

Evaluación tecnológica del polvo de la planta *Parthenium hysterophorus* L. con un propósito farmacéutico

Yanelis Saucedo-Hernández, Mirtha Mayra González-Bedia, Luis Ramón Bravo-Sánchez, Hilda M. González-San Miguel,* Jean Paul-Remon, Andre Antunes,** Nathalie Huyghebaert,** Yves Gonnissen,** María Elisa Jorge-Rodríguez y Miguel Ángel Alba-de Armas.**

Departamento de Farmacia, Facultad de Química Farmacia, Universidad Central de las Villas, Carretera a Camajuani, Km 51/2, Santa Clara, Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: ysaucedo@uclv.edu.cu Pharmacy Department. Pharmacy Chemistry Faculty. Central University. Cuba. *Technology and control Department. Food and Pharmacy Institute. Habana city. Cuba. **Laboratory of Pharmaceutical Technology. Harelbekestraat 72, 9000 Gent (Belgium).

Recibido: 24 de agosto de 2010.

Aceptado: 20 de enero de 2010.

Palabras clave: *Parthenium hysterophorus* L., preformulación, polvo, contenido de humedad, higroscopicidad, propiedades de flujo.
Key words: *Parthenium hysterophorus* L., preformulation, powder, moisture content, higroscopicity, flow properties.

RESUMEN. *Parthenium hysterophorus* L. (escoba amarga) es una planta medicinal de uso tradicional como antiparasitaria. Esta acción es atribuida a la partenina, metabolito activo contra la malaria, leishmaniasis y tripanosomiasis; infecciones parasitarias que afectan a más de dos billones de personas de los países subdesarrollados. No se ha descrito hasta el presente en las Farmacopeas, un ingrediente farmacéutico activo, ni se han desarrollado estudios de preformulación de la planta. En el desarrollo racional de formas farmacéuticas sólidas, es necesario realizar en una primera etapa, estudios de preformulación del polvo de la planta para su manufactura a escala industrial. En la investigación fueron evaluadas algunas propiedades del polvo, las cuales son descritas como críticas en ingredientes farmacéuticos activos herbarios. Se evaluó su contenido de humedad, su higroscopicidad (contenido de humedad en equilibrio, dinámica de adsorción-desorción), la distribución del tamaño de partícula, propiedades de flujo (ángulo de reposo, velocidad de flujo, densidad real, densidad aparente, la porosidad, los índices de compresibilidad de Carr y Hausner). El sólido pulverulento tiene un elevado contenido de humedad, es ligeramente higroscópico y posee críticas propiedades de flujo. Teniendo en cuenta las propiedades tecnológicas críticas del polvo estudiado se estima que la granulación húmeda pueda ser una alternativa útil para desarrollar formas sólidas de dosificación a partir de la planta.

ABSTRACT. *Parthenium hysterophorus* L. (feverfew) is medicinal plant of antiparasitic traditional use. This action is attributed to parthenin, active metabolite against the malaria, leishmaniasis and tripanosomiasis; parasitic infections that affected to more of two billions of people of the underdeveloped countries. Now a day only has not been described in the recent pharmacopeia, an herbal pharmaceutical ingredient from this plant and has not been developed preformulation studies from this plant. In the rational design of dosage pharmaceutical forms, it is necessary to carry out, in the first step, preformulation studies of powder plant, in order to manufacture to industrial level. In the research were carried out some powder properties of *Parthenium hysterophorus* L., which are described as unsatisfactory in herbal active pharmaceutical ingredients in the preformulation step. The residual moisture, its higroscopicity (equilibrium moisture content, adsorption-desorption), flow properties (repose angle, flow speed, real density, bulk density, porosity, Carr y Hausner index) were carried out. Taking into account its unsatisfactory technological properties, its inclusion in intermediate forms (granulates) were evaluated. The powder plant has high content moisture, its lightly hygroscopic and has unsatisfactory flow properties. The wet granulation is a useful alternative in order to the development of dosage solid forms from the plant. The powder has technological unsatisfactory properties that can be improved with its inclusions in intermediate forms (granulates obtained by wet granulation) with satisfactory technological properties.

INTRODUCCIÓN

Parthenium hysterophorus L. es una planta medicinal de uso tradicional como antiparasitario.¹⁻⁹ La mayoría de las acciones farmacológicas son atribuidas a la partenina, metabolito activo contra la malaria, leishmaniasis y tripanosomiasis; infecciones parasitarias que afectan a más de dos billones de personas del mundo subdesarrollado.^{5,6}

Como parte del diseño racional de formas de dosificación, en primer lugar, se deben desarrollar estudios

de preformulación del polvo de la planta, con vistas al desarrollo posterior de formas de dosificación que puedan producirse a nivel industrial.

En el presente trabajo se informa por primera vez sobre un ingrediente farmacéutico activo a partir de la planta, así como el estudio de sus propiedades físico mecánicas para su posible uso en formas terminadas. Por tanto, el objetivo del presente trabajo consistió en evaluar las propiedades del polvo de *Parthenium hyste-*

rophorus L. que son vitales en el diseño de las formas de su dosificación.

MATERIALES Y MÉTODOS

Reactivos y disoluciones

Sólido pulverulento de *Parthenium hysterophorus* L. con tamaño de partícula menor o igual a 0,315 mm obtenido en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica del Departamento de Farmacia de la Universidad Central de las Villas (25 lotes). Patrón de trabajo de partenina obtenido y caracterizado en el Laboratorio de Análisis Farmacéutico de ese departamento (98,9 %) (Certificado mediante técnica validada de volumetría ácido-base por retroceso) (Laboratorio Análisis Farmacéutico, Universidad Central de las Villas, Cuba). Ácido sulfúrico 98 %, *Panreac*, España.

Equipos

Estufa (*MLW HST – 1512*), Alemania; molino de cuchillas (*Retsh GMBH*, Alemania); equipo analizador de humedad (*Sartorius*, Alemania), vibrador de tamices (*Engelsmann AG Ludwigshafen*, Alemania); granulómetro (*Erweka*, Alemania); picnómetro de helio (*MPY-Z*, Alemania); célula de Jenike (*RST-XS Dietmar Schulze*, Alemania); Baño ultrasónico (*BRANSON 1510*, México).

Obtención del sólido pulverulento de *Parthenium hysterophorus* L.

Las plantas de *Parthenium hysterophorus* L. se colectaron en los meses de mayo a noviembre (2004-2008) en un suelo pardo mullido medianamente lavado, en la localidad de Santa Clara, provincia de Villa Clara. La identificación taxonómica del material vegetal se realizó en el Jardín Botánico de la Universidad Central de las Villas, con número de herbario 08133. Las partes aéreas de la planta (follaje) se secaron en estufa a 38 °C (± 2 °C) durante 72 h, se molinaron en un molino de cuchillas de circuito cerrado con clasificación de control. Durante el molinado, se generó poco calentamiento del material vegetal y este permaneció poco tiempo en la cámara de molienda; apenas alcanzó un tamaño menor al de la abertura de malla del tamiz, pasó a través al recipiente colector, lo cual contrarresta el efecto negativo de la temperatura sobre la degradación del material vegetal. Se obtuvo un polvo con un tamaño de partícula mayoritario menor o igual a 0,315 mm.

Estudios de preformulación. Propiedades del sólido pulverulento (SP)

La Humedad residual se determinó mediante el método azeotrópico, según lo descrito en la Farmacopea Europea¹⁰ y en la USP.¹¹

Higroscopicidad

Contenido de humedad en equilibrio (CHE). Se realizaron cinco réplicas según la metodología que se describe en la Farmacopea Europea¹⁰ y según la desarrollada por Callaghan y cols.¹²

Dinámica de la adsorción y desorción de vapor. Se prepararon diferentes ambientes de humedad relativa (HR) en desecadoras con el empleo del ácido sulfúrico a diferentes concentraciones.¹² En la dinámica de adsorción, se estimó la ganancia de humedad como la ganancia en peso de muestras del SP, que se expusieron a 8,5; 18,2; 37,1; 47,2; 58,3; 70,4; 80,5; 88,8; 93,9 y 97,5 % de humedad relativa hasta que alcanzaron un peso constante. La curva de desorción se obtuvo a partir de muestras saturadas a 97,5 % de HR, como la pérdida en peso tras exposición

a ambientes de humedad relativa: 8,5; 18,2; 37,1; 47,2; 58,3; 70,4; 80,5; 88,8; 93,9 y 97,5 %. En ambos casos, se realizaron tres réplicas.

Distribución de tamaño de partículas

Se realizó mediante el método de tamización, a partir de 100 g del SP, tamices con abertura de malla de 250, 180, 125; 100; 63; 45 μ m, el colector y el vibrador de tamices en posición 7 durante 15 min.¹³ Se realizaron cinco réplicas. Se determinó el porcentaje de muestra retenida en cada tamiz y el diámetro medio aritmético de las partículas.

Propiedades de flujo

El ángulo de reposo y la velocidad de flujo se determinaron en un granulómetro según metodologías descritas,¹⁰ con un orificio de abertura 1,2 cm. La densidad aparente se evaluó según metodologías descritas.¹⁰ Se aplicó el método I para la densidad de asentamiento y el método II para la densidad de vertido. La densidad real se determinó mediante un picnómetro de helio según la metodología que con este fin se ha descrito.¹⁰ Los resultados de los ensayos son el promedio de diez determinaciones.

La porosidad se determinó mediante la correlación entre la densidad aparente y la real, a través de la ecuación de Martin.¹⁰ Los índices de compresibilidad (de Carr y de Hausner) se calcularon mediante las expresiones descritas por Wells.¹⁴ La fuerza de cizalla o de Jenike se determinó mediante la célula de Jenike, según metodología descrita.¹⁰ El ensayo se repitió diez veces.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Estudios de preformulación del SP obtenido a partir de *Parthenium hysterophorus* L.

Las propiedades que deben evaluarse en la etapa de preformulación dependen de las propiedades del ingrediente farmacéutico activo en particular y de la forma de dosificación a desarrollar.¹⁵ Se evaluaron, en primer lugar, aquellas propiedades que se describen como críticas para otros ingredientes farmacéuticos activos herbarios (IFAH₂), teniendo en cuenta que el polvo obtenido del follaje de la planta se prevé emplear como ingrediente farmacéutico activo herbario en una forma sólida para administración oral.¹⁶

Propiedades del sólido pulverulento

Humedad residual

La humedad residual tiende a ser elevada en este tipo de materiales y puede alcanzar valores entre un 10 % y 15 %. Un elevado contenido de humedad le confiere a los sólidos pulverulentos condiciones propicias para el crecimiento microbiano y la degradación de metabolitos secundarios. La humedad residual promedio obtenida para el polvo en estudio fue de alrededor del 10 % y puede considerarse como una propiedad crítica de él.

Higroscopicidad

Contenido de humedad en equilibrio (CHE). Una de las propiedades, que condiciona el manejo de los productos utilizados en la elaboración de formas farmacéuticas sólidas, es la referida a sus interacciones con la humedad ambiental. Estudios sobre esta propiedad, en el SP de *Parthenium hysterophorus* L., se realizaron mediante las dos metodologías descritas por Steele¹⁵ como útiles en la etapa de preformulación. Al someter el SP a 25 °C y 80 % de HR por 24 h, se obtuvo una ganancia en peso inferior al 2 % ($0,71 \pm 0,07$ %), que permitió clasificarlo como ligeramente higroscópico.¹² Este comportamiento se corroboró al aplicar la segunda metodología.¹⁰ La representación del CHE en función de la humedad

relativa (Fig. 1) mostró una tendencia al aumento del CHE a humedades relativas superiores a un 70 %. Esta característica podría influir negativamente en las propiedades reológicas del SP en estudio y en su estabilidad y constituye, por tanto, otra propiedad crítica de él.

Dinámica de adsorción y desorción de vapor. Al someter muestras del SP a HR crecientes se observó que a medida que aumentó la HR se produjo un incremento de la ganancia en peso de la muestra a partir del 70 % de HR (Fig. 2); incremento que alcanzó valores cercanos al 30 % cuando la HR fue del 100 %. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en el estudio de CHE. Al analizar la curva de desorción, se observó que a medida que disminuyó el porcentaje de HR, se produjo una reducción paulatina del peso, que interceptó al eje de las abscisas a HR, cercana al 30 %. Se obtuvo un perfil de adsorción-desorción caracterizado por la existencia de un lazo de histéresis cerrado.

La isoterma de adsorción desempeña un papel decisivo en el diseño de las condiciones de almacenamiento del SP. El perfil de adsorción (Fig. 2) sugiere que el sólido pulverulento debe manipularse y conservarse en condiciones de HR inferiores al 60 %, si se desea que no se incremente su contenido de humedad (CH), pues en estas condiciones, este es prácticamente inferior o igual al contenido de humedad en equilibrio ($CH \leq CHE$). La isoterma de desorción (a diferentes temperaturas de secado), que se describe como relevante en la definición de las condiciones de secado debe tenerse en consideración en trabajos futuros en la selección de las condiciones óptimas para esta operación en el material en estudio.¹⁷

El elevado contenido de humedad residual y la ligera higroscopicidad del polvo de *Parthenium hysterophorus* L., constituyen propiedades críticas de él y deben tenerse en consideración en el diseño de operaciones de fabricación, en la selección de condiciones de almacenamiento y en el desarrollo de formas sólidas de dosificación.

Distribución de tamaño de partículas

El tamaño de las partículas y su distribución pueden influir en la seguridad, eficacia, estabilidad, viabilidad de formas de dosificación y procesos de fabricación de un IFA. Esta propiedad ejerce una influencia marcada en las propiedades farmacotécnicas de los sólidos pulverulentos, tales como las propiedades de flujo. Además, a menor tamaño de partícula se favorece la extracción del metabolito activo a partir de un IFAH; que propicia

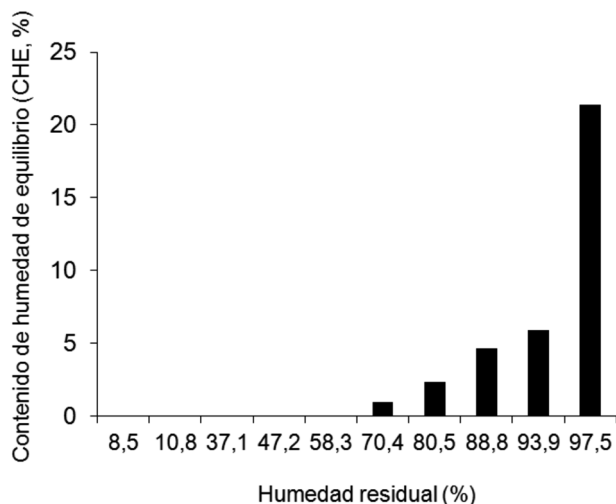


Fig. 1. Evaluación de la higroscopicidad según el método de Callaghan y cols.¹¹

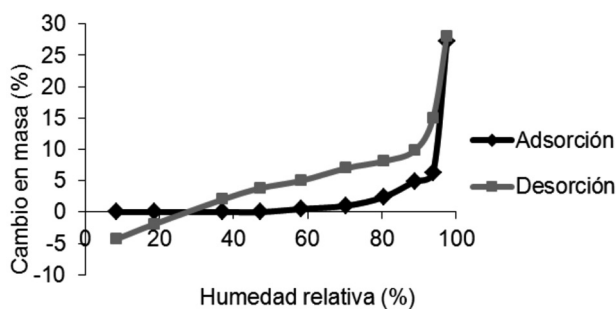


Fig. 2. Dinámica de adsorción-desorción del SP de *Parthenium hysterophorus* L.

niveles superiores de disolución y por tanto, una mayor velocidad de absorción y eficacia terapéutica.¹⁶⁻¹⁸

Para la evaluación de estas propiedades, se seleccionaron los tamices según la clasificación propuesta en la USP¹⁰ y se tuvo en cuenta que el tamaño de partícula es $\leq 0,315$ mm. El diámetro medio aritmético de las partículas fue de 0,113 mm. La distribución del tamaño de partícula manifestó una tendencia a la distribución normal, que se comprobó estadísticamente mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, para $p > 0,05$ (Fig. 3). Se caracterizó, además, por la presencia de un elevado porcentaje de partículas de tamaño pequeño; comprendido en el intervalo de 0,1 a 0,18 mm, que permitió clasificarlo, según la USP¹⁰ como polvo fino. Este tamaño de partícula pequeño puede influir negativamente en la fluidez del sólido pulverulento y ambas propiedades se describen como críticas para otros IFAH sólidos.¹⁶

Propiedades de flujo

Los ingredientes farmacéuticos activos IFA constituidos por partes de plantas medicinales presentan, frecuentemente, pobre fluidez. La fluidez del polvo se evaluó mediante varios indicadores que aportaron información complementaria (Tabla 1). Se destacan los valores de densidad real, superiores a 1 g/cm^3 , lo cual pudiera contribuir de forma positiva a la fluidez del polvo.

El valor del índice de compresibilidad de Carr (18,0 %), superior a 16 %, se correspondió con el de materiales con propiedades de flujo regulares. El Índice de Hausner, con un valor de 1,22, por debajo del límite máximo establecido para materiales que fluyen, estuvo muy próximo al límite superior (1,25) (Tabla 1). El factor de flujo del polvo (4,0), corresponde a un material cohesivo y sugirió que posee una fluidez insatisfactoria.^{18,19} El sólido pulverulento posee una porosidad elevada (82,24 %), lo que revela el grado de empaquetamiento que existe entre sus partículas (Tabla 1). Sin embargo, esta propiedad no define las características de los espacios interparticulares, aspecto muy impor-

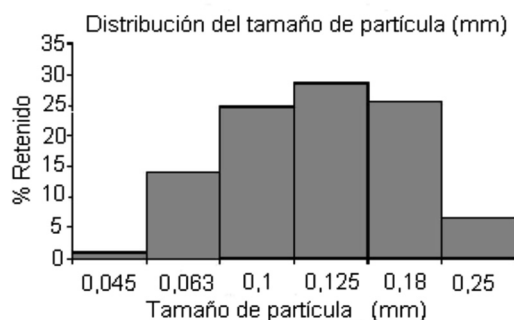


Fig. 3. Distribución del tamaño de partícula del sólido pulverulento.

Tabla 1. Propiedades relacionadas con la fluidez del SP.

Propiedad	\bar{X}	SD	CV (%)
Densidad aparente de vertido (g/cm ³)	0,27	0,004	1,60
Densidad aparente de asentamiento (g/cm ³)	0,33	0,01	2,60
Densidad real (g/cm ³)	1,52	0,01	0,60
Porosidad (%)	82,24	0,13	0,15
Índice de Hausner (IH)	1,22	0,01	0,001
Índice de compresibilidad de Carr (%)	18,18	0,14	0,001
Factor de flujo (fuerza de cizalla)	4,0	0,10	0,02
Ángulo de reposo y velocidad de flujo	El SP no fluyó (flujo a través de un orificio).		

\bar{X} Media de 10 determinaciones. SD Desviación estándar. CV Coeficiente de variación (%).

tante en este tipo de materiales, que poseen fuerzas cohesivas elevadas. Además, el polvo no fue capaz de fluir al intentar evaluar el flujo a través de un orificio.

La evaluación de la fluidez del sólido pulverulento, a través de diferentes indicadores, permitió concluir que posee propiedades de flujo regulares, como la mayoría de los IFAH.^{18,19} En estudios futuros, se podría evaluar su inclusión en formas intermedias, tales como granulados o *pellets*, que minimicen las propiedades críticas detectadas hasta el momento. Estas formas intermedias podrían formar parte de formas de dosificación tales como cápsulas o comprimidos.

CONCLUSIONES

Las características del sólido pulverulento de *Parthenium hysterophorus* L. (ligera higroscopicidad, elevada humedad residual y propiedades de flujo críticas) deben considerarse en el desarrollo futuro de formulaciones a partir de este ingrediente farmacéutico activo herbario.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sharma GC, Bhutani K. Plant based amoebic drug: Part II: Amoebicidal activity of parthenin isolated from *Parthenium hysterophorus* in guinea pig model. *Indian Journal Med. Res.* 1982;76:776.
- Sharma GC, Bhutani KR. Plant based anti amoebic drugs. Amoebicidal activity of parthenin isolated from *Parthenium hysterophorus* L. *Planta Medica.* 1988;54:120.
- Robineau L. Hacia una farmacopea caribeña. Investigación científica y uso popular de plantas medicinales en el Caribe. Seminario Tramil 5a y 6a ed, Livinstong, Guatemala, Basse-Terre, Guadalupe, 1992.
- Kashmir A. Synthesis and anticancer activity of novel spiro-parthenin derivative International Symposium on Genomic instability and Cancer. Srinagar. India. 2007.
- Khare CP Indian medicinal plants. An illustrated dictionary. New Delhi: Springer: 2007:p.464.
- Rodríguez M. Evaluación de la actividad antimalárica de algunas plantas utilizadas en la medicina tradicional cubana. *Rev Cienc Farm Básica Apl.* 2007;27:197.
- Kaiser O, Albrecht F, Croft SL. Natural Products as potential antiparasitic drugs. *Parasitol Res.* 2003;90:S55.
- Patel V, Chitra V, Lakshmi P, Krishnaraju V. Hypoglycemic effect of aqueous extract of *Parthenium hysterophorus* L. in normal and alloxan induced diabetic rats. *Indian J Pharmacols.* 2008;40:183.
- Farmacopea Europea. 5ta ed. Strasbourg, France. Council of Europe, 2005.
- Farmacopea de los Estados Unidos. Pharmacopeia Forum. 30th ed. Rockville, MD: U.S. Pharmacopeial Convention, Inc., 2007.
- Callaghan JC, Cleary GW y Elefant M. Equilibrium moisture content of pharmaceutical excipients. *Drug Dev Ind Pharm.* 1982;8:355.
- Dar A. Tecnología farmacéutica. Zaragoza, España: Editorial Acribia: 1981.
- Wells JL. Pharmaceutical Formulation: The Physicochemical Properties of Drug Substances. England: ellis Horwood Ltd., Market Cross House: 1988:209.
- Steele G. Preformulation as an aid to product desing in early drug development. En: *Pharmaceutical preformulation and formulation.* 1ra ed. UK: Astrazeneca: 2004:175.
- Jin P, Madieh S, Augsburger LL. The Solution and Solid State Stability and Excipient Compatibility of Parthenolide in Feverfew. *AAPS PharmSciTech.* 2007;8(4):E105.
- Qui Y, Chen Y, Zhang, G. Developing solid oral dosage forms. *Pharmaceutical theory and practice.* Edn.London: Elsevier: 2009.
- Augsburger L, Hoag SW. Rational design and formulation. En: *Augsburger L., Hoag SW. Pharmaceutical dosage form: Tablets.* 3a ed. Informa Healthcare: New York: 2008:p.333-358.
- Kleinebudde P. Roll compactation/dry granulation: pharmaceutical application. *European Journal of Pharmaceuticals.* 2004;58:317.
- Röck M, Schwedes J. Investigations on the caking behaviour of bulk solids-macroscale experiments. *Powder Technol.* 2005;157:121-127