fue introducida en Cuba desde la América tropical, habiéndose aclimatado muy bien en el territorio. Posee una acción sedante del sistema nervioso, miorelajante y espasmolítica, comparable con la papaverina, según numerosos reportes bibliográficos, que avalan también su inocuidad. Las partes que se utilizan de esta planta son las sumidades aéreas (hojas y flores) y los principales principios activos que se le reportan son: flavonoides, C-heterósidos, trazas de alcaloides indólicos y trazas de aceite esencial de composición poco estudiada.¹ Actualmente, se ha comprobado que su acción sedante se debe a un sinergismo entre las trazas de alcaloides, el maltol y los flavonoides (fitocomplejo), sus otras propiedades reportadas, miorelajante y antiespasmódico gastrointestinal, se deben a la acción del maltol y los flavonoides respectivamente. Por esto se indica su uso en el tratamiento de: ansiedad, hiperexcitación nerviosa, insomnio, hipertensión arterial, taquicardia, palpitaciones, migrañas, vértigo, úlceras gastroduodenales, espasmos gastrointestinales, dismenorrea, distonías neurovegetativas asociadas al climaterio, tos nerviosa, mialgias y contracturas musculares.¹

Esta planta es reconocida como droga oficial en varias de las farmacopeas de mayor prestigio a nivel mundial, entre ellas: la Farmacopea Herbaria Británica,² la Farmacopea Italiana³ y la Farmacopea Británica,⁴ en las cuales aparecen monografías para el control de calidad de la droga seca, así como en numerosos sitios web.⁵

Actualmente, en el mundo se comercializa en formas de uso oral como tabletas, cápsulas, grageas, tinturas y extractos,⁵ destacándose la tendencia a la presentación en formas sólidas simples: cápsulas o comprimidos de fabricación industrial, entre otras razones porque, específicamente en el caso de los productos fitoterapéuticos, es reconocido que las formas sólidas presentan un riesgo menor de descomposición de los principios activos y de contaminación microbiana en relación con las formas farmacéuticas líquidas, durante su almacenamiento.

Para la formulación de los comprimidos de Pasiflora objeto de estudio, se consideró idóneo el uso del polvo de la droga vegetal, en este caso, las sumidades aéreas de la planta, en dosis de 350 mg, teniendo en cuenta el hecho de que el empleo de la totalidad del fitocomplejo, y no extracciones de éste, contribuye a una mayor actividad biológica debido a la interacción y potenciación de los diferentes principios activos.⁶

La caracterización tecnológica del polvo de este material en cuanto a su compresibilidad (propensión a comprimir) y fluidez resulta un aspecto de imprescindible conocimiento para llegar a definir la formulación del comprimido de la planta con los atributos de calidad requeridos.

Por demás, el diseño del experimento siguiendo un plan factorial es una útil herramienta que permite llegar a conclusiones, estadísticamente validadas, con el mínimo de gastos de tiempo y recursos. Sobre esta base, y a partir de los resultados obtenidos en la experimentación preliminar que se realiza con el objetivo de lograr información de orientación, es posible obtener la formulación más adecuada de los comprimidos, desde el punto de vista integral, lo cual constituye el objetivo del presente trabajo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materias primas

En la experimentación se utilizaron las siguientes materias primas: Pasiflora, droga seca, polvo (Ministerio de la Agricultura, Cuba); dióxido de silicio coloidal <Aerosil V-200> (Degussa, Alemania); celulosa microcristalina <Microcel> (Blanver, Brazil); lactosa monohidratada (D.M.V, Holanda) polivinilpirrolidona (PVP) <Kollidon 25> (BASF, Alemania); estearato de magnesio (N/M, China); alcohol etílico clase A (Tecnoazúcar, Cuba).

Método

En el presente estudio, se realizó la experimentación sobre un plan factorial 2³. Los factores empleados fueron: Aglutinante (A) a dos concentraciones diferentes en la disolución, vehículo del aglutinante (V) con dos composiciones distintas y diluyente (D) también denominado "relleno", dos sustancias diferentes a una misma concentración. Los niveles del primer factor se corresponden con las propuestas hechas por el fabricante de la polivinilpirrolidona utilizada (BASF),⁷ los niveles del segundo se relacionan con el uso de una disolución hidroalcohólica al 50 y 70 % como vehículo del aglutinante, para contrastar las ventajas que ambos aportan como disolventes recomendados para polvos insolubles, adicionalmente a la excelencia del agua como humectante y a la propiedad desinfectante del alcohol al 70 %, lo que resulta apropiado para un material de esta natu-

raleza y los niveles del tercer factor, con el empleo de dos diluentes de uso muy frecuente en la formulación de comprimidos: celulosa microcristalina y lactosa, recomendados por su origen para productos fitoterapéuticos.⁸ En todos los casos, se utilizó una base de dióxido de silicio coloidal por ser reportado este excipiente como auxiliar eficaz de la compresibilidad de drogas vegetales.⁸

La variable respuesta fue la resistencia a la fractura del comprimido, aunque se analizaron otros aspectos de tipo económico y tecnológico para arribar a conclusiones con un enfoque integral. Los experimentos se realizaron en orden aleatorio, a dos réplicas, estimándose el error mediante un análisis de varianza para un 95 % de confiabilidad usando el Programa STATGRAPHICS Plus. Versión 2.1 para Windows. Para las interacciones que resultaron significativas se empleó la Prueba de Rangos Múltiples de Duncan a un 95 % de confiabilidad.

RESULTADOS

Teniendo en cuenta el Índice de Compresibilidad y la Relación de Hausner⁹ obtenidos para 50 g de muestra, su fluidez y propensión a comprimir se calificaron como POBRE y MUY POBRE respectivamente (Tabla 1).

Tabla 1. Caracterización tecnológica del polvo de Pasiflora.

Parámetro	Resultado
Densidad de vertido (dv)	0,335 g/mL
Densidad de asentamiento (da)	0,528 g/mL
Índice de Compresibilidad	35,05 %
Relación de Hausner	1,63
Fluidez	Pobre
Propensión a la compresión	Muy pobre

A partir de los resultados anteriores, se acometió el diseño experimental factorial 2³. Los niveles para cada uno de los factores, la variable codificada y la respuesta a medir, replicada en cada punto, conformaron la matriz experimental (Tabla 2).

El análisis de varianza realizado (Tabla 3) evidenció que existía influencia significativa sobre la resistencia a la fractura de los factores: *aglutinante* (A) y *vehículo* (V) y de la interacción: *aglutinante-diluyente* (AD). La interacción terciaria *aglutinante-vehículo-diluyente* (AVD) resultó no significativa. Se encontró significación en los tratamientos.

Al resultar significativa la interacción secundaria AD, se sometió a la prueba de Rangos Múltiples de Duncan, siendo categorizada de acuerdo con el valor de resistencia a la fractura (Tabla 4).

DISCUSIÓN

De acuerdo con el análisis de varianza realizado, se seleccionaron como formulaciones candidatas por su mejor comportamiento en cuanto a la resistencia a la fractura del comprimido las formulaciones 1, 2, 3, 4, 6 y 8.

La discriminación subsiguiente se realizó sobre la base del comportamiento tecnológico integral, tomando en consideración otros índices de calidad, tales como: el aspecto organoléptico (límite: color verde amarillento no uniforme, textura lisa, no pérdida de partes), el tiempo de desintegración (límite: 30 min en agua) y la valoración (límite: flavonoides totales: 75 a 125 %, equivalente a 4,46 a 7,44 mg/comprimido).

Las formulaciones 2 y 4 ofrecieron tiempos de desintegración de 15 min y las formulaciones 6 y 8 arrojaron tiempos superiores a los 15 min (50 % del límite de acep-

Tabla 2. Matriz experimental.

F	A	Factores/Niveles V	D	Variable codificada			Respuesta Resistencia a la fractura (kgf)	
				X _A	X _V	X _D	Y ₁	Y ₂
1	10 %	Alc. 50 %	Cm	-1	-1	-1	6,18	7,03
2	15 %	Alc. 50 %	Cm	1	-1	-1	7,24	7,30
3	10 %	Alc. 70 %	Cm	-1	1	-1	8,42	7,47
4	15 %	Alc. 70 %	Cm	1	1	-1	7,54	7,30
5	10 %	Alc. 50 %	L	-1	-1	1	6,36	6,29
6	15 %	Alc. 50 %	L	1	-1	1	7,39	7,50
7	10 %	Alc. 70 %	L	-1	1	1	7,39	7,16
8	15 %	Alc. 70 %	L	1	1	1	8,33	7,84

F Formulación (Experimento). A Aglutinante. V Vehículo del aglutinante. D Diluyente. Alc. Alcohol. Cm Celulosa microcristalina. L Lactosa. Y₁, Y₂ Medias de seis determinaciones por réplica.

Tabla 3. Análisis de varianza (ANOVA).

Fuente de variación	G.L.	S.C.	C.M.	F	Sig.
Tratamiento	7	5,005 48	0,715 07	5,73	*
A	1	1,071 23	1,071 23	8,59	*
V	1	2,371 6	2,371 6	19,01	**
D	1	0,003 025	0,003 025	0,02	N.S.
AV	1	0,562 5	0,562 5	4,51	N.S.
AD	1	0,801 025	0,801 025	6,42	*
VD	1	0,002 5	0,002 5	0,02	N.S.
AVD	1	0,193 6	0,193 6	1,55	N.S.
Error	8	0,998 1	0,124 763		

G.L. Grados de libertad. S.C. Sumatoria de cuadrados. C.M. Cuadrados medios. F Estadígrafo. Sig. Significación. * Significación. ** Doble significación. N.S. No significativo.

Tabla 4. Interacción *aglutinante-diluyente*.

I	Formulación	II	Formulación
+1 +1	6,8	-1 +1	5,7
+1 -1	2,4		
-1 -1	1,3		

Categorías según resistencia a la fractura: I > II.

tación de 30 min) por lo que fueron descartadas, ya que resulta riesgoso asumir este valor como el inicial de este parámetro, en cuanto al comportamiento que pueda tener el producto en el tiempo. Ello puede deberse a que contienen el nivel mayor del aglutinante (PVP) que al estar en presencia del agua como vehículo, la cual tiende a formar puentes interparticulares, puede favorecer la cohesión en el granulado resultante.⁷ En el caso de las formulaciones 6 y 8, se adiciona el hecho de que contienen lactosa, diluyente con tendencia a producir gránulos más duros y sin la propiedad de humectación por capilaridad que aporta la celulosa microcristalina, especialmente, cuando se utiliza agua como vehículo del aglutinante.¹⁰

Finalmente, el análisis de las formulaciones 1 y 3 arrojó resultados aceptables y muy similares en ambos casos respecto a los índices de calidad mencionados, seleccionándose la 3, la cual adicionalmente aporta la ventaja de que en la misma se utiliza el alcohol al 70 %, cuya propiedad como desinfectante resulta muy apropiada para el caso de las plantas medicinales.

Por lo que se concluyó que la formulación que contiene polivinilpirrolidona al 10 % en la formulación, celulosa microcristalina como diluyente y alcohol al 70 %

como vehículo del aglutinante, es la más idónea tecnológicamente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Artech G, Vanaclocha V y Güenechea S. Vademecum de Prescripción. Plantas Medicinales. Fitoterapia. España; 1999. [Consultado: 24 de abril de 2006.] Disponible en: <http://www.masson.es/fitoterapia/form1.html>.
2. British Herbal Pharmacopoeia. Passiflora. British Herbal Medicine Association, Exeter, U.K., 1996;pp.148 -149.
3. Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana. Droghe vegetali e preparazioni. PASSIFLORA, Passiflorae herba. 9th Edition, Editore Istituto Poligrafico dello Stato, Italia, 1999;p.241.
4. British Pharmacopoeia 2000. Monographs: Medicinal and Pharmaceutical Substances, Passion Flower, British Medicine Association, Exeter, U.K., 2000;p.1175.
5. López Y y Nápoles R. Caracterización físico-química de la *Passiflora incarnata* L. para su uso en la industria farmacéutica. Tesis en opción del título de Licenciado en Ciencias Farmacéuticas, Universidad de Oriente, Cuba, julio, 2005.
6. Berdones J. Principios activos y preparaciones farmacéuticas de las plantas medicinales. Natura Medicatrix. 1995;42:37-38.
7. Kollidon. Polyvinil Pyrrolidone for the pharmaceutical industry, Buhler V BASF, 1999;p.139.
8. Sharapin N, Machado L, Souza E, Rocha de Albuquerque E, Valverde E y Lopes J. Fundamentos de tecnología de productos fitoterapéuticos. Convenio Andrés Bello y Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo, Colombia, 2000;p.17.
9. United States Pharmacopeia 28. General Information, <1174> POWDER FLOW, Edición 28, Versión electrónica, The United States Pharmacopeial Convention, USA, 2005.
10. Lieberman H, and Lachman L. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Chapter 3. Compressed Tablets by Wet Granulation, Volume 1, 2nd Ed., Marcel Dekker, New York. 1989;p.163.