

XVI FORUM DE CIENCIA Y TECNICA

TÍTULO:

**INMUNOESTIMULANTE NATURAL EN
FORMA COMPRIMIDA**

LABORATORIO FARMACEUTICO "ORIENTE"

Autor:

M. Sc. Zoe Lemus Rodríguez

Co-autores:

Lic. Mario Hung Arbelo

Dr. Alexander Batista Duharte

Tec. Amaury Chong Quesada

Tec. Marisel Rodríguez Antomarchí

XVI FORUM DE CIENCIA Y TECNICA

VI FORUM RAMAL DE LA SALUD

PONENCIA: “Inmunoestimulante natural en forma comprimida”

Grupo Estatal 01

	% de participación
Autor:	
Marta Zoe Lemus Rodríguez.....	40
Coautores:	
Mario Hung Arbelo.....	20
Alexander Batista Duharte.....	20
Amaury Chong Quesada.....	10
Marisel Rodríguez Antomarchí.....	10

Ø CI Autor principal: 43050206574

Ø Centro: Empresa Laboratorio Farmacéutico “Oriente”

Ø Organismo: MINBAS

Ø Año de terminación del trabajo: 2002

Ø Año de presentación del trabajo por primera vez: 2003

INDICE

RESUMEN

I. INTRODUCCION.....	5
II. OBJETIVOS.....	6
III.MATERIALES Y METODOS.....	7
IV. ANALISIS Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS.....	8
V. EVALUACION TECNICO ECONOMICA.....	12
VI. CONCLUSIONES.....	13
VII. BIBLIOGRAFIA.....	14

RESUMEN

El uso de plantas con propiedades medicinales constituye un tema paradójicamente actual y antiguo considerándose una filosofía exclusiva que data de miles de años. En la actualidad, la industria farmacéutica, convencida de esta tradición fuertemente arraigada como parte de la cultura de los pueblos, ha asumido el reto de su producción y comercialización en formas de comprobada calidad y garantía para el consumidor, apoyándose en las indudables ventajas que brinda su acción gradual, pocos efectos indeseables e identificación histórica de un gran número de personas.

Partiendo de estas bases y de un Proyecto de Innovación Tecnológica, se realiza el desarrollo farmacéutico de las **tabletas de Anamú** (*Petiveria alliacea* L.) planta medicinal de reconocidas propiedades como **inmunoestimulante específico de la respuesta celular**, para lo cual se transitó por la ruta crítica de la investigación- desarrollo de una forma terminada con registro ante la autoridad regulatoria como **MEDICAMENTO HERBARIO**, lo que se obtuvo mediante el cumplimiento de los requisitos establecidos para esta categoría por el Centro para el Control Estatal de los Medicamentos (CECMED). Ello permite contar por primera vez en nuestro país con un medicamento natural dirigido a combatir la inmunodeficiencia celular a través de la **vía oral**, en contraposición a los existentes en el mercado, que son inyectables, una vía de naturaleza más agresiva.

I. INTRODUCCIÓN

El Anamú (*Petiveria alliacea* L.) planta originaria de América Tropical es empleada, por sus propiedades terapéuticas, en países como: República Dominicana, Brasil, Guatemala, Perú, Panamá y Cuba. Las fuentes históricas indican que su utilización data de la civilización maya quien empleaba la planta para la medicina y la hechicería, pudiendo encontrarse en la actualidad en: Antillas, Florida, América Tropical Continental y Norte de Áfricaⁱ.

Numerosos estudios farmacológicos le atribuyen importantes propiedades relacionadas con la proliferación de linfocitos humanos así como de Interferón, Interleukina II, Interleukina IV y células NK en ratones^{ii,iii}. Investigaciones más recientes continúan atribuyéndole propiedades como inmunoestimulante *in vivo*^{iv} al presentar una serie de compuestos de reconocida actividad inmunomoduladora como polifenoles, taninos, senfol y benzil-2-hidroxietil trisulfuro en hojas y tallos^{v,vi,vii,viii}. Además, esta planta contiene oligoelementos como el Cobre (Cu), Selenio (Se), Zinc (Zn) y Magnesio (Mg) los que participan en los mecanismos de transformación linfocitaria, la función del sistema reticuloendotelial y la activación del complemento, pudiendo de esta forma evitar una serie de eventos conducentes a la aparición de desórdenes fisiopatológicos y/o a la agudización de enfermedades, fundamentalmente relacionadas con la deficiencia inmunológica de linfocitos T^{ix,x}.

En nuestro país solo existen inmunoestimulantes por vía inyectable, que además son costosos pues proceden de derivados de la sangre (Gammaglobulina, Interferón).

Debido a las acciones farmacológicas del Anamú, y por la factibilidad de elaborar una tableta del polvo de hojas y tallos jóvenes de esta planta, se acometió el desarrollo farmacéutico de esta forma terminada, y de este modo, suplir la necesidad de contar con un **Medicamento Herbario registrado, con vía de administración oral, indicado para la inmunodeficiencia celular en adultos**, ya que este producto proporciona una vía menos agresiva, la oral, además de su bajo costo de producción.

II. OBJETIVOS

Ä Realizar el **DESARROLLO FARMACEUTICO** de una tableta del polvo de las hojas y tallos jóvenes de Anamú.

Ä Realizar el **REGISTRO** del producto como **MEDICAMENTO HERBARIO** en el Centro para el Control Estatal de los Medicamentos (CECMED) con categoría terapéutica de inmunoestimulante específico de la respuesta celular **por vía oral**.

III. MATERIALES Y METODOS

III.1 Materiales

Se utiliza el polvo de las hojas y tallos jóvenes de Anamú, en estado de droga seca, procedente de la Finca de Plantas Medicinales de Bayamo; así como excipientes de calidad farmacéutica.

III.2 Métodos

Se transita a través de la **Metodología para la Investigación en Plantas Medicinales del MINSAP**, ruta crítica que debe recorrer la investigación- desarrollo de un producto natural con registro en el CECMED, con categoría de **Medicamento Herbario**.

IV. ANALISIS Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS

La **identificación botánica de la planta**, así como la **caracterización micromorfológica de sus partes útiles (hojas y tallos)** arrojó resultados positivos al ser evaluada por el Centro de Biodiversidad y Ecosistemas (BIOECO).

BLOQUE PRE- CLINICO

Û *Perfil Inmuno- fármaco- toxicológico*

Toda la información recogida apunta positivamente a la acción inmunoestimulante de la planta medicinal, así como de diversos productos que existen en el mercado internacional a base de la misma.

Û *Farmacología*

Como conclusión del estudio “Evaluación pre- clínica del efecto protector de *Petiveria alliacea* L. sobre la inmunosupresión inducida por 5 fluoracilo” se encontró que en las variables estudiadas: conteo global y diferencial de leucocitos, celularidad de la médula ósea, peso relativo de timo y bazo, así como ELISPOT de IgG totales, el grupo de animales de experimentación que recibió la mayor dosis de Anamú presentó menor afectación de su sistema inmune incluyendo la médula ósea, que el resto de los grupos tratados, lo que constituye una evidencia a favor del uso de esta planta como terapia adyuvante para mejorar el estado inmunológico del paciente neoplásico bajo tratamiento oncoespecífico.

Û *Toxicología*

El comportamiento fue favorable, teniendo en cuenta que en el modelo experimental aplicado no se detectaron signos clínicos ni histopatológicos de toxicidad, al mismo tiempo que no se produjeron muertes en el nivel de dosis que se establece para este tipo de estudio.

BLOQUE QUIMICO- FARMACEUTICO

Ü *Diseño y formulación de la tableta*

La Tabla 1 muestra los resultados de la caracterización tecnológica del polvo de Anamú, hojas y tallos jóvenes. Teniendo en cuenta los valores obtenidos para 50 g de muestra del Índice de Compresibilidad y la Relación de Hausner, su fluidez y propensión a comprimir se califican como POBRE

^{xi} y MUY POBRE^{xii} respectivamente.

Tabla 1. Caracterización tecnológica del polvo del Anamú, hojas y tallos jóvenes.	
PARÁMETRO	RESULTADO
Densidad de vertido (dv)	0,347 g/mL
Densidad de asentamiento (da)	0,543 g/mL
I.C.	36,09 %
R.H.	1,56
FLUIDEZ	POBRE
PROPENSION A COMPRIMIR	MUY POBRE

A partir de los resultados anteriores se acometió el diseño factorial 2^3 . La Tabla 2 muestra la matriz experimental, en la que se observan los niveles para cada uno de los factores, la variable codificada y la respuesta a medir, replicada en cada punto.

Tabla 2. Matriz experimental								
F	Factores/Niveles			Variable Codificada			Respuesta	
							Resistencia a la fractura (kg f)	
	A	C	D	X_A	X_C	X_D	Y₁	Y₂
1	10%	10%	8%	-1	-1	-1	6,18	7,03
2	15%	10%	8%	1	-1	-1	7,24	7,30
3	10%	15%	8%	-1	1	-1	8,42	7,47
4	15%	15%	8%	1	1	-1	7,54	7,30

5	10%	10%	12%	-1	-1	1	6,36	6,29
6	15%	10%	12%	1	-1	1	7,39	7,50
7	10%	15%	12%	-1	1	1	7,39	7,16
8	15%	15%	12%	1	1	1	8,33	7,84

F = Formulación (Experimento), A: Aglutinante, C: Compactante, D: Diluyente, Y₁, Y₂= medias de 6 determinaciones por réplica.

El Análisis de Varianza realizado (Tabla 3) evidenció que existe influencia significativa sobre la Resistencia a la fractura de los factores: Aglutinante (A) y Compactante (C) y de la interacción: Aglutinante- Diluyente (AD). La interacción terciaria Aglutinante- Compactante- Diluyente (ACD) resultó no significativa. Se encontró significación en los tratamientos.

Tabla 3. Análisis de Varianza (ANOVA)					
Fuente variación	G.L	S.C	C.M	F	Sig.
<i>Tratamientos</i>	<i>7</i>	<i>5,00548</i>	<i>0,71507</i>	<i>5,73</i>	<i>*</i>
<i>A</i>	<i>1</i>	<i>1,07123</i>	<i>1,07123</i>	<i>8,59</i>	<i>*</i>
<i>C</i>	<i>1</i>	<i>2,3716</i>	<i>2,3716</i>	<i>19,01</i>	<i>**</i>
<i>D</i>	<i>1</i>	<i>0,003025</i>	<i>0,003025</i>	<i>0,02</i>	<i>N.S</i>
<i>AC</i>	<i>1</i>	<i>0,5625</i>	<i>0,5625</i>	<i>4,51</i>	<i>N.S</i>
<i>AD</i>	<i>1</i>	<i>0,801025</i>	<i>0,801025</i>	<i>6,42</i>	<i>*</i>
<i>CD</i>	<i>1</i>	<i>0,0025</i>	<i>0,0025</i>	<i>0,02</i>	<i>N.S</i>
<i>ACD</i>	<i>1</i>	<i>0,1936</i>	<i>0,1936</i>	<i>1,55</i>	<i>N.S</i>
<i>error</i>	<i>8</i>	<i>0,9981</i>	<i>0,124763</i>		

* significación

** doble significación

Análisis Integral

Al resultar significativa la interacción secundaria AD se sometió al Test de Rangos Múltiples de Duncan, siendo categorizada de acuerdo al valor de Resistencia a la fractura como se observa en la Tabla 4.

Tabla 4. Interacción Aglutinante- Diluyente.			
I	(F)	II	(F)
<i>+I+I</i>	<i>6,8</i>	<i>-I+I</i>	<i>5,7</i>
<i>+I-I</i>	<i>2,4</i>		
<i>-I-I</i>	<i>1,3</i>		

(F) : Formulación

Categorías según Resistencia a la fractura: I > II

De acuerdo al análisis realizado anteriormente, se seleccionaron como formulaciones candidatas por su mejor comportamiento las formulaciones 1, 2, 3, 4, 6 y 8. La discriminación subsiguiente se realizó sobre la base del comportamiento tecnológico integral y el análisis económico de las formulaciones, resultando como la más favorecida la 3. Es de notar que en la formulación 3 está presente el más alto nivel del Factor C, el cual fue de gran significación en la respuesta evaluada.

Ü *Estudios de estabilidad*

Se define al evaluar las especificaciones seleccionadas: descripción (aspecto organoléptico), resistencia a la compresión, desintegración, identificación, contenido de polifenoles totales y conteo microbiológico que todos los parámetros están dentro de los límites según los métodos analíticos empleados. Ello determina se proponga un tiempo de vencimiento de 1 año para el producto en el envase estudiado, en condiciones de humedad y temperatura ambientales.

REGISTRO EN CECMED

El Certificado de Registro como **MEDICAMENTO HARBARIO** fue otorgado con vigencia por 5 años.

V. EVALUACION TECNICO- ECONOMICA

Impacto Social

El producto desarrollado, registrado en el CECMED, reporta las siguientes ventajas:

Ü En el arsenal terapéutico de nuestro país aparece por vez primera un medicamento inmunoestimulante en forma de **tabletas**, lo que aporta una vía de administración menos agresiva para el paciente (la vía oral) en contraposición de los existentes hasta el momento (inyectables).

Ü Por su origen natural, el producto posee un mínimo de efectos adversos indeseables, lo que resulta especialmente beneficioso al paciente aquejado con afecciones crónicas.

Si tenemos en cuenta que la inmunodepresión está siendo tratada en nuestro país, en algunos casos con medicamentos inyectables (Factor de Transferencia, Interferón, Ganmaglobulina) y en otros con Levamisol en tabletas, el cual es un Antihelmíntico, y por ende posee numerosas contraindicaciones y reacciones adversas, el producto natural obtenido ofrece, en contraposición a esta situación, una vía menos agresiva, la oral, adicionalmente a las ventajas que ofrece la medicina natural, en este caso (**registro como Medicamento**) prescrita por receta médica y controlada en los pacientes por un Inmunólogo.

Impacto Económico

El bajo costo de producción del producto permite un precio de Empresa de \$0,75 por frasco de 50 tabletas, y un precio a público de \$1,45.

En cambio, los similares del producto en el mercado internacional se cotizan del siguiente modo:

Similar	Firma Productora	Precio (USD)
---------	------------------	--------------

Anamú (50 caps.)	Penn Herb Co.	4,00
Anamú (100 caps.)	Nature's Sunshine Products	18,15
Anamú (100 caps.)	Blessed Nutrition Inc.	15,93

Tomando como base el precio promedio de estos productos orales, el valor en divisa empleado de importarse sería de 140 000 USD, por millón de unidades posológicas. En cambio, el costo de producir un millón de tabletas de Anamú en nuestro país es de \$15 000 MN. Como se observa, el balance económico es altamente favorable.

VI. CONCLUSIONES

Ü Se obtuvo un **MEDICAMENTO HERBARIO** registrado por el CECMED con categoría terapéutica de **inmunoestimulante específico de la respuesta celular**, el cual es el único existente en nuestro país dentro de esta categoría con **vía de administración oral**.

BIBLIOGRAFIA

- ⁱ Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo-Secretaría Ejecutiva Convenio Andrés Bello (SECAB). 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. Colombia: CYTED; 1995: 428- 33.
- ⁱⁱ Queiroz ML, et al. Cytokine profile and natural killer cell activity in *Listeria monocytogenes* infection-effected mice treated orally with *Petiveria alliacea* extract. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. Aug 22 (3): 501-18. 2000
- ⁱⁱⁱ Rosner H, Williams LA, Jung A, Kraus W. Disassembly of microtubules and inhibition of neurite outgrowth, neuroblastoma cell proliferation, and MAP kinase tyrosine dephosphorylation by dibenzyl trisulphide. *Biochim Biophys*. Aug 22; 1540 (2): 166-77. 2001
- ^{iv} Williams LA. Immunomodulatory activities of *Petiveria alliacea*. *Phytothen-Res*. V I (3): 251-253. 1997.
- ^v Benevides P.J. et al. Antifungal polysulphides from *Petiveria alliacea* L. *Phytochemistry*. Jul, 57 (5): 743-7. 2001
- ^{vi} Sousa J.R. et al. Dibenzyl trisulphide and trans-n- methyl-4- methoxyproline from *Petiveria alliacea*. *Phytochemistry*. 29 (11): 3653-55. 1990
- ^{vii} Monache, F. et al. 6-C-Formyl and 6-C-hidroxymethylflavonones from *Petiveria alliacea* (leaves). *Phytochemistry*, 31 (7): 2481-82. 1992
- ^{viii} Albornoz, A. Productos Naturales, sustancias y drogas extraídas de plantas. Caracas: Universidad de Venezuela. 1980
- ^{ix} Pino O. Anales Purificaciones previas y presencia de oligoelementos. Trabajo de Diploma. Instituto Superior de Ciencias Médicas Nucleares. La Habana. 1993
- ^x Patente 22360. Ledón R E, Melo N. A.C. Forma farmacéutica estable con efecto sobre el sistema inmunológico. Procedimiento de obtención. La Habana. 1990.
- ^{xi} Hausner, H.H. *Int. J. Powd. Metall*. 37. 1969.
- ^{xii} Neuman, B.S. *Advances in Pharmaceutical Sciences*. H. S. Bean, A.H Beckett and J.E. Carless (eds.). London: :

Nombre de los campos de la base y su explicación

Nombre del campo	Explicación del campo y elementos que lo componen
Número de ponencia: 1360766	Código numérico con que se recibe la ponencia Número de ponencia:
Forum: XV Año: 2005	A qué Forum se refiere y cuando se celebró Forum: Número romano de edición espacio año ej Forum: XI V Año: 2003
Título: “Inmunoestimulante natural en forma comprimida”	Título de la ponencia:
Grupo de Cooperación Tecnológica: 01 Biotecnología e Industria Farmacéutica	Nombre del Grupo de Cooperación Tecnológica a que pertenece la ponencia Grupo de Cooperación Tecnológica: Número Nombre del GCT

Resumen:

El uso de plantas con propiedades medicinales constituye un tema paradójicamente actual y antiguo considerándose una filosofía exclusiva que data de miles de años. En la actualidad, la industria farmacéutica, convencida de esta tradición fuertemente arraigada como parte de la cultura de los pueblos, ha asumido el reto de su producción y comercialización en formas de comprobada calidad y garantía para el consumidor, apoyándose en las indudables ventajas que brinda su acción gradual, pocos efectos indeseables e identificación histórica de un gran número de personas.

Partiendo de estas bases y de un Proyecto de Innovación Tecnológica, se realiza el desarrollo farmacéutico de las **tabletas de Anamú** (*Petiveria alliacea* L.) planta medicinal de reconocidas propiedades como **inmunoestimulante específico de la respuesta celular**, para lo cual se transitó por la ruta crítica de la investigación- desarrollo de una forma terminada con **registro ante la autoridad regulatoria como MEDICAMENTO HERBARIO**, lo que se obtuvo mediante el **cumplimiento de los requisitos establecidos para esta categoría por el Centro para el Control Estatal de los Medicamentos (CECMED)**. Ello permite contar por primera vez en nuestro país con un **medicamento natural dirigido a combatir la inmunodeficiencia celular** a través de la **vía oral**, en contraposición a los existentes en el mercado, que son inyectables, una vía de naturaleza más agresiva.

Resumen de la ponencia. Prever 400 caracteres

Resumen:

Año de realización: 2003- 2004	Año en que se realizó el trabajo que se presenta en la ponencia Año de realización: Año
Grado de Aplicación: Lote de escalado industrial destinado a vender en Farmacia y a realizar Ensayo Clínico en pacientes inmunodeprimidos.	Aplicación que ya tiene el trabajo presentado Grado de Aplicación: Aporte nuevo <input checked="" type="checkbox"/> Generalización <input type="checkbox"/>
Autor principal: Marta Zoe Lemus Rodríguez	Autor principal: Apellidos, nombre (Prever este campo en una pantalla, junto a los 9 campos que le siguen)
Edad: 63	Edad: Número años
Sexo: F	Sexo: F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>
Correo electrónico: zoe@medired.scu.sld.cu	Dirección de correo electrónico Correo electrónico: Dirección de correo electrónico
Categoría ocupacional: Investigador	Categoría ocupacional: Técnico medio <input type="checkbox"/> Técnico superior <input type="checkbox"/> Obrero <input type="checkbox"/> Investigador <input type="checkbox"/>
Nombre del centro de trabajo: Laboratorio Farmacéutico "Oriente"	Nombre del centro de trabajo: Nombre oficial del centro de trabajo
Dirección: Prol. Calle 5. S/N, Rpto. 30 de Noviembre, Santiago de Cuba	Dirección del centro / particular en su defecto:
Teléfonos: 64- 1784 64-2000	Teléfono del centro de trabajo/ particular en su defecto (Prever dos números)
Ministerio: MI NBAS	Ministerio del centro de trabajo:
Entidad superior del centro de trabajo: Grupo Empresarial QUIMEFA	Entidad superior del centro de trabajo: Nombre de la entidad superior

<p>Coautores:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mario Hung Arbelo 2. Alexander Batista Duharte 3. Amaury Chong Quesada 4. Marisel Rodríguez Antomarchí 	<p>Otros autores del trabajo: Apellidos, nombre (Prever generar este campo cuantas veces sea necesario para cada ponencia en una pantalla con los 6 campos que le siguen)</p>
<p>Edad:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 39 2. 38 3. 36 4. 44 	<p>Edad: Número años (Prever este campo para cada coautor)</p>
<p>Sexo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. M 2. M 3. M 4. F 	<p>Sexo: : F__ M__ (Prever este campo para cada coautor)</p>
<p>Correo electrónico:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. mario@lfo.co.cu 2. a.batista@toxi.scu.sld.cu 3. amaury@lfo.co.cu 4. - 	<p>Dirección de correo electrónico Correo electrónico: Dirección de correo electrónico (Prever este campo para cada coautor)</p>
<p>Nombre del centro de trabajo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Laboratorio Farmacéutico “Oriente” 2. Centro de Toxicología y Biomedicina 3. Laboratorio Farmacéutico “Oriente” 4. Laboratorio Farmacéutico “Oriente” 	<p>Nombre del centro de trabajo: Nombre oficial del centro de trabajo (Prever este campo para cada coautor)</p>
<p>Dirección:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prol. Calle 5. S/N, Rpto. 30 de Noviembre, Santiago de Cuba 2. Autopista Nacional S/N, Santiago de Cuba 3. Prol. Calle 5. S/N, Rpto. 30 de Noviembre, Santiago de Cuba 4. Prol. Calle 5. S/N, Rpto. 30 de Noviembre, Santiago de Cuba 	<p>Dirección del centro / particular en su defecto: (Prever este campo para cada coautor)</p>

<p>Categoría ocupacional:</p> <p>1. Investigador</p> <p>2. Investigador</p> <p>3. Técnico medio</p> <p>4. Técnico medio</p>	<p>Categoría ocupacional: (Prever este campo para cada coautor)</p> <p>Técnico medio ___</p> <p>Técnico superior ___</p> <p>Obrero ___</p> <p>Investigador ___</p>
<p>Centro donde se aplica:</p> <p>- Farmacia y Optica, Calle D esq. Ave. de Céspedes, Rpto. Sueño</p> <p>- Hosp. Gral. Santiago. Carr. Caney.</p>	<p>Institución del país que aplica la innovación</p> <p>Centro donde se aplica:</p> <p>Nombre</p> <p>Dirección</p>
<p>Alcance:</p> <p>Fabricación</p>	<p>Tipo de innovación realizada</p> <p>Alcance de la innovación:</p> <p>Fabricación ___</p> <p>Recuperación ___</p> <p>Sustitución ___</p>
<p>Premio recibido:</p> <p>Premio municipal:</p> <p> DR___, R_X_, M___, ME___</p> <p>Premio provincial:</p> <p> DR___, R_X_, M___, ME___</p> <p>Premio Nacional:</p> <p> DR___, R___, M___, ME___</p>	<p>Premios recibidos por la ponencia en diferentes niveles.</p> <p>Premios recibidos:</p> <p>Premio municipal:</p> <p> DR___, R___, M___, ME___</p> <p>Premio provincial:</p> <p> DR___, R___, M___, ME___</p> <p>Premio Nacional:</p> <p> DR___, R___, M___, ME___</p>
<p>Palabras claves:</p> <p>ANAMÚ, INMUNOESTIMULANTE,</p> <p>TABLETA</p>	<p>Listado de palabras claves separadas por comas y en mayúsculas.</p> <p>Palabras claves:</p>
<p>Propuestas de palabras claves:</p> <p>-</p>	<p>Palabras claves que se proponen para incluir en el lenguaje controlado.</p> <p>Propuestas de nuevas palabras claves:</p>

Notas: -	Incluir aclaraciones de la ponencia, si se consideraran necesarias. Notas:
Registro intelectual: OCPI: <u>Registro de marca comercial del producto como INMUNOSAN</u>	Notificación de si la ponencia ha sido registrada intelectualmente. Registro intelectual: OCPI _____ Derecho de autor _____
Localización : Biblioteca Laboratorio Farmacéutico Oriente	Código numérico de localización que tendrá la ponencia en la Biblioteca o localización que tendrá en otra institución o provincia donde fue generado. Este último para las ponencias que no se atesoran en nuestro centro BNCT-Código numérico de localización: ej. BNCT-P-7-01 Localización de la ponencia: ej. Ciget Cienfuegos
Texto completo:	Incluye el texto completo de la ponencia Texto completo

I. INTRODUCCIÓN

El Anamú (*Petiveria alliacea* L.) planta originaria de América Tropical es empleada, por sus propiedades terapéuticas, en países como: República Dominicana, Brasil, Guatemala, Perú, Panamá y Cuba. Las fuentes históricas indican que su utilización data de la civilización maya quien empleaba la planta para la medicina y la hechicería, pudiendo encontrarse en la actualidad en: Antillas, Florida, América Tropical Continental y Norte de África^{xii}.

Numerosos estudios farmacológicos le atribuyen importantes propiedades relacionadas con la proliferación de linfocitos humanos así como de Interferón, Interleukina II, Interleukina IV y células NK en ratones^{xii,xii}. Investigaciones más recientes continúan atribuyéndole propiedades como inmunoestimulante in vivo^{xii} al presentar una serie de compuestos de reconocida actividad inmunomoduladora como polifenoles, taninos, senfol y benzil-2-hidroxiethyl trisulfuro en hojas y tallos^{xii,xii,xii,xii}. Además, esta planta contiene oligoelementos como el Cobre (Cu), Selenio (Se), Zinc

(Zn) y Magnesio (Mg) los que participan en los mecanismos de transformación linfocitaria, la función del sistema reticuloendotelial y la activación del complemento, pudiendo de esta forma evitar una serie de eventos conducentes a la aparición de desórdenes fisiopatológicos y/o a la agudización de enfermedades, fundamentalmente relacionadas con la deficiencia inmunológica de linfocitos T^{xii,xiii}.

En nuestro país solo existen inmunoestimulantes por vía inyectable, que además son costosos pues proceden de derivados de la sangre (Gammaglobulina, Interferón).

Debido a las acciones farmacológicas del Anamú, y por la factibilidad de elaborar una tableta del polvo de hojas y tallos jóvenes de esta planta, se acometió el desarrollo farmacéutico de esta forma terminada, y de este modo, suplir la necesidad de contar con un **Medicamento Herbario registrado, con vía de administración oral, indicado para la inmunodeficiencia celular en adultos**, ya que este producto proporciona una vía menos agresiva, la oral, además de su bajo costo de producción.

II. OBJETIVOS

Ä Realizar el **DESARROLLO FARMACEUTICO** de una tableta del polvo de las hojas y tallos jóvenes de Anamú.

Ä Realizar el **REGISTRO** del producto como **MEDICAMENTO HERBARIO** en el Centro para el Control Estatal de los Medicamentos (CECMED) con categoría terapéutica de inmunoestimulante específico de la respuesta celular **por vía oral**.

III. MATERIALES Y METODOS

III.1 Materiales

Se utiliza el polvo de las hojas y tallos jóvenes de Anamú, en estado de droga seca, procedente de la Finca de Plantas Medicinales de Bayamo; así como excipientes de calidad farmacéutica.

III.2 Métodos

Se transita a través de la Metodología para la Investigación en Plantas Medicinales del MINSAP, ruta crítica que debe recorrer la investigación- desarrollo de un producto natural con registro en el CECMED, con categoría de Medicamento Herbario.

IV. ANALISIS Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS

La **identificación botánica de la planta**, así como la **caracterización micromorfológica de sus partes útiles (hojas y tallos)** arrojó resultados positivos al ser evaluada por el Centro de Biodiversidad y Ecosistemas (BIOECO).

BLOQUE PRE- CLINICO

Ü *Perfil Inmuno- fármaco- toxicológico*

Toda la información recogida apunta positivamente a la acción inmunoestimulante de la planta medicinal, así como de diversos productos que existen en el mercado internacional a base de la misma.

Ü *Farmacología*

Como conclusión del estudio “Evaluación pre- clínica del efecto protector de *Petiveria alliacea* L. sobre la inmunosupresión inducida por 5 fluoracilo” se encontró que en las variables estudiadas: conteo global y diferencial de leucocitos, celularidad de la médula ósea, peso relativo de timo y bazo, así como ELISPOT de IgG totales, el grupo de animales de experimentación que recibió la mayor dosis de Anamú presentó menor afectación de su sistema inmune incluyendo la médula ósea, que el resto de los grupos tratados, lo que constituye una evidencia a favor del uso de esta planta como terapia adyuvante para mejorar el estado inmunológico del paciente neoplásico bajo tratamiento oncoespecífico.

Ü *Toxicología*

El comportamiento fue favorable, teniendo en cuenta que en el modelo experimental aplicado no se detectaron signos clínicos ni histopatológicos de toxicidad, al mismo tiempo que no se produjeron muertes en el nivel de dosis que se establece para este tipo de estudio.

BLOQUE QUIMICO- FARMACEUTICO

Ü *Diseño y formulación de la tableta*

La Tabla 1 muestra los resultados de la caracterización tecnológica del polvo de Anamú, hojas y tallos jóvenes. Teniendo en cuenta los valores obtenidos para 50 g de muestra del Índice de Compresibilidad y la Relación de Hausner, su fluidez y propensión a comprimir se califican como POBRE^{xii} y MUY POBRE^{xii} respectivamente.

Tabla 1. Caracterización tecnológica del polvo del Anamú, hojas y tallos jóvenes.
--

PARÁMETRO	RESULTADO
Densidad de vertido (dv)	0,347 g/mL
Densidad de asentamiento (da)	0,543 g/mL
I.C.	36,09 %
R.H.	1,56
FLUIDEZ	POBRE
PROPENSION A COMPRIMIR	MUY POBRE

A partir de los resultados anteriores se acometió el diseño factorial 2^3 . La Tabla 2 muestra la matriz experimental, en la que se observan los niveles para cada uno de los factores, la variable codificada y la respuesta a medir, replicada en cada punto.

Tabla 2. Matriz experimental								
F	Factores/Niveles			Variable Codificada			Respuesta Resistencia a la fractura (kg f)	
	A	C	D	X _A	X _C	X _D	Y ₁	Y ₂
1	10%	10%	8%	-1	-1	-1	6,18	7,03
2	15%	10%	8%	1	-1	-1	7,24	7,30
3	10%	15%	8%	-1	1	-1	8,42	7,47
4	15%	15%	8%	1	1	-1	7,54	7,30
5	10%	10%	12%	-1	-1	1	6,36	6,29
6	15%	10%	12%	1	-1	1	7,39	7,50
7	10%	15%	12%	-1	1	1	7,39	7,16
8	15%	15%	12%	1	1	1	8,33	7,84

F = Formulación (Experimento), A: Aglutinante, C: Compactante, D: Diluyente, Y₁, Y₂= medias de 6 determinaciones por réplica.

El Análisis de Varianza realizado (Tabla 3) evidenció que existe influencia significativa sobre la Resistencia a la fractura de los factores: Aglutinante (A) y Compactante (C) y de la interacción: Aglutinante-Diluyente (AD). La interacción terciaria Aglutinante-Compactante- Diluyente (ACD) resultó no significativa. Se encontró significación en los tratamientos.

Tabla 3. Análisis de Varianza (ANOVA)					
Fuente variación	G.L	S.C	C.M	F	Sig.

<i>Tratamientos</i>	7	5,00548	0,71507	5,73	*
<i>A</i>	1	1,07123	1,07123	8,59	*
<i>C</i>	1	2,3716	2,3716	19,01	**
<i>D</i>	1	0,003025	0,003025	0,02	N.S
<i>AC</i>	1	0,5625	0,5625	4,51	N.S
<i>AD</i>	1	0,801025	0,801025	6,42	*
<i>CD</i>	1	0,0025	0,0025	0,02	N.S
<i>ACD</i>	1	0,1936	0,1936	1,55	N.S
<i>error</i>	8	0,9981	0,124763		

* significación

** doble significación

Análisis Integral

Al resultar significativa la interacción secundaria AD se sometió al Test de Rangos Múltiples de Duncan, siendo categorizada de acuerdo al valor de Resistencia a la fractura como se observa en la Tabla 4.

I	(F)	II	(F)
<i>+I+I</i>	6,8	<i>-I+I</i>	5,7
<i>+I-I</i>	2,4		
<i>-I-I</i>	1,3		

(F) : Formulación

De acuerdo al análisis realizado anteriormente, se seleccionaron como formulaciones candidatas por su mejor comportamiento las formulaciones 1, 2, 3, 4, 6 y 8. La discriminación subsiguiente se realizó sobre la base del comportamiento tecnológico integral y el análisis económico de las formulaciones, resultando como la más favorecida la 3. Es de notar que en la

formulación 3 está presente el más alto nivel del Factor C, el cual fue de gran significación en la respuesta evaluada.

Ü *Estudios de estabilidad*

Se define al evaluar las especificaciones seleccionadas: descripción (aspecto organoléptico), resistencia a la compresión, desintegración, identificación, contenido de polifenoles totales y conteo microbiológico que todos los parámetros están dentro de los límites según los métodos

analíticos empleados. Ello determina se proponga un tiempo de vencimiento de 1 año para el producto en el envase estudiado, en condiciones de humedad y temperatura ambientales.

REGISTRO EN CECMED

El Certificado de Registro como **MEDICAMENTO HARBARIO** fue otorgado con vigencia por 5 años.

V. EVALUACION TECNICO- ECONOMICA

Impacto Social

El producto desarrollado, registrado en el CECMED, reporta las siguientes ventajas:

Ü En el arsenal terapéutico de nuestro país aparece por vez primera un medicamento inmunoestimulante en forma de **tabletas**, lo que aporta una vía de administración menos agresiva para el paciente (la vía oral) en contraposición de los existentes hasta el momento (inyectables).

Ü Por su origen natural, el producto posee un mínimo de efectos adversos indeseables, lo que resulta especialmente beneficioso al paciente aquejado con afecciones crónicas.

Si tenemos en cuenta que la inmunodepresión está siendo tratada en nuestro país, en algunos casos con medicamentos inyectables (Factor de Transferencia, Interferón, Ganmaglobulina) y en otros con Levamisol en tabletas, el cual es un Antihelmíntico, y por ende posee numerosas contraindicaciones y reacciones adversas, el producto natural obtenido ofrece, en contraposición a

esta situación, una vía menos agresiva, la oral, adicionalmente a las ventajas que ofrece la medicina natural, en este caso (**registro como Medicamento**) prescrita por receta médica y controlada en los pacientes por un Inmunólogo.

Impacto Económico

El bajo costo de producción del producto permite un precio de Empresa de \$0,75 por frasco de 50 tabletas, y un precio a público de \$1,45.

En cambio, los similares del producto en el mercado internacional se cotizan del siguiente modo:

Similar	Firma Productora	Precio (USD)
Anamú (50 caps.)	Penn Herb Co.	4,00
Anamú (100 caps.)	Nature's Sunshine Products	18,15
Anamú (100 caps.)	Blessed Nutrition Inc.	15,93

Tomando como base el precio promedio de estos productos orales, el valor en divisa empleado de importarse sería de 140 000 USD, por millón de unidades posológicas. En cambio, el costo de producir un millón de tabletas de Anamú en nuestro país es de \$15 000 MN. Como se observa, el balance económico es altamente favorable.

VI. CONCLUSIONES

Ü Se obtuvo un **MEDICAMENTO HERBARIO** registrado por el CECMED con categoría terapéutica de **inmunoestimulante específico de la respuesta celular**, el cual es el único existente en nuestro país dentro de esta categoría con **vía de administración oral**.

BIBLIOGRAFIA