

## Preformulación teórica de un producto natural antifúngico a partir de extractos obtenidos de las hojas del árbol *Pleodendron costaricense*.

Theoretical preformulation of a natural antifungal product from extracts obtained from the leaves of the *Pleodendron costaricense* tree

Melissa Mata Quirós<sup>1</sup>, Melissa Calvo Guerrero <sup>2</sup>.

1 Coordinadora de Farmacia Industrial, Escuela de Farmacia, Universidad Internacional de las Américas, San José, Costa Rica.

2 Estudiante de Licenciatura en Farmacia, Universidad Internacional de las Américas, San José, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Melissa Mata Quirós [mataqmelissa@gmail.com](mailto:mataqmelissa@gmail.com)

### RESUMEN

La familia *Canellaceae* es una pequeña familia endémica de África y América tropical. El *Pleodendron costaricense* es la única especie encontrada hasta el momento en Centroamérica y América tropical. Esta especie se ha utilizado históricamente para el tratamiento de diversas patologías según su administración, se tienen registros del uso de la planta aplicando calor e inhalando el humo; además de la decocción de las hojas de la planta. En un estudio se obtuvo evidencia de actividad antifúngica ante las especies *Alternaria alternata*, *Candida albicans*, *Wangiella dermatitides* and *Pseudallescheria boydii* debido a su alto contenido de sesquiterpenos, grupo de compuestos contenidos en la especie que aporta propiedades antifúngicas, antibacterianas y antivirales. La presente investigación, que tiene por objetivo analizar la preformulación teórica de un producto natural tópico con propiedades antifúngicas a partir de los extractos obtenidos de las hojas y corteza del árbol *Pleodendron costaricense*, fue financiada por el fondo común del Departamento de investigación e innovación UIA, el cual busca plantear una formulación teórica de un producto tópico antifúngico natural utilizando los extractos obtenidos de la corteza y las hojas de la nombrada especie, para en una segunda etapa, su posterior desarrollo y análisis de estabilidad.

**Palabras clave:** *Pleodendron costaricense*, preformulación, producto natural, antifúngicos.

### ABSTRACT

*Canellaceae* family is a small family endemic to Africa and tropical America. The *Pleodendron costaricense* is the only species found so far in Central America and tropical America. This species has historically been used for the treatment of various conditions such as infections in the upper respiratory tract, among others. In one study, evidence of antifungal activity was obtained against the species *Alternaria alternata*, *Candida albicans*, *Wangiella dermatitides* and *Pseudallescheria boydii*. The present investigation which aims to analyze the theoretical preformulation of a topical natural product with antifungal properties from the extracts obtain from the leaves

#### Cómo citar:

Mata, M., & Calvo Guerrero, M. Preformulación teórica de un producto natural antifúngico a partir de extractos obtenidos de las hojas del árbol *Pleodendron costaricense*. Revista Ciencia Y Salud, 6(6). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i6.554>

Recibido: 30/Ago/2022

Aceptado: 09/Dic/2022

Publicado: 19/Dic/2022



and bark of the *Pleodendron costaricense* tree, was financed by the common fund of the Department of research and innovation UIA, seeks to propose a theoretical formulation of a natural antifungal topical product using the extracts obtained from the bark and leaves of the named species, for its subsequent development and stability analysis in a second stage.

**Keywords:** *Pleodendron costaricense*, preformulation, natural product, antifungals

## INTRODUCCIÓN

La familia *Canellaceae* es una pequeña familia tropical endémica del este de África y América tropical. El *P. costaricense* es la única especie encontrada en Centroamérica, y al igual que las demás especies de plantas *Canellaceae*, es un árbol aromático que contiene compuestos volátiles. Sobre la actividad fitoquímica de la familia *Canellaceae* se encuentra poca información, sin embargo, se han identificado en varias especies de la familia al menos 19 tipos de sesquiterpenos y sus derivados (1). Las plantas pertenecientes a este género han sido utilizadas por generaciones de indígenas, pero a pesar de esto, muy pocas especies son desarrolladas comercialmente.

En Costa Rica se descubrió una nueva especie de *Canellaceae*, el *P. costaricense*, de la cual solo se han localizado unos cuantos especímenes. Amiguet, et al., (2) lograron aislar cuatro sustancias conocidas con actividad antifúngica en las hojas y la madera del árbol *Pleodendron costaricense*, estas sustancias demostraron tener actividad sobre al menos nueve hongos patógenos. Dentro de estas especies patógenas se encuentra la *Candida albicans*, un hongo oportunista, el cual predomina en infecciones genitales, orales y cutáneas.

La familia *Canellaceae*, en específico el género *Warburgia salutaris*, ha sido aprovechado por varias generaciones en el sur de África como medicina tradicional, empleando su corteza, hojas y raíces en diferentes formas, como polvo o infusiones, para ser utilizado tanto de manera tópica como enteral. De igual manera, en el este de África, dados sus problemas económicos y las deficiencias en el sistema de salud, esta familia de plantas es una de las más utilizadas por sus propiedades terapéuticas (3).

La corteza de la planta ha sido utilizada tradicionalmente en usos que van desde la inhalación del humo de la corteza como tratamiento de infecciones respiratorias del tracto superior, como en infecciones de glándulas, resfriado común y rinitis, además la infusión o decocción de la corteza para dolores abdominales, tratamientos de úlceras estomacales, dolor de espalda, desórdenes sanguíneos, malaria, enfermedades venéreas, dolores de dientes, entre otros (4).

Pocos especímenes de esta especie han podido ser localizados en el Pacífico Sur de Costa Rica, pero esto no ha evitado que se estudie su funcionalidad basándose en las propiedades terapéuticas identificadas para el resto de los géneros descubiertos de la familia *Canellaceae*. En un estudio realizado en conjunto con el Departamento de Biología y Química de la Universidad de Ottawa, Canadá y la Universidad Nacional de Costa Rica, se obtuvo evidencia de actividad antifúngica ante las especies *Alternaria alternata*, *Candida albicans*, *Wangiella dermatitidis* an *Pseudallescheria boydii* (2). Por lo anterior descrito se planteó en la presente investigación el objetivo de analizar la preformulación teórica de un producto natural tópico con propiedades antifúngicas a partir de los extractos obtenidos de las hojas y corteza del árbol *Pleodendron costaricense*.

## Materiales y Métodos

El presente trabajo de investigación tiene un enfoque cualitativo y descriptivo. Se aplicó estos enfoques debido a que con la investigación se pretendía identificar características fisicoquímicas del extracto obtenido a partir de las hojas y corteza del árbol *P. costaricense*, y a partir de la identificación, seleccionar los excipientes

idóneos para realizar la preformulación teórica de un producto natural tópico para un posible uso terapéutico. Por la forma en la que transcurre el presente estudio, la investigación es de tipo transversal, transeccional o sincrónica, donde se realizó una recolección de datos en un período corto de tiempo (diciembre 2021- abril 2022).

La investigación también es de tipo aplicada, empírica o práctica, lo cual es concreta y busca la aplicación de los conocimientos en resolver algún problema determinado. Todo esto se apoyó en literatura científica de revistas como la: International Journal on Orchidology, revista de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales; Journal of Biodiversity Data; Pharmacological Research; entre otras. De igual manera, se utilizaron fuentes de información de organismos e instituciones tanto nacionales como internacionales como lo son: el Sistema Costarricense de Información Jurídica (SCIJ) y la Farmacopea de Estados Unidos (USP)..

## Resultados

**Tabla 1.** Propiedades físicas y químicas de las sustancias presentes en el P. costarricense identificadas por un estudio de separación cromatográfico de gases.

Sustancia	Peso molecular	Punto de fusión	Punto de ebullición	Reactividad	Solubilidad	Características generales	Referencia
α-pineno	136,3 g/mol	-55°C	156°C	Reacciona violentamente con oxidantes (percloratos, peróxidos, permanganatos, cloratos, nitratos, cloro, bromo); ácidos fuertes y ácidos oxidantes	Insoluble en agua	Líquido aceitoso, incoloro transparente. Componente principal del aguarrás. Es irritable e inflamable. Es un monoterpeno	(5)
β-pineno	136,2 g/mol	-61°C	169-179°C	Muy reactivo con riesgo de ignición	Insoluble en agua y soluble en alcohol	Es combustible. Líquido inflamable, incoloro-amarillo claro. Es un monoterpeno	(6)
β-mirceno	136,23 g/mol	< -10 °C	167°C	Tiene tres enlaces altamente reactivos	Insoluble en agua	Es un líquido oleoso amarillo. Con sabor dulce cítrico. Menos denso que el agua. Es un monoterpeno. Cuenta con un pH de 7.	(7)

$\beta$ -thujene	136,23 g/mol	-	151.4 $\pm$ 7.0 °C a 760 mmHg	-	Insoluble en agua	Es un monoterpeno alqueno	(8)
$\beta$ -cariofileno	204,35 g/mol	<25°C	253 - 262 °C	No reactivo bajo condiciones ambientales normales	Insoluble en agua	Es un líquido aceitoso color amarillo pálido con olor a clavo de olor y trementina. Es un sesquiterpeno bicíclico	(9,10)
Linalool	154,25 g/mol	<25°C	197,5 °C - 200 °C		Soluble en alcohol, éter, aceites fijos, propilenglicol. Insoluble en glicerina y agua	Es un alcohol terciario y monoterpenoide. Tiene un olor floral y menta. Es un componente volátil del aceite. Es incoloro-amarillo pálido. Con sabor picante y cítrico. Presenta un pH de 4,1 a 1,45g/L a 25 °C.	(11)

Fuente: Elaboración propia (2021).

**Tabla 1.** Propiedades físicas y químicas de las sustancias presentes en el P. costaricense identificadas por un estudio de separación cromatográfico de gases.

Nombre	Descripción	Categoría	Aplicaciones	Porcentaje de uso sugerido
<b>Alcohol cetoestearílico</b>	Granulo blanco. Olor dulce característico.	Emoliente Agente emulsificante	Utilizado en preparaciones tópicas farmacéuticas (cremas y ungüentos), actúa como agente emulsificante	(14)

<b>Petrolato</b>	Amarillo pálido/ translucido  Untuoso  Sin olor ni sabor	Emoliente  Base de ungüento	Utilizado en preparaciones tópicas farmacéuticas. Poco absorbido por la piel.	(14)
<b>Parafina</b>	Sustancia sin aroma, sin sabor.  Translucido, sin color o blanco.	Agente endurecedor.  Base de ungüento	Utilizado en preparaciones tópicas farmacéuticas (cremas y ungüentos).	(14)
<b>Propilenglicol</b>	Líquido viscoso, claro, sin olor.  Posee un sabor un poco dulce.	Antimicrobiano  Preservante  Desinfectante  Humectante  Cosolvente	Utilizado como solvente, preservante en una variedad de formulaciones parenteral y enteral	(4)
<b>Tween-80</b>	Líquido aceitoso.	Tensoactivo  Emulsionante	Utilizado mayormente como emulsionante en formulaciones tópicas. Aumenta la capacidad de retener agua de ungüentos.	(2)
<b>Agua</b>	Clara, sin color, sin olor, sin sabor.	Solvente	Ampliamente utilizado como materia prima en formulación y manufactura de productos farmacéuticos	(8)

Fuente: Elaboración propia con base en la referencia (15).

Los excipientes descritos en la tabla 2 son los elegidos de manera teórica, tomando en cuenta las características de las sustancias activas con las que se deberán de trabajar una vez se realice el desarrollo de la fórmula.

También se toman en cuenta posteriormente al llegar a su prototipo inicial, se deben realizar pruebas de estabilidad y determinación para asegurar que el principio descrito se encuentra en el producto desarrollado.

## Discusión de los resultados

Con ayuda de la coordinadora de Conservación e Investigación de Osa Conservation, organización dedicada a la protección de la biodiversidad de la Península de Osa, se recolectó 1 kg de hojas de la especie de *Pleodendron costaricense*. Para la extracción inicial se tomó una muestra de 269,3 g de hojas frescas y se llevó al equipo de destilación por arrastre de vapor utilizando agua como solvente.

Se pudieron apreciar las características físicas que presentan las hojas de la especie *P. costaricense*, de las cuales resaltan su forma ovalada, más largas que anchas; de coloración verde y con un brillo en su superficie; y en el equipo de destilación, las hojas en presencia de agua y con una temperatura elevada, estas desprendían un olor similar al del clavo de olor. Esto coincide con lo que indica Hammel y Zamora cuando en su investigación sobre esta especie, analizaron estas mismas características. Ellos mencionan que la forma de las hojas es ovadas-falcadas, suelen ser brillantes en la parte superior cuando está seca y presentan un olor a pimienta y clavo de olor por uno de sus componentes (16).

El cinnamodial y cinnamosmolida son las sustancias extraídas que muestran actividad contra varias especies de hongos, entre estas está incluida *el Candida albicans*. Además, tienen una alta actividad contra *Alternaria alternate* y *Dermatides de Wangeiella*. El compuesto cinnamosmolida en el estudio elaborado por Treyvaud, et al. (12), mostró tener actividades antifúngicas menos potentes que *cinnamodial*, sin embargo, fue más efectivo contra *C. albicans*.

Lo anterior y lo expuesto en la tabla 1 permiten realizar una selección de excipientes en la posible formulación; esto porque cuando se desea realizar un producto, se deben tomar en cuenta diversos factores como lo son posibles incompatibilidades, características del principio activo, entre otros que puedan afectar la estabilidad de la fórmula. En la formulación de un producto tópico se deben tomar en cuenta también factores como las características reológicas, además se debe considerar que la vía tópica se pretende que actúe a nivel local, por lo que el nivel de absorción es importante.

Los compuestos presentes en la especie son insolubles en agua, por lo que se debe tomar en cuenta excipientes liposolubles para facilitar la homogenización y liberación de los componentes. También, al ser un producto que se aplicará de manera tópica, se debe tomar en cuenta la barrera de cutánea. La barrera cutánea se conforma por capas lipofílicas e hidrofílicas alternas. Las sustancias con permeabilidad alta son mejor absorbidas por la piel que aquellas con permeabilidad baja, de igual manera comenta que esta es impermeable a iones que se encuentren en solución acuosa por lo que se deben evitar.

A su vez, es de importancia evaluar el tipo de lesión que se quiere tratar. Si se requiere tratar una lesión exudativa se debe preferir una formulación donde se tenga un porcentaje mayor de agua que de grasas, por otro lado, si se tiene una lesión más seca y descamativa se debe precisar de una selección mayor de grasas en la formulación. En este caso se plantea trabajar con una formulación rica en grasas, o componentes lipofílicos ya que nos estaríamos enfrentando a una lesión descamativa.

Tomando en cuenta lo anterior, se expone en la tabla 2 una recopilación de excipientes aptos para una posible formulación de un producto tópico tipo crema o emulsión lipofílica para este tipo de sustancia, debido a que es ideal para formular fármacos o productos de carácter liposoluble.

## CONCLUSIÓN

Inicialmente el objetivo de la investigación fue analizar la preformulación teórica de un producto natural tópico con propiedades antifúngicas a partir de los extractos obtenidos de las hojas y corteza del árbol *Pleodendron costaricense*, es necesario recalcar que al concluir esta investigación no se ha logrado analizar la extracción del aceite debido a factores externos de las investigadoras.

Una vez obtenido el extracto, se puede pasar a la segunda etapa de la investigación que sería la determinación de las sustancias con actividad antifúngica por medio de espectroscopia NRM y la formulación práctica del producto propuesto.

Como esta investigación se basó en la preformulación teórica, recomendamos, una vez que se formule, la evaluación de estabilidad química, física y microbiológica para determinar si se comportan de manera adecuada en la formulación del prototipo inicial.

El desarrollo de la preformulación teórica de un producto natural tópico con propiedades antifúngicas a partir de los extractos obtenidos de las hojas y corteza del árbol no se lleva a cabo más que, como se explicó con anterioridad, la elección de los excipientes. Para el correcto desarrollo de este objetivo planteado se recomienda continuar con las extracciones de la planta para obtener una cantidad suficiente de aceite, posterior a esto realizar las pruebas in vitro para obtener la concentración óptima para la formulación del producto antifúngico a partir de los extractos de la especie *P. costaricense*.

## Declaración de conflicto de interés

Las autoras de este artículo declaran no tener ningún conflicto de interés.

## Declaración de financiamiento

La investigación fue financiada por el fondo común del Departamento de investigación e innovación UIA

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kenupp-Bastos J, Coelho-Kaplan MA, Richard-Gottlieb O. Drimane-Type Sesquiterpenoids as Chemosystematic Markers of Canellaceae. *Braz Chem So.* 1999; 10(2):136-9.
2. Treyvaud-Amiguet V, Petit P, Anh-Ta C, Nuñez R, Sánchez-Vindas P, Poveda-Alvarez L, et al. Phytochemistry and antifungal properties of the newly discovered tree *Pleodendron costaricense*. *J Nat Prod.* 2006;67(7):1005-9.
3. Maroyi A. *Warburgia salutaris* (Bertol. f.) Chiov.: A multi-use . *J. Med. Plant Res.* 2013: 53-60.
4. Khumalo GP, Sadgrove NJ, Van Vuuren S, Van Wyk B-E. Antimicrobial activity of volatile and non-volatile isolated compounds and extracts from the bark and leaves of *Warburgia salutaris* (Canellaceae) against skin and respiratory pathogens. *S. Afr. J. Bot.* 2019; 122:547-50.
5. New Jersey Department of Health. Hoja Informativa sobre Sustancias Peligrosas. 2017.
6. CarlRoth. Ficha de datos de seguridad:Beta pineno. 2021
7. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 31253, Myrcene. 2021
8. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 520384, beta-Thujene. 2021
9. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 5281515, beta-Caryophyllene. 2021
10. CarlRoth. Ficha de datos de seguridad:  $\beta$ -Caryophyllene. 2021
11. National Center of Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 6549, Linalool. 2021
12. Treyvaud V, Petit P, Anh C, Nuñez R, Sánchez P, Poveda L, Smith M, Thor J, Durst T. Phytochemistry and Antifungal Properties of the Newly Discovered Tree *Pleodendron costaricense*. *J. Nat. Pro.* 2006; 69(7): 1005-1009.
13. Abu-Izneid T, Rauf A, Shariati MA, Khalil AA, Imran M, Rebezov M, y Uddin MS. Sesquiterpenes and their derivatives-natural anticancer compounds: An update. *Pharmacol Res.* 2020; 161: 105165.
14. Cussy-Poma V, Fernández E, Rondevaldova J, Foffová H, y Russo D. Inventario etnobotánico de plantas medicinales utilizadas en el distrito de Qampaya, Bolivia. *B LATINOAM CARIBE PL.* 2017; 16(1): 68-77.
15. Rowe PJ. *Handbook of Pharmaceutical Excipients.* Washington, DC: Pharmaceutical Press; 2009.
16. Hammel BE, y Zamora NA. *Pleodendron costaricense* (Canellaceae), a new species for Costa Rica. *Lankesteriana.* 2005; 5(3): 211-218.