

## MODELO DE OPTIMIZACIÓN PARA LA SELECCIÓN DE PLANTAS EN MIXTURAS TERAPÉUTICAS.

Oscar A. Florez A.<sup>1</sup>, Diana P. Cardona<sup>1</sup> S., Francisco J. Giraldo R.<sup>2</sup>

1. Facultad de Química Farmacéutica, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. A. A. 1226.
2. Maestría en Ciencias Químicas Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. A. A. 1226

## MODELO DE OPTIMIZACIÓN PARA LA SELECCIÓN DE PLANTAS EN MIXTURAS TERAPÉUTICAS.

### RESUMEN

Se propone una estrategia alternativa para el diseño de productos terapéuticos con mezclas de plantas. Esta estrategia se basa en el método Simplex, un procedimiento empleado para resolver problemas de programación lineal. El método es totalmente compatible con los requerimientos de la OMS y puede ser ampliado y mejorado en su aplicación.

**PALABRAS CLAVES** Mixtura. Antisépticos. Método Simplex. Dosis Letal 50. Concentración Mínima Inhibitoria.

### ABSTRACT

An alternative strategy is proposed for the design of therapeutics products with mixture of plants. It is based on the Simplex method, a procedure for solving linear programming problems. The method is totally compatible with WHO's requires and lends itself to more enlarged and improvement.

**KEYWORDS** Mixture. Antiseptic. Simplex Method. Lethal Dose 50. Minimum Concentration Inhibitory.

\*E-mail: oflorez@muiscas.udea.edu.co

## INTRODUCCIÓN

El número de productos terapéuticos con base en recursos naturales de uso tradicional se ha incrementado considerablemente en los últimos años, en especial aquellos que son de origen vegetal. La mayoría de estos preparados se elaboran de modo empírico sin un adecuado estudio de formulación.

La utilización de varias plantas a la vez con el objeto de lograr un sinergismo entre ellas o de "potenciar y complementar la acción curativa" es un procedimiento común cuando se preparan estos productos.

Generalmente, cuando se formulan mezclas de plantas sólo se tiene en cuenta, en los mejores casos, la sintomatología de la enfermedad y las propiedades curativas de cada una de las plantas utilizadas, sin evaluar las posibles contraindicaciones, las interacciones entre ellas, o la conveniencia de utilizar una sola o unas pocas plantas en lugar de todas las prescritas. De este modo se utilizan formulaciones "tan variadas y complicadas que hacen prácticamente imposible identificar la planta o las plantas que curan" <sup>1</sup>.

La técnica de optimización por el método Simplex de programación lineal ha sido ampliamente utilizada en la programación de procesos <sup>2,3</sup> y también es común en el desarrollo de formas de dosificación farmacéutica modernas <sup>4,5,6</sup>. Sin embargo, esta técnica no ha sido reportada en el desarrollo de productos de terapéutica tradicional y es el método que presenta este

trabajo para evaluar, entre un grupo de plantas conocidas por su actividad terapéutica similar, cuál planta o mezcla de plantas es el más óptimo preparado.

En este modelo se formula una mezcla de plantas por medio de una matriz matemática lineal, para determinar el preparado más efectivo, de menor costo, y de menor toxicidad, utilizando una serie de plantas conocidas por su acción medicinal.

La forma matemática de expresar un problema de programación lineal es la siguiente:

Restringido por:

$$a_{11}P_1 + a_{12}P_2 + \dots + a_{1n}P_n \leq b_1$$

$$.. .. .. ..$$

$$.. .. .. ..$$

$$.. .. .. ..$$

$$a_{m1}P_1 + a_{m2}P_2 + \dots + a_{mn}P_n \leq b_m$$

Tomando  $P_n$  como las variables a analizar,  $a_m$  son los coeficientes empíricos y  $b_m$  son variables que limitan las inecuaciones.

En este tipo de modelo se busca que  $P_1, P_2, \dots, P_n$  maximicen o minimicen la función objetivo (Z):

$$c_1P_1 + c_2P_2 + \dots + c_nP_n = Z$$

En donde  $c_n$  son los coeficientes de las variables  $P_n$  anteriores.

Finalmente, esta ecuación final esta condicionada a que  $P_n$  no sea negativa.  $P_n \geq 0$

En el modelo propuesto, al igual que en la técnica tradicional de elaboración de mixturas, se seleccionan las plantas con base en su fama como plantas medicinales, pero a diferencia de la forma tradicional, aquí se evalúan las posibles mezclas resultantes comparándolas contra un patrón conocido. Se busca cuál mezcla de plantas - o eventualmente una sola de ellas - presenta mejor equivalencia con respecto a ese patrón, en la seguridad de uso (toxicidad), capacidad terapéutica, y costo del producto.

El método facilita diseñar una adecuada forma de dosificación que pudiera ser utilizado según el escalonamiento que para este tipo de productos recomienda la OMS<sup>7</sup>.

## METODOLOGÍA

1. Para aplicar el método propuesto se escogió un grupo de plantas reportadas en la literatura científica como antisépticos y desinfectantes: *Agrimonia eupatorium* L., *Lavandula officinalis chaix*, *Eucalyptus globulus* L., *Marrubium vulgare* L., *Salvia officinalis* L., *Verbena officinalis* L., *Thymus vulgaris* L., *Jacaranda caucana* P., *Eupatorium acuminatum* HBK, *Calendula officinalis* L., *Momordica charantia* L., *Anacardium occidentale* L., *Rosmarinus officinalis* L., *Arnica montana* L., *Oreganum vulgare* L., *Peumus boldus* L., *Mentha spicata* L., *Hyssopus officinalis* L., *Mentha pulegium* L.

2. Se recurrió a diferentes fuentes bibliográficas para buscar características comunes entre estas plantas, que pudieran servir como variables cuantitativas, condición para

hacer parte de la matriz matemática, y que tuvieran en cuenta la seguridad, la eficacia y la calidad del producto resultante. Se encontraron las siguientes variables:

- Dosis letal 50 (DL<sub>50</sub>), en gramos del principio activo por kilogramo de peso administrado por vía oral en ratas. Util como medida de la toxicidad.
- Concentración Mínima Inhibitoria (CMI):  
**Para un representante de bacterias Gram positivas: *Staphylococcus aureus*.**  
Como representante de bacterias Gram negativas: *Escherichia coli*.  
Representante de hongos y levaduras: *Candida albicans*.
- Como principio activo que ejerce el efecto antiséptico se eligió el porcentaje total de aceites esenciales de cada planta<sup>8,9</sup>, en lugar de un componente específico ya que la composición de estas plantas aún no está completamente determinada.

Ya que no se encontraron datos suficientes para la aplicación del modelo a las diecinueve (19) plantas tomadas en el numeral uno, se debió tomar nueve (9) de ellas, las cuales reunieron la mayoría de las condiciones de restricción de la matriz. Las plantas seleccionadas se presentan a continuación con el porcentaje de aceite esencial constituyente y el nombre vulgar (entre paréntesis):

*Eucalyptus globulus* L. (Eucalipto) 0.5%<sup>10</sup>,  
*Thymus vulgaris* L. (Tomillo) 0.8%<sup>10</sup>,  
*Lavandula officinalis chaix* (Lavanda) 0.5%<sup>11</sup>,

*Salvia officinalis* L. (Salvia) 1.0%<sup>10</sup>, *Rosmarinus officinalis* L. (Romero) 1.01%<sup>12</sup>, *Oreganum vulgare* L. (Orégano) 1.01%<sup>9</sup>, *Peumus boldus* L. (Boldo) 1.08%<sup>10</sup>, *Mentha spicata* L. (Hierbabuena) 0.98%<sup>8</sup>, *Mentha pulegium* L. (Menta) 0.98%<sup>8</sup>.

3. Para la optimización de la formulación se utilizó el Método Simplex para resolver la matriz matemática. Este método pide plantear el problema como una serie de inecuaciones lineales para alcanzar los objetivos máximos o mínimos que restringen cada inecuación.

Posteriormente, se calculó el costo por miligramo del aceite esencial para cada una de las plantas elegidas de acuerdo al precio de venta en la "Plaza Minorista" de la ciudad de Medellín. Allí, el costo aproximado de una libra de cada planta es de 1500 pesos colombianos (aproximadamente US\$ 0.7 dólares).

Para la comparación de la efectividad (CMI de bacterias y de levaduras) y de costo se tomó como referencia el producto antiséptico y desinfectante de uso tópico clorhexidina al 20%.

## DESARROLLO

**Tabla I.** Matrix que relaciona cada una de las plantas ( $P_i$ ) como variables, las restricciones (cuatro primeras filas) y la función objetivo (última fila) en forma de inecuaciones matemáticas:

RESTRICCIONES	VARIABLES									
	$P_1$	$P_2$	$P_3$	$P_4$	$P_5$	$P_6$	$P_7$	$P_8$	$P_9$	$b$
CMI ( <i>S. aureus</i> )	25 <sup>13</sup>	0.23 <sup>15</sup>	5 <sup>17</sup>	2.5 <sup>19</sup>	27.9 <sup>8</sup>	14.6 <sup>8</sup>	6.25 <sup>20</sup>	13.7 <sup>8</sup>	7.3 <sup>8</sup>	≤ 1.6
CMI ( <i>E. coli</i> )	25 <sup>13</sup>	0.34 <sup>15</sup>	5 <sup>17</sup>	7.5 <sup>19</sup>	27.9 <sup>8</sup>	14.6 <sup>8</sup>	6.25 <sup>20</sup>	13.7 <sup>8</sup>	7.3 <sup>8</sup>	≤ 4
CMI (Hongos)	25 <sup>14</sup>	0.34 <sup>16</sup>	0.5 <sup>18</sup>	2.5 <sup>19</sup>	0.43 <sup>8</sup>	3.6 <sup>8</sup>	0.97 <sup>20</sup>	0.86 <sup>19</sup>	0.23 <sup>8</sup>	≤ 9
Pesos / mg	600	375	600	300	297	297	278	306	306	≤ 110
DL <sub>50</sub>	4.44 <sup>21</sup>	4.7 <sup>18</sup>	0.13 <sup>*</sup>	2.6 <sup>10</sup>	5 <sup>10</sup>	0.13 <sup>*</sup>	0.13 <sup>18</sup>	5 <sup>22</sup>	4.2 <sup>23</sup>	> 0

La descripción de cada variable en la matriz es la siguiente:

$P_1$  = *Eucalyptus globulus*  
 $P_2$  = *Thymus vulgaris*  
 $P_3$  = *Lavandula officinalis*

$P_4$  = *Salvia officinalis*  
 $P_5$  = *Rosmarinus officinalis*  
 $P_6$  = *Oreganum vulgare*  
 $P_7$  = *Peumus boldus*  
 $P_8$  = *Mentha spicata*  
 $P_9$  = *Mentha pulegium*

Como restricciones ( $a_{mm}$ ) para formular la matriz se eligió la eficacia de cada una de las plantas elegidas:

**CMI** = Concentración mínima inhibitoria en unidades de miligramo de aceite esencial por cada mililitro del solvente.

**Pesos/mg** = Es el costo aproximado por cada miligramo de aceite esencial.

La columna final **b**, es la función limitante de este modelo. Los datos expresados en cada fila de esta columna, corresponden a los del desinfectante clorhexidina al 20%, utilizada como la sustancia patrón.

**DL<sub>50</sub>** = Dosis letal 50, en gramos por kilogramo de peso, vía oral en ratas. Es la función objetiva **Z**, el valor que se busca maximizar en el producto resultante. En los casos en donde no se encontró referencia, se tomó como base el valor más conservador, o sea el valor más alto de la serie de plantas analizadas.

(\* = Valor más conservador).

## RESULTADOS

La solución de problemas de programación lineal por el método Simplex puede ser obtenida de forma manual<sup>24</sup> o por procedimientos computacionales disponibles<sup>25</sup>.

La respuesta óptima de la matriz matemática da como resultado 0.2 de  $P_2$  y 0.114 de  $P_8$ , lo que significa que:

Teóricamente, el preparado más óptimo se conseguiría al mezclar 2.5 mg. de la planta *Thymus vulgaris* L. ( $P_2$ ), con 1.16 mg. de la planta *Mentha spicata* L. ( $P_8$ ).

La mezcla de estas 2 plantas presentaría un producto con las siguientes características:

- Se tendría que ingerir 1.5 gramos por kilogramo de peso, para alcanzar la  $DL_{50}$ .
- La concentración mínima inhibitoria (CMI): para *Staphylococcus aureus*, sería menor o igual a 1.6 mg/ml, para *E. Coli*, menor o igual a 4 mg/ml, y para levaduras, menor o igual a 9 mg/ml.
- El costo de los principios activos (como planta bruta), sería máximo de 110 pesos.

Estos límites se obtuvieron del desinfectante clorhexidina al 20%, sustancia usada como referencia.

## CONCLUSIONES

El modelo presentado podría ampliar el número de variables de restricción en su aplicación práctica. También, debería ser más estricto en considerar las diferencias que existen entre variedades de plantas de una región a otra. Finalmente, debería realizarse una evaluación experimental del preparado terapéutico final.

A pesar de lo simple del modelo propuesto, esta técnica aventaja al método tradicional para elaborar mixturas de plantas medicinales y puede servir de base para el desarrollo de nuevos y mejores productos terapéuticos con base en recursos naturales vegetales.

REFERENCIAS  
BIBLIOGRÁFICAS

1. Largo, Raimundo J. Medicina Natural. Ed. Edisan S. A., Madrid. 1987. Pág. 21- 22.
2. Vargas, Germán. Modelos Lineales en Investigación de Operaciones. Teoría y aplicaciones. Fondo Editorial Universidad Distrital Francisco José de Caldas, Manizales. 1990. Pág. 75-118.
3. Gould, F., Eppen, G., Schmidt, C. Investigación de Operaciones en las Ciencias Administrativas. Prentice-Hall Hispanoamericana, S. A., México D. F. , 3ra ed. 1992. Pág. 216.
4. Sheck, E., Ghani, M., Jones, R. J. Pharm. Sci. (1980) 69, Pág.1135.
5. Anik, S., Sukumar, L. J. Pharm. Sci. (1981) 70, Pág.897.
6. Gould, P., L. J. Pharm. Pharmacol. 35 supp, 3 p. (1983)
7. Who Intercountry Meeting On The Use Of Herbal Medicines For Primary Health Care. Guidelines For Registration Of Herbal Products. Kuwait, April 1986. Pág.1.
8. Montes, Marco A., et al. An. Real Acad. Farm. (1991) 57, Pág.425-438.
9. Montes, Marco A., et al. An. Real Acad. Farm. (1992) 58, Pág.509-518.
10. Newall, Carol A., Anderson, L., Phillipson, D. Herbal Medicines A Guide For Health Care Professionals. Great Britain: The Pharmaceutical Press, 1996. Pág.108.
11. Opdyke, D., Food Cosmet. Toxicol. (1978) 16, Pág.871-872.
12. Opdyke, D., Food Cosmet. Toxicol. (1974) 12, Pág.949.
13. BRITISH HERBAL PHARMACO-POEIA. 1983. British Herbal Medicine Association. England, 1974. Pag. 212-213.
14. Warner, H., Bladt, S., Zgajnski, E. M. Plant Drug Analysis. Germany: Springer - Verlag Berlin Heidelberg, 1984. Pg. 13. Atr. NAPRALERT.
15. Aswal, B., Bhakuni, D., Goel, A., Kar, K., Mehrotra, B., Mukherjee, K. Indian J. Exp. Biol. (1984) 22 (6) Pág.312-332. Atr. NAPRALERT.
16. Cáceres, A., Giron, L., Alvarado, S., Torres, M., J. Ethnopharmacol. (1987) 20 (3) 223-237. Atr. NAPRALERT.
17. Chalchat, J., Garry, R., Bastide, P., Fabre, F., Malhuret, R. Plant. Med. Phytother. (1991) 25 (4) Pág.184-193. Atr. NAPRALERT.
18. Jansenn, A., Scheffer, J., Baerheim-Svendsen, A. Planta Med. (1987) 53 (5) Pág.395-398. Atr. NAPRALERT.
19. Nelson, R. J. Antimicrob. Chemother. (1997) 40 (2) Pág.305-306. Atr. NAPRALERT.
20. Dikshit, A., Naqvi, A., Husain, A. Appl. Environ. Microbiol. (1986) 51 (5) Pág.1085-1088. Atr. NAPRALERT.
21. Recio, M., Rios, J., Villar, A. Phytother. Res. (1989) 3 (3) Pág.77-80. Atr. NAPRALERT.
22. Montes, M. Sudam. Organ. Difusi. FEFAS. Oct. (1996) Pág.18.
23. Duke, J., Crc. Crit. Rev. Toxicol. (1977) 5, Pág.189-237. Atr. NAPRALERT
24. Hillier, F., Lieberman, G. Operations Research. 2d. Ed. Holden-Day Inc. San Francisco. 1974. Pg. 51 - 56.
25. Chang, Y., Sullivan, R. QSB. Prentice-Hall, Inc., 1987.

Fecha de Recepción: Febrero 10 de 2000  
Fecha de Aceptación: Mayo 18 de 2000