



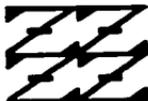
18
2 ej.
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"

DESARROLLO DE UNA FORMULA POR
COMPRESION DIRECTA PARA TABLETAS DE
EXTRACTO TITULADO DE CENTELLA ASIATICA
(ETCA)

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A :
MANUEL FLORES ROMERO

U N A M
F E S
Z A R A G O Z A



LA UNAM
DE ESTUDIOS SUPERIORES

MEXICO, D. F.

OCTUBRE, 1997

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE:	Q.F.B. Mauro Arrieta Sánchez
VOCAL:	Q.F.B. Ma. de Lourdes Cervantes Martínez
SECRETARIO:	Q.F.B. A. Guillermina Rojas Fernández
SUPLENTE:	Q.F.B. Ma. Angélica Pérez Mora
SUPLENTE:	Q.F.B. Martha Ugalde Hernández

Sitio donde se desarrolló el tema:

**LABORATORIOS SANOFI-WINTHROP S.A. DE C.V.
Departamento de Servicios Técnicos / Área de Desarrollo Farmacéutico**

Asesor del Tema:

Q.F.B. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ

Dedico este trabajo con profundo respeto e incalculable gratitud a:

La memoria de mi padre, Manuel Flores Garibay, por darme la vida y con su cariño y apoyo incondicional me brindó una carrera profesional *Papá, se que desde allá estás orgulloso de mí y perdóname por no haberte podido dar en vida éste gusto de verme titulado*

Mi madre, Hermelinda Romero Vda. de Flores, por darme la vida y por su gran amor y cuidados que contribuyeron no solamente a mi formación profesional, si no también a mi formación como ser humano.

La memoria de mi tía, mi segunda madre, Carmen Romero, que con su cariño desmesurado también me formó como ser humano.

Mi esposa, Patricia López de Flores, que con su amor y apoyo he podido culminar esta etapa de mi vida profesional.

Mis hijos, Alvaro y Alicia, que me han dado las fuerzas y la razón para ser cada día mejor.

Mis hermanos, Rosa Ma., Rubén, Martín, Beatriz, Lourdes y Alejandro, por su cariño y apoyo especial de cada uno.

Mis profesores y compañeros de la facultad, a los primeros por haberme legado su sabiduría y, a los segundos, por por brindarme su apoyo y amistad.

Mi asesora de tesis, Q.F.B. Ma. de Lourdes Cervantes M., por su gran apoyo y asesoría en la realización de este trabajo.

Los laboratorios Sanofi-Winthrop y muy especialmente al M. en C. Vicente Alonso Pérez y al Q.F.B. Luis Estrada Flores por su apoyo incondicional para la realización de este trabajo y la culminación de mi formación profesional.

Í N D I C E

INTRODUCCIÓN	1
I. FUNDAMENTACIÓN DEL TEMA	3
A. Componentes de una tableta	4
1. Diluentes.....	5
2. Aglutinantes.....	5
3. Lubricantes.....	6
4. Deslizantes.....	6
5. Desintegrantes.....	7
6. Agentes colorantes.....	7
B. Métodos de Preparación	8
1. Granulación húmeda.....	9
2. Granulación seca.....	9
3. Compresión directa.....	10
C. Características que deben de poseer los excipientes para compresión directa	11
D. Factores que deben tomarse en cuenta para el desarrollo de una formulación por compresión directa	14
1. Compresibilidad.....	14
2. Fluidez.....	14
3. Lubricación.....	14
E. Ventajas de la compresión directa	15
F. Limitaciones de la compresión directa	15
G. Costo comparativo entre compresión directa y granulación húmeda	16
H. Antecedentes del principio activo	17
1. Origen botánico.....	18
2. Preparación.....	18
3. Características fisicoquímicas del ETCA.....	19
a. Composición y fórmula química desarrollada.....	19
b. Característica.....	22
c. Solubilidad.....	22
d. Punto de fusión.....	22
4. Características éticas y farmacológicas del ETCA.....	22
a. Indicaciones terapéuticas.....	23
b. Farmacocinética y farmacología en humanos.....	23
c. Farmacocinética y biodisponibilidad.....	23
d. Contraindicaciones.....	24

e. Precauciones o restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia	24
f. Reacciones secundarias y adversas	24
g. Interacciones medicamentosas y de otro género	24
h. Precauciones y relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad	25
i. Dosis	25
j. Efectos del ETCA sobre el tratamiento de la celulitis	25
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	28
III. OBJETIVOS	30
A. Objetivo general	30
B. Objetivos específicos	30
IV. HIPÓTESIS	31
V. MATERIAL	32
A. Instrumentos	32
B. Equipos	33
C. Materias primas	33
VI. METODOLOGÍA	35
A. Métodos para caracterizar las propiedades reológicas de los polvos	37
1. Densidad aparente	37
2. Densidad compactada	37
3. Ángulo de reposo	38
4. Velocidad de flujo	38
5. Humedad	39
6. Distribución de tamaño de partícula	39
B. Estudio reológico y micromerítico del ETCA	40
C. Mezclas simples principio activo-excipientes	40
1. Fórmulas propuestas	40
2. Características de compresibilidad de las fórmulas (fuerza de compresión vs dureza)	42
3. Método de fabricación	42
4. Métodos de control de las fórmulas	43
a. Apariencia	43
b. Dureza	43

c. Tiempo de desintegración.....	43
d. Friabilidad.....	43
e. Peso promedio.....	44
f. Variación de peso.....	44
g. Prueba de disolución.....	44
h. Valoración del principio activo.....	45
D. Adecuación de la fórmula seleccionada a la máquina tableteadora.....	48
E. Fabricación de tres lotes piloto de la fórmula seleccionada y optimizada para someterse a prueba de estabilidad normal y acelerada.....	49
1. Fórmula seleccionada y optimizada.....	49
2. Características reológicas y micromeríticas de los lotes.....	49
3. Propiedades fisicoquímicas de las tabletas.....	50
4. Calendario y condiciones de estabilidad.....	50
F. Análisis comparativo de los costos de la granulación vía húmeda y compresión directa para tabletas de ETCA.....	51
VII. RESULTADOS.....	52
A. Estudio reológico y micromerítico del ETCA.....	52
B. Mezclas simples principio activo- excipientes.....	54
1. Características de compresibilidad de las fórmulas propuestas (fuerza de compresión vs dureza).....	54
2. Características reológicas de las fórmulas propuestas.....	56
3. Controles fisicoquímicos de las fórmulas propuestas.....	57
C. Adecuación de la fórmula seleccionada a la máquina tableteadora.....	58
1. Fórmula seleccionada para adecuarla a la máquina tableteadora.....	58
2. Controles físicos de la fórmula seleccionada con tres niveles de concentración de ácido estéarico.....	59
D. Formulación elegida para tabletear tres lotes piloto por compresión directa.....	60
1. Fórmula elegida.....	60
2. Método de fabricación de los lotes sometidos a prueba de estabilidad normal y acelerada.....	60
3. Características reológicas y micromeríticas de los lotes sometidos a prueba de estabilidad normal y acelerada.....	61
4. Controles fisicoquímicos de los lotes a ser sometidos a prueba de estabilidad normal y acelerada.....	65
E. Estabilidad de tres lotes de la formulación elegida de tabletas de ETCA.....	66
F. Análisis comparativo de los costos de la granulación vía húmeda y compresión directa para tabletas de ETCA.....	73

<i>VIII. ANÁLISIS DE RESULTADOS</i>	74
<i>IX. CONCLUSIONES</i>	86
<i>X. SUGERENCIAS</i>	88
<i>XI. BIBLIOGRAFÍA</i>	89

INTRODUCCIÓN

Es evidente hoy en día que la necesidad de elaborar medicamentos con mejor calidad y a un costo bajo es una meta que muchos laboratorios farmacéuticos se han trazado. Un grupo importante de estos medicamentos son las tabletas.

*Las tabletas son la forma farmacéutica de uso más común para dosificar un fármaco. Cuando estas tabletas son fabricadas por **Vía Húmeda**, el cambio de proceso a **Compresión Directa** es una buena opción para obtener tabletas con mejor biodisponibilidad y a un costo bajo.*

*El cambio de proceso de **Vía Húmeda** a **Compresión Directa** no es fácil, pues deberán tomarse en cuenta las propiedades fisicoquímicas del principio activo (forma cristalina, tamaño de partícula, solubilidad, higroscopicidad, reactividad, etc.) así como su carga en la tableta. También se deberá establecer un buen plan de reformulación, pues el éxito de la aplicación de la **Compresión Directa** va a depender del desarrollo de excipientes adecuados, que tengan un flujo libre, altamente compresibles, solubles, fisiológicamente inertes y químicamente compatibles con el principio activo.⁽¹⁾*

*El proceso de fabricación de tabletas por **Vía Húmeda** presenta una desventaja para aquellos principios activos que tienen un costo alto, pues durante las diferentes etapas de fabricación se van teniendo mermas que influyen en el rendimiento final del lote y en el costo final del producto.*

*El **Extracto Titulado de Centella Asiática (ETCA)** es un compuesto sólido (polvo fino) de origen natural que posee propiedades farmacológicas de gran importancia, tales como: cicatrizante, regenerador tisular y últimamente como coadyuvante en el tratamiento de la **Celulitis**. Es un producto de importación de costo muy elevado por el rendimiento que se tiene de éste al ser extraído de la planta de origen.*

*En el presente trabajo se desarrolló una formulación para tabletas de ETCA por el método de **Compresión Directa**, llevando a cabo los estudios de*

*selección de los excipientes adecuados a éste proceso y evaluando la estabilidad normal y acelerada de la fórmula obtenida, para garantizar la efectividad y seguridad terapéutica. Por todo lo anterior el elaborar tabletas de **Extracto Titulado de Centella Asiática (ETCA)** por **Compresión Directa** es un buen reto para abatir costos de fabricación.*

I. FUNDAMENTACIÓN DEL TEMA.

Una tableta se define como aquella forma farmacéutica sólida constituida de uno o varios fármacos contenidos en un vehículo sólido (excipiente) y que han sido sometidos a un proceso de moldeado o compresión.⁽²⁾ El uso permanente y popular de esta presentación farmacéutica, se atribuye a las ventajas farmacocinéticas que presentan, como son:

- * Precisión de dosis, proporcionando al médico facilidad para dosificar al paciente.*

- * Preservación adecuada de las propiedades fisicoquímicas del producto durante el periodo de almacenaje.*

- * Estabilidad química y fisiológica de la actividad del fármaco, lo que ayuda a obtener una actividad farmacológica óptima.*

- * Elegancia e identificación rápida.*

- * Fácil de administrar, por sus características de tamaño y forma, el paciente las maneja fácilmente, además, en el caso de tabletas ranuradas, estas pueden dosificarse parcialmente en pequeñas piezas.*

- * Obtención de una biodisponibilidad programada cuando se requiera.*

- * Eliminación de caracteres organolépticos indeseables.⁽³⁾*

El desarrollo de una producción a gran escala, el desarrollo de tableteadoras de alta capacidad, así como la optimización de la biodisponibilidad de las tabletas, hacen necesario un mejor entendimiento de los mecanismos involucrados en el proceso de fabricación de las tabletas.

En la elaboración de las tabletas se requiere, además del principio activo, otros materiales. La selección de excipientes podría, en teoría, involucrar un diseño que jugaría cuidadosamente con los excipientes y su

concentración óptima. En la práctica, sin embargo, tales selecciones están basadas en la reología de los polvos y en la experiencia del formulador.⁽⁴⁾

*Para llevar a cabo la producción adecuada de cualquier forma farmacéutica sólida, es necesario que el granulado o los polvos a utilizar posean ciertas características físicas, tales como: **flujo adecuado, cohesividad y lubricación**. Como la mayoría de los materiales tienen sólo algunos de estas propiedades, se han desarrollado métodos para formular y preparar el granulado que imparta las características deseables para la elaboración de las tabletas.*

El método de preparación y los constituyentes de la formulación, se eligen para proporcionarle al polvo las características físicas deseables que permitan una adecuada producción de las tabletas. Las tabletas deben poseer ciertos atributos, tales como: aspecto, dureza, desintegración, características de disolución adecuadas, uniformidad de dosis, que también están influenciadas por el método de preparación y por los materiales en la formulación.

A. COMPONENTES DE UNA TABLETA.

*Las tabletas, además del principio activo o fármaco, contienen una cantidad de materiales inertes que se conocen con el nombre de **ADITIVOS o EXCIPIENTES**. Estos excipientes pueden ser clasificados de acuerdo al papel que juegan en la tableta terminada. El primer grupo de clasificación contienen aquellos que ayudan a impartir a la fórmula características satisfactorias de fabricación y compresión; estos incluyen : **1) Diluentes, 2) Aglutinantes y 3) Lubrificantes y Deslizantes**. El segundo grupo de clasificación se encuentran aquellas sustancias que le van a dar características físicas adicionales a la tableta terminada; se incluyen en este grupo: **1) Desintegrantes, 2) Colorantes**, en el caso de tabletas masticables; **3) Saborizantes y 4) Edulcorantes** y, en el caso de tabletas de liberación*

prolongada: 5) Polímeros, Ceras u otros materiales que retarden la solubilidad del activo.⁽²⁾

1. DILUENTES.

Frecuentemente la dosis simple del principio activo es pequeña y se agrega entonces una sustancia inerte para aumentar el volumen o peso para efectos de que los polvos tengan un tamaño práctico para comprimirlos. Estas sustancias inertes se denominan "Diluentes", entre los más usados para este fin se encuentran: Fosfato Dicálcico, Sulfato de Calcio, Carbonato de Calcio, Lactosa, Celulosa, Mantol, Almidón Seco y Azúcar en Polvo o Granular. Ciertos diluentes como Mantol, Lactosa, Sorbitol, Sacarosa cuando están presentes en cantidad suficiente, imparten algunas propiedades a las tabletas que permite la desintegración en la boca por masticación. Estas tabletas son llamadas comúnmente "tabletas masticables". Los diluentes usados como excipientes para fórmulas de compresión directa han sido sujetas a tratamientos previos para que impartan fluidez y compresibilidad.

Algunos formuladores tienden a usar consistentemente en la formulación de tabletas solo uno o dos diluentes de los arriba mencionados. Generalmente, estos han sido seleccionados en base a la experiencia y a los factores de costo. Sin embargo, en la formulación con activos nuevos, deberá considerarse la compatibilidad de este con los diluentes. Cuando el activo tiene una pobre solubilidad en agua, se recomienda usar diluentes solubles en agua para evitar posibles problemas de biodisponibilidad.⁽²⁾

2. AGLUTINANTES.

Imparten a la formulación de la tableta una cohesividad que asegura que la tableta se mantenga después de comprimirla y mejora las cualidades de fluidez mediante la formación de gránulos de dureza y tamaño deseados. Los materiales usados comúnmente como aglutinantes están: Almidón, Gelatina y Azúcares tales como Sucrosa, Glucosa, Dextrosa y Lactosa. Se han usado también Gomas Sintéticas y naturales, tales como Acacia, Alginato de Sodio, Carboximetilcelulosa, Metilcelulosa, Polivinilpirrolidona y Veegum. Algunos otros agentes pueden ser considerados como aglutinantes bajo

ciertas circunstancias, como Polietilen Glicoles, Etilcelulosa, Ceras, Agua y Alcohol.

La cantidad de aglutinante tiene influencia considerable sobre las tabletas comprimidas. El uso de este en demasía podría hacer que la tableta salga muy dura, la cual no desintegraría fácilmente, y produciría además desgaste en los punzones y matrices. El alcohol y el agua no son aglutinantes como tales, pero a causa de su acción de solvente de algunos ingredientes, tales como Lactosa, Almidón y Celulosa, cambia los materiales en polvo a gránulos y la humedad residual habilita a que los materiales se adhieran unos a otros cuando son comprimidos.

En el método de preparación por compresión directa se requiere de materiales que no solamente posean un flujo libre si no que también posean una cohesividad suficiente para actuar como aglutinantes.⁽²⁾

3. LUBRICANTES.

Los lubricantes cumplen varias funciones en la elaboración de las tabletas. Impiden que el material de las tabletas se adhieran a la superficie de las matrices y punzones, reducen la fricción entre las partículas, facilita la eyección de las tabletas de la cavidad de la matriz y pueden mejorar la fluidez de la granulación. Los lubricantes de uso más común son: Talco, Estearato de Magnesio, Estearato de Calcio, Ácido Esteárico, Aceites Vegetales Hidrogenados y Polietilen Glicol. La mayoría de los lubricantes, con excepción del Talco, se usan en concentraciones menores del 1.0 %, porque la mayoría son hidrófobos y un uso excesivo de ellos pueden impartir también hidrofobicidad a las tabletas, resultando con tiempos de desintegración muy altos y una pobre disolución del principio activo.⁽²⁾

4. DESLIZANTES.

Un deslizante es toda sustancia que mejora las características de fluidez de una mezcla de polvos. El Dióxido de Silicio Coloidal (Aerosil 200) es el deslizante que más se usa, por lo general en concentraciones del 1.0 % o menos. El Talco (libre de asbestos) es también usado y cumpliría con una

doble función: lubricante y deslizante. Es importante optimizar el orden de adición y el proceso de mezclado de estos materiales para que su efecto se vea maximizado y asegurarse que su influencia se minimice sobre el (los) lubricante (s).⁽²⁾

5. DESINTEGRANTES.

Un desintegrante es toda sustancia o mezcla de sustancias que se añaden a una tableta para facilitar su desintegración después de ser administrada. El principio activo debe liberarse del seno de la tableta con la mayor facilidad y eficiencia posible para permitir su rápida disolución. El agente desintegrante suele mezclarse con los componentes activos y diluentes antes de la granulación.

En algunos casos puede ser ventajoso dividir el agente desintegrante en dos porciones: una parte se agrega a la fórmula en polvo antes de la granulación y el resto se mezcla con el lubricante y se añade antes de la compresión. Los materiales que sirven como desintegrante se han clasificado químicamente como Almidones, Arcillas, Celulosas, Alginatos, Gomas y Polímeros-combinados. Como ejemplos se encuentran el Almidón de Maíz, Almidón de Papa, Veegum HV, Metilcelulosa, Agar y algunos denominados superdesintegrantes: Croscarmelosa, Crospovidona y Glicolato Sódico de Almidón (Primojel).⁽²⁾

6. AGENTES COLORANTES.

Los colores de las tabletas comprimidas cumplen otras funciones además de mejorar el aspecto de la forma farmacéutica. El color ayuda al fabricante a mantener el control del producto durante su preparación y también sirve de identificación al paciente. Los colorantes más utilizados en las tabletas son los llamados "lacas", que no son más que el producto de la adsorción del colorante soluble en agua a un hidróxido de algún metal pesado, dando como resultado un colorante insoluble en agua. Como ejemplos se encuentran las lacas de Aluminio o lacas aluminicas: Azul FD&C (#1, #2, #4), Verde FD&C (#3, #5, #6), Naranja FD&C (#4, #5, #10, #11), Rojo FD&C (#4, #6, #7), Violeta FD&C (#2), Amarillo FD&C (#7, #8, #10);

también se encuentran el Óxido o Hidróxido de Hierro; y en tabletas recubiertas el Dióxido de Titanio.⁽²⁾

B. MÉTODOS DE PREPARACIÓN.

En la actualidad son tres los métodos utilizados para la fabricación de tabletas: *Granulación Vía Húmeda*, *Granulación Vía Seca* y *Compresión Directa*.

Es bien sabido que la utilización de cada uno de ellos va a estar condicionado principalmente al tipo de principio activo contenido en la tableta, pero se ha observado hoy en día una tendencia en los laboratorios farmacéuticos a decidirse a cambiar de un método de granulación al método por compresión directa, por la presencia cada vez mayor en el mercado de activos y excipientes modificados.

En la tabla # 1 se muestran los pasos que se siguen en los diferentes procesos de fabricación de tabletas:

Granulación Vía Húmeda	Granulación Vía Seca	Compresión Directa
<i>Pesado</i>	<i>Pesado</i>	<i>Pesado</i>
<i>Tamizado</i>	<i>Tamizado</i>	<i>Tamizado</i>
<i>Mezclado</i>	<i>Mezclado</i>	<i>Mezclado</i>
<i>Granulación</i>	<i>Precompresión de Slug</i>	<i>Tableteado</i>
<i>Tamizado de la Masa Húmeda</i>	<i>Molienda y tamizado del Slug</i>	
<i>Secado</i>	<i>Lubricación</i>	
<i>Tamizado del Granulado Seco</i>	<i>Tableteado</i>	
<i>Lubricación</i>		
<i>Tableteado</i>		

Tabla No 1. Etapas de los tres diferentes procesos de compresión.

1. GRANULACIÓN HÚMEDA.

Es el método más usado para elaborar tabletas. Su popularidad se debe a que satisface todos los requisitos físicos para la compresión de tabletas de adecuada calidad. Sus desventajas principales son la cantidad de pasos individuales, así como el tiempo y trabajo necesarios para realizar el procedimiento, en particular en gran escala. Estos pasos se esquematizan en la tabla No 1 y se comparan con los otros métodos de fabricación.

Este método de fabricación está limitado para aquellos fármacos que son susceptibles a la humedad sufriendo descomposición por hidrólisis, a los termosensibles o a los que poseen un punto de fusión bajo. En forma contraria, este método es la única opción cuando el principio activo constituye el mayor porcentaje en la fórmula, o posee pocas propiedades de compactación o cohesividad, o una densidad aparente baja y una fluidez intrínseca muy pobre, como es el caso de las tabletas antiácidas.⁽²⁾

2. GRANULACIÓN SECA.

Cuando los componentes de las tabletas son sensibles a la humedad, no soportan temperaturas altas durante el secado y los constituyentes de las tabletas poseen suficientes propiedades cohesivas intrínsecas, puede usarse la precompresión para hacer gránulos. Este método se conoce como granulación seca, doble compresión o precompresión. Los pasos a seguir se esquematiza en la tabla No 1 y se comparan con los otros métodos de fabricación. Como requisito, el principio activo o el diluyente deberán poseer propiedades cohesivas para formar los conglomerados grandes llamados "Slug" (balas), con ciertas propiedades de dureza y espesor. El material compactado (slug) se reduce a un granulado de tamaño uniforme para posteriormente compactarla a una tableta después de la adición de un lubricante. Es importante establecer que una presión excesiva en los materiales para obtener cohesión puede resultar al final una tableta con una velocidad de disolución prolongada.⁽²⁾

3. COMPRESIÓN DIRECTA.

Como su nombre lo dice, consiste en la obtención de tabletas por compresión directa del material en polvo sin haber sido modificado en su naturaleza física. Antes, la compresión directa se reservaba para un pequeño grupo de productos químicos cristalinos que poseían todas las características físicas necesarias para la formación de tabletas. Este grupo comprende sustancias tales como sales de Potasio, Cloruro de Amonio y Metenamina. Estos materiales poseen propiedades cohesivas y de fluidez que posibilitan la compresión directa.

En formulaciones de compresión directa, el excipiente es el responsable de conferir características aceptables de flujo y compresibilidad, además algunas veces éstos actúan como desintegrantes. Para tabletas en donde el principio activo constituye el mayor porcentaje del peso total de la tableta, es necesario que el activo posea las características físicas requeridas para la formulación por compresión directa (fluidez y compresibilidad). A pesar de sus limitaciones relativas con los fármacos ya sea a nivel de dosificación altas o niveles de dosificación extremadamente baja, la compresión directa es un buen proceso de selección cuando en una formulación la concentración del principio activo está entre el 10 % y el 30 %.⁽⁴⁾

Es cierto que el uso de este proceso fuera de rango mencionando va a depender del flujo y la compresibilidad del principio activo. Pero con una buena elección de los excipientes es posible superar las limitaciones de compresibilidad y poca fluidez intrínseca del principio activo, pues hoy en día con las nuevas tecnologías e innovaciones de los diluentes para compresión directa ha venido a resolver este problema.

Los diluentes o acarreadores utilizados para compresión directa sufren de pretratamientos para conferirles las propiedades de fluidez y compresibilidad. Entre estos pretratamientos se encuentran: Granulación, Precompresión, Spray Dried, Esferonización y Cristalización. Estos diluentes pretratados pueden ser materiales simples como por ejemplo Avicel PH102, Avicel PH200 (Celulosa Microcristalina), Lactosa Spray Dried (Lactosa anhidra), Emcompres (Fosfato de Calcio Dibásico), etc. o mezclas de ellos, como es la Celactosa (Lactosa anhidra 75 % - Celulosa Microcristalina 25 %).⁽⁵⁾

Otros parámetros que se deben considerar son la distribución del tamaño de partícula de algunos excipientes que pueden hacerlo de mayor o menor homogeneidad a ciertos fármacos en el mezclador. La compresibilidad cualitativa de algunos diluentes disminuyen rápidamente conforme la concentración del ingrediente activo aumenta, reduciendo su potencial de carga y la humedad relativamente alta que tienen algunos excipientes que pueden afectar la estabilidad del fármaco.⁽⁴⁾

Actualmente la compresión directa se define como el proceso por el cual las tabletas se comprimen directamente de una mezcla de polvos, de principio activo y excipientes (diluentes, desintegrantes y lubricantes), la cual debe fluir uniformemente dentro de la matriz y formar con ello un compactado firme. En éste método no se lleva a cabo la humectación, consecuentemente tampoco el secado de los polvos.^(6,7,8,9)

La simplicidad del proceso de compresión directa es obvia. Sin embargo, la aparente simplicidad puede causar fracasos iniciales, en los cambios de formulaciones de granulación húmeda a compresión directa. Se requiere de una nueva crítica aproximación a la selección de los materiales (excipientes), observando principalmente las propiedades de flujo de los polvos mezclados y los efectos de las variables de la formulación sobre la compresibilidad.

C. CARACTERÍSTICAS QUE DEBEN POSEER LOS EXCIPIENTES PARA COMPRESIÓN DIRECTA.

Más que cualquier otro proceso, las formulaciones por compresión directa dependen en mayor grado de las propiedades de los excipientes y de la optimización de la compresibilidad, fluidez y lubricación de la mezcla de polvos. No debe pasarse por alto la importancia de la estandarización de las propiedades funcionales de los materiales y los parámetros de mezclado.⁽⁷⁾

La selección de excipientes para formulaciones farmacéuticas debe, en teoría, involucrar un procedimiento científicamente diseñado que armonice cuidadosamente cada excipiente y su concentración óptima con los requerimientos del ingrediente activo y con las necesidades generadas por otros excipientes en la formulación.⁽¹⁰⁾

Ningún ingrediente solo es adecuado como vehículo ideal para compresión directa; por lo tanto frecuentemente es deseable la mezcla homogénea de dos o más excipientes con propiedades distintas.⁽¹¹⁾

Las ventajas principales al utilizar mezclas de excipientes para compresión directa, en vez de excipientes individuales se ha demostrado en varios estudios. Fell y Newton observaron que la fuerza tensil de comprimidos preparados a partir de mezclas de distintas formas de lactosa podía predecirse mediante el conocimiento de las fuerzas tensiles de comprimidos preparados con materiales puros.⁽¹²⁾ Wells y Langridge estudiaron las propiedades de compresión directa de varias mezclas de celulosa microcristalina (MCC) y fosfato dibásico de calcio dihidratado (FDCCaD) y encontraron que los comprimidos más fuertes se habían logrado con 66-90 % MCC y 10-33 % de FDCCaD (p/p).⁽¹³⁾ Más recientemente, Garr y Rubinstein hicieron un estudio sobre el efecto de la velocidad de compresión basándose en las propiedades de las mezclas de MCC y FDCCaD, y observaron que, dentro de un amplio margen de velocidades de compresión, una mezcla de FDCCaD (25 %p/p) y MCC (75 % p/p) presentaron ventajas representativas sobre los materiales individuales.⁽¹⁴⁾

La llave para el éxito en las formulaciones para compresión directa está más estrechamente asociado con el comportamiento funcional de los excipientes particularmente de los diluentes.⁽¹⁵⁾ Kanning lista 14 propiedades que debe poseer un excipiente para compresión directa.⁽¹⁶⁾

- 1) El material debe tener alta fluidez.**
- 2) Debe ser altamente compresible.**
- 3) Debe ser fisiológicamente inerte.**
- 4) Debe ser compatible con todos los tipos de ingredientes activos.**

5) No debe sufrir ningún cambio físico o químico y debe ser estable al aire, a la humedad y al calor.

6) Debe tener alta capacidad, la cual es definida como la cantidad de ingrediente activo al cual el diluyente puede adecuadamente transportar en la técnica de compresión directa.

7) Debe ser incoloro e inodoro.

8) Debe aceptar colorante uniformemente.

9) Debe ser relativamente barato.

10) Debe poseer propiedades agradables al gusto.

11) No debe interferir con la biodisponibilidad del ingrediente activo.

12) Debe poseer un tamaño de partícula similar al del rango del principio activo.

13) Debe ser capaz de reprocesarse, sin pérdida de flujo o compresibilidad.

14) Debe tener un buen perfil de presión-dureza.

D. FACTORES QUE DEBEN TOMARSE EN CUENTA PARA EL DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN POR COMPRESIÓN DIRECTA.

1. COMPRESIBILIDAD.

Se trata de que la formulación sea capaz de producir una tableta dura sin aplicación excesiva de fuerza de compresión, de tal modo que le permita al mismo tiempo una rápida desintegración y disolución del principio activo. Esta dureza va a ser exclusiva de cada formulación.⁽⁷⁾

2. FLUIDEZ.

La fluidez de las mezclas, además de tener su importancia sobre la uniformidad de grosor y uniformidad de peso de las tabletas, también juega un papel importante en el mezclado y uniformidad del polvo. Cuando la concentración del principio activo es baja, el problema se resuelve en la selección de los excipientes. Una alta fluidez de los polvos mezclados puede facilitar un demezclado. El más estrecho rango de partícula de todos los componentes y las densidades parecidas de las partículas disminuye la probabilidad de un demezclado o segregación.⁽⁷⁾

3. LUBRICACIÓN.

La lubricación es uno de los aspectos más complicados y frustrantes de la formulación de la tableta. La lubricación de las mezclas de los polvos para compresión directa es más complicada que en los casos de la granulación clásica. En general, los problemas asociados con la lubricación de las mezclas para compresión directa puede dividirse en dos categorías:⁽⁷⁾

A) *El tipo y cantidad necesaria de lubricante para producir adecuada lubricación.*

B) *Los efectos de ablandamiento que resultan de la lubricación.*

E. VENTAJAS DE LA COMPRESIÓN DIRECTA.

1) El aspecto económico es el más obvio, pues reduce el tiempo de proceso y los costos laborales, ya que requiere de menos etapas de manufactura y equipos, requiere de menor espacio y disminuye el consumo de energía.⁽⁹⁾

2) La ventaja de mayor significancia en términos de calidad de la tableta es que, el proceso no necesita de la humectación y el calor para llevar a cabo el secado de los polvos. Por lo que el proceso no afecta en la estabilidad del principio activo y no origina un riesgo de contaminación microbiana.⁽³⁾

3) El diámetro promedio de partícula menor en las mezclas para compresión directa ayuda a optimizar el tiempo de desintegración de la tableta, favoreciendo así la velocidad de disolución. Con esto, las partículas del principio activo son liberadas con mayor rapidez y se disponen por lo tanto a una mejor biodisponibilidad.⁽¹⁷⁾

F. LIMITACIONES DE LA COMPRESIÓN DIRECTA.

1) Uno de los problemas frecuentes del proceso por compresión directa es encontrar una distribución uniforme de los fármacos, pues es muy alta la posibilidad que ocurra un demezclado. Aunque este problema se puede resolver con la validación del proceso de mezclado al escalamiento de un lote industrial.

2) Con el propósito de aumentar la disolución, y con esto la biodisponibilidad del fármaco, éstos son micronizados. La micronización

lleva, invariablemente, a un incremento en la fricción interparticular fármaco-excipiente y decrece, por lo tanto, la fluidez. En algunas ocasiones, la micronización puede producir una mala compresibilidad y originar laminado de los comprimidos.⁽⁹⁾

3) Algunos laboratorios no pueden adquirir los excipientes de compresión directa, por estar fuera de sus posibilidades económicas, pues algunos de ellos tienen un costo elevado. Pero este costo elevado es aparente, pues con la reducción de pasos de fabricación que se tienen al cambiar de un proceso de granulación a la compresión directa se tendría al final un ahorro que justificaría su compra. La tarea aquí del formulador es manifestar el costo-beneficio que se tendría al adquirir estos excipientes.⁽⁵⁾

G. COSTO COMPARATIVO ENTRE COMPRESIÓN DIRECTA Y GRANULACIÓN HÚMEDA.

** En la granulación húmeda implica el uso de equipo muy costoso como amasador, grandes hornos de secado o secadores de lecho fluido y granulador.*

** En el procedimiento de granulación húmeda, obliga al mezclado y secado de masas húmedas muy pesadas, lo que ocasionan un alto gasto de energía eléctrica.*

** La granulación húmeda obliga preparar una solución aglutinante.*

** La granulación húmeda necesita trabajadores especialistas, capaces de producir las masas húmedas con la cantidad exacta de solución aglutinante.*

** La granulación húmeda requiere de un control intenso de los procedimientos internos de producción, tanto del granulado como del secado.*

- * En la granulación húmeda se disminuye el rendimiento de la mezcla por comprimir.*
- * La limpieza del equipo que se usa en la granulación húmeda consume muchas horas hombre.*
- * Las mezclas para comprimidos de compresión directa pueden prepararse en mezcladores de doble cono, en "V" o en tambor-rueda.*
- * En la compresión directa se hace posible la producción de "emergencia" con tamaños de lotes variables.*
- * En la compresión directa no se requiere de obreros especializados.*
- * El número de lotes incorrectos (incidencia de reprocesos) se disminuye por la compresión directa.*
- * Al aplicar la compresión directa se reduce notablemente el tiempo y los costos de las actividades de Investigación y Desarrollo, así como las de Validación, Calibración y Mantenimiento.*
- * En la compresión directa se aumenta el rendimiento de la mezcla para comprimir.⁽³⁾*

H. ANTECEDENTES DEL PRINCIPIO ACTIVO.

*El **EXTRACTO TITULADO DE CENTELLA ASIÁTICA (ETCA)** se define por su origen botánico, su procedimiento de fabricación y constantes fisicoquímicas.⁽¹⁴⁾*

1) ORIGEN BOTÁNICO.

Extracto de *Centella Asiática*, *Hydrocotyle asiática*, (Linneo) Urban, planta inscrita en el *Codex francés* de 1884. Tribu de la *Hydrocotyledóneas*, Familia de las *Umbelíferas*. Esta especie pantropical presenta formas geográficas teniendo una composición bioquímica particular.

Lugar de Origen: En las islas del Océano Indico, especialmente en Madagascar, en la India y en África.

2) PREPARACIÓN.

a) Maceración hidroalcohólica de la planta seca entera a razón de una parte de planta por 7-8 partes de alcohol.

b) Purificación por medio de un paso de mezcla absorbente y filtración.

c) Destilación hasta reducción del volumen al 10 %.

d) Oreado del precipitado obtenido en estas condiciones.

e) Purificación del precipitado por refinamiento con alcohol y una mezcla absorbente, luego precipitación en agua.

f) Oreado, secado en la estufa y pulverización.

El extracto estandarizado comercializado se reajusta con el objeto de contener proporciones perfectamente definidas:⁽¹⁸⁾

* 30 % de Ácido Madecásico *

* 30 % de Ácido Asiático *

* 40 % de Asiaticósido *

3. CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS DEL ETCA.

a) COMPOSICIÓN Y FÓRMULA QUÍMICA DESARROLLADA.

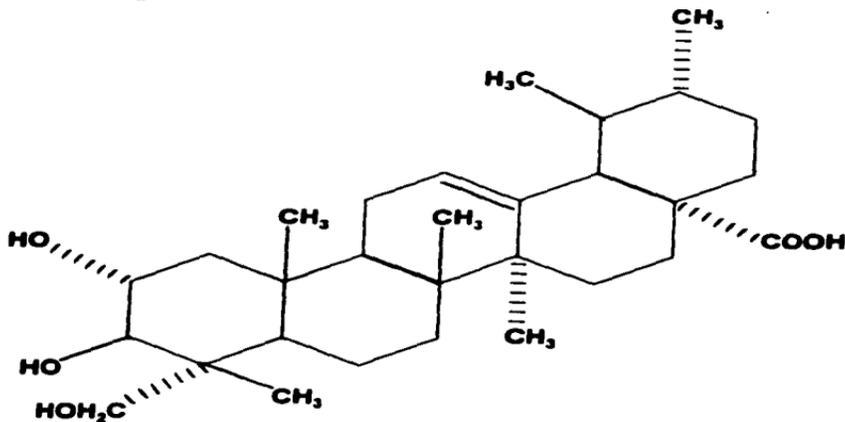
El **ETCA** está constituido principalmente por dos ácidos triterpénicos derivando del esqueleto del ursano: el **ácido asiático** y el **ácido madecásico**, así como un heterósido del ácido asiático: el **asiaticósido**. Los nombres químicos y fórmulas desarrolladas son:^(19, 20, 31, 22)

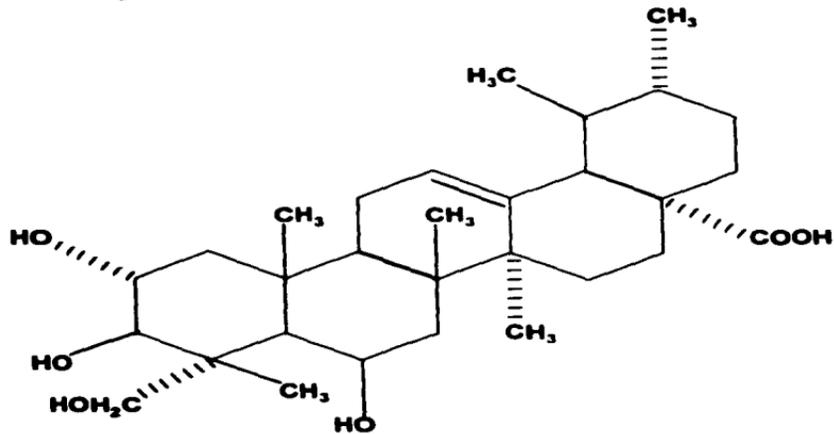
ÁCIDO ASIÁTICO:

ácido 2 α , 3 β , 23-trihidroximursa-12-en-28-oico.



P.M. = 488.7 g/mol.



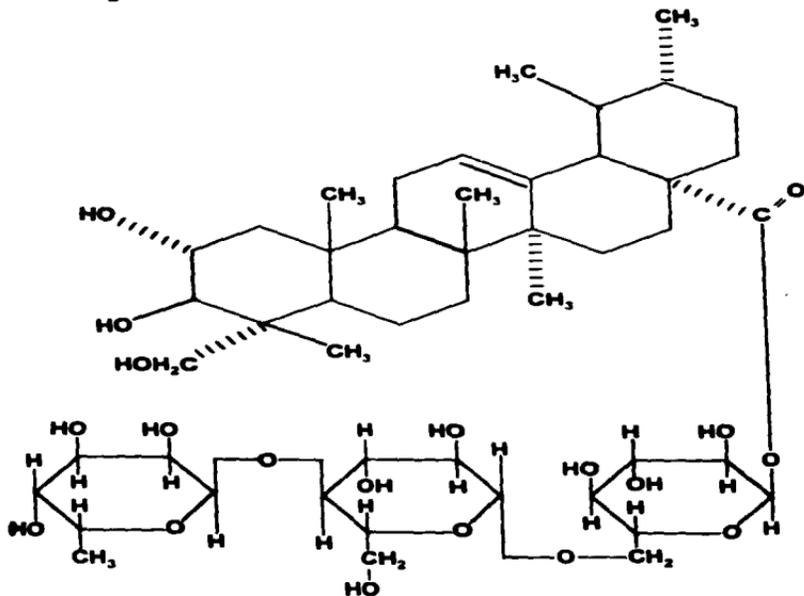
ÁCIDO MADECÁSICO:**ácido 2 α , 3 β , 6 β , 23-tetrahidroxi-ursa-12-en-28-oico.** **$C_{30}H_{48}O_6$** **P.M. = 504.7 g/mol.**

ASIATICÓSIDO:

1-asiatoato de [O- α -L-raminopiranosil-(1-4)-O- β -D-glucopiranosil-1-6]-O- β -D-glucopiranososa.

$C_{45}H_{74}O_{19}$

P.M. = 959.8 g/mol



b) CARACTERÍSTICA.

Polvo blanco-crema de olor característico y sabor dulzón, ligeramente amargo.

c) SOLUBILIDAD.

<i>Metanol</i>	<i>muy soluble</i>
<i>Propilen Glicol</i>	<i>muy soluble</i>
<i>Etanol</i>	<i>poco soluble</i>
<i>Agua</i>	<i>prácticamente insoluble</i>
<i>Cloroformo</i>	<i>prácticamente insoluble</i>
<i>Éter</i>	<i>prácticamente insoluble</i>

d) PUNTO DE FUSIÓN: 230 °C - 233 °C.

4) CARACTERÍSTICAS ÉTICAS Y FARMACOLÓGICAS DEL ETCA.

*El Extracto Titulado de Centella Asiática (ETCA) también es conocido con los nombres de **Centella** y **Asiaticósido**.⁽¹⁸⁾*

Está disponible en el mercado nacional en las siguientes formas farmacéuticas:

TABLETAS
UNGÜENTO
POLVO

- ÓVULOS** -combinado con Nitrofurazona (Madecassol N)
-combinado con Nitrofurazona y Metronidazol (Madecassol C)

a) INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Madecassol está indicado como regenerador tisular y estimulante de la cicatrización en úlceras, escaras, fistulas, episiotomías, quemaduras, lesiones traumáticas y operatorias, injertos, radioepitelitis, cicatrices retráctiles y profiláctico para las cicatrices queloides, en distintas especialidades médicas. Insuficiencia venosa responsable de las enfermedades varicosas, úlceras varicosas, secuelas de flebitis.⁽²³⁾

b) FARMACOCINÉTICA Y FARMACOLOGÍA EN HUMANOS:

MADECASSOL es un asiaticósido. Extracto Titulado de Centella Asiática (ETCA).

MADECASSOL posee una acción de estimulación sobre la biosíntesis del colágeno por los fibroblastos de las paredes venosas y de la dermis humana, en cultivo, contribuyendo de esta forma a una mejor troficidad del tejido conjuntivo.

Actúa como factor regularizante a nivel del tejido conjuntivo cicatricial. Por intermedio de los fibroblastos, controla la producción de fibras colágenas, cuando la regeneración celular se encuentra perturbada, deficiente, excesiva o desorganizada.

Su mecanismo de acción es muy complejo y sigue en estudio. Según Beljansky, el ETCA actúa sobre las síntesis de las proteínas conjuntivas y especialmente sobre la integración de los A.R.N. matriciales de la alanina y prolina, que representan el 40 % de los ácidos aminados de las fibras conjuntivas.^(23, 24, 25)

c) FARMACOCINÉTICA Y BIODISPONIBILIDAD: (Centro de Investigación Huntingdon)

En el hombre, tras administración oral de ácido madecásico o de ácido asiático marcados con tritio radioactivo, combinados con asiaticósido, las tasas plasmáticas de radioactividad alcanzan su valor máximo a las 4 horas y decrecen luego, lentamente, durante al menos 72 horas.

Según Viala (técnica de James, Weppierre y Marti), la penetración de los ácidos madecásico y asiático trititados, asociados al asiaticósido, es importante y rápida las formas dérmicas. La radioactividad del tejido subcutáneo llega al máximo, después de 1 a 3 horas de depósito. En el curso de las horas siguientes, la penetración es menos intensa pero no depreciable. Comparativamente, las tasas de radioactividad presentes en el tejido subcutáneo, después de administración, per os, son considerablemente menores, es decir, las formas tópicas son capaces de ejercer rápidamente efectos locales.^(18, 23)

d) CONTRAINDICACIONES: *Idiosincrasia al ETCA.*^(18, 23)

e) PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Los autores mencionan que no comporta ningún riesgo para la mujer embarazada. No existen pruebas de paso a la leche materna. Sin embargo, por precaución, su uso durante el embarazo y lactancia queda a juicio del médico.^(18, 23)

f) REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Únicamente han sido descritos algunos incidentes digestivos ligeros y transitorios con la forma de comprimidos, como náuseas, vómito y en general como rash. En forma rara, algunos trastornos de tipo prurito o erupción eccematiforme con el empleo de las formas locales. Estas reacciones son benignas y excepcionales.^(18, 23)

g) INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

No existen datos sobre el particular.

M) PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENÉISIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

Cualesquiera que sean las indicaciones clínicas en las que el ETCA se utilice, la tolerancia general es satisfactoria incluso en tratamientos prolongados. El medicamento puede ser prescrito a enfermos de cualquier edad. No comporta ningún riesgo para el diabético, la mujer embarazada, el canceroso, el anciano. No provoca alteraciones en los parámetros hematológicos y bioquímicos ni influye en la tensión arterial ni perturba el funcionamiento renal.

Un estudio en rata, con la forma de comprimidos, ha permitido concluir que hay una total ausencia de acción nociva sobre los fenómenos de la reproducción.

i) DOSIS:

Para tabletas de 10 mg de ETCA: 3 a 6 tabletas durante el día repartidos en tres tomas, antes de los alimentos.^(18, 25)

j) EFECTOS DEL ETCA SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA CELULITIS:

La Celulitis es una infección diseminada y difusa de la piel, que debe ser diferenciada de la erisipela (una forma superficial de celulitis), ya que las dos afecciones son muy semejantes. La Celulitis afecta tejidos más profundos y puede ser causada por uno o varios microorganismos, en particular cocos. La lesión es roja e hipertérmica, pero sus límites son más difusos que en la erisipela. Se presenta frecuentemente después de una herida en la piel, y los ataques repetidos pueden en algunas ocasiones afectar los vasos linfáticos, produciendo una tumefacción permanente, denominada "edema sólido".

En el plano estético la Celulitis no infecciosa es una entidad clínica de afección vasculo-conjuntiva de evolución esclerótica caracterizada por cuatro fases evolutivas: en la primera y segunda fase ocurren una pérdida de los mucopolisacáridos intersticiales de la piel, conduciendo a una transducción

plasmática pericapilar interadipositaria y creando un deterioro de la arquitectura de los lóbulos adiposos y una primera reacción mesenquimal; en la segunda y tercera fase ocurren un crecimiento desordenado fibroesclerótico caracterizado por la formación de micro y macronódulos fibrosos.

La etiopatología de la Celulitis no infecciosa aun no es conocida, sin embargo se han identificado diversos factores que predisponen a su aparición. Parecen estar implicados disturbios circulatorios linfáticos y venosos en los miembros inferiores, también desequilibrios de naturaleza endocrina y frecuentemente malos hábitos alimenticios, vida sedentaria, perturbaciones digestivas y posturas osteomusculares viciadas. La escuela francesa manifiesta que este problema tiene una importancia con un estado depresivo, frecuentemente asociado con hiperbulimia.

La Celulitis no infecciosa ataca principalmente al sexo femenino, por lo regular entre los 25 y 40 años de edad, asociado frecuentemente con alguna gordura localizada. Se manifiesta principalmente en la cara posterior del muslo, en la región media de la rodilla, en la pantorrilla y, en menor grado, abdomen, cara posterior del brazo y región cervical.

Según la escuela francesa clínicamente pueden ser distinguidos tres formas de Celulitis no infecciosa: una forma compacta (que ocurre en la mayoría de mujeres no obesas, generalmente con trofismo muscular normal), una forma flúcida (que ocurre más frecuentemente en las mujeres mayores de 40 años, asociada con musculatura atrofiada y desmejorada) y finalmente una celulitis edematosa (frecuentemente asociada con síntomas clínicos mas o menos claros de insuficiencia circulatoria y sintomatológica, con sensación subjetiva de peso, calambres, parestesia y dolor).

Se han seguido diversos tratamientos a la Celulitis no infecciosa, entre los cuales se encuentran la masoterapia, mesoterapia, presoterapia, frigoterapia, ionoforisis y técnicas quirúrgicas como la liposucción.

Se ha revelado recientemente que la Celulitis no infecciosa está asociada con alteraciones de trofismo vasculo-conjuntivo y para ello se han propuesto tratamientos capaces de interferir sobre este desequilibrio. Entre estas terapias se tiene al Extracto Titulado de Centella Asiática (ETCA) que ha demostrado proporcionar buenos resultados sobre el trofismo vasculo-conjuntivo y también en otras patologías de naturaleza circulatoria y en

enfermedades varicosas. Se han tratado con el ETCA lesiones ulcerativas crónicas de los miembros inferiores, cicatrices de heridas quirúrgicas y cicatrices por quemaduras y queloides. ^(26, 27)

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Hoy en día, en la Industria Farmacéutica se designan recursos para la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos y para la optimización o reducción de costos de fabricación de los ya existentes. Esta medida es necesaria para poder competir dentro del campo farmacéutico y presentar productos de calidad y con mejor biodisponibilidad.

El EXTRACTO TITULADO DE CENTELLA ASIÁTICA (ETCA) es un compuesto que es extraído de una planta y está indicado como regenerador tisular y estimulante de la cicatrización a diferentes niveles del tejido, por su naturaleza y obtención (producto de importación), éste es **muuy caro**.

Actualmente, se tiene en línea este compuesto dentro del mercado nacional en la forma farmacéutica de Tabletas, con una dosis de 10 mg/tableta y un método de fabricación por **Vía Húmeda**. En el proceso de fabricación se han obtenido rendimientos bajos de granulado a tabletear, pues durante el secado hay una pérdida considerable de granulado, que por el costo del principio activo, resulta con una merma en la utilidad del lote total. Por tal razón, la reformulación de este producto para cambiar el proceso de fabricación de vía húmeda a **Compresión Directa** está justificada por el ahorro que todo esto implica: aumento en el rendimiento de polvo para tabletear, eliminación de los pasos de granulado y secado que redunda en los costos de uso de maquinaria y mano de obra, tiempos cortos de fabricación, mejor biodisponibilidad y estabilidad del principio activo que, aunque es estable al calor y humedad no así a la contaminación microbiana por ser un producto de origen natural.

La Dirección Médica del laboratorio, para el cual se desarrolló el producto, encomendó al departamento de Desarrollo Farmacéutico realizar la investigación y desarrollo de estas tabletas con una dosis de **30 mg/tableta**, pues por investigaciones de la casa matriz, esta tiene la propiedad de ayudar al tratamiento de la Celulitis.

Conjuntando estas dos necesidades, cambio de proceso y aumento de dosis, el objetivo de este trabajo es el de desarrollar una fórmula para

tabletas de Extracto Titulado de Centella Asiática (ETCA) por Compresión Directa con una dosis de 30 mg/tableta, tomando como base y punto de partida los estudios de preformulación que ya se tienen de las tabletas de Madecassol 10 mg expuestos en el expediente técnico.⁽¹⁴⁾

Con una buena selección de los excipientes se espera cumplir con éxito este objetivo, además que la fórmula elegida quedará como base para reformular a las tabletas con una dosis de 10 mg/tableta.

III. OBJETIVOS

A. OBJETIVO GENERAL

*Desarrollar una fórmula por **Compresión Directa** para tabletas de **Extracto Titulado de Centella Asiática (ETCA)**.*

B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

*1) Efectuar, mediante estudios de formulación, la elección del **Diluyente**, **Lubricante** y **Desintegrante** que imparta las características de **fluidéz** y **compatibilidad** al ETCA para poderse tabletear por el método de **compresión directa**, tomando como base los estudios de **preformulación** de la fórmula por **vía húmeda**.*

*2) Efectuar, mediante la **experimentación**, la **adecuación** de la fórmula seleccionada a la **máquina tableteadora**, para obtener tabletas de ETCA por **compresión directa** con las siguientes características:*

- * **Peso promedio:** 200 mg*
- * **Variación de peso:** $\pm 5.0\%$ (190 mg - 200 mg - 210 mg)*
- * **Dureza:** 3.0 Kg - 4.0 Kg - 5.0 Kg*
- * **Friabilidad:** Menor al 1.0 %*
- * **Tiempo de Desintegración:** No mayor de 15 minutos*
- * **Prueba de Disolución:** A los 60 minutos deberá estar disuelto más del 70 % del principio activo.*

*3) Someter la fórmula seleccionada a prueba de **estabilidad acelerada** (37 °C, 37 °C + 75 % de **Humedad Relativa** y 45 °C) y **estabilidad normal** (**Temperatura Ambiente**) en dos tipos de empaque primario: **Celofolial** y **Blistér-Pack: PVC-Aluminio**.*

IV. HIPÓTESIS.

*Al llevar a cabo una correcta selección de los excipientes que le impartan al **Extracto Titulado de Ceniella Asiática (ETCA)** las propiedades reológicas adecuadas de fluidez y compresibilidad, además la necesaria compatibilidad al ser sometido a un estudio de estabilidad acelerada por 3 meses, entonces se obtendrá una fórmula de **tabletas de ETCA con una dosis de 30 mg/tableta por Compresión Directa** con propiedades de calidad aceptables y sin una interacción significativa Fármaco-Excipiente que la hace estable por 2 años a condiciones normales de temperatura y humedad.*

V. MATERIAL.

A. INSTRUMENTOS.

- * *Micrómetro electrónico, marca DIGITRIX MARK II.*
- * *Mesa vibradora de tamices, marca SYNTRON, modelo TSS31C.*
- * *Tamices Tylor, mallas No: 40, 60, 80, 100, 200 y 325.*
- * *Compactador de polvos, marca ERWEKA, modelo SVM-2DW.*
- * *Balanza analítica, marca METTLER, modelo AM100; con terminal STATPAC-M y graficador GA44.*
- * *Termobalanza, marca METTLER, modelo LP16.*
- * *Balanza granataria eléctrica, marca SARTORIUS, modelo 1507.*
- * *Báscula eléctrica, marca TOLEDO, modelo 8581.*
- * *Cilindro metálico de 400 cm³ para prueba de Ángulo de Reposo en polvos.*
- * *Fragilizador, marca ELECSA, modelo FE 30 A.*
- * *Desintegrador, marca ELECSA, modelo DSE 30.*
- * *Durómetro, marca ERWEKA, modelo TBH 28.*
- * *Cronómetro digital, marca TRACKSTAR.*
- * *Regla metálica de 30 cm de longitud.*
- * *Termómetro de mercurio, marca TYLOR, -10 °C a 150 °C.*

B. EQUIPOS.

- * *Tableteadora rotativa, marca MANESTY, modelo D3RY; provista de 16 punzones de 9.0 mm de diámetro, inferior plano biselado y superior biselado con línea de corte en forma de cruz.*
- * *Mezclador de pantalón, marca SKF, de 45 l de capacidad.*
- * *Mezclador de tambor con base giratoria, de 8.0 l de capacidad.*
- * *Prensa Hidráulica, marca CARVER, Laboratory Press, modelo C.*
- * *Disolutor, marca HANSON RESEARCH, modelo SR6.*
- * *Embudos de acero inoxidable; 9.5 y 13 mm de diámetro.*
- * *Cámara climática, marca CRAI-T, modelo HUMI-CAB 60, ambientada a 37 °C + 75 % de Humedad Relativa.*
- * *Incubadora, marca FELISA, ambientada a una temperatura de 37 °C*
- * *Incubadora, marca FELISA, ambientada a una temperatura de 45 °C*
- * *Cucharones y espátulas de acero inoxidable.*
- * *Equipo auxiliar de laboratorio.*

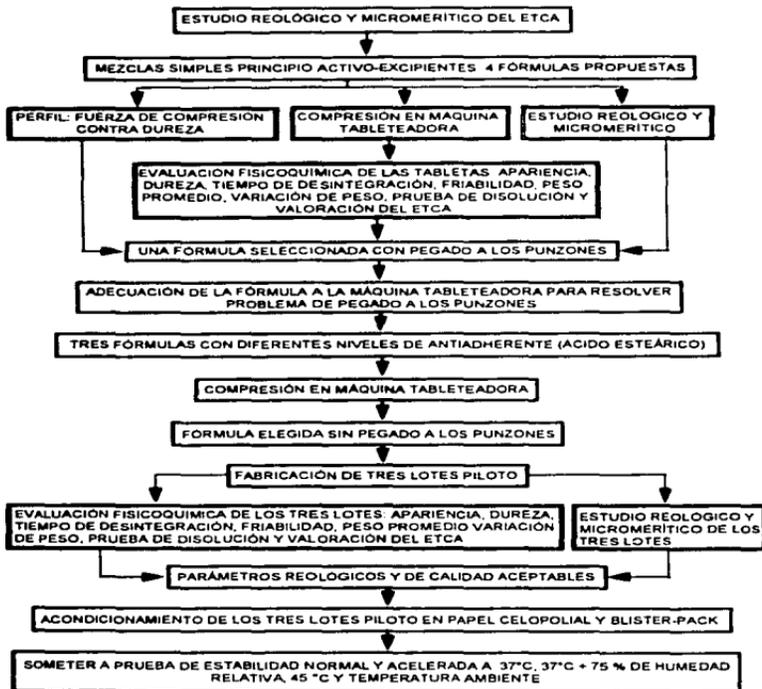
C. MATERIAS PRIMAS.

- * *Extracto Titulado de Centella Asiática (ETCA)*
- * *Lactosa 75 % - Celulosa 25 % coprocesados (Celactosa)*

- * *Lactosa Spray Dried (Pharmatose DCL 11)*
- * *Celulosa Microcristalina PH 102 (Avicel PH 102)*
- * *Estearato de Magnesio.*
- * *Croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol)*
- * *Dióxido de Silicio coloidal (Aerosil 200)*
- * *Glicolato Sódico de Almidón de Papa (Primojel)*
- * *Ácido Esteárico en Polvo.*

Nota: Todas las materias primas utilizadas son grado farmacéutico

VI. METODOLOGÍA.



A. Métodos para caracterizar las propiedades reológicas y micromeríticas del ETCa y de las mezclas Principio Activo-Excipientes.

- 1) Densidad Aparente.
- 2) Densidad Compactada.
- 3) Ángulo de Reposo.
- 4) Velocidad de Flujo.
- 5) Humedad.
- 6) Distribución y Tamaño de Partícula.

B. Estudio Reológico y Micromerítico del Extracto Titulado de Centella Asiática.

C. Mezclas simples Principio Activo - Excipientes.

- 1) Fórmulas propuestas.
- 2) Características de Compresibilidad de las Fórmulas (Fuerza de Compresión VS Dureza)
- 3) Método de Fabricación.
- 4) Métodos de Control Físicoquímico.
 - a) Apariencia.
 - b) Dureza.
 - c) Tiempo de Desintegración.
 - d) Friabilidad.
 - e) Peso Promedio.
 - f) Variación de Peso.
 - g) Prueba de Disolución.
 - h) Valoración del principio Activo.

D. Adecuación de la fórmula seleccionada a la máquina tableteadora.

E. Fabricación de tres lotes piloto de la fórmula elegida para someterse a prueba de estabilidad normal y acelerada

- 1) Fórmula seleccionada.
- 2) Características Reológicas y Micromeríticas de los lotes.
- 3) Propiedades Físicoquímicas de las tabletas.
- 4) Calendario y Condiciones de Estabilidad.

A. MÉTODOS PARA CARACTERIZAR LAS PROPIEDADES REOLÓGICAS Y MICROMERÍTICAS DEL ETCA Y DE LAS MEZCLAS PRINCIPIO ACTIVO-EXCIPIENTES.

A continuación se describen los métodos que se siguieron para evaluar las características y reológicas y micromeríticas del ETCA y de las mezclas Principio Activo-Excipientes, realizando determinaciones por duplicado y registrando el promedio de cada uno de ellos.^(16,28)

1) Densidad Aparente.

Utilizar una probeta de vidrio de 100 ml de capacidad.

Procedimiento.

Colocar en la probeta el polvo, con la ayuda de un embudo de vidrio de boca ancha, hasta un volumen de 100 ml sin ejercer alguna compactación.

Evaluación: $da = m/v$

En donde: $da =$ densidad aparente del polvo expresado en g/ml.
 $m =$ cantidad de muestra en gramos, utilizada para la determinación.
 $v =$ volumen total ocupado por la muestra expresada en ml.

2) Densidad Compactada.

Utilizar una probeta de vidrio de 100 ml de capacidad y un compactador de polvos marca ERWEKA.

Procedimiento.

Colocar en la probeta el polvo, con la ayuda de un embudo de vidrio de boca ancha, hasta un volumen de 100 ml, colocar en el compactador de polvos y accionarlo por 2 minutos. Medir el volumen final que ocupa el polvo.

Evaluación: $d = m/v$

En donde:
 d = densidad compactada del polvo expresado en g/ml.
 m = cantidad de muestra en gramos, utilizada para la determinación.
 v = volumen total ocupado por la muestra expresada en ml.

3) Ángulo de Reposo.

Utilizar un cilindro metálico de 400 cm³ de capacidad con base desmontable.

Procedimiento.

Llenar el cilindro metálico con el polvo hasta enrasar, retirar el cilindro rápidamente hacia arriba en forma vertical y medir la altura del cono formado en la base del cilindro.

Evaluación: $\theta = \tan^{-1} (h/r)$

En donde:
 θ = ángulo de reposo.
 h = altura del cono formado.
 r = radio de la base del cilindro metálico (3.0 cm).

4) Velocidad de Flujo.

Se utiliza un embudo de acero inoxidable de 13.0 cm de diámetro x 1.0 cm de diámetro interno en el tallo, montado en un soporte.

Procedimiento.

Tapar la salida del tallo, colocar 100 g del polvo, destapar y permitir que fluya libremente la muestra. Determinar el tiempo que tardó la muestra en fluir, utilizando para ello un cronómetro.

Evaluación: $v = m/t$

En donde: v = velocidad de flujo del polvo, expresado en g/seg.
 m = cantidad de la muestra en gramos, utilizada para la determinación.
 t = tiempo que tardó el polvo en fluir.

5) Humedad.

Se utiliza una termobalanza marca METTLER.

Procedimiento.

Se coloca 10 g de polvo en la charola de prueba y se programa la termobalanza a una temperatura de secado de 100 °C, por un tiempo en donde la lectura de pérdida de peso sea estable por 30 segundos. Registrar la lectura de pérdida por secado en %.

6) Distribución de Tamaño de Partícula.

Se utiliza una mesa vibradora de tamices marca SYNTRON, provista de mallas No 40, 60, 80, 100, 200, 325 y fondo, colocadas en forma descendente de abertura.

Procedimiento.

Colocar 100 g del polvo en la malla No 40 y accionar el equipo por espacio de 15 minutos. Retirar las mallas y determinar el peso y el porcentaje de polvo retenido en cada una de ella.

Evaluación: $P = \frac{m \times 100}{M}$

En donde: P = Porcentaje de polvo retenido en cada malla.
 m = Peso del polvo en g retenido en cada malla.
 M = Peso del polvo utilizado para la prueba.

Para determinar la distribución del tamaño de partícula, considerar la abertura de cada malla en mm así como el valor de (P).

B. ESTUDIO REOLÓGICO Y MICROMERÍTICO DEL EXTRACTO TITULADO DE CENTELLA ASIÁTICA.

Para conocer el comportamiento reológico, se determinaron las siguientes pruebas al **Extracto Titulado de Centella Asiática (ETCA)** por duplicado, como se indican en el inciso A, página 37 de la metodología:

- 1) *Densidad Aparente.*
- 2) *Densidad Compactada.*
- 3) *Ángulo de Reposo.*
- 4) *Velocidad de Flujo.*
- 5) *Humedad.*
- 4) *Distribución de Tamaño de Partícula.*

C. MEZCLAS SIMPLES PRINCIPIO ACTIVO - EXCIPIENTES.

1) Fórmulas Propuestas.

Las siguientes fórmulas fueron seleccionadas conservando las mismas características físicas de la tableta por Granulación Vía Húmeda, esto es:

* *Tableta plana biselada de 9.0 mm de diámetro, con línea de corte en forma de cruz en una de sus caras.*

* *Peso de la tableta: 200 mg \pm 5 % (190 mg - 200 mg - 210 mg)*

* *Dureza: 3.0 Kg - 4.0 Kg - 5.0 Kg*

Fórmula # 1	Cantidad	%
ETCA	30.0 mg	15.00 %
Pharmatose DCL-11	158.0 mg	79.00 %
Ac-Di-Sol	2.0 mg	1.00 %
Primajel	6.0 mg	3.00 %
Aerosil 200	2.0 mg	1.00 %
Estearato de Magnesio	2.0 mg	1.00 %
	<u>200.0 mg</u> / tableta	<u>100.00 %</u>

Fórmula # 2		
ETCA	30.0 mg	15.00 %
Avicel PH 102	158.0 mg	79.00 %
Ac-Di-Sol	2.0 mg	1.00 %
Primajel	6.0 mg	3.00 %
Aerosil 200	2.0 mg	1.00 %
Estearato de Magnesio	2.0 mg	1.00 %
	<u>200.0 mg</u> / tableta	<u>100.00 %</u>

Fórmula # 3		
ETCA	30.0 mg	15.00 %
Pharmatose DCL-11	118.5 mg	59.25 %
Avicel PH 102	39.5 mg	19.75 %
Ac-Di-Sol	2.0 mg	1.00 %
Primajel	6.0 mg	3.00 %
Aerosil 200	2.0 mg	1.00 %
Estearato de Magnesio	2.0 mg	1.00 %
	<u>200.0 mg</u> / tableta	<u>100.00 %</u>

Fórmula # 4		
ETCA	30.0 mg	15.00 %
Celactosa	158.0 mg	79.00 %
Ac-Di-Sol	2.0 mg	1.00 %
Primajel	6.0 mg	3.00 %
Aerosil 200	2.0 mg	1.00 %
Estearato de Magnesio	2.0 mg	1.00 %
	<u>200.0 mg</u> / tableta	<u>100.00 %</u>

2) Características de Compresibilidad de las Fórmulas (Fuerza de Compresión VS Dureza.

Se sometieron las fórmulas propuestas a un perfil de Fuerza de Compresión contra Dureza en una prensa hidráulica CARVER PRESS

Procedimiento.

Colocar el equivalente al peso de una tableta (200 mg) dentro de un juego de punzones y matriz y ejercer una fuerza de compresión de 0.6, 0.8, 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2.0, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3.0, 3.2 y 3.4 toneladas de fuerza por triplicado en cada una de las fórmulas propuestas. Medir la dureza de cada tableta en un durómetro marca ERWEKA, promediar los valores obtenidos y graficar los resultados.

3) Método de Fabricación.

A continuación se describe el método de fabricación que se siguió para fabricar las 4 fórmulas propuestas; se calculó un tamaño de lote de 3.0 Kg cada uno:

- a) Tamizar manualmente a través de una malla # 30 el ETCA y Diluyente. Colocar dentro de un mezclador de tambor y mezclar por 10 minutos.
- b) Tamizar manualmente a través de malla # 30 el Ac-Di-Sol y Primojel. Adicionar a la mezcla del paso anterior y mezclar por 5 minutos.
- c) Tamizar manualmente a través de malla # 30 el Estearato de Magnesio y el Aerosil 200. Adicionar a la mezcla del paso anterior y mezclar por 3 minutos.
- d) Tabletear la mezcla final en una tableteadora rotativa MANESTY, D3RY provista de 16 punzones planos biselados de 9.0 mm de diámetro con línea de corte en forma de cruz en una de sus caras, a las siguientes condiciones:

* Peso de la tableta: $200 \text{ mg} \pm 5\%$ (190 mg - 200 mg - 210 mg)

* Dureza: 3.0 Kg - 4.0 Kg - 5.0 Kg

4) Métodos de Control de las Fórmulas.

Las tabletas de las fórmulas propuestas fueron evaluadas físicoquímicamente mediante los siguientes métodos de control.^(16,28)

a) Apariencia:

Colocar 100 tabletas en un fondo blanco y plano y describir su apariencia: las tabletas son planas biseladas con línea de corte en forma de cruz en una de sus caras, de color blanco-crema y libres de partículas extrañas.

b) Dureza:

Es la resistencia que poseen las tabletas a romperse, al aplicar una fuerza diametral sobre ellas; este parámetro indica la resistencia que presentan las tabletas a romperse durante el empaque, almacenamiento y transporte.

Se determina en un durómetro marca ERWEKA, obteniendo valores de 3.0 Kg - 5.0 Kg.

c) Tiempo de Desintegración:

Es el tiempo necesario para que la desintegración y liberación del p.a. de una forma farmacéutica sólida se lleve a cabo, en un líquido de inmersión controlado.

Se utiliza el desintegrador marca ELECSA, modelo DSE 30, el cual está constituido por una canasta con seis tubos y un baño con termostato, para mantener la temperatura de agua desmineralizada a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se colocan 6 tabletas en cada uno de los tubos y se pone en funcionamiento al mismo tiempo el equipo y un cronómetro: el tiempo de desintegración será aquel en donde todas las tabletas se disgregaron y atravesaron la malla de cada tubo para irse al fondo del vaso. El tiempo máximo de desintegración es de 15 minutos.

d) Friabilidad:

Es otra medida de resistencia y expresa la pérdida de peso de las tabletas durante su manejo. Este parámetro consiste en evaluar la capacidad que tienen las tabletas de resistir las fuerzas tangenciales, sin perder parte de

su composición por formación de polvos, despostillados en los bordes, rompimiento y secado.

Se utiliza un Fragilizador marca ELECSEA, modelo FE 30 A. Se limpian 20 tabletas con una brocha de cerdas de camello para eliminar el polvo adherido, se pesa con exactitud y se colocan en el fragilizador; accionar el aparato a 20 r.p.m. durante 5 minutos, limpiar nuevamente con la brocha de cerdas de camello para remover el polvo y pesar con exactitud. La diferencia en el peso indica la friabilidad que debe de ser menor del 1.0 %.

e) Peso promedio:

Se utiliza una Balanza Analítica marca METTLER, modelo AM100, con terminal STATPAC-M y graficador GA44. El peso promedio de 20 tabletas deberá estar comprendido entre 190 mg - 210 mg.

f) Variación de Peso:

En la determinación del Peso Promedio se obtiene el valor de Variación de peso. La Variación de peso deberá ser menor o igual a 7.5 %.

g) Prueba de Disolución:

Es la velocidad con la que se disuelve un principio activo en un medio determinado. Puede ser una representatividad de la biodisponibilidad que va tener el activo.

Se utiliza el Disolutor marca HANSON RESEARCH, modelo SR6, a las siguientes condiciones:

Método USP 1:	Canastillas.
Medio de Disolución:	500 ml de Agua:Alcohol Isopropílico. (70:30)
Temperatura del Medio:	37 °C ± 2°C.
Velocidad de Rotación:	100 r.p.m.
Tiempo de la prueba:	60 minutos.

Colocar una tableta dentro de cada canastilla y accionar el equipo por el tiempo establecido. Finalizado éste, tomar una porción de cada vaso y

filtrar a través de papel Whatman # 1 o equivalente y después a través de un filtro Millex de 0.2 micras o equivalente (Concentración final de Centella Asiática: 0.06 mg/ml).

*Preparar una solución estándar por duplicado, identificándolos como Estándar 1 y Estándar 2 respectivamente. Pesar con exactitud aproximadamente 30 mg de **Centella Asiática** Estándar de Referencia, transferir a un matraz volumétrico de 50 ml, adicionar 30 ml de Metanol g.r., someter a la acción de un baño de ultrasonido hasta disolver el polvo y aforar con el mismo solvente. Tomar una alícuota de 5 ml y transferirlos a un matraz volumétrico de 50 ml, aforar a volumen con el sistema de solventes de dilución indicado en el método de Valoración del Principio Activo (Concentración final de Centella Asiática: 0.06 mg/ml).*

*Proceder como se indica en el procedimiento para la Valoración del Principio Activo. **La fracción disuelta de Centella Asiática deberá ser igual o mayor al 70 %.***⁽¹⁸⁾

h) Valoración del Principio Activo:⁽²⁹⁾

El siguiente método validado e indicativo de estabilidad, fue utilizado para el análisis de las fórmulas en desarrollo y de los lotes sometidos a estabilidad.

Reactivos:

Acetonitrilo grado HPLC.

Agua grado HPLC.

***Centella Asiática** Estándar de Referencia.*

Ácido Fosfórico.

Metanol grado HPLC.

Metanol g.r.

Materiales y Equipo:

Matraces volumétricos de 50 ml.

Pipetas volumétricas de 20 ml.

Equipo de clarificación de solventes.

Filtro Millex de 0.2 micras o equivalente.

Baño de Ultrasonido.

Papel Filtro Whatman No 1 o equivalente.

Fase Móvil:

Preparar una mezcla de Agua-Acetonitrilo-Metanol en una proporción 55:35:10. Filtrar a través del equipo de clarificación y degasificar en ultrasonido.

Solvente de Dilución:

Mezcla de Agua HPLC (acidificada a un pH 3.0 con Ácido Fosfórico)-Metanol grado reactivo, en proporción 2:1.

Solución Estándar:

NOTA: Preparar la solución estándar por duplicado, identificándolos como Estándar 1 y Estándar 2 respectivamente.

Pesar con exactitud aproximadamente de 37 mg de **Centella Asiática Estándar de Referencia**, transferir a un matraz volumétrico de 50 ml, adicionar 30 ml de Metanol g.r., someter a la acción de un baño de ultrasonido hasta disolver el polvo y aforar con el mismo solvente. Tomar una alícuota de 20 ml y adicionarlos a un matraz volumétrico de 50 ml, diluir a volumen con el solvente de dilución y filtrar a través de un filtro Millex de 0.2 micras o equivalente (Concentración final: 0.296 mg/ml).

Solución Problema:

Determinar el peso promedio a no menos de 20 tabletas, pulverizar hasta polvo fino, pesar el equivalente a 37 mg de **Centella Asiática** y transferir a un matraz volumétrico de 50 ml, adicionar 40 ml de Metanol g.r., someter a la acción de un baño de ultrasonido por 15 minutos, aforar con el mismo solvente y filtrar a través de papel Whatman No. 1 o equivalente.

Sistema Cromatográfico:

Columna:

Detector:

Flujo:

Vol. de inyección:

Tiempos de Retención:
aproximados

Spherisorb 3 μ , ODS 100 x 4.60 mm.

U.V. 210 nm.

1.3 ml/min.

20 μ l

* 100 μ l (para la prueba de disolución).

1.3 minutos Asiaticósido.

5.2 minutos Ácido Madecásico.

11.2 minutos Ácido Asiático.

Procedimiento:

Estabilizar el sistema cromatográfico pasando fase móvil hasta que la línea base sea continua. Inyectar 3 veces la solución estándar # 1, 3 veces la solución estándar # 2 y calcular el coeficiente de variación de los 6 factores (F) obtenidos para los picos correspondientes al Asiaticósido con la siguiente ecuación:

$$F = \frac{\text{Área del pico}}{\text{Concentración mg/ml}} \cdot \frac{\text{Área del pico}}{Ws / \text{Diluciones}}$$

Donde: F Factor para cada inyección.
W Peso del estándar expresado en mg.

Para el cálculo final se empleará el promedio de los factores individuales obteniéndose así un factor promedio global (Fg). Si el coeficiente de variación es menor de 2.0 % inyectar la solución problema, en caso contrario dejar estabilizar el sistema cromatográfico y repetir las inyecciones del estándar alternadamente hasta que el coeficiente de variación sea menor de 2.0 %. En caso de inyectar 6 o más soluciones de muestra, efectuar una inyección de estándar (utilizando los estándares 1 y 2 en forma alternada) para comprobación de la estabilidad del sistema cromatográfico, e incluir las áreas para obtener el factor promedio global (Fg) y usar este en el cálculo de las muestras. El coeficiente de variación máximo permitido para las muestras y estándares de comprobación en el factor global deberá ser menor del 2.0 %.

Cálculos:

$$\text{mg de Centella Asiática} = \frac{A_{mta}}{F_g} \times \frac{50}{W_{mta}} \times \frac{50}{20} \times W_{prom.} \times \frac{P_{za}}{100}$$

Límites: 27.0 - 33.0 mg/tableta (90%-110%)

*** Para la Prueba de Disolución:**

$$\% \text{ de Centella Asiática disuelto} = \frac{A_{mta} \times 500 \times P_{za}}{F_g \times 30}$$

Donde:

Amta^m = Área correspondiente a la suma de los picos de: Asiaticósido, Ácido Asiático y Ácido Madecásico (Centella Asiática).

Fg^m = Factor de respuesta global.

Wprom = Peso promedio de la tableta.

Pza = Pureza del Estándar de Centella Asiática.

Wmta = Peso de la muestra expresada en mg.

D. ADECUACIÓN DE LA FÓRMULA SELECCIONADA A LA MÁQUINA TABLETEADORA.

De acuerdo a los resultados obtenidos en el inciso C (tabla # 6), se ajustaron los excipientes de la fórmula seleccionada # 4 a la máquina tableteadora rotativa MANESTY, modelo D3RY, para resolver el problema de pegado a los punzones que se presentó. Se utilizó principalmente un antiadherente (Ácido Esteárico) a 3 concentraciones diferentes con el fin de resolver el problema, esperando con ello no alterar significativamente la compresibilidad, fluidez del polvo final y, sobre todo, las características de calidad de las tabletas resultantes.

E. FABRICACIÓN DE TRES LOTES PILOTO DE LA FÓRMULA SELECCIONADA Y OPTIMIZADA PARA SOMETERSE A PRUEBA DE ESTABILIDAD NORMAL Y ACELERADA.

1) Fórmula seleccionada y optimizada.

Se describió la fórmula cualitativa y cuantitativa definitiva que mostró mejores características de compresión y de calidad en la máquina tableadora rotativa, marca MANESTY, modelo D3RY. Se fabricaron 3 lotes de 3.0 Kg cada uno de la fórmula para ser sometidos a Prueba de Estabilidad Normal y Acelerada, siguiendo el método descrito en el inciso "C" No. 3, página 42 de la metodología. Se acondicionaron cada uno de los lotes de la siguiente forma:

- * La mitad en Papel Celopial.
- * La otra mitad en Blister-Pack: PVC-Aluminio.

2) Características Reológicas y Micromeríticas de los lotes.

Fueron determinadas las características Reológicas y Micromeríticas de los lotes fabricados de acuerdo a los procedimientos descritos en el inciso "A" página 37 de la metodología:

- a) Densidad Aparente.
- b) Densidad Compactada.
- c) Ángulo de Reposo.
- d) Velocidad de Flujo.
- e) Humedad.
- f) Distribución y Tamaño de Partícula.

3) Propiedades Físicoquímicas de las Tabletas.

Para evaluar las características Físicoquímicas de cada uno de los lotes fabricados se siguieron los métodos de control descritos en el inciso "C" No. 4, página 43 de la metodología:

- a) Apariencia.
- b) Dureza.
- c) Tiempo de Desintegración.
- d) Friabilidad.
- e) Peso Promedio.
- f) Variación de Peso.
- g) Prueba de disolución.
- h) Valoración del Principio Activo.

4) Calendario y Condiciones de Estabilidad.

Los lotes fabricados se sometieron a las condiciones y tiempo descritos en el siguiente cuadro:

CONDICIÓN	ANÁLISIS INICIAL	1er MES	2o. MES	3er MES	6o. MES	12o. MES	18o. MES	24o. MES	36o. MES	48o. MES	60o. MES
37 °C	✓	✓	✓	✓	✓						
37 °C + 75 % de Humedad Relativa	✓	✓	✓	✓	✓						
45 °C	✓	✓	✓	✓							
Temperatura Ambiente (15-30 °C)	✓					✓	✓	✓	✓	✓	✓

Los parámetros a evaluar durante el estudio fueron:

- a) Apariencia.
- b) Dureza.
- c) Tiempo de desintegración.
- d) Valoración del Principio Activo.
- e) Prueba de Disolución.

F. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS COSTOS DE LA GRANULACIÓN VÍA HÚMEDA Y COMPRESIÓN DIRECTA PARA TABLETAS DE ETCA.

Con la fórmula definida para tabletas de ETCA por compresión directa se realizó un estimado de los costos involucrados en las etapas de fabricación y se calculó también los costos aproximados si ésta misma dosis de 30 mg/tableta se fabricara por granulación vía húmeda, con el propósito de obtener una evaluación tentativa del costo-beneficio al haber cambiado de proceso de fabricación. La fórmula se estimó de las tabletas de ETCA con una dosis de 10 mg/tableta fabricadas por vía húmeda.

Se tomaron principalmente las siguientes etapas de fabricación considerando solamente los costos de la mano de obra y gasto de energía en los equipos de fabricación:

- * Pesado de Materias Primas.*
- * Tamizado de Materias Primas.*
- * Mezclado.*
- * Granulado, Secado y Tamizado.*
- * Mezclado Final.*
- * Tableteado.*

VII. RESULTADOS.

A. ESTUDIO REOLÓGICO Y MICROMERÍTICO DEL EXTRACTO TITULADO DE CENTELLA ASIÁTICA (ETCA).

El Extracto Titulado de Centella Asiática (ETCA) es un polvo fino de color blanco-crema, con un olor característico a paja y sabor dulce-amargo.

El ETCA presentó las siguientes características micromeríticas:

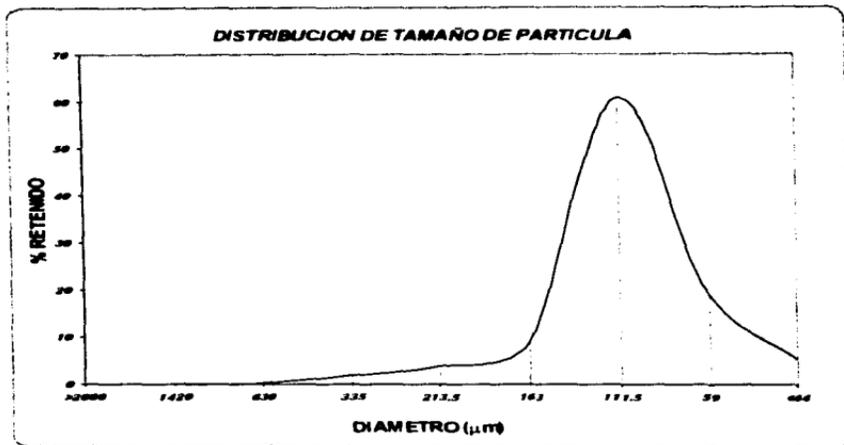
No de Malla	Diámetro (µm)	Corte de Malla	Corte Prom. (µm)	Cant. de A Retenido (g)	Cant. de B Retenido (g)	% de A Retenido	% de B Retenido	% Retenido promedio	% Acumulado
10	2000	> 10	> 2000	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
20	840	10/20	1420	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
40	420	20/40	630	0.24	0.28	0.24	0.28	0.26	0.26
60	250	40/60	335	2.50	1.28	2.50	1.26	1.88	2.14
80	177	60/80	213.5	4.28	3.42	4.28	3.37	3.83	5.97
100	149	80/100	163	9.25	8.85	9.25	8.73	8.99	14.95
200	74	100/200	111.5	53.47	68.78	53.47	67.80	60.63	75.59
325	44	200/325	59	22.40	15.98	22.40	15.76	19.08	94.68
FONDO	< 44	< 325	< 44	7.86	2.85	7.86	2.81	5.34	100.0
				100	101.4	100.0	100.0		

Nota: A y B son muestras por duplicado.

Tabla No. 2. Resultados de la Distribución de Tamaño de Partícula para el Extracto Titulado de Centella Asiática (ETCA)

DENSIDAD APARENTE	0.321 g/cm ³
DENSIDAD COMPACTADA	0.397 g/cm ³
ÁNGULO DE REPOSO	26.57 °
VELOCIDAD DE FLUJO	No Fluye
HUMEDAD	0.850 %
DIÁMETRO PROMEDIO DE TAMAÑO DE PARTÍCULA	116 µm

Tabla No. 3. Resultados de las Características Reológicas del Extracto Titulado de Centella Asiática (ETCA)



Gráfica No 1. Distribución de Tamaño de Partícula del Extracto Titulado de Centella Asiática (ETCA).

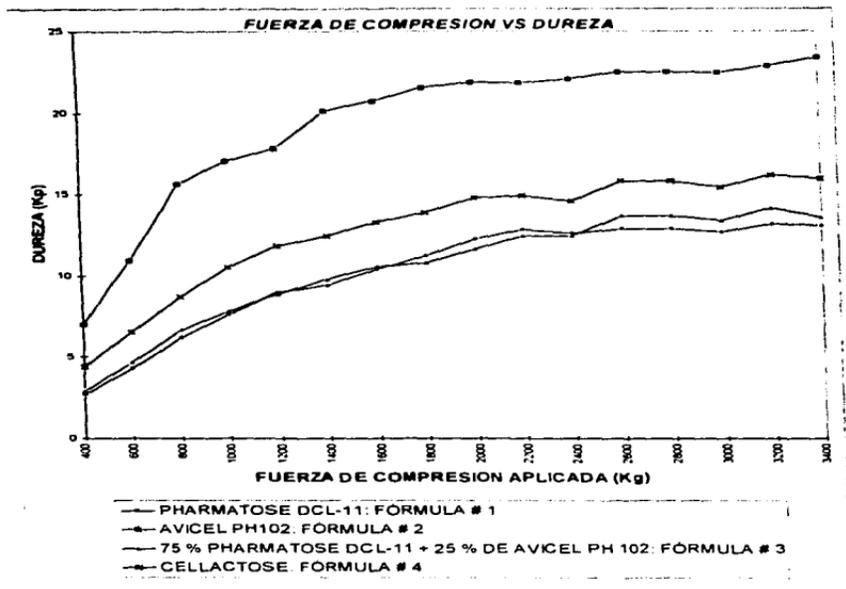
B. MEZCLAS SIMPLES PRINCIPIO ACTIVO-EXCIPIENTES.

1) Características de Compresibilidad de las Fórmulas Propuestas (Fuerza de Compresión VS Dureza)

FUERZA APLICADA (Kg)	DUREZA OBTENIDA (Kg)			
	PHARMATOSE DCL-11	AVICEL PH102	75 % DE PHARMATOSE DCL-11 + 25 % DE AVICEL PH 102	CELACTOSA
	FÓRMULA # 1	FÓRMULA # 2	FÓRMULA # 3	FÓRMULA # 4
400	2.68	7.00	2.88	4.38
600	4.31	10.93	4.68	6.55
800	6.21	15.62	6.66	8.69
1000	7.61	17.05	7.81	10.49
1200	9.00	17.80	8.90	11.82
1400	9.44	20.11	9.82	12.43
1600	10.43	20.76	10.56	13.32
1800	11.24	21.54	10.80	13.86
2000	12.26	21.88	11.68	14.78
2200	12.84	21.84	12.43	14.91
2400	12.6	22.08	12.47	14.61
2600	12.87	22.49	13.69	15.83
2800	12.87	22.49	13.69	15.83
3000	12.67	22.46	13.42	15.45
3200	13.18	22.86	14.17	16.2
3400	13.08	23.37	13.59	15.94

Nota: Los valores de dureza obtenida son el promedio de 3 determinaciones.

Tabla No. 4. Resultados de la Fuerza de Compresión aplicada (Kg) a las cuatro fórmulas propuestas VS la Dureza obtenida (Kg).



*Gráfica No. 2. Perfil de Compresibilidad de las 4 fórmulas propuestas:
 Fuerza de Compresión Aplicada (Kg) VS Dureza obtenida (Kg)*

2) Características Reológicas de las Fórmulas Propuestas.

Características Reológicas	FORMULACIONES			
	1	2	3	4
Densidad Aparente	0.571 g/cm ³	0.506 g/cm ³	0.524 g/cm ³	0.445 g/cm ³
Densidad Compactada	0.601 g/cm ³	0.596 g/cm ³	0.572 g/cm ³	0.540 g/cm ³
Angulo de Reposo	48.93 °	52.43 °	51.30 °	57.32 °
Velocidad de Flujo	20.33 g/seg.	19.76 g/seg.	19.33 g/seg.	14.78 g/seg.
Humedad	0.440 %	0.687 %	0.563 %	0.580 %
Tamaño de Particula Promedio	109 µm	110 µm	111 µm	117 µm

Tabla No. 5. Resultados de las Características Reológicas de las Fórmulas Propuestas

3) Controles Fisicoquímicos de las Fórmulas Propuestas.

Controles	FORMULACIONES			
	1	2	3	4
APARIENCIA	Tabletas de color blanco-crema, con línea de corte en forma de cruz en una de sus caras, libre de materia extraña			
DUREZA (Kg)	3.95	4.06	4.15	4.00
TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN (minutos)	3.83	3.27	3.41	2.00
FRIABILIDAD (%)	0.42	0.85	0.75	0.38
PESO PROMEDIO (mg/tableta)	200.42	201.54	199.23	200.36
VARIACIÓN DE PESO (%)	5.80	4.00	6.58	4.74
PRUEBA DE DISOLUCIÓN	Q= 76.12 % 1 tab < 70 %	Q= 70.66 % 4 tab < 70 %	Q= 81.56 % 0 tab < 70 %	Q= 88.21 % 0 tab < 70 %
VALORACIÓN DE EXTRACTO TITULADO DE CENTELLA ASIÁTICA (ETCA)	102.43 %	101.04 %	98.79 %	101.27 %
OBSERVACIONES	Pegado en los punzones	Pegado en los punzones	Pegado en los punzones	Pegado en los punzones

Tabla No. 6. Resultados de los Controles Fisicoquímicos de las Fórmulas Propuestas en una Máquina Tableteadora.

**C. ADECUACIÓN DE LA FÓRMULA SELECCIONADA A LA
MAQUINA TABLETEADORA.**

1) Fórmula Seleccionada para adecuarla a la Máquina Tableteadora.

Fórmula # 4

ETCA	30.0 mg	15.00 %
Celactosa	158.0 mg	79.00 %
Ac-Di-Sol	2.0 mg	1.00 %
Primojel	6.0 mg	3.00 %
Aerosil 200	2.0 mg	1.00 %
Estearato de Magnesio	2.0 mg	1.00 %
	<u>200.0 mg / tableta</u>	<u>100.00 %</u>

Para resolver el problema de pegado en los punzones, se adicionó a la fórmula seleccionada el **Acido Esteárico en polvo** (antiadherente) en 3 concentraciones: 1.0 %, 2.0 % y 3.0 %, quedando las siguientes fórmulas para tabletear:

	Fórmula A	Fórmula B	Fórmula C
ETCA	15.00 %	15.00 %	15.00 %
Celactosa	78.50 %	77.50 %	76.50 %
Aerosil 200	1.00 %	1.00 %	1.00 %
Ac-Di-Sol	1.00 %	1.00 %	1.00 %
Primojel	3.00 %	3.00 %	3.00 %
Estearato de Magnesio	0.50 %	0.50 %	0.50 %
Acido Esteárico	<u>1.00 %</u>	<u>2.00 %</u>	<u>3.00 %</u>
	<u>100.00 %</u>	<u>100.00 %</u>	<u>100.00 %</u>

2) Controles Físicos de la Fórmula Seleccionada con 3 niveles de concentración de Ácido Estéarico.

Controles	FORMULACIONES		
	A	B	C
APARIENCIA	Tabletas de color blanco-crema, con línea de corte en forma de cruz en una de sus caras, libre de materia extraña		
DUREZA (Kg)	4.22	4.17	4.30
TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN (minutos)	1.80	1.85	1.95
FRIABILIDAD (%)	0.35	0.35	0.32
PESO PROMEDIO (mg/tableta)	201.33	205.18	203.54
VARIACIÓN DE PESO (%)	2.19	3.05	2.46
OBSERVACIONES	Poco pegado en los punzones	Poco pegado en los punzones	No hay pegado en los punzones

Tabla No. 7. Resultados de los Controles Físicos de la Fórmula Seleccionada con 3 niveles de concentración de Ácido Estéarico.

**D. FORMULACIÓN ELEGIDA PARA TABLETEAR TRES LOTES
PILOTO POR COMPRESIÓN DIRECTA.**

1) Fórmula elegida.

La fórmula C fue la elegida para fabricar tres lotes piloto y ser sometida a Prueba de Estabilidad Normal y Acelerada.

<i>ETCA</i>	<i>30.0 mg</i>	<i>15.00 %</i>
<i>Celactosa</i>	<i>153.0 mg</i>	<i>76.50 %</i>
<i>Aerosil 200</i>	<i>2.0 mg</i>	<i>1.00 %</i>
<i>Ac-Di-Sol</i>	<i>2.0 mg</i>	<i>1.00 %</i>
<i>Primojel</i>	<i>6.0 mg</i>	<i>3.00 %</i>
<i>Estearato de Magnesio</i>	<i>1.0 mg</i>	<i>0.50 %</i>
<i>Ácido Esteárico</i>	<i>6.0 mg</i>	<i>3.00 %</i>
	<i>200.0 mg / tableta</i>	<i>100.00 %</i>

2) Método de Fabricación de los lotes sometidos a Prueba de Estabilidad Normal y Acelerada.

Se fabricó 3.0 Kg de cada lote, bajo el siguiente proceso de manufactura:

a) Se colocó dentro de una bolsa de polietileno de tamaño adecuado el ETCA y el Aerosil 200, se mezcló manualmente durante 5.0 minutos y tamizar a través de una malla No. 30. Se colocó la mezcla final dentro de un mezclador de tambor.

b) Se tamizó a través de una malla No. 30 la Celactosa. Se colocó dentro del mezclador de tambor y se mezcló durante 15 minutos.

c) Se tamizó a través de una malla No. 30 el Primojel y el Ac-Di-Sol. Se colocaron dentro del mezclador de tambor y se mezclaron por 10 minutos.

d) Se tamizó a través de una malla No. 30 el Estearato de Magnesio y el Ácido Esteárico, se colocaron dentro del mezclador de tambor y se mezclaron durante 5 minutos.

e) Se tableteó la mezcla final en una tableteadora rotativa MANESTY, provista de 16 punzones planos biselados de 9.0 mm de diámetro, con línea de corte en forma de cruz en una de sus caras, a las siguientes condiciones:

Peso de la tableta: 200 mg \pm 5 % (190 mg - 200 mg - 210 mg)

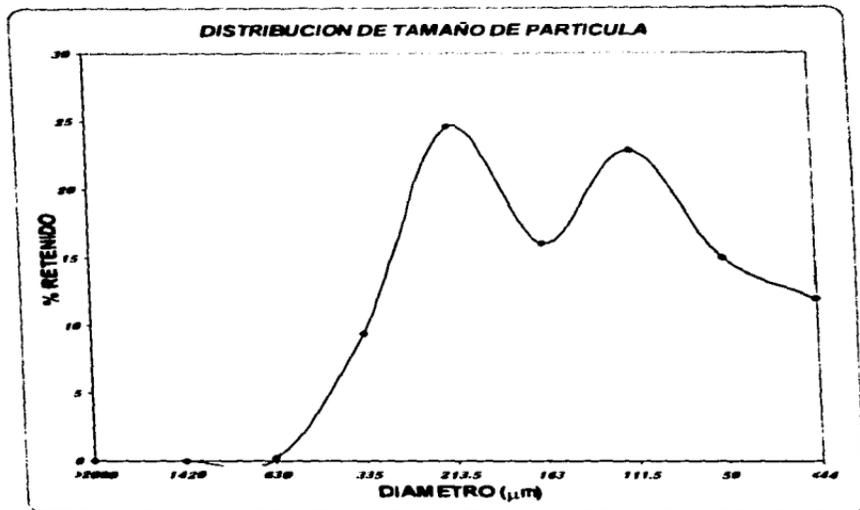
Dureza: 3.0 Kg - 4.0 Kg - 5.0 Kg

f) Se acondicionó la mitad del lote en Papel Celopohal y la otra mitad en Blister-Pack: PVC-Aluminio.

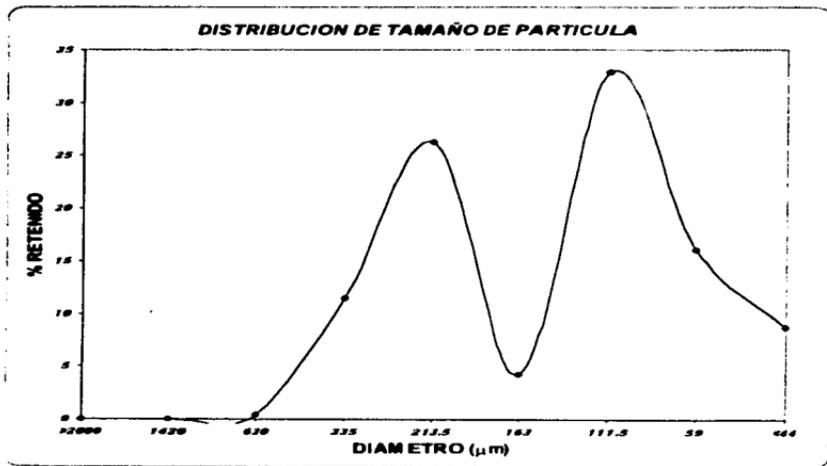
3) Características Reológicas y Micromeríticas de los lotes sometidos a Prueba de Estabilidad Normal y Acelerada.

Características Reológicas	LOTES		
	1	2	3
Densidad Aparente	0.456 g/cm ³	0.442 g/cm ³	0.436 g/cm ³
Densidad Compactada	0.553 g/cm ³	0.530 g/cm ³	0.538 g/cm ³
Ángulo de Reposo	56.89 °	57.26 °	57.81 °
Velocidad de Flujo	15.66 g/seg.	13.84 g/seg	14.86 g/seg.
Humedad	0.620 %	0.654 %	0.641 %
Tamaño de Partícula Promedio	117 μ m	117 μ m	118 μ m

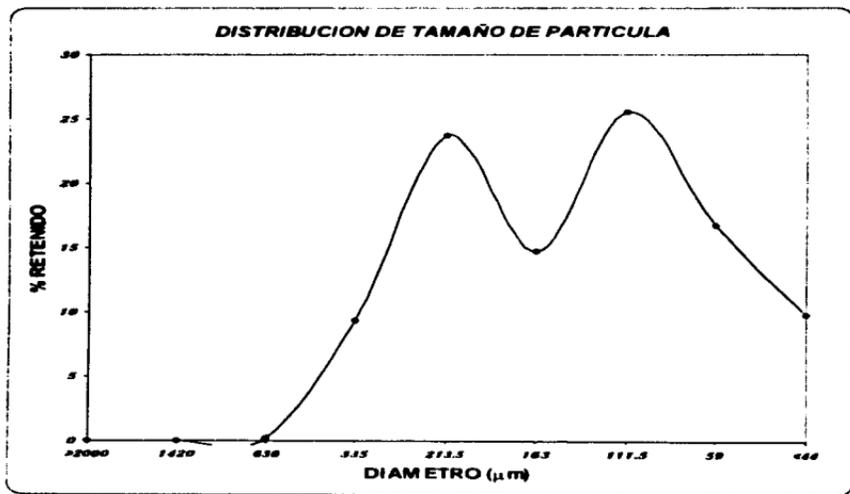
Tabla No. 8. Resultados de las Características Reológicas y Micromeríticas de los lotes sometidos a Prueba de Estabilidad Normal y Acelerada.



Gráfica No 3. Distribución de Tamaño de Partícula del granulado de Extracto Titulado de Centella Asiática tabletas, lote # 1.



Gráfica No. 4. Distribución de Tamaño de Partícula del granulado de Extracto Titulado de Centella Asiatica tabletas, lote # 2.



Gráfica No 5. Distribución de Tamaño de Partícula del granulado de Extracto Titulado de Centella Asiática tabletas, lote # 3.

4) Controles Físicoquímicos de los lotes sometidos a Prueba de Estabilidad Normal y Acelerada.

Controles	LOTES		
	1	2	3
APARIENCIA	Tabletas de color blanco-crema, con línea de corte en forma de cruz en una de sus caras, libre de materia extraña		
DUREZA (Kg)	4.60	4.21	3.59
TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN (minutos)	2' 00"	2' 05"	2' 18"
FRIABILIDAD (%)	0.37	0.38	0.44
PESO PROMEDIO (mg/tableta)	199.17	204.35	203.08
VARIACIÓN DE PESO (%)	3.84	3.60	3.86
PRUEBA DE DISOLUCIÓN	Q= 81.42 % 0 tab < 70 %	Q= 87.24% 0 tab < 70 %	Q= 78.03 % 0 tab < 70 %
VALORACIÓN DE EXTRACTO TITULADO DE CENTELLA ASIÁTICA (ETCA)	102.80 %	100.37 %	99.03 %

Tabla No. 9. Resultados de los Controles Físicoquímicos de los lotes sometidos a Prueba de Estabilidad Normal y Acelerada

**E. ESTABILIDAD DE TRES LOTES DE LA FORMULACIÓN ELEGIDA DE TABLETAS DE EXTRACTO
TITULADO DE CENTELLA ASIÁTICA (ETCA).**

1) Extracto Titulado de Centella Asiática tabletas en Papel celofanal, lote # 1.

CONDICIONES	TIEMPO (meses)	DESCRIPCIÓN	DUREZA (Kg)	DESINTEGRACIÓN	VALORACIÓN DE ETCA	DISOLUCIÓN
	INICIAL	Tabletas de color blanco-crema con línea de corte en forma de cruz en una de sus caras libre de materia extraña	4 60	2' 00"	102 8 %	Q= 81 42 % 0 tab < 70 %
37 °C	1	Sin Cambio	4 47	3' 22"	97 77 %	Q= 89 37 % 0 tab < 70 %
	2	Sin Cambio	4 49	3' 20"	99 07 %	Q= 79 02 % 0 tab < 70 %
	3	Sin Cambio	3 82	4 17"	98 63 %	Q= 77 35 % 0 tab < 70 %
	6	Sin Cambio	4 33	3' 50"	97 93 %	Q= 96 67 % 0 tab < 70 %
37 °C + 75 % de Humedad Relativa	1	Sin Cambio	4 34	3' 09"	97 40 %	Q= 86 43 % 0 tab < 70 %
	2	Sin Cambio	4 36	4' 23"	99 20 %	Q= 89 37 % 0 tab < 70 %
	3	Sin Cambio	4 07	4' 22"	100 17 %	Q= 84 83 % 0 tab < 70 %
	6	Sin Cambio	4 32	3' 19"	96 97 %	Q= 77 14 % 0 tab < 70 %
45 °C	1	Sin Cambio	4 27	4' 02"	99 80 %	Q= 93 01 % 0 tab < 70 %
	2	Sin Cambio	4 13	3' 52"	98 93 %	Q= 80 45 % 0 tab < 70 %
	3	Sin Cambio	3 64	3' 45"	98 60 %	Q= 69 01 % 3 tab < 70 %
Temperatura Ambiente (15 °C - 30 °C)	12	Sin Cambio	4 37	4' 23"	92 57 %	Q= 88 47 % 0 tab < 70 %
	18	Sin Cambio	4 05	4' 31"	91 40 %	Q= 79 57 % 0 tab < 70 %
	24	Sin Cambio	4 92	4' 57"	90 24 %	Q= 72 35 % 3 tab < 70 %

Tabla No. 10. Resultados de Estabilidad Normal y Acelerada de tabletas de ETCA, lote # 1, acondicionado en Papel Celofanal.

2) Extracto Titulado de Centella Asiática tabletas en Blister-Pack: PVC-Aluminio, lote # 1.

CONDICIONES	TIEMPO (meses)	DESCRIPCIÓN	DUREZA (Kg)	DESINTEGRACIÓN	VALORACIÓN DE ETC	DISOLUCIÓN
	INICIAL	Tabletas de color blanco-crema, con línea de corte en forma de cruz en una de sus caras. libre de materia extraña	4 60	2' 00"	102 8 %	Q= 81 42 % 0 tab < 70 %
37 °C	1	Sin Cambio	3 90	2' 36"	99 67 %	Q= 85 57 % 0 tab < 70 %
	2	Sin Cambio	3 35	3' 52"	99 97 %	Q= 83 42 % 0 tab < 70 %
	3	Sin Cambio	4 53	2' 56"	100 00 %	Q= 78 85 % 1 tab < 70 %
	6	Sin Cambio	4 22	3' 52"	97 20 %	Q= 78 37 % 1 tab < 70 %
37 °C + 75 % de Humedad Relativa	1	Sin Cambio	3 34	3' 14"	98 37 %	Q= 98 95 % 0 tab < 70 %
	2	Sin Cambio	3 42	2' 46"	99 30 %	Q= 100 76 % 0 tab < 70 %
	3	Sin Cambio	3 96	4' 03"	98 13 %	Q= 68 25 % 4 tab < 70 %
	6	Sin Cambio	3 59	2' 34"	96 00 %	Q= 67 07 % 4 tab < 70 %
45 °C	1	Sin Cambio	4 11	3' 46"	98 97 %	Q= 97 00 % 0 tab < 70 %
	2	Sin Cambio	3 97	4' 54"	97 27 %	Q= 104 36 % 0 tab < 70 %
	3	Sin Cambio	4 58	3' 20"	97 50 %	Q= 71 28 % 3 tab < 70 %
Temperatura Ambiente (15 °C - 30 °C)	12	Sin Cambio	3 56	1' 50"	98 00 %	Q= 71 07 % 3 tab < 70 %
	18	Sin Cambio	3 92	2' 15"	95 77 %	Q= 75 74 % 2 tab < 70 %
	24	Sin Cambio	3 74	3' 08"	93 44 %	Q= 71 00 % 3 tab < 70 %

Tabla No. 11. Resultados de Estabilidad Normal y Acelerada de tabletas de ETC, lote # 1, acondicionado en Blister-Pack: PVC-Aluminio.

3) Extracto Titulado de Centella Asiática tabletas en Papel Celopahol, lote # 2

CONDICIONES	TIEMPO (meses)	DESCRIPCIÓN	DUREZA (Kg)	DESINTEGRACIÓN	VALORACIÓN DE ETCA	DISOLUCIÓN
	INICIAL	Tabletas de color blanco-crema con línea de corte en forma de cruz en una de sus caras, libre de materia extraña	4 21	2' 05"	100 37	Q= 87 24 % 0 tab = 70 %
37 °C	1	Sin Cambio	3 86	3' 09"	95 80 %	Q= 84 35 % 0 tab = 70 %
	2	Sin Cambio	3 67	3' 15"	99 50 %	Q= 89 84 % 0 tab = 70 %
	3	Sin Cambio	3 48	2' 48"	100 47 %	Q= 106 34 % 0 tab = 70 %
	6	Sin Cambio	3 94	3' 30"	97 53 %	Q= 88 33 % 0 tab = 70 %
37 °C + 75 % de Humedad Relativa	1	Sin Cambio	3 92	2' 53"	97 33 %	Q= 77 12 % 0 tab = 70 %
	2	Sin Cambio	3 46	2' 49"	100 20 %	Q= 78 82 % 0 tab = 70 %
	3	Sin Cambio	3 75	4' 07"	100 33 %	Q= 87 84 % 0 tab = 70 %
	6	Sin Cambio	3 93	3' 31"	101 77 %	Q= 90 54 % 0 tab = 70 %
45 °C	1	Sin Cambio	3 53	3' 04"	97 97 %	Q= 88 32 % 0 tab = 70 %
	2	Sin Cambio	3 38	2' 54"	98 23 %	Q= 74 77 % 0 tab = 70 %
	3	Sin Cambio	3 28	4' 28"	100 50 %	Q= 90 74 % 0 tab = 70 %
Temperatura Ambiente (15 °C - 30 °C)	12	Sin Cambio	3 74	3' 21"	93 71 %	Q= 99 38 % 0 tab = 70 %
	18	Sin Cambio	3 98	4' 02"	96 63 %	Q= 81 10 % 0 tab = 70 %
	24	Sin Cambio	4 98	4' 17"	91 34 %	Q= 88 79 % 3 tab = 70 %

Tabla No. 12. Resultados de Estabilidad Normal y Acelerada de tabletas de ETCA, lote # 2, acondicionado en Papel Celopahol

4) Extracto Titulado de Centella Asiática tabletas en Blister-Pack PVC-Aluminio, lote # 2.

CONDICIONES	TIEMPO (meses)	DESCRIPCIÓN	DUREZA (Kg)	DESINTEGRACIÓN	VALORACIÓN DE ETCA	DISOLUCIÓN
	INICIAL	Tabletas de color blanco-crema, con línea de corte en forma de cruz en una de sus caras, libre de materia extraña	4.21	2' 05"	100.37	Q= 87.24 % 0 lab < 70 %
37 °C	1	Sin Cambio	3.18	3' 46"	100.27 %	Q= 100.49 % 0 lab < 70 %
	2	Sin Cambio	3.26	3' 02"	99.43 %	Q= 86.19 % 0 lab < 70 %
	3	Sin Cambio	3.92	3' 50"	104.47 %	Q= 98.98 % 0 lab < 70 %
	6	Sin Cambio	3.72	3' 27"	100.73 %	Q= 79.21 % 0 lab < 70 %
37 °C + 75 % de Humedad Relativa	1	Sin Cambio	3.14	3' 26"	99.60 %	Q= 73.26 % 1 lab < 70 %
	2	Sin Cambio	3.14	2' 14"	102.37 %	Q= 69.55 % 3 lab < 70 %
	3	Sin Cambio	3.63	3' 16"	100.37 %	Q= 80.56 % 0 lab < 70 %
	6	Sin Cambio	3.28	3' 40"	101.53 %	Q= 73.89 % 4 lab < 70 %
45 °C	1	Sin Cambio	3.58	4' 02"	98.30 %	Q= 73.57 % 3 lab < 70 %
	2	Sin Cambio	3.53	3' 27"	98.57 %	Q= 73.16 % 3 lab < 70 %
	3	Sin Cambio	4.12	3' 40"	97.73 %	Q= 71.02 % 3 lab < 70 %
Temperatura Ambiente (15 °C - 30 °C)	12	Sin Cambio	3.23	3' 35"	98.30 %	Q= 62.11 % 4 lab < 70 %
	18	Sin Cambio	3.82	2' 20"	98.70 %	Q= 76.11 % 3 lab < 70 %
	24	Sin Cambio	3.44	3' 38"	92.09 %	Q= 77.50 % 1 lab < 70 %

Tabla No. 13. Resultados de Estabilidad Normal y Acelerada de tabletas de ETCA, lote # 2, acondicionado en Papel Blister-Pack PVC-Aluminio.

5) Extracto Titulado de Cantella Asiatica tabletas en Papel celopokat, lote # 3.

CONDICIONES	TIEMPO (meses)	DESCRIPCIÓN	DUREZA (Kg)	DESINTEGRACIÓN	VALORACIÓN DE ETCA	DISOLUCIÓN
	INICIAL	Tabletas de color blanco-crema con líneas de corte en forma de cruz en una de sus caras libre de materia extraña	3 59	3' 18"	99 03 %	Q= 78 30 % 0 lab + 70 %
37 °C	1	Sin Cambio	3 28	3' 09"	97 47 %	Q= 88 01 % 0 lab + 70 %
	2	Sin Cambio	3 09	2' 07"	98 8 %	Q= 79 79 % 0 lab + 70 %
	3	Sin Cambio	3 00	3' 18"	100 73 %	Q= 83 62 % 0 lab + 70 %
	6	Sin Cambio	3 49	3' 00"	101 2 %	Q= 93 92 % 0 lab + 70 %
37 °C + 75 % de Humedad Relativa	1	Sin Cambio	3 30	2' 14"	96 3 %	Q= 78 88 % 0 lab + 70 %
	2	Sin Cambio	3 21	2' 49"	96 77 %	Q= 88 43 % 0 lab + 70 %
	3	Sin Cambio	3 12	3' 11"	101 5 %	Q= 89 13 % 0 lab + 70 %
	6	Sin Cambio	3 42	2' 48"	98 90 %	Q= 77 88 % 0 lab + 70 %
45 °C	1	Sin Cambio	3 63	2' 20"	94 23 %	Q= 80 18 % 0 lab + 70 %
	2	Sin Cambio	3 01	3' 01"	94 03 %	Q= 80 46 % 0 lab + 70 %
	3	Sin Cambio	3 03	2' 58"	99 13 %	Q= 78 87 % 0 lab + 70 %
Temperatura Ambiente (15 °C - 30 °C)	12	Sin Cambio	3 58	3' 05"	94 04 %	Q= 76 22 % 0 lab + 70 %
	18	Sin Cambio	3 54	2' 08"	93 57 %	Q= 76 60 % 0 lab + 70 %
	24	Sin Cambio	3 97	2' 21"	91 47 %	Q= 78 82 % 0 lab + 70 %

Tabla No. 14. Resultados de Estabilidad Normal y Acelerada de tabletas de ETCA, lote = 3, acondicionado en Papel Celopokat.

6) Extracto Titulado de Centella Asiática tabletas en Blister-Pack: PVC-Aluminio, lote # 3.

CONDICIONES	TIEMPO (meses)	DESCRIPCIÓN	DUREZA (Kg)	DESINTEGRACIÓN	VALORACIÓN DE ETCA	DISOLUCIÓN
	INICIAL	Tabletas de color blanco-crema, con línea de corte en forma de cruz en una de sus caras, libre de materia extraña	3.59	3' 18"	99.03 %	Q= 78.30 % 0 tab + 70 %
37 °C	1	Sin Cambio	3.08	3' 18"	99.30 %	Q= 94.26 % 0 tab + 70 %
	2	Sin Cambio	2.90	2' 31"	100.80 %	Q= 72.56 % 3 tab + 70 %
	3	Sin Cambio	3.19	3' 28"	103.93 %	Q= 68.93 % 5 tab + 70 %
	6	Sin Cambio	3.29	4' 00"	106.63 %	Q= 65.68 % 5 tab + 70 %
37 °C + 75 % de Humedad Relativa	1	Sin Cambio	2.78	4' 54"	100.80 %	Q= 81.23 % 0 tab + 70 %
	2	Sin Cambio	2.76	3' 12"	101.53 %	Q= 63.56 % 1 tab + 70 %
	3	Sin Cambio	3.20	3' 14"	102.70 %	Q= 80.87 % 0 tab + 70 %
	6	Sin Cambio	3.14	3' 08"	100.12 %	Q= 70.26 % 3 tab + 70 %
45 °C	1	Sin Cambio	3.21	3' 22"	99.13 %	Q= 74.25 % 1 tab + 70 %
	2	Sin Cambio	3.14	2' 48"	99.47 %	Q= 77.96 % 1 tab + 70 %
	3	Sin Cambio	3.57	2' 58"	99.03 %	Q= 74.08 % 1 tab + 70 %
Temperatura Ambiente (15 °C - 30 °C)	12	Sin Cambio	2.91	2' 40"	99.30 %	Q= 69.89 % 5 tab + 70 %
	18	Sin Cambio	3.16	2' 10"	98.63 %	Q= 70.05 % 4 tab + 70 %
	24	Sin Cambio	3.04	2' 40"	94.07 %	Q= 60.40 % 8 tab + 70 %

Tabla No. 15. Resultados de Estabilidad Normal y Acelerada de tabletas de ETCA, lote # 3, acondicionadas en Blister-Pack: PVC-Aluminio.

7) Extracto Titulado de Centella Asiática tabletas, en Papel celopostal y Blister-Pack: PVC-Aluminio, promedio de los tres lotes.

CONDICIONES	TIEMPO/ EMPAQUE	DESCRIPCIÓN	DUREZA (Kg)	DESINTEGRACIÓN	VALORACIÓN DE ETC	DISOLUCIÓN
	INICIAL	Tabletas de color blanco-crema, con líneas de corte en forma de cruz en una de sus caras. libre de materia extraña	4.10	2' 28"	100.73 %	Q= 82.32 % 0 tab + 70 %
37 °C	6 meses					
	Papel Celopostal	Sin Cambio	3.92	3' 27"	98.88 %	Q= 93.71 % 0 tab + 70 %
	Blister-Pack	Sin Cambio	3.74	3' 46"	101.52 %	Q= 74.75 % 2 tab + 70 %
37 °C + 75 % de Humedad Relativa	6 meses					
	Papel Celopostal	Sin Cambio	3.89	3' 12"	99.21 %	Q= 81.85 % 0 tab + 70 %
	Blister-Pack	Sin Cambio	3.34	3' 07"	99.22 %	Q= 70.41 % 4 tab + 70 %
45 °C	3 meses					
	Papel Celopostal	Sin Cambio	3.31	3' 44"	99.41 %	Q= 79.54 % 1 tab + 70 %
	Blister-Pack	Sin Cambio	4.09	3' 19"	98.09 %	Q= 72.12 % 2 tab + 70 %
Temperatura Ambiente (15 °C - 30 °C)	24 meses					
	Papel Celopostal	Sin Cambio	4.62	3' 52"	91.02 %	Q= 73.32 % 2 tab + 70 %
	Blister-Pack	Sin Cambio	3.40	3' 09"	93.20 %	Q= 69.63 % 3 tab + 70 %

Tabla No. 16. Resultados de Estabilidad Normal y Acelerada de tabletas de ETC, promedio de los 3 lotes, acondicionado en Papel celopostal y Blister-Pack: PVC-Aluminio

**F. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS COSTOS DE LA GRANULACIÓN
VÍA HÚMEDA Y COMPRESIÓN DIRECTA PARA TABLETAS DE ETCA.**

ETAPAS DE FABRICACIÓN	% COSTO DEL PROCESO	
	GRANULACIÓN VÍA HÚMEDA	COMPRESIÓN DIRECTA
Pesado de materias primas	2.5	2.3
Tamizado	2.0	1.6
Mezclado	1.6	1.6
Granulado, Secado y Tamizado	69.8	-----
Mezclado	1.6	-----
Tableteado	22.5	22.5
TOTAL	100.0 %	28.0 %

Tabla No. 17. Resultados del análisis comparativo de los costos de la granulación Vía Húmeda y Compresión Directa para tabletas de ETCA.

VIII. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

A. ESTUDIO REOLÓGICO Y MICROMERÍTICO DEL EXTRACTO TITULADO DE CENTELLA ASIÁTICA (ETCA).

Los resultados obtenidos en el estudio reológico y micromerítico del Extracto Titulado de Centella Asiática muestran que es un polvo fino por su tamaño de partícula promedio de 116 μm , con distribución normal, en donde más del 80 % se encuentra retenido entre las mallas No. 200 y No. 325. Esta característica fina y su nula fluidez hace concluir que la forma de la partícula es irregular; los extractos de plantas presentan estas formas, además de cierta abrasividad y cohesividad durante su manejo.

Aun con todas estas características desfavorables para ser tableteado por compresión directa, la carga de un 15 % de ETCA en la tableta no presentó demasiada dificultad para elegir el diluyente apropiado; la literatura recomienda en términos generales una presencia en la tableta de un 10 % a un 30 % para poder ser utilizado este método de fabricación y, con este activo, quedó demostrada esta afirmación.

B. MEZCLAS SIMPLES PRINCIPIO ACTIVO-EXCIPIENTES.

1) Características de Compresibilidad de las Fórmulas Propuestas (Fuerza de Compresión VS Dureza)

Los diluyentes para compresión directa utilizados en las cuatro fórmulas propuestas, se encontraban en uso en el laboratorio para el cual se desarrolló el producto, a excepción de uno de ellos: la Celactosa, como ya se mencionó, un producto compuesto de 75 % de Lactosa y 25 % de Celulosa, ambos combinados en un proceso especial resultando un producto coprocesado en

forma granular y que se comenzó a promover como diluyente para compresión directa. Estos dos componentes son excelentes diluyentes para el desarrollo de una fórmula para compresión directa, ya sea utilizándolos solos o en combinación, según así lo expresa la experiencia y la literatura.

La Lactosa Spray Dried (Pharmatose DCL-11) es un buen diluyente que imparte compresibilidad a la tableta y, su solubilidad en agua, lo hace un buen excipiente permitiendo que la liberación del activo se lleve a cabo rápidamente; la Celulosa Microcristalina (Avicel PH 102) es un diluyente que, aunque no es soluble en agua, si imparte compresibilidad a la tableta a bajas fuerzas de compresión por su deformación plástica y ha probado ser excelente desintegrante en concentraciones iguales o mayores de 25 %, confiriéndole también a sus partículas una autolubricación.

En base a estas propiedades se propusieron las siguientes fórmulas: con Lactosa Spray Dried (Fórmula # 1); con Celulosa Microcristalina (Fórmula # 2); con la mezcla física de ambos igualando la composición de la Celactosa (Fórmula # 3); y con Celactosa (Fórmula 4). Con esta elección se intentó comprobar cual diluyente o mezcla de ellos era las más adecuada para comprimir el Extracto titulado de Centella Asiática, aunque no se planteara como uno de los objetivos.

En la gráfica # 2 se pueden observar los perfiles de compresibilidad de cada una de las fórmulas.

La fórmula # 2 mostró la mayor compresibilidad, resultando tabletas con mayor dureza al aplicárseles una menor fuerza de compresión.

Las fórmulas # 1 y # 3 mostraron una compresibilidad similar quedando así que, el utilizar Lactosa Spray Dried y una combinación de ésta con Celulosa Microcristalina, se obtendrán tabletas de ETCA con durezas similares al aplicárseles la misma fuerza de compresión. En este caso no mejora la compresibilidad la mezcla simple de Lactosa Spray Dried con Celulosa Microcristalina, como podría suceder con otro activo.

La fórmula 4 si muestra una mejor compresibilidad con respecto a la fórmula # 3. La forma en que se encuentra la mezcla de Lactosa y Celulosa si tiene efecto sobre la compresibilidad de las tabletas de ETCA, esto es, si se encuentran como una mezcla simple o unidos mediante un proceso especial

formando una sola partícula. La diferencia podría estribar en que la forma de la Celactosa posee cavidades que ayudan a adsorber a las partículas de ETCA y la Celulosa queda envuelta por la Lactosa haciendo que ésta quede protegida y dar su efecto ligante hasta el momento de la compresión. En la fórmula # 3 esto no sucedió, pues la Celulosa queda libre y envuelta por el ETCA, disminuyendo así su poder ligante.

2) Características Reológicas de las Fórmulas propuestas.

En la tabla No. 5 se pueden apreciar los resultados reológicos de las fórmulas propuestas con el fin de establecer una comparación entre ellas y prevenir las dificultades que se podrían presentar durante el proceso de tableteado.

Los polvos mostraron ángulos de reposo entre 48.93° y 57.32° que, según la literatura, indican un flujo desfavorable. Sin embargo todas las fórmulas observaron velocidades de flujo bastante buenos, prediciendo así que no habría problemas de segregación durante los procesos de mezclado y tableteado.

Se observa en términos generales que todas las fórmulas tienen una densidad similar, prediciendo que no habrá problemas significativos en el volumen que ocupe el polvo en la tolva y en las matrices de la tableteadora.

Los polvos no muestran higroscopicidad, ya que los resultados de humedad de cada fórmula muestran valores bajos, infiriendo así que no se van a tener problemas de adherencia a los punzones por esta causa. Se reporta en la literatura que la presencia de humedad por arriba del 1.0 % en la fórmula puede causar grandes problemas de pegado, aunque también va a depender del material a comprimir, pues en ocasiones es necesaria una cantidad de humedad para no generar cargas electrostáticas; también aumenta la compresibilidad de la tableta por el poder ligante que tiene el agua disminuyendo posibles problemas de friabilidad.

3) Compresión Directa de las Fórmulas Propuestas.

En la tabla # 6 se pueden observar los resultados obtenidos de la compresión de cada una de las fórmulas propuestas en la máquina tableteadora.

Se puede observar que la característica principal que mostraron todas las fórmulas fue el pegado en los punzones. Este pegado se presentó en menor o mayor grado en cada una de las fórmulas, de una forma inmediata, otras de manera tardía, pero al final del tableteado todas terminaban con material adherido en la cara de los punzones. Esta característica se presentó por la gran abrasividad del Extracto Titulado de Centella Asiática, propiedad particular de todos los extractos vegetales.

El peso promedio y la dureza de todas las fórmulas se mantuvieron en el rango preestablecido de 200 mg/tableta \pm 5.0 % (190 mg - 210 mg) y de 3.0 Kg - 5.0 Kg. La máquina tableteadora no mostró ninguna vibración pero si algo de forzamiento en el momento de expulsar la tableta de la matriz cuando comenzaba a presentarse el pegado del material en los punzones, pues este pegado también se ubicaba en las paredes de la cavidad de la matriz.

La variación de peso se vio afectado también por el problema del pegado en los punzones, pues al comenzar el pegado se iba perdiendo peso de la tableta. Como se puede apreciar la mayor variación de peso se presentó en la fórmula # 3.

La friabilidad, a pesar del problema de pegado, se mantuvo en el límite preestablecido de no más del 1.0 %. Pero se puede apreciar que el mayor valor se dio en la fórmula # 2 y el menor valor en las fórmulas # 4 y # 1, concluyendo que la Celactosa y el Avicel PH 102 podrían ser excelentes diluentes.

Al igual que la friabilidad también se obtuvieron tiempos de desintegración dentro del límite preestablecido de no más de 15 minutos. Se observa que todas las fórmulas mostraron tiempos muy buenos pero el mejor valor se dio con la fórmula que contenía la Celactosa.

La valoración del ETCA resultó en todas las fórmulas dentro de los límites preestablecidos de valoración de ETCA de 90 % - 110 %.

Los resultados de la prueba de disolución obtenidos muestran diferencias en cada formulación. Como se puede apreciar, las fórmulas # 3 y # 4 son las que cumplieron satisfactoriamente el parámetro preestablecido, en el que más del 70 % del ETC.A está disuelto en los 60 minutos que duró la prueba, además ninguna tableta se saltó de esta condición. La fórmula # 1 aun cuando cumplió el parámetro de disolución se observa que una tableta quedó fuera. La fórmula # 2 mostró estar en el límite del 70 % disuelto y quedaron 4 tabletas por abajo de este valor.

Se hubiera esperado que la fórmula # 2 mostrara mejor disolución por contener un material soluble en agua como lo es la Lactosa, pero posiblemente el medio de disolución compuesto de una mezcla de Agua-Alcohol Isopropílico (70:30) no favoreció la solubilidad y retardó la liberación del ETC.A.

Se aprecia que las fórmulas que contienen Celulosa son las que dieron mejores resultados de disolución; el ETC.A se disolvió mejor en el medio de disolución utilizado por la rápida absorción de agua e hinchazón de la Celulosa favoreciendo la desintegración de la tableta. También se observa que la forma en que está presente la Celulosa favorece en mejor medida esta disolución, como lo muestran en orden ascendente: la fórmula # 1: 76.12 % (solamente Celulosa Microcristalina), fórmula # 2: 81.56 % (Celulosa Microcristalina mezclada con Lactosa) y fórmula # 3 88.21 % (Celulosa Microcristalina unida con Lactosa mediante un proceso especial).

Evaluando todos estos resultados, el diluyente que ofreció mejores características de compresibilidad, reología y parámetros de calidad en la tableta (exceptuando el pegado en los punzones) fue la Celactosa, por lo que la fórmula # 4 se eligió para ajustarla a la máquina tableteadora.

C. ADECUACIÓN DE LA FÓRMULA SELECCIONADA A LA MÁQUINA TABLETEADORA.

1) Fórmula seleccionada para adecuarla a la Máquina Tableteadora.

Como ya se mencionó, la fórmula # 4 fue la que mostró mejores características para adaptarse a la máquina tableteadora. Algunos formuladores al realizar el trabajo de preformulación y reformulación de algún producto, no toman en cuenta el comportamiento final que va a tener en la máquina tableteadora que se usa para fabricarlo a escala productiva; la mayoría de las veces este tipo de ajustes es caro cuando hay necesidad de fabricar lotes de gran tamaño.

Para resolver el problema de pegado en los punzones la literatura y la experiencia recomendó utilizar el Ácido Esteárico, un excelente antiadherente y lubricante, en tres concentraciones (1.0 %, 2.0 % y 3.0 %) para optimizar su carga en la formulación. También se decidió disminuir la concentración de Estearato de Magnesio de 1.0 % a 0.5 % para no conferirle características hidrofóbicas a la fórmula.

La Celactosa sirvió de excipiente de ajuste en las fórmulas seleccionadas con el propósito de conservar el peso de la tableta de 200 mg.

2) Compresión Directa de las Fórmulas Seleccionadas con 3 niveles de concentración de Ácido Esteárico.

En la tabla # 7 se pueden observar los resultados obtenidos de la compresión de la fórmula seleccionada con tres niveles de concentración de Ácido Esteárico en la máquina tableteadora.

Se puede apreciar que el Ácido Esteárico sirvió para resolver el problema de pegado en los punzones con un 3.0 % como está expresado en la formulación C. Las formulaciones A y B si mostraron disminución en el pegado, pero no fue suficiente el 1.0 % y 2.0 %.

La adición de Ácido Esteárico en la formulación no alteró el resultado de tiempo de desintegración, los dos minutos que mostró la fórmula # 4

prácticamente se conservaron en las fórmulas con los tres niveles del antiadherente, aun con el 3.0 %. Se esperaba que este tiempo aumentara un poco porque el ácido esteárico es insoluble en agua impartiendo un poco de hidrofobicidad a la fórmula.

La friabilidad también se conservó obteniéndose valores similares a la de la fórmula # 4.

El peso promedio y la dureza no presentó tampoco diferencia con los valores obtenidos en la formulación # 4, se pudieron ajustar a los parámetros preestablecidos de 200 mg tableta y de 3.0 Kg - 5.0 Kg respectivamente. Se pudo observar que con la adición del Ácido Esteárico desapareció el forzamiento en la máquina al momento de que se expulsaba la tableta de la matriz, problema que se presentó con la fórmula # 4 cuando esta se comenzaba a pegar en los punzones. Cabe mencionar que el forzamiento desapareció a cualquier nivel usado de Ácido Esteárico, pero el pegado solamente usando una concentración del 3.0 %.

La variación de peso se mejoró también con la adición del Ácido Esteárico, observándose valores inferiores al 4.74 % de la fórmula # 4.

D. FORMULACIÓN ELEGIDA PARA TABLETEAR TRES LOTES PILOTO POR COMPRESIÓN DIRECTA.

1) Fórmula elegida.

Evaluando los resultados obtenidos de las fórmulas con los tres niveles de Ácido Esteárico, se eligió la fórmula C por ser la que no mostró pegado en los punzones y la que mantuvo las características de calidad aceptables en las tabletas. Esta formulación se eligió para fabricar los lotes que fueron sometidos a estabilidad normal y acelerada.

2) Método de Fabricación de los lotes sometidos a Prueba de Estabilidad Normal y Acelerada.

Al evaluar el Ácido Esteárico como antiadherente en las formulaciones A, B y C, también se efectuó un cambio ligero en el proceso de fabricación original para ayudar a resolver el pegado. Este cambio consistió en realizar una mezcla del Extracto Titulado de Centella Asiática con el Aerosil 200 antes de mezclarlo con la Celactosa, esto con el propósito de recubrirlo con las partículas finas del Aerosil y así disminuir su abrasividad.

Con este cambio en el proceso se fabricaron los lotes que se sometieron a prueba de estabilidad normal y acelerada, sin presentarse problema alguno en el troquelado.

3) Características Reológicas y Micromeríticas de los lotes sometidos a Prueba de Estabilidad Normal y Acelerada.

En la tabla # 8 se pueden observar los resultados obtenidos de las características reológicas y micromeríticas de los tres lotes sometidos a prueba de estabilidad normal y acelerada, y se puede apreciar que se obtuvieron valores similares a los obtenidos con los de la fórmula propuesta # 4 (tabla # 5), por lo que la adición del 3.0 % de Ácido Esteárico y disminución a 0.5 % de Estearato de Magnesio no alteró significativamente las propiedades reológicas del polvo. Con esto se concluye que los lotes tuvieron un comportamiento similar al de la fórmula # 4 durante el proceso de tableteado.

En las gráficas # 3, # 4 y # 5 se pueden apreciar la distribución de tamaño de partícula, observándose una tendencia bimodal, que básicamente corresponde primero a la población representada por la Celactosa ($\sim 200 \mu\text{m}$ $\sim 163 \mu\text{m}$) y segundo a la población representada al Extracto Titulado de Centella Asiática ($\sim 163 \mu\text{m}$ $\sim 44 \mu\text{m}$), que juntas representan el 91.5 % de la fórmula.

4) Compresión Directa de los lotes sometidos a Prueba de Estabilidad normal y Acelerada

En la tabla # 9 se pueden observar los resultados de la compresión directa de los tres lotes a ser sometidos a prueba de estabilidad normal y acelerada.

Se aprecian valores similares en los parámetros de apariencia, dureza, tiempo de desintegración, friabilidad, peso promedio y variación de peso a los obtenidos en la formulación C (tabla No. 7), lo cual se concluye que los lotes piloto fueron fabricados a las mismas condiciones de la fórmula elegida.

También los tres lotes piloto muestran similitud en todos los resultados obtenidos en sus parámetros, denotando así que fueron fabricados consistentemente.

La prueba de disolución mostró valores satisfactorios en los tres lotes piloto, cumpliendo así con la especificación preestablecida de que más del 70 % del ETCA deberá estar disuelto en los 60 minutos que dura el ensayo. Se aprecia también que ninguna tableta quedó por abajo de esta especificación, concluyendo que la adición del 3.0 % de Ácido Estéarico a la fórmula no disminuyó la disolución del ETCA.

Evaluando los resultados de los tres lotes piloto se concluye que éstos cumplieron con las especificaciones de calidad preestablecidas y, por lo tanto, se acondicionaron en Papel Celopial y Blister-Pack: PCV-Aluminio para ser sometidos a prueba de estabilidad normal y acelerada.

E. ESTABILIDAD DE TRES LOTES DE LA FORMULACIÓN ELEGIDA DE TABLETAS DE EXTRACTO TITULADO DE CENTELLA ASIÁTICA (ETCA)

Las tabletas de ETCA fueron acondicionadas para su estabilidad en:

Tiras de Papel Celopial con 10 tabletas cada una.

Tiras de Blister-Pack: PCV-Aluminio con 10 tabletas cada una.

Los resultados de los tres lotes acondicionados en Papel Celopial pueden observarse en las tablas # 10, # 12 y # 14; y en Blister-Pack:PCV-Aluminio en las tablas # 11, # 13 y 15 respectivamente.

El promedio de los resultados de ambos materiales de acondicionamiento se pueden observar en la tabla # 16. En esta se aprecia mejor el comportamiento que tuvieron las tabletas de ETCA al final de cada condición de estabilidad a la que fueron sometidas.

Las tabletas de ETCA conservaron la misma apariencia a lo largo de todo el estudio de estabilidad, a cualquier condición de temperatura y humedad, por lo que cualquier material de acondicionamiento conserva aparentemente bien las cualidades de color y textura de la tableta.

La dureza no cambió significativamente en seis meses a las condiciones de 37 °C y 37 °C + 75 % de humedad relativa en papel celopial, pero en blister-pack disminuyó un poco. En tres meses a 45 °C en papel celopial disminuyó y en blister-pack aumentó. En 24 meses a las condiciones normales de temperatura y humedad la dureza aumentó en papel celopial y disminuyó en blister-pack. Los cambios de dureza a las diferentes condiciones de temperatura y humedad fueron pequeños, menores a 1.0 Kg, pero la mayor variación se presentó con las tabletas acondicionadas en blister-pack.

En el tiempo de desintegración se observa un pequeño aumento a todas las condiciones de temperatura y humedad, este tuvo un valor promedio de 1.5 minutos aproximadamente. El menor aumento se registró con el blister-pack, pero ambos materiales conservaron el límite preestablecido en nuestro objetivo de no más de 15 minutos.

La valoración del activo mostró una ligera disminución a las condiciones aceleradas de estabilidad, pero a pesar del tiempo y la exposición a temperatura tan alta como la de 45 °C o humedad de 75 %, esta disminución no fue mas de 1.5 % con respecto al valor inicial del estudio en ningún material de acondicionamiento. En 24 meses a las condiciones normales de temperatura y humedad si se registró una disminución del activo en ambos materiales de acondicionamiento, pero no mayor al 10 %, siendo el blister-pack quien ofreció la menor variación. La concentración de ETCA en la tableta se conservó satisfactoriamente en al menos los tres meses de condiciones aceleradas, por lo que no existe interacción significativa entre

Fármaco-Excipiente y el producto podría tener 2 años de fecha de caducidad a las condiciones normales de temperatura y humedad; y ya que se pudieron obtener valores de hasta 24 meses a temperatura y humedad ambiente, se puede confirmar esta posible fecha de caducidad.

La prueba de disolución mostró también una ligera disminución a las condiciones aceleradas, pero se puede apreciar que la mayor disminución se presentó con el blister-pack a la condición de 37 °C - 75 % de humedad relativa; con este material se obtuvieron tabletas con porcentaje de disolución por debajo del 70 %, fenómeno que también tuvieron la condición de 37 °C y 45 °C. Con el papel celopolial los resultados de disolución disminuyeron un poco, pero no se tuvieron tabletas fuera de especificación, a excepción de la condición de 45 °C (1 tableta). En 24 meses a las condiciones normales de temperatura y humedad se aprecia que el papel celopolial resultó mejor material de acondicionamiento que el blister-pack, pues conservó dentro de especificaciones la disolución del ETCA, a pesar que se obtuvieron 2 tabletas fuera del valor de 70 %.

Evaluando los resultados anteriores se puede concluir que el papel celopolial resultó mejor material de acondicionamiento que el blister-pack, pues conservó mejor las propiedades fisicoquímicas de las tabletas de ETCA. También los resultados garantizan una fecha de caducidad de 2 años, de acuerdo a los requisitos establecidos en la Norma Oficial Mexicana "Estabilidad de Medicamentos", decretada en el Diario Oficial de la Nación el 8 de Marzo de 1996 (27).

F. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS COSTOS DE LA GRANULACIÓN VÍA HÚMEDA Y COMPRESIÓN DIRECTA PARA TABLETAS DE ETCA.

Los resultados del análisis comparativo de los costos de la Granulación Vía Húmeda y Compresión Directa para tabletas de ETCA se pueden observar en la tabla # 17.

Se puede observar el evidente ahorro que se tiene al cambiar de un proceso de Granulación Vía Húmeda a Compresión Directa, se aprecia que se tiene un ahorro aproximado del 72 % en el costo de fabricación.

El ahorro de la Compresión Directa de tabletas de Extracto Titulado de Centella Asiática se encuentra principalmente en la omisión de los pasos de granulación, secado y tamizado de los polvos, pues es aquí donde se lleva la mayoría de los gastos de fabricación por mano de obra y gasto de energía, sin contar también las mermas o la disponibilidad tardía del producto final.

Se puede apreciar que el costo de las etapas de pesado y tamizado de materias primas es ligeramente mayor en el proceso de granulación vía húmeda que el de compresión directa porque en el primero el número de materias primas es mayor que en el segundo.

Evaluando los resultados anteriores se puede concluir que el cambio de proceso de Granulación Vía Húmeda a Compresión Directa para tabletas de ETCa resultó tener un ahorro significativo para el costo del producto final.

IX. CONCLUSIONES.

Se logró desarrollar una fórmula por compresión directa para tabletas de Extracto Titulado de Centella Asiática (ETCA), obteniéndose así un ahorro importante sobre el proceso actual de granulación húmeda. Este ahorro se obtuvo por la reducción de los pasos de fabricación, mano de obra, gasto de maquinaria y, sobre todo, en la reducción de mermas del polvo por tabletear, que impactaba fuertemente por el alto costo del principio activo.

El cambio de proceso de manufactura de Granulación Húmeda a Compresión Directa para tabletas de ETCA mejoró el costo de fabricación y la utilidad en el producto final.

La Celactosa fue el diluyente que mejor impartió las características de fluidez y compresibilidad al ETCA para poderse tabletear por compresión directa.

Es importante incluir en el desarrollo de una fórmula por compresión directa una mezcla de los diluyentes Lactosa-Celulosa; la mezcla de ellos en una proporción 75 % - 25 % resultó ser mejor formando una sola entidad (Celactosa) que la mezcla física de ellos.

La Celactosa junto con el Aerosil 200 y Estearato de Magnesio como lubricantes y el Ac-Di-Sol y Primojel como desintegrantes, impartieron el complemento de la fórmula para obtener tabletas de ETCA por compresión directa con las características fisicoquímicas de calidad aceptables.

La fórmula solamente necesitó un 3.0 % adicional de Ácido Esteárico en polvo para poderse tabletear en una tableteadora rotativa de 16 estaciones, con características fisicoquímicas de calidad aceptables, quedando así también establecido el método de fabricación definitivo.

La fórmula desarrollada comprobó ser estable a las condiciones normales y extremas de temperatura y humedad en el Papel Celopolial, como material de empaque primario; garantizando la identidad, pureza y

efectividad terapéutica de las tabletas de ETC A por lo menos durante 2 años a condiciones normales de almacenamiento (15 °C - 30 °C).

La fórmula desarrollada por Compresión Directa mostró tener un costo de fabricación mucho más bajo que la que se hubiera seguido por el método de Granulación Vía Húmeda, con un ahorro aproximado del 72 % en gastos de mano de obra y energía en las etapas de fabricación.

La fórmula que en el presente trabajo se desarrolló para tabletas de ETC A 30 mg, quedó como base para reformular la presentación de 10 mg por tableta. Cabe mencionar que esta fórmula con 10 mg de ETC A por tableta actualmente está registrada y aprobada por la Secretaría de Salud, teniendo ya este producto en la línea normal de fabricación.

X. SUGERENCIAS.

A continuación se plantean las siguientes sugerencias a este trabajo:

Continuar la estabilidad a condiciones normales de temperatura y humedad hasta 5 años para poder proponer una fecha de caducidad mayor a dos años. Esta evaluación se podría complementar con estudios de campo en varios lugares de la República Mexicana a diferentes condiciones de temperatura y humedad.

Establecer un trabajo de Diseño Experimental para optimizar la fórmula desarrollada para tabletas de ETCA por compresión directa.

Validar el proceso de fabricación para que las tabletas de ETCA sean manufacturadas consistentemente con las características fisicoquímicas de calidad preestablecidas.

La fórmula para tabletas de ETCA por compresión directa que en este trabajo se desarrolló puede quedar como base para la reformulación de algún otro principio activo de origen natural, sobre todo, extraído de alguna planta.

XI. BIBLIOGRAFÍA.

- 1) *Garr J. S. M. y Rubinstein M. H., "Propiedades de Compactación de un Excipiente de Lactosa-Celulosa en Compresión Directa". Tecnología Farmacéutica Internacional, 3, (1), 1-8 (1991).*
- 2) *Gennaro A. R., "Remington: The Science and Practice of Pharmacy" 19-th edition, Mack Publishing Company, Pennsylvania U.S.A., 1615-1649 (1995).*
- 3) *Connors, K. A., "Cursos de Análisis Farmacéutico"; De. Reverte S. A. (1981).*
- 4) *R. W. Mendes and S. B. Roy, "Tableting Excipients: Part II", Pharmaceutical Technology, 6, 6-66 (1978).*
- 5) *Aufmuth Klaus-Peter, "Memorias del Curso: Compresión Directa con Celactosa". Mexicana de Alcaloides. México, D. F., Noviembre (1993).*
- 6) *Cocheiro A., Villa-Jato J. L., Torres D., "Problematique des Excipients pour Compression Directe", S. T. P. Pharma. 3 (11), 886-894 (1987).*
- 7) *Lieberman H. A. and Lachman L., "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets vol. II", Merce! Dekker Inc., U.S.A., 1-47-173 (1981).*
- 8) *Borrero J. M., Jiménez Castellanos M. R. y Fauli C., "Estudio comparativo de cinco excipientes para compresión directa: Pruebas Reológicas". II Fármaco. 43 (3), 101-109 (1989).*
- 9) *Enezian G. M., "LA Compresion Directe des Comprimes, A L'aide de la Celulose Microcristaline". Prod. Prob. Pharm. 23 (4), Avril (1968).*

- 10) *Mendes W. E. and Roy B. S., "Tableting Excipients Comparative Evaluation of Excipients for Direct", Pharmaceutical Technology, September, 61-67 (1978).*
- 11) *Garr J. S. M. y Rubinstein M. H., "Propiedades de Compactación de un Excipiente de Lactosa-Celulosa en Compresión Directa". Tec. Farmacéutica, 3, (1), 2-7 (1991).*
- 12) *Fell J. T. and Newton J. M., "Effect of Particle Size and Speed of Compaction on Density Changes in Tablets of Crystalline and Spray-Dried Lactose". J. Phar. Sci. 60, 1866-1869 (1971).*
- 13) *Wells J. Y. and Langridge J. R., "Dicalcium Phosphate Dihydrate-Microcrystalline Cellulose Systems in Direct Compression Tableting", Int. J. Pharm. Tech. Prod. Mfr. 2 (2), 1-8 (1981).*
- 14) *Garr J. S. M. and Rubinstein M. H., "The Effect of Compression Speed on the Properties of a Microcrystalline Cellulose and Dibasic Calcium Phosphate Mixture", Int. J. Pharm in Press.*
- 15) *Kamp V. H., Bolhuis K. G., "Optimisation a Formulation for Direct Compression Using a Simplex", Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition, 9, 265-273 (1987).*
- 16) *Lieberman A. H. and Lachman L., "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", Chapter: Compressed Tablets, Vol. I, Marcel Dekker Inc., New York (1981).*
- 17) *Nasir S. S., Wilken L. O. and Akhtar B., "Application of Gluconolactone in direct compression", J. Pharm. Sci. 66 (3), 370-379 (1977).*
- 18) *Laboratorios Syntex. Expediente Técnico, Madecassol tabletas, México (1988).*
- 19) *Rahandhra T., Chanez M., Boiteau P. et Jacquard S., "Dosage a L'anthon de l'astaticoside isolé de la Centella Asiática par chromatographie quantitative sur poudre de verre en couche mince". Ann. Pharm. Fr. 21, (7-8), 561-567 (1963).*

- 20) *Rahandraha T., Chanez M. et Boiteau. P. "Dosage a l'antrhone de l'asiaticoside, ester-oxide du Centella Asiatica" Ann. Pharm. Fr. 21, (4), 313-320 (1963).*
- 21) *Polonsky J., "Constitution chimique de l'asiatique". Bull. Soc. Chi. Fra., 21, (4), 313-320 (1963).*
- 22) *Pinhas H., Billet D., Heitz S. et Chaigneau M., "Structure de l'acide madecassique, nouveau triterpene de Centella Asiatica de Madagascar". Bull. Soc. Chim. Fra., (6), 1890-1895 (1967).*
- 23) *Rosentein E., "Diccionario de Especialidades Farmacéuticas", ediciones P. L. M. S. A. de C. V., 41a edición, México, 1119-1120 (1995).*
- 24) *Maquart F. X., Bellon G., Gillery P., Randoux A., Borel J. P., "Stimulation de la synthèse de collagène dans dens cultures de fibroblastes par des triterpènes extraits de centella asiatica". Semaine des Hôpitaux, 65 (25), 1571-1574 (1989).*
- 25) *Kovakov F., Aisi G., Toure Coulibaly K., Koffi D. "Propiedades Cicatrizantes de la Centella Asiatica (Madecassol) en la Episiotomia y los desgarros perineales obstétricos". Medicine Digest. vol XIX, No 12, Diciembre, 41-48 (1993).*
- 26) *Krupp Marcus A., "Diagnóstico Clínico y Tratamiento", De. El Manual Moderno, México, 76 (1987).*
- 27) *Cattaneo M., Masnada M. C., Pavone P. S., "Estudo clínico e radiológico da Celulite antes e após tratamento com Centella Asiatica", La Medicina Estetica 8, (3), Julho/Setembro, S. Paulo Brasil (1984).*
- 28) *Lieberman H. A. and Lachman L., "Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lea & Febiger, Philadelphia U.S.A., 296-303 (1981).*
- 29) *Laboratorios Sunofi-Winthrop, Departamento de Control y Desarrollo Analítico, "Reporte de Validación de Método Analítico: Madecassol 30 mg. tabletas". Cuautitlan, México, (1996).*

- 30) *Norma Oficial NOM-073-SSA1-1993, "Estabilidad de Medicamentos", decretado en el Diario Oficial de la Federación el Viernes 8 de Marzo de 1996, 59-66*