

Universidad de Granma
Facultad de Ciencias Técnicas Bayamo, Cuba

Control de la calidad de formulaciones farmacéuticas obtenidas de *cassia uniflora mill*

Quality control of pharmaceutical formulations obtained from *cassia uniflora mill*

AGRADECIMIENTO

Expresamos nuestro agradecimiento al personal del Laboratorio de Control de la Calidad del Control de Estudios de Química Aplicada de la Universidad de Granma.

José Angel Morales León^I ; Marta Jiménez Viltre ^{II} ; Annielys Fonseca García^{III} ; Manuel Almeida Saavedra^{IV} ; Galina Morales Torres^V

^IMaster en Química Biológica. Auxiliar. Email- jmorales@udg.co.cu

^{II}Licenciada en Tecnología de la Salud. Email- mjviltre@ucm.grm.sld.cu

^{III}Master en Química Biológica. Instructora. Email- anny@golfo.grm.sld.cu

^{IV}Doctor en Ciencias Químicas. Profesor Titular. Email- malmeidas@udg.co.cu

^VDoctora en Ciencias Químicas. Auxiliar. Email- gmoralest@udg.co.cu

RESUMEN

Introducción: *Cassia uniflora* Mill tiene una alta biodisponibilidad; se utiliza en el tratamiento de dolores espasmódicos, erupciones cutáneas e infecciones de origen bacteriano. Sus partes más empleadas son las hojas y las semillas. Objetivo: Determinar las especificaciones del control de la calidad para las tinturas a 20 % de

las hojas y las semillas de *Cassia uniflora* Mill. **Material y Métodos:** Las tinturas a 20 % se prepararon a partir de los polvos de las hojas y las semillas, utilizando como menstruo una solución hidroetanólica. La determinación de las especificaciones del control de la calidad de las tinturas se realizó para cuatro parámetros: pH, índice de refracción, sólidos totales y densidad relativa.

Resultados: Los datos obtenidos en el control de la calidad de las tinturas a 20 % se encuentran dentro de los rangos de calidad establecidos en las normas utilizadas. **Discusión:** Los parámetros de calidad muestran que las tinturas a 20 % de hojas y semillas de *Cassia uniflora* Mill no tuvieron cambios relevantes que afecten su calidad farmacéutica, por tanto, poseen un determinado grado de estabilidad. **Conclusiones:** Las especificaciones del control de la calidad de las tinturas indican que, bajo las condiciones aplicadas, los productos elaborados presentan inocuidad, y constituyen una garantía de calidad para su empleo terapéutico.

Palabras clave: *Cassia uniflora* Mill, control de la calidad, pH, índice de refracción, sólidos totales, densidad relativa, formulado farmacéutico, tintura, inocuidad.

ABSTRACT

Introduction: *Cassia uniflora* Mill has a high biological availability; It is used in treatments for spasmodic pains, cutaneous eruptions and some infections of bacteriological origin. The most useful parts are its leaves and seeds. **Objectives:** To determine the specifications of quality control for tinctures made up from leaves and seeds of *Cassia uniflora* Mill at 20%. **Material and methods:** Tincture at 20% was made up of the powders of leaves and seeds, using as menses a hydroethanolic solution. Determination of quality control specifications of the tinctures were made taking into account four parameters: pH, refraction index, total solids and relative density. **Results:** Data obtained in the quality control of the tinctures at 20% are among the ranks of quality established by the standards. **Discussion:** Quality parameters show that tinctures at 20% from leaves and seeds of *Cassia uniflora* Mill had no relevant changes that could affect its pharmacological quality, therefore they have a certain degree of stability. **Conclusions:** The specifications of the quality control made to the tinctures indicate that under the conditions applied the elaborated products are innocuous, so they are totally guaranteed for therapeutically use.

Key words: *Cassia uniflora* Mill, quality control, pH, relative density, pharmaceutical formulations, tincture, innocuousness.

INTRODUCCIÓN

Cassia uniflora Mill es conocida en Cuba y el Caribe por los nombres Hierba Hedionda, Guanina y Platanillo.¹ Tiene varias aplicaciones medicinales en el tratamiento de afecciones como dolores espasmódicos, erupciones cutáneas² e infecciones de origen bacteriano.^{3, 4} Sus partes más empleadas son las hojas y las semillas.⁵

Es una planta oriunda de América del Sur tropical, ⁶ muy común en los terrenos yermos y cultivos, siendo más abundante en los calcáreos. Se ha convertido en una planta dominante por su amplia adaptabilidad a las condiciones ambientales adversas; ⁷ se caracteriza por presentar raíces profundas, una velocidad rápida de crecimiento, y un modo más eficiente de reproducción sexual debido a una pródiga producción y dispersión de semillas y biosíntesis de componentes químicos con propiedades alelopáticas. ⁸

Dada la alta biodisponibilidad de *Cassia uniflora* es posible preparar formulaciones farmacéuticas con sus partes más empleadas, a nivel de la localidad, mediante métodos de maceración y lixiviación, para su empleo terapéutico. ⁹ La más común de ellas es la tintura, aunque también pueden obtenerse otros extractos. La tintura es una solución hidroetanólica preparada con drogas vegetales, sin requisito de preservativos adicionales. La concentración es de 10 % en las drogas potentes o muy activas, y de 20 a 50 % en las drogas de menor actividad. ^{10, 11}

Habitualmente, estos productos son sometidos a controles de calidad que garanticen su inocuidad. ¹² Los ensayos realizados con mayor frecuencia en las tinturas de las plantas medicinales son las determinaciones de pH, densidad relativa, índice de refracción y sólidos totales.

Teniendo en cuenta los aspectos anteriores, y considerando que no existen referencias sobre el control de la calidad para las formulaciones farmacéuticas de esta planta, en este trabajo se planteó como objetivo: Determinar las especificaciones del control de la calidad para las tinturas a 20 % de las hojas y las semillas de *Cassia uniflora* Mill.

MATERIAL Y MÉTODOS

La preparación de las tinturas a 20 % se realizó a partir de los polvos (tamaño de partícula inferior a 2 mm de diámetro) de las hojas y las semillas, utilizando como menstruo una solución hidroetanólica a 70 % (v/v). Se emplearon 50 g de la droga cruda para obtener 250 mL de tintura a 20 %. El método de extracción aplicado fue la maceración de la droga pulverizada, según las normas NRSP 312 ¹³ y NRSP 313 ¹⁴ y el Programa de Medicina Natural y Tradicional ¹⁵ del Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba. Los productos terminados (tinturas a 20 %) se almacenaron en frascos de color ámbar y se dejaron en reposo a una temperatura entre 24 y 29 °C.

La determinación de las especificaciones del control de la calidad de las tinturas a 20 % se realizó para cuatro parámetros, según la NRSP 312 ¹³ y la NC 92-02, ¹⁶ donde se detallan los métodos de ensayos para la determinación de los requisitos de los extractos fluidos y tinturas.

En el pH, se realizaron tres mediciones a 25 °C y humedad de 38 % con un pH-metro (Hanna 211, Portugal), se calculó el promedio de las lecturas efectuadas y el valor obtenido se informó como pH de la tintura.

El índice de refracción se determinó según *WHO Pharm* 92.559 ¹⁷ y la NC 90-13-11, ¹⁸ empleando un refractómetro (Abbe YA-2S, China) y trabajando sin corrección a 25°C. Se realizaron tres lecturas y se calculó el promedio. El valor se aproximó hasta la diezmilésima, informándose como el índice de refracción (n_D^{25}).

El ensayo de determinación de sólidos totales fue desarrollado según la NRSP 312 ¹³ y se realizó dos veces. Los valores conseguidos se promediaron; el resultado obtenido se aproximó hasta la milésima y se informó como la cantidad de sólidos totales (S_T) en 100 mL de tintura a 20 %.

La densidad relativa se determinó por picnometría, según *WHO Pharm 92.559*,¹⁷ empleando un picnómetro estándar ASTM D-854. El ensayo se realizó tres veces, con una diferencia inferior a 0,005 entre las determinaciones. El promedio de los resultados se aproximó hasta la milésima, informándose como el valor de la densidad relativa (\bar{n}_r^{25}) de tintura a 20 %.

Los ensayos se repitieron a los 6 meses en 2 muestras de cada tintura que se dejaron como testigos en frascos de color ámbar; se realizaron las respectivas comparaciones.

RESULTADOS

Los resultados alcanzados (Tablas 1 y 2) se encuentran dentro de los rangos de calidad establecidos en las normas utilizadas, lo que permite certificar un determinado nivel de seguridad para la utilización óptima de estas tinturas con fines terapéuticos.

Tabla 1. Control de la calidad de la tintura a 20 % de las hojas de *Cassia uniflora* Mill

Variables	pH	n_D^{25}	S_t (g/100mL)	ρ_r^{25}
1D	6,63	1,3685	2,588	0,895
2D	6,62	1,3688	2,581	0,893
3D	6,65	1,3687	2,585	0,894
\bar{x}	6,63	1,3686	2,584	0,895
$\pm DS$	0,0152	0,0001	0,0035	0,0020

pH: Índice de acidez de la tintura; n_D^{25} : Índice de refracción a 25.°C; S_t : Sólidos totales; ρ_r^{25} : Densidad relativa a 25.°C; 1D: Primera determinación; 2D: Segunda determinación; 3D: Tercera determinación; \bar{x} : Valor promedio; $\pm DS$: Desviación estándar de la media.

Tabla 2. Control de la calidad de la tintura a 20 % de las semillas de *Cassia uniflora* Mill

Variables	pH	n_D^{25}	S_t (g/100mL)	ρ_r^{25}
1D	6,43	1,3633	3,197	0,911
2D	6,52	1,3624	3,186	0,919
3D	6,55	1,3621	3,205	0,921
\bar{x}	6,50	1,3626	3,196	0,917
$\pm DS$	0,0624	0,0006	0,0095	0,0052

pH: Índice de acidez de la tintura; n_D^{25} : Índice de refracción a 25.°C; S_t : Sólidos totales; ρ_r^{25} : Densidad relativa a 25.°C; 1D: Primera determinación; 2D: Segunda determinación; 3D: Tercera determinación; \bar{x} : Valor promedio; $\pm DS$: Desviación estándar de la media.

Transcurridos 6 meses, se repitieron los ensayos en las muestras testigos. Los resultados obtenidos (Tablas 3 y 4) confirmaron la estabilidad de las formulaciones farmacéuticas bajo las condiciones aplicadas.

Tabla 3. Control de la calidad de la tintura a 20 % de las hojas, 6 meses después.

Variables	pH		n_D^{25}		S_t (g/100mL)		ρ_r^{25}	
	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2
1D	6,57	6,54	1,3644	1,3658	2,608	2,613	0,899	0,906
2D	6,61	6,58	1,3638	1,3641	2,615	2,617	0,904	0,904
3D	6,55	6,63	1,3639	1,3649	2,615	2,619	0,898	0,893
\bar{x}	6,57	6,58	1,3640	1,3649	2,612	2,616	0,900	0,901
$\pm DS$	0,0305	0,0450	0,0003	0,0008	0,0040	0,0030	0,0032	0,0070

pH: Índice de acidez de la tintura; n_D^{25} : Índice de refracción a 25 °C; S_t : Sólidos totales; ρ_r^{25} : Densidad relativa a 25 °C; T1: Testigo 1; T2: Testigo 2; 1D: Primera determinación; 2D: Segunda determinación; 3D: Tercera determinación; \bar{x} : Valor promedio; $\pm DS$: Desviación estándar de la media.

Tabla 4. Control de la calidad de la tintura a 20 % de las semillas, 6 meses después

Variables	pH		n_D^{25}		S_t (g/100mL)		ρ_r^{25}	
	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2
1D	6,49	6,61	1,3642	1,3637	3,227	3,223	0,900	0,892
2D	6,51	6,58	1,3657	1,3644	3,219	3,231	0,909	0,901
3D	6,59	6,61	1,3651	1,3641	3,215	3,231	0,902	0,892
\bar{x}	6,53	6,60	1,3650	1,3640	3,220	3,228	0,903	0,895
$\pm DS$	0,0529	0,0173	0,0007	0,0003	0,0061	0,0046	0,0047	0,0051

pH: Índice de acidez de la tintura; n_D^{25} : Índice de refracción a 25 °C; S_t : Sólidos totales; ρ_r^{25} : Densidad relativa a 25 °C; T1: Testigo 1; T2: Testigo 2; 1D: Primera determinación; 2D: Segunda determinación; 3D: Tercera determinación; \bar{x} : Valor promedio; $\pm DS$: Desviación estándar de la media.

DISCUSIÓN

En la tintura a 20 % de las hojas (Tabla 1), las determinaciones de pH oscilaron entre 6,63 y 6,65, promediando un valor de 6,63, lo que demuestra que en la tintura a 20 % de las hojas, existe cierto balance entre las cantidades de compuestos ácidos y básicos, o que la mayoría de estos poseen un comportamiento neutral, lo que provoca una reducción de la catálisis ácida o básica que, habitualmente, es la principal causa de la degradación hidrolítica de los principios activos en las formulaciones farmacéuticas.¹⁹ El índice de refracción, n_D^{25} , medido a 25 °C, alcanzó un valor promedio de 1 3686, lo que supera al que se determinó para el agua destilada (1 3330) y que coincide con el reportado.²⁰

La existencia de un promedio de 2 584 g de sólidos totales por cada 100 mL de tintura a 20 % de las hojas de *Cassia uniflora* Mill, sugiere que los compuestos

disueltos se encuentran concentrados. Por consiguiente, es de esperar que en estudios de cuantificación, se alcancen cifras elevadas de concentración para los más abundantes. Por otra parte, el valor medio de la densidad relativa a 25 °C, \tilde{n}_r^{25} , fue de 0,895, lo que indica que la tintura analizada es menos densa que el agua destilada ($\tilde{n}_0=1$ kg/L) ²¹.

Los parámetros de calidad de la tintura a 20 % de las semillas (Tabla 2), mostraron valores promedio de pH e índices de refracción, n_D^{25} , medidos a 25 °C, muy cercanos a los de las hojas; sin embargo, la densidad relativa, \tilde{n}_r^{25} , y los sólidos totales por cada 100 mL de tintura a 20 %, S_t , dejaron ver algunas divergencias, principalmente en este último indicador, en el que se advierte una diferencia de 0,612 g a favor de la tintura a 20 % de las semillas. Es presumible que la cantidad de sólidos totales encontrados en este producto, haya incidido directamente sobre el incremento de su densidad relativa, \tilde{n}_r^{25} , además existe la posibilidad de que estos hallazgos tengan su origen en las elevadas concentraciones de compuestos peptídicos, propias de las semillas de las leguminosas.

La comparación de los valores reflejados en las tablas 3 y 4 con respecto a los contenidos en las tablas 1 y 2 indica que, en las condiciones descritas, los parámetros de calidad han permanecido sin alteraciones significativas durante 6 meses; por lo tanto, es lógico considerar que la composición y calidad de la tintura a 20 % de las hojas y las semillas de la planta estudiada no ha experimentado cambios relevantes en este período de tiempo, que puedan comprometer su calidad farmacéutica y desde esta perspectiva posee un determinado grado de estabilidad. Este hecho constituye una garantía de la calidad y seguridad del producto, con vistas a someterlo a investigaciones dirigidas a la comprobación experimental de sus propiedades biológicas.

CONCLUSIONES

Fueron determinadas las especificaciones del control de la calidad para las tinturas a 20 % de las hojas y las semillas de *Cassia uniflora* Mill, indicativas de la inocuidad y garantía como formulados farmacéuticos.

Los resultados obtenidos en la determinación de las especificaciones del control de la calidad de las tinturas a 20 %, indican que, bajo las condiciones aplicadas, los productos elaborados son estables, lo cual, como prueba de inocuidad, constituye una garantía de calidad para el empleo terapéutico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. USDA, ARS, National Genetic Resources Program. Germplasm Resources Information Network - (GRIN) [Base de Datos en Línea]. National Germplasm Resources Laboratory, Beltsville, Maryland. URL: <http://www.ars-grin.gov/cgi-bin/npgs/html/taxon.pl?100057> (21 February 2011).
2. Roig JT. Diccionario botánico de nombre vulgares cubanos. T1. A-L. Ed. *Científico Técnica*. La Habana: 1988, p.134.
3. *Cassia uniflora* Molino. Disponible en la World Wide Web: http://www.floracafe.com/Search_Characteristics.aspx?CunifM=Top&Id=684 Consultado: 12/02/2011.

4. Meena KL, Yadav BL. *Senna uniflora* (Mill.) Irwin & Barneby (Caesalpinaceae). *Nat Prod Rad.* 2009; 8 (5): 525-527.
5. USDA, ARB-Academic Department. UUK. Genus *Cassia* Plants [Base de Datos en Línea]. National Germplasm Resources Laboratory, Beltsville, Maryland. URL: <http://library.thinkquest.org/08aug/00801/flora/MORE%20ABOUT%20MEDICINAL%20PLANTS.html> (23 February 2011).
6. Ricardo Nápoles NE. *et al.* The synanthropic Flora of Cuba. *Fontqueria* 1995; (42): 367-429.
7. Aery YD, Tiagi NC. Flora of South-East Region. *Himanshu Publications.* New Delhi, 2007; 566-578.
8. Ghayal N. *et al.* Larvicidal activity of invasive weeds *Cassia uniflora* and *Synedrella nodiflora*. *International Journal of Pharma and Bio Sciences.* 2010; 1(3): 245-249.
9. Æavar S, Maksimoviæ M, Šoliæ M, Jerkoviæ-Mujkiæ A, Bešta R. Chemical composition and antioxidant and antimicrobial activity of two *Satureja* essential oils. *Food Chem.* 2008; 111(3): 648-653.
10. Cuba. Ministerio de Salud Pública. NRSP No. 311. Medicamentos de origen vegetal. Extractos fluidos y tinturas. Procesos tecnológicos. La Habana: MINSAP; 1998.
11. British Pharmacopoeia CD-ROM. British Pharmacopoeia. Volume III. Monographs. Formulated Preparations: General Monographs. 2009.
12. Legislación en Iberoamérica sobre fitofármacos y productos naturales. Resúmenes. II Congreso de Fitoterapia-XXIII. Reunión de la AEMN-II Reunión de SEFIT. Disponible en la World Wide Web: <http://www.medicina-naturista.net> Consultado: 12/2/2010.
13. Cuba. Ministerio de Salud Pública. NRSP No. 312. Métodos de ensayos para la determinación de los requisitos de los extractos fluidos y tinturas. La Habana: MINSAP; 1998.
14. Cuba. Ministerio de Salud Pública. NRSP No.313. Métodos de ensayos a partir de drogas crudas. La Habana: MINSAP; 1998.
15. Programa Nacional de Medicina Natural y Tradicional. Ministerio de Salud Pública. La Habana, Cuba: 1999.
16. NC 92-02. Control de la calidad. Muestreo de líquidos. Ed. 2009. La Habana, Cuba.
17. WHO Pharm 92.559. Quality control methods for medicinal plants materials. 1992; (5).
18. NC 90-13-11. Aseguramiento metrológico. Refractómetros. Reglas generales para efectuar determinaciones refractométricas. Ed. 2009. La Habana, Cuba.
19. Vila Jato JL. *et al.* Tecnología Farmacéutica. Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. Ed. Síntesis. 2008; +1: 339.

20. Índice de refracción. Valores para diferentes materiales. Disponible en la World Wide Web: <http://www.w3c.org/TR/1999/REC-html401-19991224/loose.dtd>
Consultado: 23/03/2011.

21. Cseke LJ *et al.* Natural Products from Plants. Second Edition. NY: CRC Press Taylor & Francis Group; 2006; 377-379.

Recibido: 23 de febrero 2011.

Aprobado: 1 de noviembre de 2011.