



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

Desarrollo de tabletas de *Rubus coriifolius*

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

JORGE CORNEJO GARRIDO



MEXICO, D.F.



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

2005

m. 347689



Universidad Nacional
Autónoma de México



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	Prof. María del Socorro Alpizar Ramos
Vocal	Prof. José Jesús Alvarado Pérez
Secretario	Prof. Raúl Lugo Villegas
1er. Suplente	Prof. Martín Rueda Espinosa
2º. Suplente	Prof. Iván Alejandro Franco Morales

Sitio en donde se desarrolló el tema:

Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Planta baja Edificio A, Facultad de Química, Ciudad Universitaria, Universidad Nacional Autónoma de México. Avenida Universidad # 3000 Col. Copilco Universidad, C.P. 04510 México D.F.

Unidad de Investigación Médica en Farmacología de Productos Naturales, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Avenida Cuauhtemoc # 330, Col. Doctores, C.P. 06720 México D.F.

Asesor del tema



M. en C. María del Socorro Alpizar Ramos

Supervisor técnico



Dra. Adeliná Jiménez Arellanes

Sustentante



Jorge Cornejo Garrido

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por el gran apoyo y confianza que siempre me han dado, por su ejemplo de lucha, dedicación y superación. Los quiero y admiro mucho.

A mis hermanos: Víctor, Verónica, Hilda, Fernando, Manuel y Miguel, por ser mis amigos y por su apoyo en todo momento.

A la M. en C. María del Socorro Alpízar Ramos, por su ejemplo de profesionalismo, por la confianza y amistad que me dio a lo largo de mi carrera y en este proyecto.

A la Dra. Adelina Jiménez Arellanes, por su ejemplo de superación, por la confianza y amistad que me dio durante este proyecto.

A mis amigos de la facultad:

Liliana, Oscar, Boites, Edgar, Ricardo, Cristina, Daniel, Hugo, Raúl, Rocío, Karla, Aurelio, Rafa, Israel, Lilia, Queto y Vianey, por todos los momentos de alegría que hicieron de mi permanencia en la universidad una de las mejores etapas de mi vida. Gracias por ser mis amigos y por estar siempre cuando los he necesitado.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y Facultad de Química por permitirme ser parte de su grandeza.

A todos mis tíos y primos, por su apoyo.

A Daniel, Erick y Quique por ser buenos amigos siempre.

A los compañeros del laboratorio de Tecnología Farmacéutica y de la Unidad de Investigación Médica en Farmacología de Productos Naturales por su amistad y ayuda durante el desarrollo de este proyecto.

Al Maestro Vicente Turrubiarte y a la Maestra Luz Del Carmen por ser parte fundamental de mi desarrollo académico.

A la Doctora Mariana Meckes por abrirme las puertas de la UIMFPN y permitirme ser parte de su equipo de trabajo.

ÍNDICE

INDICE

I. OBJETIVOS.....	1
II. INTRODUCCIÓN.....	2
III. GENERALIDADES.....	3
<i>Rubus coriifolius</i> Focke.....	4
Flavan-3-oles.....	6
Tabletas	
Definición.....	8
Clasificación.....	8
Ventajas y desventajas.....	9
Excipientes.....	10
Métodos de fabricación	
Granulación húmeda.....	13
Doble compresión.....	14
Compresión directa.....	18
Características reológicas o estudios de preformulación.	
Distribución del tamaño de partícula.....	19
Fluidez.....	19
Ángulo de reposo.....	20
Densidad aparente y compactada	20
% de compresibilidad.....	20
Compatibilidad con excipientes.....	21
Evaluación fisicoquímica de las tabletas.	
Aspecto físico.....	21
Dureza.....	22
Friabilidad.....	22
Desintegración.....	22
Uniformidad de contenido.....	22

ÍNDICE

IV. DESARROLLO EXPERIMENTAL

Diagrama general de trabajo.....	24
Características reológicas o estudios de preformulación.	
Distribución del tamaño de partícula.....	24
Velocidad de flujo.....	25
Angulo de reposo.....	26
Densidad aparente y compactada	27
% de compresibilidad.....	27
Compatibilidad con excipientes.....	28
PNO de tabletas de <i>Rubus coriifolius</i>	30
Evaluación fisicoquímica de las tabletas.	
Aspecto físico.....	37
Dureza.....	37
Friabilidad.....	37
Desintegración.....	38
Uniformidad de contenido.....	38

V. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Reología de materia prima.....	40
Reología de las formulaciones propuestas.....	41
Compatibilidad con excipientes.....	43
Reología de las mezclas antes de la precompresión:	
Lote prueba, I y II.....	46
Reología de los tres lotes de granulados	
Lote prueba, I y II.....	48
Evaluación fisicoquímica de las tabletas:	
Lotes I y II.....	49
Determinación de la uniformidad de contenido.....	51
Cromatogramas uniformidad de contenido.....	56

VI. CONCLUSIONES.....	60
-----------------------	----

VII. BIBLIOGRAFÍA.....	61
------------------------	----

OBJETIVOS

I. OBJETIVOS

Objetivo general:

Desarrollar una formulación de tabletas del extracto orgánico total de las partes aéreas de *Rubus coriifolius*.

Objetivos específicos

1. Realizar estudios de preformulación que determinen:
 - Caracterización del principio activo.
 - Propiedades reológicas de excipientes así como de las mezclas propuestas.
2. Realizar estudios de compatibilidad fármaco-excipientes.
3. Realizar estudios de formulación para la obtención de tabletas de *Rubus coriifolius*
4. Establecer las especificaciones de calidad de las tabletas.
5. Determinar si las tabletas obtenidas cumplen con los parámetros de calidad establecidos.

INTRODUCCIÓN

II. INTRODUCCIÓN

La amibiasis intestinal y la giardiasis son enfermedades causadas principalmente por los protozoarios intestinales *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia*, respectivamente. Estas enfermedades son propias de países en vías de desarrollo y son causa de altos índices de morbilidad y mortalidad; ambas parasitosis son el resultado de la desnutrición, condiciones sanitarias pobres donde hay hacinamiento y mal manejo de aguas; son más frecuentes en regiones tropicales, climas cálidos y templados (Tay et al., 2002).

A nivel mundial se considera que del 10 al 20% de la población padece alguna forma de amibiasis, siendo amibiasis intestinal la más importante (Tay et al., 2002); en México ocupa el quinto lugar de mortalidad, siendo el grupo más afectado niños menores a 14 años (DGEPI, 2005).

En la República Mexicana los estados con mayor incidencia de amibiasis intestinal son Chiapas, Estado de México, Oaxaca, Tabasco y Veracruz. Y en el caso de giardiasis se tiene una mayor incidencia en los estados de Chiapas, Estado de México, Sinaloa, Jalisco, Veracruz, Yucatán y Distrito Federal (DGEPI, 2005). Su prevalencia depende de su localización geográfica, disponibilidad de servicios sanitarios y hábitos higiénicos de la población (Tay et al., 2002).

Para el tratamiento de la amibiasis intestinal y la giardiasis actualmente se usan como fármacos de elección los nitroimidazoles como metronidazol y tinidazol y en el caso de la giardiasis también se usan los benzimidazoles como el albendazol y mebendazol (Goodman et al., 2003). Pero en algunos casos el uso de estos fármacos está condicionado ya que por una parte causan reacciones secundarias que obligan al abandono del tratamiento, y por otra parte se ha demostrado que algunos son tóxicos como el caso particular del metronidazol del cual se sabe es potencialmente mutagénico (Fahrig et al., 1997) y hay reportes respecto a la resistencia que desarrollan las cepas de *Giardia lamblia* y *Entamoeba histolytica* (Goodman et al., 2003).

INTRODUCCIÓN

Por lo tanto, es de gran importancia desarrollar formas farmacéuticas a partir de nuevas moléculas antiprotozoarias con potencial terapéutico, libres de efectos colaterales y útiles para tratar la amibiasis intestinal y la giardiasis, en este aspecto el estudio de las plantas medicinales pueden ser el punto de partida para el hallazgo de compuestos útiles para el desarrollo de nuevos fármacos.

En estudios recientes que se han realizado sobre la especie *Rubus coriifolius* (Rosaceae) se han aislado compuestos del tipo flavan-3-oles como la (+)-catequina y la (-)-epicatequina; los cuales tienen una actividad antiprotozoaria importante contra *Giardia lamblia* y *Entamoeba histolytica* (Alanís et al., 2003).

La planta medicinal *Rubus coriifolius* se seleccionó mediante el criterio etnomédico y en base a una investigación químico-biológica realizada previamente, el estudio de la misma se realizó por un método fitoquímico biodirigido (Alanís et al., 2003; Aguilar et al., 1991; Berlin and Berlin, 1995).

III. GENERALIDADES

***Rubus coriifolius* Focke.**

Rubus coriifolius es una planta de la familia Rosaceae, familia constituida por 100 géneros y 2000 especies en el mundo (Evans, 1989). Las plantas de esta familia pueden ser hierbas, arbustos o árboles, a las que en México se les conoce con los nombres de zarzamoras o frambuesas (Berlin and Berlin, 1995).

El género *Rubus* esta constituido por 250 especies. México cuenta con 28 especies, algunas son nativas y el fruto es comestible (Evans, 1989; Berlin and Berlin, 1995).

La especie *Rubus coriifolius* se encuentra distribuida desde México hasta Guatemala, en México se le localiza en los estados de Michoacán, Veracruz, Morelos y Chiapas. En donde la especie crece en las cañadas, en las montañas con clima lluvioso y en los bosques de pinos en zonas de climas templados a 1500-2400 m sobre el nivel del mar (Berlin and Berlin, 1995).

La especie es una enredadera con tallos de 10 metros de largo, sus ramas están llenas de espinas, sus hojas son alternadas de cinco hojuelas que se extienden a lo largo (5 a 10 cm.) y ancho (3 a 5 cm.) del tallo, sus flores son usualmente perfectas racemosas, de color blanco o rosa, el fruto está constituido por numerosas esferas que nacen de un receptáculo y su color va del rojo al negro, es oblongo de 2.5 cm. de largo y 1 cm. de ancho (Berlin and Berlin, 1995).

Los indígenas Tzetzales la conocen los nombres de “Makvm, Tzajal makum, Pili sat makum y Makum”, utilizan la raíz para tratar la diarrea con sangre, la planta entera contra la diarrea y la hoja contra la tos (Berlin and Berlin, 1995). La especie se utiliza con menos frecuencia para el vómito, la infección de dientes y garganta (Bruneton, 2001; Youngken, 1951)

GENERALIDADES *Rubus*

Desde el punto de vista fitoquímico, la especie *R. coriifolius* no ha sido objeto de estudios previos; sin embargo, de otras especies del género se han aislado e identificado terpenoides, flavonoides, galotaninos, esteroides, cetonas, alcoholes, ácidos carboxílicos, proantocianidinas, polifenoles y alcaloides (Evans, 1989 ; Panizzi et al., 2001 ; Bruneton, 2001 ; Thiem and Goślińska, 2004; Choi et al., 2003; Gudej, 2003).

Estudios farmacológicos del extracto diclorometano-metanol CH₂Cl₂:MeOH de las partes aéreas de *Rubus coriifolius* han demostrado sus propiedades antiprotozoarias, en donde el extracto resultó activo contra los protozoarios *E. histolytica* y *G. lamblia* con concentración inhibitoria CI₅₀ de 11.6 µg/mL y de 55.6 µg/mL, respectivamente (Alanís et al., 2003). Y en otras especies del género *Rubus* se ha reportado efecto antibacteriano contra *S. aureus*, *S. epidermidis*, *M. luteus*, *E. coli*, *B. subtilis* y *Candida albicans* (Thiem and Goślińska, 2004); antiinflamatorio, anticonceptivo (Choi et al., 2003); y actividad relajante (Rojas-Vera et al., 2002).

Del extracto activo se aislaron 4 compuestos que presentan efecto contra los protozoarios *E. histolytica* y *G. lamblia*, siendo los más activos la (-)-epicatequina, (+)-catequina y el ácido elágico (Alanís et al., 2003). Cabe mencionar que estudios adicionales reportan que el extracto de las partes aéreas de *R. coriifolius* presenta importante actividad antiinflamatoria (Meckes et al., 2004), y activación de macrófagos (Said et al., 2004).

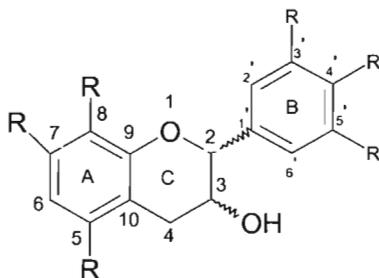
Tabla 1. Compuestos activos contra los protozoarios *E. histolytica* y *G. lamblia*

Compuesto	CI ₅₀ µg/mL	
	<i>E. histolytica</i>	<i>G. lamblia</i>
(-)-epicatequina	1.9	1.6
(+)-catequina	65.5	34.0
β-sitosterol-O-β-o-glucopiranosido	82.16	61.5
ácido elagico	56.5	24.9
Extracto CH ₂ Cl ₂ :MeOH	11.6	55.6

Flavan-3-oles

Los flavan-3-oles son un grupo de metabolitos secundarios producto del metabolismo de los flavonoides, son de naturaleza fenólica del tipo C6-C3-C6, cuya estructura base está constituida por dos anillos bencénicos unidos a través de tres carbonos que forman un anillo pirano. Los anillos son nombrados A, B y C; los carbonos de los anillos A y C se indican con números ordinarios y en el caso del anillo B con números primos. (Markham, 1982 ; Bruneton 2001) Generalmente se forman por hidroxilación en C-3 de una flavonona, y se encuentran en las configuraciones 2R, 3S y epi 2R, 3R (Bruneton 2001).

Figura I. Estructura general de los flavan-3-oles



Los estudios realizados referentes a las propiedades farmacológicas de los flavan-3-oles han demostrado su potencial como agentes antibacterianos, antifúngicos, antioxidantes y antiprotozoarios (Bruneton 2001).

En relación a sus propiedades antibacterianas se ha reportado que el ácido gálico presenta una gran actividad contra *P. aeruginosa* y actividad moderada contra *S. epidermidis* y *M. luteus*. También se ha reportado que la (+)-catequina tiene actividad contra *S. aureus*, *S. epidermidis* y *P. aeruginosa* (Jussi- Pekka et al., 2000).

GENERALIDADES *Rubus*

En lo que se refiere a sus actividades antifúngicas se ha reportado que la (+)-catequina presenta actividad contra *A. niger* y otros compuestos de tipo flavonoide presentan actividad contra *S. cerevisiae* y *C. albicans* (Jussi- Pekka et al., 2000).

En relación a sus propiedades antioxidantes se ha reportado que la (+)-catequina, (-)-epicatequina y los ácidos gálico y elágico presentan un buen coeficiente de actividad antioxidante incluso mejor o igual que el de el ácido ascórbico (Yusuf et al., 2004).

En cuanto a sus propiedades antiprotozoarias se ha demostrado que la (+)-catequina, (-)-epicatequina y el ácido elágico presentan una actividad considerable contra *E. histolytica* y *G. lamblia* (Alanís et al., 2003).

Para la separación y cuantificación de (+)-catequina, (-)-epicatequina y el ácido gálico por el método de HPLC se han realizado estudios utilizando columnas de fase reversa por sistema de gradientes de ácido acético 3%-metanol y realizando su detección a una longitud de onda de 280 nm. Obteniendo tiempos de retención para el ácido gálico de 7 minutos y para la (-)-epicatequina de 20 minutos. Las condiciones analíticas de este reporte fueron las siguientes: HPLC Perkin-Elmer modelo 250, detector de arreglo de diodos Perkin-Elmer modelo 235 y la columna Spherisorb C₁₈ [S10ODS2] (Cabrera et al., 2003).

GENERALIDADES TABLETAS

Tabletas

Definición: Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria obtenidas por compresión de polvos secos, cristales o granulados, que contienen uno o más principios activos con o sin excipientes (FEUM 7ª Edición).

Clasificación: Las tabletas pueden clasificarse de acuerdo a vía de administración en 4 grupos (Voigt, 1982; Lieberman et al 1989):

Tabla II. Clasificación de las tabletas de acuerdo a su vía de administración:

Vía de administración	Ejemplos
Tabletas para uso oral	Tabletas comprimidas Tabletas masticables Tabletas recubiertas con película fina Tabletas efervescentes Tabletas de acción prolongada Tabletas de acción retardada y recubiertas con capa entérica
Tabletas usadas en la cavidad bucal	Tabletas bucales Tabletas sublinguales Trociscos y pastillas
Tabletas parenterales	Tabletas para implantación Tabletas para inyección
Tabletas para uso externo	Tabletas vaginales Tabletas para soluciones oftálmicas Tabletas uretrales Conos dentales

GENERALIDADES TABLETAS

Ventajas y desventajas: Las tabletas pueden ofrecer ventajas tanto para el paciente como para el fabricante, pero de la misma forma pueden presentar algunas limitaciones que en algunos casos es posible minimizar de alguna manera, pero en otros casos esto no es posible (Lieberman, et al 1989).

Ventajas:

- * Facilidad de administración y manejo.
- * Son dosificables con exactitud.
- * Presentan buena estabilidad química, mecánica y microbiológica, lo que ayuda a tener una actividad farmacológica óptima.
- * Eliminación de características repulsivas de olor o sabor de algunos fármacos.
- * Costo de fabricación relativamente bajo.
- * Son fáciles de envasar, transportar y almacenar.
- * Permiten tener una biodisponibilidad programada cuando se requiera.
- * Permiten identificar la naturaleza y categoría del fármaco presentado.
- * Es posible elaborarlas con elegancia debido a la diversidad de formas que pueden obtenerse.

Desventajas:

- * En la mayoría de los casos siguen siendo de manufactura compleja, que involucra numerosos pasos de fabricación.
- * Fármacos líquidos no pueden ser presentados en forma de tabletas.
- * Los fármacos que requieren de una gran dosis o una muy pequeña, dificultan la uniformidad o la compresión.
- * Pacientes en estado de coma, ancianos y lactantes, no pueden ingerir tabletas.
- * No todos los fármacos son susceptibles a la compresión debido a su naturaleza amorfa, floculenta, higroscópica o de baja densidad.

Excipientes:

Las tabletas, además del principio activo o fármaco, contienen una cantidad de materiales inertes que se conocen con el nombre de excipientes. Estos excipientes pueden ser clasificados de acuerdo al papel que juegan en la tableta terminada.

El primer grupo contiene aquellos que ayudan a impartir a la fórmula características satisfactorias de fabricación y compresión, además de que presentan una gran influencia en la estabilidad y biodisponibilidad de los fármacos contenidos en las tabletas, así como también en los parámetros a evaluar de las tabletas, en este grupo se encuentran los diluentes, aglutinantes, lubricantes y desintegrantes.

En el segundo grupo se encuentran aquellas sustancias que le van a dar características físicas adicionales a la tableta terminada, en este grupo se incluyen colorantes, saborizantes y edulcorantes en el caso de tabletas masticables, y en el caso de tabletas de liberación prolongada, polímeros, ceras u otros materiales que retarden la solubilidad del activo (Gennaro, 2003; Lachman, et al.1986; Lieberman et al. 1989; Voigt, 1982).

a) Diluentes: Son sustancias inertes que se agregan para aumentar el volumen o peso para efectos de que los polvos tengan un tamaño práctico y adecuado para comprimirlos. Entre los más usados se encuentran: fosfato dicálcico, sulfato de calcio, dextrosa, carbonato de calcio, lactosa, celulosa, manitol, almidón seco y azúcar en polvo o granular. Estos diluentes generalmente se seleccionan en base a la experiencia y a los factores de costo. Sin embargo, en la formulación con activos nuevos, se debe considerar la compatibilidad de éste con los diluentes. Y cuando el activo tiene una pobre solubilidad en agua, se recomienda usar diluentes solubles en agua para evitar posibles problemas de biodisponibilidad (Gennaro, 2003; Lieberman et al. 1989).

b) Aglutinantes: Son materiales cohesivos capaces de ligar partículas de polvo para formar gránulos con un contenido mínimo de finos, por lo que se mejora la fluidez de los polvos y se producen tabletas con buena dureza y baja friabilidad a bajas presiones de compresión. Estos materiales pueden ser incorporados en polvo seco en un intervalo de 1 a 5%, o en solución en un intervalo de 10 a 20%; los más utilizados son: almidones de maíz,

GENERALIDADES TABLETAS

papa y arroz; polivinilpirrolidona en solución acuosa o hidroalcohólica, alginato de sodio y polietilenglicoles grados 4000 o 6000; gelatina en solución acuosa; gomas naturales como la acacia, tragacanto, pectina y karaya, y algunos polímeros como metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y etilcelulosa.

La cantidad de aglutinante tiene influencia considerable sobre las tabletas comprimidas, pero su uso excesivo podría provocar tabletas de dureza elevada, la cual no desintegraría fácilmente, y produciría además desgaste en los punzones y matrices (Gennaro, 2003; Lieberman et al. 1989).

c) Lubricantes: Los lubricantes son sustancias que cumplen varias funciones en la elaboración de las tabletas: Impiden que el material de las tabletas se adhiera a la superficie de las matrices y punzones; reducen la fricción entre las partículas, facilitan la eyección de las tabletas de la cavidad de la matriz y pueden mejorar la fluidez de la granulación. Se usan en concentraciones menores del 1.0 %, porque la mayoría son hidrófobos y un uso excesivo de ellos pueden impartir hidrofobicidad a las tabletas, resultando con tiempos de desintegración muy altos y una pobre disolución del principio activo (Lieberman et al. 1989).

Los lubricantes se pueden clasificar en tres grupos:

Deslizantes: Permiten el flujo gránulo-gránulo, facilitando que el polvo fluya de la tolva a la matriz, algunos ejemplos son el dióxido de silicio, almidón de maíz, celulosa microcristalina, talco y estearatos de magnesio, de calcio o de zinc.

Lubricantes: Reducen la fricción metal-metal entre punzones-matriz, algunos ejemplos son el estearato de magnesio, ácido estearico, talco, polietilenglicoles, acetato y benzoato de sodio.

Antiadherentes: Disminuyen la fricción metal-tableta evitando que la tableta se adhiera a la matriz o a los punzones, algunos ejemplos son el talco, celulosa microcristalina, almidón de maíz y estearato de magnesio.

GENERALIDADES TABLETAS

d) Desintegrantes: Un desintegrante es toda sustancia o mezcla de sustancias que se añaden a una tableta para facilitar su desintegración después de ser administrada, con el fin de acelerar la liberación del fármaco de la tableta, ya que el principio activo debe liberarse del seno de la tableta con la mayor facilidad y eficiencia pasible para permitir su rápida disolución. El agente desintegrante suele mezclarse con los componentes activos y diluentes antes de la granulación; esto se logra mediante el aumento de la porosidad de la tableta; su incorporación puede ser en la fase externa, o interna- externa del granulado para garantizar que los gránulos se desintegren. Es importante aclarar que en la desintegración de las tabletas también influyen otros parámetros y excipientes adicionales a los desintegrantes.

Los desintegrantes se pueden adicionar en un margen que va del 1 al 15 % y se pueden clasificar químicamente como: almidones, arcillas, celulosas, alginatos, gomas y polímeros combinados; los más utilizados son: almidón de maíz, almidón de papa, glicolato de sodio, crospovidona, croscaramelosa sódica, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sodica, hidroxipropilmetilcelulosa, ácido alginico y alginato de sodio (Gennaro, 2003; Lieberman et al. 1989).

e) Colorantes: Los colorantes de las tabletas se utilizan con varias finalidades: Mejorar el aspecto de la forma farmacéutica; mantener un control del producto durante su preparación y para una mejor identificación del paciente. Los colorantes más utilizados en las tabletas son los llamados “lacas“, que son 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.

Los más utilizados son FD&C con certificado de food and drugs administration (FDA) y D&C con certificado drugs administration en una gran cantidad de colores, éstos pueden ser incorporados en solución con el líquido aglutinante o mezclado directamente con los polvos, se utilizan en un nivel aproximado al 0.05 % (Gennaro, 2003; Lieberman et al. 1989).

GENERALIDADES TABLETAS

f) Saborizantes y edulcorantes: Los saborizantes se utilizan comúnmente en las tabletas masticables, estos pueden ser incorporados en solución con el líquido granulante o mezclado directamente con los polvos, los más usados son la sacarina y el aspartame, y en algunos casos la sacarosa (Gennaro, 2003; Lieberman et al. 1989).

Métodos de fabricación:

En la actualidad se utilizan tres métodos para la fabricación de tabletas: Granulación húmeda, granulación vía seca y compresión directa.

La utilización de cada uno de ellos va a estar condicionado principalmente al tipo de principio activo contenido en la tableta (Gennaro, 2003; Lachman, et al.1986; Lieberman et al. 1989; Voigt, 1982).

Tabla III. Diferencia de etapas entre los tres procesos de fabricación:

Granulación Vía Húmeda	Granulación Vía Seca	Compresión Directa
Pesado	Pesado	Pesado
Tamizado	Tamizado	Tamizado
Mezclado	Mezclado	Mezclado
Granulación	Precompresión	Tableteado
Tamizado de la Masa Húmeda	Molienda y tamizado	
Secado	Mezcla con lubricante	
Tamizado del Granulado Seco	Tableteado	
Lubricación		
Tableteado		

a) Granulación húmeda: Es el método más utilizado para la elaboración de tabletas, esto se debe a que por medio de este método es posible transformar polvos en granulados con propiedades de flujo y cohesividad que satisfacen todos los requisitos físicos para la compresión de tabletas de adecuada calidad (Gennaro, 2003; Lieberman et al. 1989).

GENERALIDADES TABLETAS

Ventajas

- * Es la única opción cuando el principio activo constituye el mayor porcentaje en la fórmula.
- * Los nuevos mezcladores, secadores y granuladores de lecho fluido, han incrementado la eficiencia de este proceso
- * Es el mejor método cuando el polvo posee pocas propiedades de compactación y cohesividad o una densidad aparente baja y una fluidez pobre.
- * Una gran variedad de fármacos y excipientes en polvo pueden ser procesados y manipulados por este método.
- * Permite la adición de algunos componentes líquidos y colorantes.

Desventajas

- * Este proceso involucra un gran número de etapas.
- * Involucra a muchos materiales para la formulación.
- * El costo de este proceso es el más elevado y con mayor número de mermas.
- * Fármacos sensibles al calor y la humedad no pueden ser procesados por este método.
- * Se requiere mucho espacio, personal y equipo.

b) Doble compresión o granulación seca

Este método de fabricación se utiliza cuando los componentes de las tabletas son sensibles a la humedad o no soportan temperaturas altas durante el secado y además no cumplen con las propiedades para compresión directa por tener baja densidad o poca fluidez. Pero si los constituyentes de las tabletas tienen suficientes propiedades cohesivas intrínsecas, puede usarse la precompresión para hacer gránulos. Este método se conoce como granulación seca, doble compresión o precompresión (Gennaro, 2003; Lachman, et al.1986; Lieberman et al. 1989; Voigt, 1982).

GENERALIDADES TABLETAS

Proceso

Pesado de los principios activos y excipientes: Esta operación requiere de 2 personas: una ejecuta la operación y la otra verifica la identidad y cantidad de cada componente indicado en la orden de fabricación y elabora los registros correspondientes (Lieberman et al. 1989).

Tamizado: El tamizado se realiza para homogeneizar el tamaño de partícula, triturando terrones que se forman de la aglomeración de polvos de excipientes o de principios activos, además de remover materiales extraños que pueden estar presentes en diluentes como azúcares o almidones, en esta operación se utiliza malla 20 o aproximada (Lieberman et al. 1989).

Mezclado: En esta etapa se mezclan los polvos a granular, es decir, el principio activo, diluentes, lubricantes y otros excipientes. En esta etapa se deben ocupar mezcladores energéticos como los de doble listón o los de tipo planetario (Lieberman et al. 1989).

Precompresión: La precompresión se puede realizar mediante compresión de los polvos en la propia tableteadora con matrices y punzones planos de gran tamaño a una presión superior a la que se van a fabricar las tabletas para evitar destruir el granulado obtenido.

Otro método de obtener gránulos es mediante el uso de compactadores que presan los polvos entre dos rodillos giratorios en sentido inverso, el polvo pasa entre los cilindros y sale en forma de placas que son granuladas en seco (Gennaro, 2003; Lieberman et al. 1989).

Molienda y tamizado: Una vez que se tienen los medallones, estos son granulados en seco, la reducción del tamaño de los gránulos es por molienda utilizando molinos de martillo con malla del tamaño que se requiera, evitando la formación excesiva de finos.

El tamaño de la malla para esta operación se selecciona en base al diámetro de los punzones para comprimir, los más recomendados se describen en la siguiente tabla (Gennaro, 2003; Lieberman et al. 1989).

GENERALIDADES TABLETAS

Tabla IV. Tamaño de malla recomendada en relación al diámetro de los punzones para comprimir.

Diámetro de la tableta	Malla sugerida
Menores de 3/16"	20
De 7/32" a 5/16"	16
De 11/32" a 13/32"	14
De 7/16" y mayores	12

Características del granulado final:

- * Poseer buena fluidez y lubricación.
- * El tamaño de partícula debe ser uniforme y no contener más del 10% de polvo libre.
- * Presentar adecuada compresibilidad.
- * Debe desintegrarse bien en agua.
- * La humedad debe estar en el rango de 1 a 5%
- * Tener una forma y color uniformes.

Compresión: Se da por compresión de los gránulos entre dos punzones y una matriz. En el proceso de compresión el punzón inferior se desplaza dentro de la matriz, regulando la capacidad de llenado de la matriz y como consecuencia el peso final de la tableta, mientras que el punzón superior efectúa la compresión. La potencia de compresión determinará el grosor, dureza y lustre de las tabletas.

Existen dos tipos de tableteadora: las de impacto o excéntricas en las cuales la presión de compactación se hace desde el punzón superior, mientras que el inferior la soporta con el granulado y al final el punzón inferior expulsa la tableta formada y las rotativas en las que el esfuerzo de compresión es compartido por ambos punzones; estas son las más ocupadas en la actualidad por su alto rendimiento (Lieberman et al. 1989).

GENERALIDADES TABLETAS

La selección del tamaño del punzón es acorde al peso final de la tableta y de la compresibilidad del granulado, se puede hacer esta selección en función de la siguiente guía (Lieberman et al. 1989).

Tabla V. Masa de la tableta esperada en relación al diámetro de punzón utilizado.

Diámetro del punzón en mm	Masa de la tableta en mg
5	50-70
6	70-120
8	120-240
9	220-310
10	290-400
12	400-500
13	440-550
14	500-750
16	600-1000
18	800-1500

Ventajas

- * Pocas etapas de proceso.
- * No se requiere de amasado, secado ni soluciones aglutinantes.
- * Se requiere de poco personal, equipo y espacio.
- * Se obtiene un elevado rendimiento.
- * El proceso es totalmente automatizable.
- * Número reducido de excipientes en la fórmula.

GENERALIDADES TABLETAS

Desventajas

- * El usar una presión de granulación demasiado alta puede prolongar el tiempo de desintegración de los gránulos.
- * Se pueden formar escamas de gránulos en la superficie de la tableta final, estas escamas son de lenta disolución.
- * Una gran cantidad de los fármacos y excipientes no pueden ser procesados y manipulados por este método.

c) Compresión directa: En este proceso las tabletas se obtienen al comprimir directamente, sin tratamiento previo, mezclas de polvos del fármaco y excipientes tales como diluyentes, desintegrantes y lubricantes.

Los materiales para compresión directa deben reunir ciertas características como son: compresibilidad, ya que la formulación debe ser capaz de producir tabletas de dureza adecuada sin necesidad de una presión excesiva; fluidez elevada, que garantice su libre deslizamiento de la tolva a la matriz de la tableteadora presentando un llenado uniforme; y debe tener muy buenas propiedades lubricantes para evitar que se pegue a la matriz o a los punzones (Gennaro, 2003; Lieberman et al. 1989).

Ventajas

- * Pocas etapas de fabricación que reducen costos, tiempo, equipo y personal.
- * El proceso no requiere de humectación ni secado lo que aumenta la estabilidad física y química del fármaco y además disminuye la contaminación microbiológica y cruzada.
- * La desintegración y disolución son adecuadas.
- * Se tiene un tamaño de partícula uniforme, que mejora la uniformidad de dosis.

Desventajas

- * Los materiales son costosos y la disponibilidad comercial reducida.
- * Fármacos de dosis pequeñas presentan problemas con la uniformidad de contenido, debido a una distribución poco uniforme de los fármacos.
- * Fármacos de dosis elevadas pueden presentar problemas de compresibilidad, flujo y lubricación.

Características reológicas o estudios de preformulación.

Es de gran importancia analizar las características reológicas tanto de la materia prima como de los excipientes destinados para cualquier forma farmacéutica y más en el caso particular de las tabletas, ya que estos parámetros influyen en la elección de la formulación y además nos van a proporcionar información para sugerir cuál podrá ser el método adecuado para su fabricación. Los parámetros que se evalúan normalmente son: Distribución del tamaño de partícula, Velocidad de flujo, Angulo de reposo, Densidad aparente y compactada y % de compresibilidad (Gennaro, 2003; Lachman, et al.1986; Lieberman et al. 1989; Voigt, 1982).

a) Distribución del tamaño de partícula: El tamaño de partícula y el área superficial de un polvo o granulado influyen en la velocidad de disolución, velocidad de flujo y la uniformidad de las mezclas. Mientras que el tamaño de partícula, puede influir en la fluidez y homogeneidad de mezclado, compresibilidad, dureza, uniformidad de peso, desintegración y uniformidad de color. Es por esto que la evaluación de este parámetro es de gran importancia (Lachman, et al.1986).

b) Velocidad de Flujo: Es la capacidad que tiene un polvo o granulado para deslizarse en forma homogénea por medio de la gravedad, tanto en la totalidad de la masa del polvo como a nivel individual entre partículas y entre la superficie de los contenedores como tolvas y contenedores.

GENERALIDADES TABLETAS

El flujo se ve afectado por el tamaño y forma de la partícula, la humedad, actividad electrostática, densidad y porosidad; se puede mejorar aumentando el tamaño de partícula, dando forma esférica a las partículas o usando lubricantes.

La evaluación del flujo de polvos y granulados se puede determinar midiendo la cantidad de polvo que pasa a través de un embudo o directamente en un flujómetro, sus unidades son de masa/tiempo (Lachman, et al.1986).

c) *Angulo de reposo*: Es el máximo ángulo posible que puede formar un polvo al caer libremente desde un embudo, al acumularse en forma de cono con la superficie sobre la cual se apoya, entre más aplanado es el cono, menor es el ángulo de contacto y bajo estas condiciones serán mejores las propiedades de flujo, por lo tanto el ángulo de reposo mide las fuerzas de rozamiento de un polvo suelto, las partículas se deslizan por sus costados, hasta que las fuerzas de rozamiento se equilibran con la gravedad (Lachman, et al.1986).

Tabla VI .Relación entre el ángulo de reposo y flujo de un polvo (L. Reyna A.and L. García A, 1998):

Flujo	Angulo de reposo
Excelente	Menor a 25
Bueno	25 – 30 °
Regular	30 – 40 °
Pobre	Mayor a 40

Densidad: La densidad es la relación de peso/volumen de una sustancia, expresada en g/mL. Para polvos y granulados farmacéuticos se establecen dos tipos, la densidad aparente y la densidad compactada, cuyos valores nos permitirán calcular el % de compresibilidad (Lachman, et al.1986).

GENERALIDADES TABLETAS

d) *Densidad aparente (Da)*: es la relación de peso/volumen total ocupado por la porción sólida de las partículas de polvo y los espacios inter e intra particulares.

e) *Densidad compactada (Dc)*: es la relación de peso/volumen ocupado por la porción sólida de las partículas de polvo sin considerar los espacios interparticulares.

f) *% de compresibilidad*: Este índice está estrechamente relacionado con la compresibilidad y fluidez de un polvo o granulado, ya que valores muy elevados de este parámetro se traducen en una mala compresibilidad y en cuanto al flujo del polvo los criterios se muestran en el cuadro siguiente (Lachman, et al.1986).

Tabla VII. Relación entre el % de Compresibilidad y el flujo de un polvo (L. Reyna A.and L. García A, 1998):

% de Compresibilidad	Flujo
5 -15 %	Excelente
12 – 16 %	Bueno
18 – 21 %	Regular
23 – 35 %	Pobre
33 – 38 %	Muy pobre
Mayor 40	Pésimo

Compatibilidad con excipientes.

Como su nombre lo indica, esta determinación tiene la función de asegurar que el principio activo no sufre degradación química por presencia de los excipientes seleccionados. Para la realización de esta serie de pruebas es necesario contar con información bibliográfica específica sobre diversas fases móviles para cromatografía en capa fina, C.C.F., que sean capaces de separar diferentes manchas que puedan presentarse como productos de degradación o impurezas, junto con el principio activo a analizar. En caso de que no se

tenga información bibliográfica, se puede proponer la fase móvil que se crea conveniente en función de la estructura química y las propiedades físicas de la molécula del principio activo en estudio (Lachman et al,1986).

Evaluación fisicoquímica de las tabletas.

La medición de estos parámetros tiene como finalidad verificar las características físicas, químicas y/o microbiológicas del fármaco; así como evaluar las cualidades del producto con respecto al proceso y garantizar su uniformidad en la fabricación lote a lote.

Los parámetros a evaluar son:

a) Aspecto físico: Se evalúa visualmente la elegancia, forma, tamaño, color, textura y en algunos casos olor y sabor de las tabletas (Voigt, 1982).

b) Dureza: es la resistencia que poseen las tabletas a romperse, al aplicar una fuerza de presión que actúa diametral sobre ellas, este parámetro indica la resistencia que presentan las tabletas a romperse durante el empaque, almacenamiento y transporte (Lachman, et al.1986).

c) 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 y rompimiento. Estos datos no necesariamente guardan relación con los de dureza (Lachman, et al.1986).

d) Tiempo de desintegración: Esta prueba se refiere tiempo necesario para que las tabletas se desintegren en gránulos o partículas de polvo, sin que implique su disolución, en un líquido de inmersión controlado (Lachman, et al.1986).

GENERALIDADES TABLETAS

e) *Uniformidad de contenido*: Existen dos formas de acuerdo con la farmacopea para evaluar este parámetro y estas son (FEUM, 7ª Edición):

Variación de peso: Si el producto para analizar contiene 50 mg o más de un ingrediente activo único el cual constituya el 50% o más en peso de la tableta. El procedimiento consiste en pesar individualmente una muestra de 10 tabletas y con el resultado de la valoración del principio activo, calcular el contenido de ésta en cada una de las tabletas, obteniendo el promedio y la desviación estándar relativa.

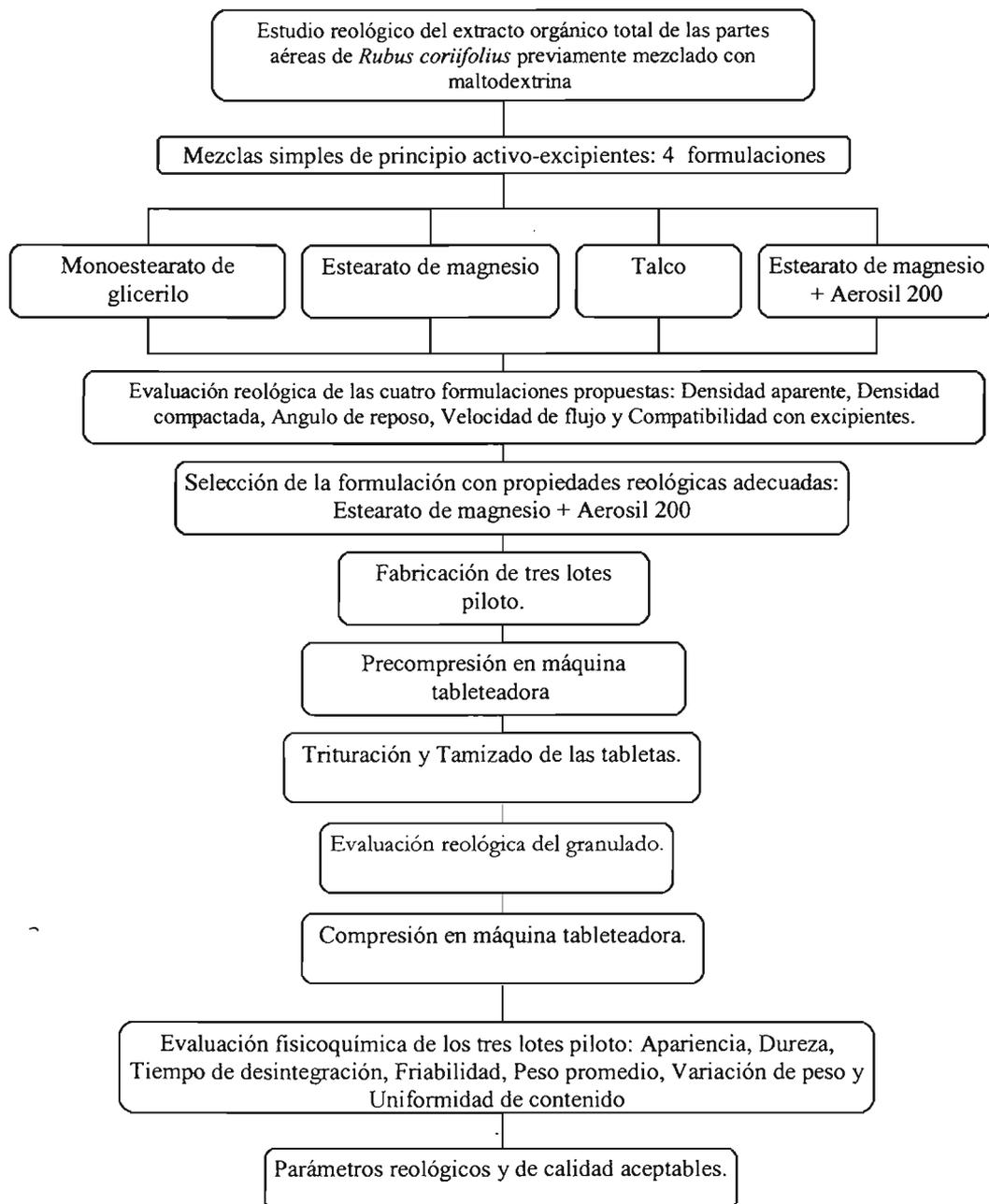
Uniformidad de contenido. Se analizan individualmente 10 tabletas conforme a la valoración correspondiente del producto, determinando la cantidad de principio activo en cada desviación estándar relativa.

Los resultados son satisfactorios para ambos casos si el contenido de principio activo en cada una de las 10 tabletas está dentro de lo estipulado en la monografía, y la desviación estándar relativa es menor o igual a 6%.

DESARROLLO EXPERIMENTAL

IV. DESARROLLO EXPERIMENTAL

Diagrama general de trabajo:



DESARROLLO EXPERIMENTAL

Características reológicas o estudios de preformulación.

a) *Distribución del tamaño de partícula*(FEUM, 7ª Edición):

Material:

Balanza analítica

Cronómetro

Rotap

Juego de mallas de acero Inoxidable No: 20, 40, 60, 80, 100 y 150.

Se utiliza un equipo Ro-Tap con mallas del No 20, 40, 60, 80, 100, 150, Base y tapa, colocadas en forma descendente de abertura.

Procedimiento: Se colocan 10 gramos de la muestra en la malla 20, tapar y colocar en el equipo Rotap, se acciona el equipo durante 5 minutos, se pesa cada malla individualmente y se determina la cantidad de muestra depositada en cada una. Reportar la cantidad de muestra como porciento (%) de peso retenida en cada una.

$$\% = \frac{\text{Peso de muestra en cada malla} \times 100}{\text{Peso de muestra utilizado}}$$

b) *Velocidad de Flujo* (L. Reyna A. and L. García A, 1998):

Material:

Balanza analítica

5 vasos de precipitados de vidrio de 50 mL

Cronómetro

Soporte universal con anillo

Embudo de vidrio de cola corta

DESARROLLO EXPERIMENTAL

Colocar el embudo en el anillo metálico que se encuentra sujeto al soporte universal, pesar aproximadamente 10 gramos de muestra en un vaso de precipitados y colocarlos dentro del embudo, obstruyendo la salida de éste con papel aluminio, quitar rápidamente el papel y determinar el tiempo que tarda en fluir toda la muestra libremente. Reportar la velocidad de flujo en gramos sobre segundo, de la siguiente forma:

$$V_f = \frac{\text{Peso del vaso c/muestra} - \text{Peso del vaso s/muestra}}{\text{Tiempo}}$$

c) *Ángulo de reposo* (L. Reyna A. and L. García A, 1998):

Material:

Balanza analítica

Vernier

Soporte universal con anillo

Embudo de vidrio de cola corta

Papel milimétrico

Colocar el embudo en el anillo metálico que se encuentra sujeto al soporte universal, verificando que se tengan 10 centímetros de altura entre la base del embudo y la superficie de la mesa, y colocar una hoja de papel milimétrico sobre la superficie de ésta, pesar aproximadamente 10 gramos de muestra en un vaso de precipitados y colocarlos dentro del embudo, obstruyendo la salida de éste con papel aluminio, quitar rápidamente el papel y dejar fluir toda la muestra libremente. Determinar el ángulo de reposo de la siguiente forma:

$$\alpha = 1 / \text{Tang} (h / r)$$

h = Altura de la acumulación de la muestra

r = Radio de acumulación

DESARROLLO EXPERIMENTAL

Densidad aparente, densidad compactada y % de compresibilidad (L. Reyna A. and L. García A, 1998).

Material:

Balanza analítica

Probeta de vidrio de 10 mL calibrada

Soporte universal con anillo

Vernier

d) Densidad aparente:

Pesar 5 gramos de la muestra de polvos o granulados y depositarlos en el interior de una probeta evitando golpearla, medir el volumen ocupado por dicha masa; con estos datos realizar la relación masa/volumen y de esta manera, obtener el dato de la densidad verdadera

$$D_a = \text{Peso de muestra} / \text{Volumen}$$

e) Densidad compactada:

Se utiliza la misma muestra de la prueba anterior, sólo que ahora se tapa la probeta y se somete a vibración por golpeteo dejando caer la probeta desde una altura de 5 cm., tomando como límite la altura del anillo metálico hasta obtener un volumen constante.

$$D_c = \text{Peso de la muestra} / \text{Volumen constante}$$

DESARROLLO EXPERIMENTAL

f) % de compresibilidad:

Se determina con la siguiente relación:

$$(D_a - D_c) / D_c \times 100 = \% \text{ de Compresibilidad}$$

Compatibilidad con excipientes:

i. Condiciones del estudio

Se colocaron aproximadamente 6 gramos de polvo que contiene el extracto de *Rubus coriifolius* en viales transparentes con los excipientes seleccionados (estearato de magnesio y Aerosil) en proporción 1:2 y se colocaron en estufas a 40 y 60 ° C. Posteriormente se analizaron por HPLC y cromatografía en capa fina C.C.F., tomando muestras cada dos días durante 21 días y comparando contra una solución de referencia de los principios activos: (+)-catequina, (-)-epicatequina y ácido galico para ambos casos y para cromatografía en capa fina, C.C.F. se comparó con ácido elágico y b-sitosterol además de los tres anteriores.

ii. Preparación de la muestra.

Extracción de los principios activos:

Se colocó aproximadamente 1 gramo de la muestra de polvo en 50 mL de etanol (EtOH) y se colocó en agitación durante 30 minutos, posteriormente la suspensión se filtró al vacío utilizando un embudo Buchner y discos de papel filtro (Whatman No. 40). El solvente fue eliminado a 40° C en un rotaevaporador (Buchi 461) acoplado a una bomba de vacío (Buchi V513) y a un recirculador (Eco 20) a la presión de 175 mm Hg. Las muestras concentradas se colocaron en viales de vidrio para su posterior análisis

DESARROLLO EXPERIMENTAL

iii. Determinación de marcadores en los polvos para determinar la estabilidad del extracto de *Rubus coriifolius*

La determinación cualitativa de los principios activos antes mencionados se realizó por cromatografía en capa fina, C.C.F. utilizando el sistema cloroformo–metanol CHCl_3 :MeOH 80:20; esta determinación también se realizó en el equipo de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) utilizando el equipo marca Waters acoplado a un controlador Waters 600, a un detector de arreglo de diodos Waters 996 a cuatro longitudes de onda (220, 280, 254, 320 nm) y a un desgasificador Degassit 6324. El equipo se manejó mediante el uso del programa Millennium³²; usando una columna de fase reversa C_{18} Waters Spherisorb S100DS2 de 10 X 250 mm. Los solventes empleados fueron grados HPLC (Mallincrodt y Tecsiquim). El tiempo de cada corrida fue de 30 min., inyectando un volumen de 100 μL (con jeringas Hamilton) de una solución stock (20 mg/mL) del extracto solubilizado en metanol HPLC.

Las condiciones analíticas para la identificación de los marcadores fue un sistema isocrático cuya composición fue de 20 % de acetonitrilo y 80 % de ácido fórmico al 5 % con un flujo de 2 mL/min. Los solventes utilizados fueron previamente filtrados en un equipo Millipore usando membranas Pall de 0.45 μm .

DESARROLLO EXPERIMENTAL

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACION

TABLETAS DE <i>Rubus coriifolius</i> (154 mg)			<i>Procedimiento de Fabricación</i>	
Compresión por granulación seca			PNO: _____	En vigor: Junio, 2004
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	Substituye a:	
Jorge Comejo G.	M. S. Alpizar R.		Próxima revisión: Junio 2005	

Página 1 de 7

Equipo: _____

Lote No. _____

Integrantes: _____

Fecha de inicio: _____

Fecha de término: _____

1.-Tamaño estándar del lote: ____ Tabletas

2.-Descripción: Descripción: Tableta redonda, convexa, lisa, color amarillento

3.-Formulación

Componente	Clave	Lote no.	Análisis no.	P/a una tab.	P/ ____ tabs	Realizó	Fecha	Verificó	Fecha
Extracto de <i>Rubus coriifolius</i> *				690 mg					
Aerosil 200 (F.N.E.U.M)				3.45 mg					
Estearato de Magnesio (F.N.E.U.M)				3.45 mg					

*El extracto ha sido mezclado previamente, 690 mg del polvo contienen 154 mg del extracto.

4.-Seguridad:

El personal involucrado en la manufactura de tabletas de "*Rubus Coriifolius*", deberá portar bata blanca limpia en buen estado, cerrada; cofia, cubrebocas y guantes de cirujano. No debe portar ningún tipo de maquillaje o joyería.

Durante la operación de los equipos deberá observar cuidadosamente las instrucciones de seguridad de los mismos y las indicaciones del profesor que actúe como supervisor.

5.-Equipo y material:

- Cronómetro
- Tamiz de acero inoxidable # 20 de 20 cm. de diámetro
- Balanza analítica.
- Mezclador de doble listón Erweka AR-400
- Desintegrador ELECSA
- Calibrador
- Cucharones de plástico (2)
- Parrilla de calentamiento
- Vaso de vidrio de precipitados de 1.0 L
- Termómetro -10° a 110°C
- Charolas de plástico de 28 x 40 x 9 cm (2)
- Espátula de acero inoxidable con mango de madera (15 cm)
- Tableteadora Killian, con juego de punzones y matriz de 9 y 12 mm de diámetro
- Medidor de dureza Schleuniger
- Mortero y pistilo de porcelana
- Friabilizador Erweka

6.-Procedimiento

6.1.-Surtido y pesado de materias primas

	<u>Realizó</u>	<u>Verificó</u>
a) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas	_____	_____
b) Verificar la limpieza del material empleado en el pesado de materias primas	_____	_____
c) Verificar la identificación de las materias primas surtidas	_____	_____
d) Verificar que las materias primas surtidas estén aprobadas	_____	_____
e) Pesar e identificar las materias primas	_____	_____
f) Verificar el pesado de las materias primas	_____	_____

DESARROLLO EXPERIMENTAL

Página 3 de 7

- | | | |
|---|-------|-------|
| g) Trasladar las materias primas pesadas al cubículo de proceso asignado | _____ | _____ |
| h) Registrar en la bitácora de la balanza empleada la información requerida | _____ | _____ |
| i) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas | _____ | _____ |

6.2.-Fabricación del granel

Realizó

Verificó

- | | | |
|---|-------|-------|
| a) Verificar el orden y la limpieza del cubículo y equipo Asignado | _____ | _____ |
| b) Identificar el cubículo asignado. | _____ | _____ |
| c) Tamizar el Extracto de <i>Rubus coriifolius</i> , Aerosil 200 y Estearato de magnesio a través de malla No. 20 | _____ | _____ |
| d) Mezclar durante 10 minutos con movimientos rotatorios en una bolsa de polietileno el Aerosil 200 y el Estearato de Magnesio. | _____ | _____ |
| e) Mezclar durante 10 minutos con movimientos rotatorios en una bolsa de polietileno el Extracto de <i>Rubus coriifolius</i> con el Aerosil 200 y el Estearato de Magnesio previamente mezclados. | _____ | _____ |
| f) Tamizar la mezcla a través de malla No. 20 y mezclar nuevamente durante 10 minutos con movimientos rotatorios en una bolsa de polietileno. | _____ | _____ |
| g) Vacíe la mezcla; identifique y pese la mezcla obtenida. | _____ | _____ |

Conciliación parcial:

Peso teórico: _____ gramos (1)

Peso obtenido: _____ gramos (2)

% Rendimiento = $(2)/(1) \times 100 =$ _____ / _____ x 100 = _____

Observaciones:

6.3.-Precompresión

Realizó

Verificó

a) Verificar el orden y limpieza del cubículo de compresión

b) Identificar el cubículo asignado.

c) Verificar la limpieza de la tableteadora Killian

d) Alimentar la tolva de la tableteadora Killian con el granel, empleando punzones planos, lisos de 12 mm. Ajustar la máquina: peso promedio: 400 – 450 mg; dureza de 8.0 a 10 KP, Friabilidad no mayor al 1% y tiempo de desintegración máximo de 20 minutos.

e) Comprimir el lote, tomando una muestra de 10 tabletas cada minuto, durante todo el tiempo que dure el proceso de compresión.

f) Verificar la variación de peso y dureza en las muestras tomadas durante la compresión. Registrar las lecturas obtenidas en las gráficas de control en proceso correspondientes.

g) Reciba las tabletas obtenidas en una bolsa de polietileno tarada. Identifique y pese el granel obtenido.

h) Triturar en un mortero limpio y seco las tabletas obtenidas procurando obtener un tamaño de partícula uniforme.

i) Tamizar a través de malla No.20

j) Reciba el granulado en bolsa de polietileno tarada, identifique y pese el granulado obtenido.

Conciliación parcial (precompresión) :

Peso teórico: _____ gramos = _____ tabletas (1)

Peso real: _____ gramos = _____ tabletas (2)

% Rendimiento = $(2)/(1) \times 100 = \underline{\hspace{2cm}} / \underline{\hspace{2cm}} \times 100 = \underline{\hspace{2cm}}$

Mermas del proceso de precompresión: Ajuste de equipo: _____ tabletas

Control en proceso: _____ tabletas Control de calidad: _____ tabletas

Observaciones:

6.4. Compresión

	<u>Realizó</u>	<u>Verificó</u>
a) Verificar el orden y limpieza del cubículo de compresión	_____	_____
b) Identificar el cubículo asignado.	_____	_____
c) Verificar la limpieza de la tableteadora Killian	_____	_____
d) Alimentar la tolva de la tableteadora Killian con el granel, empleando punzones planos, lisos de 9 mm. Ajustar la maquina: peso promedio: $696.9 \text{ mg} \pm 5 \%$ ($731.7 \text{ mg} - 662 \text{ mg}$); dureza de 8.0 a 12 KP, Friabilidad no mayor al 1% y tiempo de desintegración máximo de 20 minutos.	_____	_____
e) Comprimir el lote, tomando una muestra de 10 tabletas cada minuto, durante todo el tiempo que dure el proceso de compresión.	_____	_____
f) Verificar la variación de peso y dureza en las muestras tomadas durante la compresión. Registrar las lecturas obtenidas en las gráficas de control en proceso correspondientes.	_____	_____
g) Reciba las tabletas obtenidas en una bolsa de polietileno tarada. Identifique y pese el granel obtenido.	_____	_____

DESARROLLO EXPERIMENTAL

h) Evalúe la calidad del lote fabricado.

Descripción: tableta redonda plana, de color amarillo claro uniforme; diámetro 9 mm ; peso promedio: $696.9 \text{ mg} \pm 5 \%$ (731.7 mg – 662 mg); tiempo de desintegración máximo 20 minutos; dureza de 8.0 a 12 KP y friabilidad inferior al 1%.

i) Al finalizar la fabricación y evaluación del lote obtenido verifique la limpieza y orden de las áreas y equipos empleados.

Conciliación parcial (compresión) :

Peso teórico: _____ gramos = _____ tabletas (1)

Peso real: _____ gramos = _____ tabletas (2)

% Rendimiento = $(2)/(1) \times 100 = \frac{\quad}{\quad} / \frac{\quad}{\quad} \times 100 = \quad$

Merms del proceso de compresión: Ajuste de equipo: _____ tabletas

Control en proceso: _____ tabletas

Observaciones:

6.4.-Acondicionamiento

Material	Clave	Lote no.	P/	pieza	Realiz ó	Fecha	Supervisó	Fecha

DESARROLLO EXPERIMENTAL

	<u>Realizó</u>	<u>Verificó</u>
a) Verificar el orden y limpieza del cubículo asignado	_____	_____
b) Verificar la identidad de los materiales surtidos	_____	_____
c) Identificar el cubículo asignado	_____	_____
d) Acondicionar el producto	_____	_____

Conciliación de acondicionamiento:

Numero de piezas teóricas acondicionadas: _____ (1)

Número de piezas reales acondicionadas : _____ (2)

% Rendimiento: $(2)/(1) \times 100 = \text{_____} / \text{_____} \times 100 = \text{_____}$

Observaciones:

CONCILIACIÓN FINAL:

Tabletas teóricas: _____ (1) Tabletas defectuosas: _____

Merma de Control de Calidad: _____ Tabletas finales obtenidas: _____ (2)

% Rendimiento final: $(2)/(1) \times 100 = \text{_____}$

Comentarios finales:

Evaluación fisicoquímica de las tabletas.

a) Aspecto físico (Voigt, 1982):

Se colocan 50 tabletas sobre un fondo blanco y plano y se describe su apariencia: tabletas color paja, con diámetros de 9 mm, biconvexas y libres de partículas extrañas.

b) Dureza (Lachman et al,1986):

Material: Durómetro Schleuniger

Espátula

Realizar la prueba analizando 20 tabletas de las cuales máximo 3 deben salirse de los límites establecidos.

c) Friabilidad (Lachman et al,1986):

Material: Friabilizador Erweka

Balanza Analítica

Espátula

La prueba se realiza colocando un número de tabletas, equivalente a 6 g (8 tabletas aproximadamente) en el friabilizador previamente desempolvadas, se acciona el equipo durante 5 minutos a 25 rpm, al final se limpian y se pesan.

Para conocer el % de friabilidad se utiliza la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Friabilidad} = \frac{(\text{Peso inicial} - \text{Peso final})}{\text{Peso inicial}} \times 100$$

Este porcentaje debe ser menor o igual a 1 para ser aceptable.

DESARROLLO EXPERIMENTAL

d) Desintegración (FEUM, 7ª Edición):

Material: Desintegrador ELECSA

Vaso de precipitados de 1000 mL

Parrilla de calentamiento

Cronómetro

Colocar una tableta en cada una de las canastillas del desintegrador que contiene agua purificada a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$, accionar el equipo hasta la desintegración de las tabletas, después de este tiempo se retiran del baño y se observan, todas deben haberse desintegrado transcurrido este tiempo para dar la prueba como satisfactoria.

e) Uniformidad de contenido (FEUM, 7ª Ed):

Para esta determinación se utilizó el método de variación de peso.

i. Preparación de la muestra.

Extracción de los principios activos:

A partir de 4.5 g de tabletas trituradas se realizaron extracciones con cloroformo CHCl_3 , etanol EtOH y acetato de etilo AcOEt , por separado. Las extracciones se realizaron a cada muestra con 100 mL de cada solvente por triplicado. En cada caso se puso en agitación por periodos de 40 minutos y posteriormente la suspensión se filtró al vacío utilizando un embudo Buchner y discos de papel filtro (Whatman No. 40). El solvente fue eliminado a 40°C en un rotaevaporador (Buchi 461) acoplado a una bomba de vacío (Buchi V513) y a un recirculador (Eco 20) a las presiones de 474, 175 y 240 mm Hg para el CHCl_3 , EtOH y AcOEt , respectivamente. Las muestras concentradas se colocaron en viales de vidrio previamente pesados y se obtuvieron los rendimientos de cada uno. Posteriormente, a partir de las muestras concentradas (libres de solvente orgánico) se prepararon las soluciones stock (20 mg/mL de MeOH). Las soluciones ya preparadas fueron almacenadas en refrigeración a 5°C hasta ser analizadas.

DESARROLLO EXPERIMENTAL

ii. Cuantificación de marcadores en las tabletas por HPLC para determinar la cantidad de extracto contenido en cada una de las ellas.

La cuantificación de los flavan-3-oles [(+)-catequina y (-)-epicatequina] en las tabletas se realizó en el equipo de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) marca Waters acoplada a una controlador Waters 600, a un detector de arreglo de diodos Waters 996 a cuatro longitudes de onda (220, 280, 254, 320 nm) y a un desgasificador Degassit 6324. El equipo se manejó mediante el uso del programa Millennium³²; usando una columna de fase reversa C₁₈ Waters Spherisorb S100DS2 de 10X250 mm. Los solventes empleados fueron grados HPLC (Mallinckrodt y Tecsiquim). El tiempo de cada corrida fue de 40 minutos, inyectando un volumen de 100 µL (con jeringas Hamilton) de una solución stock (20 mg/mL) del extracto solubilizado en metanol HPLC.

Las condiciones analíticas para la cuantificación de los marcadores fue un sistema isocrático cuya composición fue de 20 % de acetonitrilo y 80 % de ácido fórmico al 5 % con un flujo de 2 mL/min. Los solventes utilizados fueron previamente filtrados en un equipo Millipore usando membranas Pall de 0.45 µm.

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

V. RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS

Reología de materia prima:

Para el desarrollo de este trabajo se nos proporcionó un polvo que contiene el extracto etanólico de *Rubus coriifolius*, el cual se encuentra mezclado con maltodextrina a una concentración de 223 mg de extracto por gramo de polvo; a partir de esta mezcla se realizaron estudios de preformulación.

Debido a que no se cuenta con información acerca de la estabilidad en condiciones de humedad y de alta temperatura de algunos principios activos del extracto de *Rubus coriifolius*, el método de fabricación por granulación húmeda queda descartado, además debemos tomar en cuenta que el principio activo se encuentra mezclado con maltodextrina que puede servir como agente para compresión directa; considerando lo anterior podemos utilizar únicamente los métodos de granulación seca y compresión directa.

Tablas IX y X. Estudios de preformulación de la mezcla de Maltodextrina + Extracto de *Rubus coriifolius*.

Determinación	Cantidad	Observaciones
Densidad aparente (g/mL)	0.23	
Densidad compactada (g/mL)	0.47	
% de compresibilidad	51	Compresibilidad y fluidez muy pobre
Velocidad de Flujo (g/s)	No se pudo determinar	
Angulo de reposo (°)	No se pudo determinar	Fluidez muy pobre o cohesivo.

Distribución del tamaño de partícula							
Malla	20	40	60	80	100	150	Base
%	2	1	2	3	2	9	81

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

El análisis reológico de materia prima muestra que el polvo carece de fluidez y compresibilidad, además el tamaño de partícula es muy pequeño y la densidad es muy baja; en base a estos resultados se determinó que el método de fabricación tendría que ser por granulación seca y que la formulación requería de un agente lubricante por lo que se realizó una investigación bibliográfica determinando cuatro probables formulaciones. Posteriormente se llevó a cabo la reología de las cuatro formulaciones propuestas con el fin de determinar cuál es la más adecuada, obteniendo los siguientes resultados:

Tabla XI. Formulaciones propuestas

Formulación	Lubricante (s)	Concentración
1	Monoestearato de glicerilo	7 %
2	Talco	3 %
3	Estearato de magnesio	3 %
4	Estearato de magnesio + Aerosil 200 (1:1)	1 %

Reología de las formulaciones propuestas:

Tabla XII. Análisis reológico de la formulación 1. Monoestearato de glicerilo al 7 %

Determinación	Cantidad	Observaciones
Densidad aparente (g/mL)	0.22	
Densidad compactada (g/mL)	0.40	
% de Compresibilidad	45	Compresibilidad y fluidez muy pobre
Velocidad de Flujo (g/s)	No se pudo determinar	
Angulo de reposo (°)	No se pudo determinar	Fluidez muy pobre o cohesivo.

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Tabla XIII. Análisis reológico de la formulación 2. Talco al 3 %

Determinación	Cantidad	Observaciones
Densidad aparente (g/mL)	0.26	
Densidad compactada (g/mL)	0.43	
% de Compresibilidad	39	Compresibilidad y fluidez muy pobre
Velocidad de Flujo (g/s)	No se pudo determinar	
Angulo de reposo (°)	No se pudo determinar	Fluidez muy pobre o cohesivo.

Tabla XIV. Análisis reológico de la formulación 3. Estearato de magnesio al 3 %

Determinación	Cantidad	Observaciones
Densidad aparente (g/mL)	0.24	
Densidad compactada (g/mL)	0.46	
% de Compresibilidad	47	Compresibilidad y fluidez muy pobre
Velocidad de Flujo (g/s)	No se pudo determinar	
Angulo de reposo (°)	No se pudo determinar	Fluidez muy pobre o cohesivo.

Tabla XV. Análisis reológico de la formulación 4. Estearato de magnesio + Aerosil 200 (1:1) al 1%

Determinación	Cantidad	Observaciones
Densidad aparente (g/mL)	0.28	
Densidad compactada (g/mL)	0.38	
% de Compresibilidad	26	Compresibilidad y fluidez pobre
Velocidad de Flujo (g/s)	7.5	
Angulo de reposo (°)	16.5	Flujo excelente

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

El análisis reológico de las cuatro formulaciones propuestas nos muestra que sólo la que contiene Aerosil 200 + Estearato de magnesio resultó adecuada, ya que las tres restantes carecían de flujo, y aunque aparentemente las condiciones de flujo no son las óptimas en la formulación elegida debemos tomar en cuenta que los polvos todavía tenían que pasar por un proceso de precompresión que agregaría propiedades de flujo y compresión a los polvos.

Compatibilidad con excipientes:

Una vez que se determinó la formulación de las tabletas es necesario determinar la compatibilidad del principio activo (extracto de *Rubus coriifolius*) con los diferentes excipientes, analizando las muestras por los métodos de cromatografía en capa fina y por Cromatografía de líquidos. Buscando la presencia de dos marcadores principalmente la (+)-catequina y (-)-epicatequina.

Por medio de la cromatografía en capa fina no se logró determinar la presencia de los marcadores (+)-catequina y (-)-epicatequina debido a la posible baja concentración de éstos en la muestra analizada, pero si se logró determinar la estabilidad de los demás componentes del extracto especialmente los que se encuentran en la zona de Rf entre 0.6 y 0.8 al permanecer constantes durante los 21 días de análisis (Figura II).

Figura II. CCF. Compatibilidad del extracto de *Rubus coriifolius* con los excipientes Aerosil 200 (A) y Estearato de Magnesio (M) durante los 21 días de análisis.



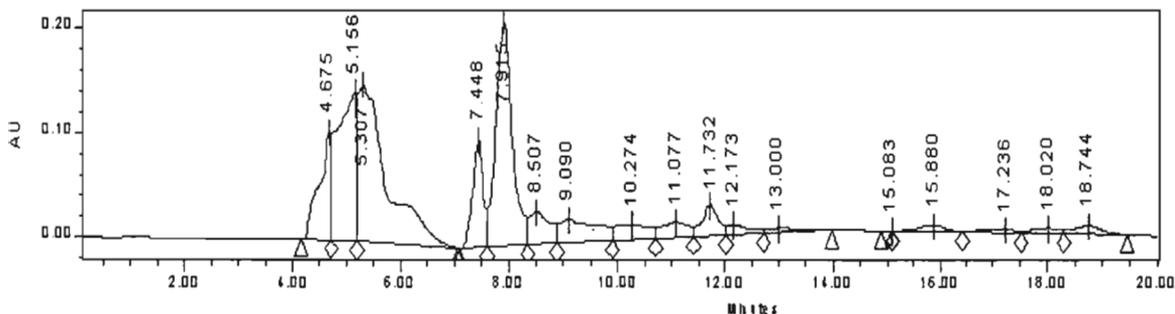
RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Por medio de HPLC se logró determinar la presencia de los marcadores (+)-catequina y (-)-epicatequina cuyo tiempo de retención de los estándares de referencia fue de 8.10 y 9.14 (cromatograma X y XI) en las mismas condiciones analíticas.

Para el caso de la compatibilidad con Aerosil 200 se obtuvieron tiempos de retención entre 7.448 - 7.557 para (+)-catequina y entre 8.502 - 8.538 para (-)-epicatequina (Cromatogramas I a III) mientras que para el caso de Estearato de Magnesio se obtuvieron tiempos entre 7.421 - 7.607 para (+)-catequina y entre 8.490 - 8.540 para (-)-epicatequina (Cromatogramas IV a VI). Tomando en cuenta lo anterior y analizando los cromatogramas de estabilidad de ambos excipientes se puede determinar que no hay variaciones significativas entre los componentes y por lo tanto no hay interacción entre los principios activos y excipientes de la formulación.

Cromatograma I. Compatibilidad con Aerosil 200 al Día 1.

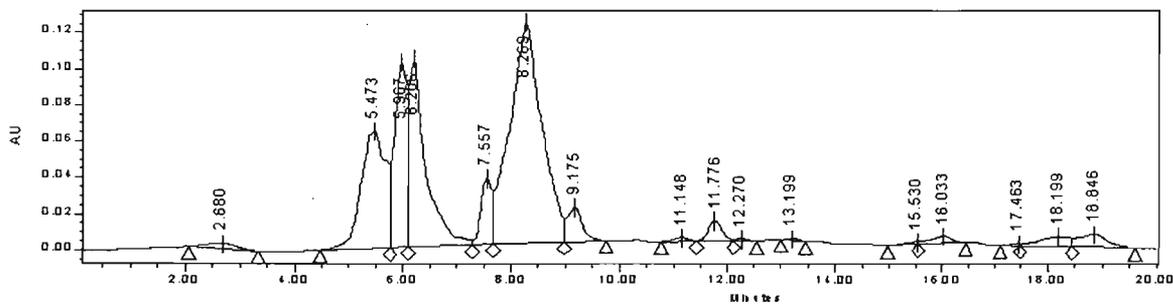
TR (+)-catequina 7.448 min. y (-)-epicatequina 8.507 min.



RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

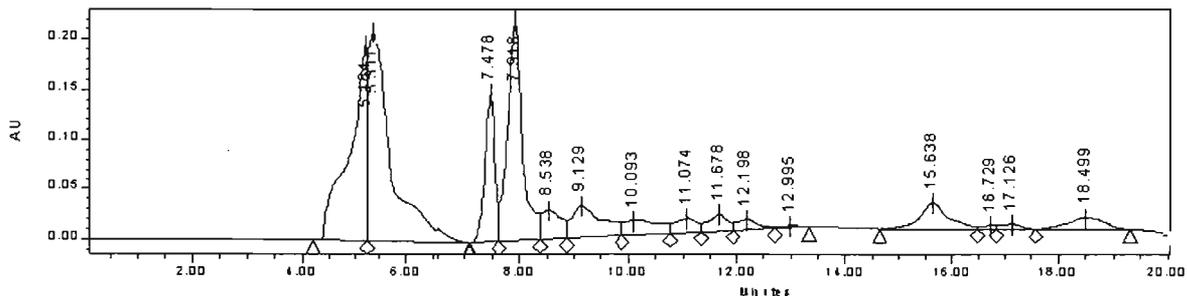
Cromatograma II. Compatibilidad con Aerosil 200 al Día 15

TR (+)-catequina 7.557 min. y (-)-epicatequina no separada correctamente.



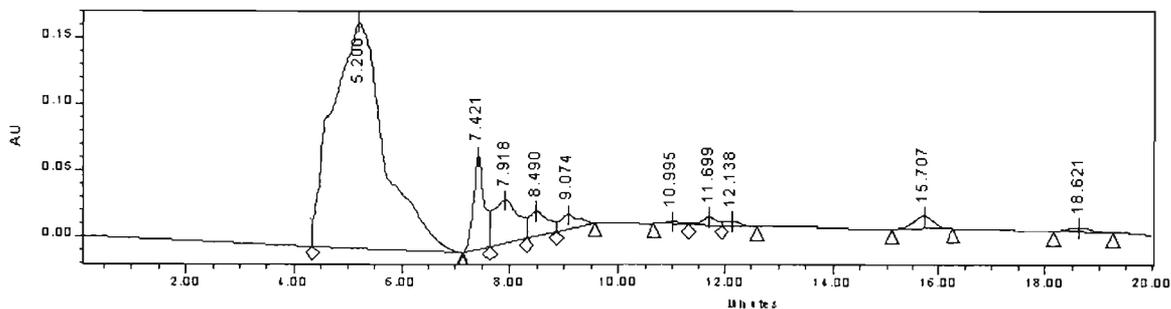
Cromatograma III. Compatibilidad con Aerosil 200 al Día 21

TR (+)-catequina 7.478 min. y (-)-epicatequina 8.538 min.



Cromatograma IV. Compatibilidad con Estearato de Magnesio al Día 1

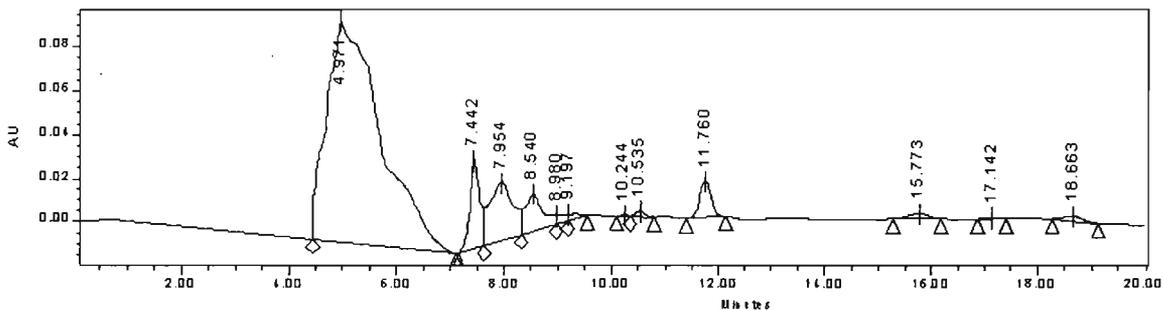
TR (+)-catequina 7.421 min. y (-)-epicatequina 8.490 min.



RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

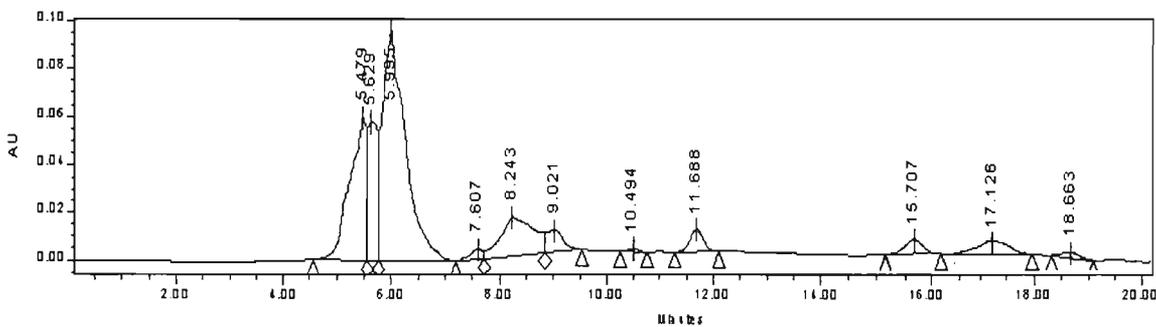
Cromatograma V. Compatibilidad con Estearato de Magnesio al Día 15

TR (+)-catequina 7.442 min. y (-)-epicatequina 8.540 min.



Cromatograma VI. Compatibilidad con Estearato de Magnesio al Día 21

TR (+)-catequina 7.607 min. y (-)-epicatequina 8.243 min. (no hubo una buena separación).



RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Reología de las mezclas antes de la precompresión:

Se realizaron estudios de reología de las mezclas antes de la precompresión obteniendo los resultados siguientes:

Tablas XVI y XVII. Análisis reológico de la formulación con Estearato de magnesio + Aerosil 200 (1:1) al 1% para fabricación de lote de prueba

Determinación	Cantidad	Observaciones
Densidad aparente (g/mL)	.28	
Densidad compactada (g/mL)	.38	
% de Compresibilidad	26	Compresibilidad y fluidez pobre
Velocidad de Flujo (g/s)	7.5	
Angulo de reposo (°)	16.5	Flujo excelente

Distribución del tamaño de partícula							
Malla	20	40	60	80	100	150	Base
%	0	2	2	3	5	11	77

Tablas XVIII y XIX. Análisis reológico de la formulación con Estearato de magnesio + Aerosil 200 (1:1) al 1% para fabricación de lote I

Determinación	Cantidad	Observaciones
Densidad aparente (g/mL)	.28	
Densidad compactada (g/mL)	.38	
% de Compresibilidad	26	Compresibilidad y fluidez pobre
Velocidad de Flujo (g/s)	10	
Angulo de reposo (°)	17.5	Flujo excelente

Distribución del tamaño de partícula							
Malla	20	40	60	80	100	150	Base
%	0	0	0	5	5	10	80

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Tabla XX y XXI. Análisis reológico de la formulación con Estearato de magnesio + Aerosil 200 (1:1) al 1% para fabricación de lote II

Determinación	Cantidad	Observaciones
Densidad aparente (g/mL)	.29	
Densidad compactada (g/mL)	.39	
% de Compresibilidad	25	Compresibilidad y fluidez pobre
Velocidad de Flujo (g/s)	11	
Angulo de reposo (°)	16.3	Flujo excelente

Distribución del tamaño de partícula							
Malla	20	40	60	80	100	150	Base
%	0	0	0	5	7	9	79

En los resultados anteriores se puede observar que las mezclas simples de polvos cumplen con las propiedades de flujo necesarias para el proceso de precompresión y además podemos observar que los resultados son repetibles para cada uno de los tres lotes.

Reología de los tres lotes de granulados:

Ya que se tenían los resultados de reología de los polvos, se llevó a cabo la precompresión y posteriormente trituración de los núcleos para la obtención del granulado, al cual de la misma forma que a los polvos se le determinó su reología, obteniendo los resultados siguientes.

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Tabla XXII y XXIII. Análisis reológico de los polvos para fabricación de lote de prueba.

Determinación	Cantidad	Observaciones
Densidad aparente (g/mL)	.64	
Densidad compactada (g/mL)	.78	
% de Compresibilidad	18	Compresibilidad y fluidez regular
Velocidad de Flujo (g/s)	16	
Angulo de reposo (°)	16.3	Flujo excelente

Distribución del tamaño de partícula							
Malla	20	40	60	80	100	150	Base
%	0	42	11	10	11	10	16

Tabla XXIV y XXV. Análisis reológico de los polvos para fabricación de lote I

Determinación	Cantidad	Observaciones
Densidad aparente (g/mL)	.65	
Densidad compactada (g/mL)	.76	
% de Compresibilidad	14.5	Compresibilidad y fluidez excelente
Velocidad de Flujo (g/s)	17	
Angulo de reposo (°)	17.4	Flujo excelente

Distribución del tamaño de partícula							
Malla	20	40	60	80	100	150	Base
%	0	56	6	5	11	11	11

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Tabla XXVI y XXVII. Análisis reológico de los polvos para fabricación de lote II

Determinación	Cantidad	Observaciones
Densidad aparente (g/mL)	.66	
Densidad compactada (g/mL)	.77	
% de Compresibilidad	14	Compresibilidad y fluidez excelente
Velocidad de Flujo (g/s)	14.3	
Angulo de reposo (°)	16.9	Flujo excelente

Distribución del tamaño de partícula							
Malla	20	40	60	80	100	150	Base
%	0	55	11	11	8	8	7

En los resultados anteriores podemos observar que para el Lote de Prueba, la compresibilidad y fluidez no fueron adecuadas debido a que después del proceso de trituración el tamaño de los gránulos obtenidos fue poco uniforme, por lo que se corrigió este problema para el caso del Lote I y II, en donde la compresibilidad y fluidez mejoraron de acuerdo a lo esperado obteniendo un granulado con condiciones óptimas para el tableado.

Evaluación fisicoquímica de las tabletas:

Una vez determinada la reología de los tres granulados se llevó a cabo el tableado.

Las tabletas obtenidas deben cumplir con los siguientes parámetros de calidad: tableta redonda de diámetro 9 mm; biconvexa, lisa, de color paja uniforme; peso promedio: 696.9 mg \pm 5 % (731.7 mg – 662 mg); tiempo de desintegración máximo 20 minutos; dureza de 8.0 a 15 KP y friabilidad inferior al 1%.

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Tabla XXVIII. Parámetros evaluados a las tabletas de Lote de prueba:

Parámetro	Valor	Desviación estándar
Intervalo de peso (mg)	530 – 580	
Peso promedio	567.8	16.5
Friabilidad (%)	1.8	
Dureza (Kp)	4 - 7	
Tiempo de desintegración (min.)	No determinado	
Aspecto Físico	Tableta redonda de 9 mm de diámetro, biconvexa, lisa, color paja uniforme.	

Tabla XXIX. Parámetros evaluados a las tabletas de Lote I:

Parámetro	Valor	Desviación estándar
Intervalo de peso (mg)	630 – 710	
Peso promedio	676.1	32.2
Friabilidad (%)	0.3	
Dureza (Kp)	16 – 22	
Tiempo de desintegración (min)	15-20	
Aspecto Físico	Tableta redonda de 9 mm de diámetro, biconvexa, lisa, color paja uniforme.	

Tabla XXX. Parámetros evaluados a las tabletas de Lote II:

Parámetro	Valor	Desviación estándar
Intervalo de peso (mg)	699 – 709	
Peso promedio	703.1	4.6
Friabilidad (%)	0.5	
Dureza (Kp)	10-15	
Tiempo de desintegración (min)	18-20	
Aspecto Físico	Tableta redonda de 9 mm de diámetro, biconvexa, lisa, color paja uniforme.	

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

En el lote de prueba podemos observar que el intervalo de peso se encuentra muy por abajo del esperado y por consecuencia el peso promedio se encuentra fuera del valor requerido. La friabilidad se encuentra por arriba del límite indicado y la dureza por debajo de la especificación establecida, todo esto se debe a un mal manejo en la tableteadora por lo que se ajustaron los punzones y matriz para la fabricación del lote I.

El lote II cumple con friabilidad y tiempo de desintegración de acuerdo a las especificaciones establecidas, pero el intervalo de peso estuvo por debajo de lo establecido y el peso promedio tiene una desviación estándar muy alta, esto se debe principalmente a que el tamaño de partícula del granulado fue poco uniforme por lo que fue necesario volver a ajustar los punzones y matriz para la fabricación del Lote II, así como procurar un tamaño de partícula uniforme durante la granulación.

Finalmente el Lote II cumplió con las especificaciones de calidad establecidas Tableta redonda de 9 mm de diámetro, biconvexa, lisa, color paja uniforme, intervalo de peso 699 – 709 mg , peso promedio de 703.1 mg con desviación estándar de 4.6 % , friabilidad de 0.5 %, dureza de 10 a 15 Kp y Tiempo de desintegración de 18-20 min.

Determinación de uniformidad de contenido:

Primero se analizaron muestras del polvo original y tabletas para determinar dos datos necesarios: el % de extracción y la cantidad de (+)-catequina por gramo de extracto.

Resultados extracción de muestras:

Las tabletas fueron trituradas y se llevó a cabo su extracción con los solventes correspondientes, de cada muestra se preparó la solución stock (20 mg/mL) y fue analizada en HPLC, en base a esto se determinó que el solvente que se utilizara para extraer los principios activos sería el EtOH. El rendimiento de las muestras extraídas fue en promedio del 9.3 % (Tabla XXXI).

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Posteriormente se realizó el mismo procedimiento con el polvo que contiene el extracto de *Rubus coriifolius* y con los excipientes, el primero para determinar si los excipientes afectaban en la extracción del principio activo y el segundo para determinar la posible interferencia de los excipientes (Estearato de Magnesio y Aerosil 200 mezcla 1:1) en la cuantificación de los principios activos. De estas muestras se preparó de la misma forma la solución stock (20 mg/mL) y fue analizada en HPLC obteniendo los cromatogramas VIII (Excipientes) y IX (Extracto de *Rubus coriifolius*) con los que podemos descartar cualquier interferencia debida a los excipientes, ya que la intensidad de los picos obtenidos en el caso de estos es de 2×10^{-3} , mientras que para el polvo que contiene el extracto de *Rubus coriifolius* es entre 0.1 para (+)-catequina y 0.02 para (-)-epicatequina, cuyos tiempos de retención fueron de 7.448 y 8.414 respectivamente.

Tabla XXXI. Porcentaje de rendimiento de las muestras

Solvente	Cantidad de muestra	Cantidad de extracto (mg)	Porcentaje de rendimiento (*)
CHCl ₃	4.5 g (tabletas)	93	9.35
AcOEt	4.5 g (tabletas)	84	8.45
EtOH	4.5 g (tabletas)	93	9.35
EtOH	4.5 g (polvo original)	98	9.85
EtOH	4.5 g (excipiente)	31	0.68 %

* Para determinar el rendimiento se consideró que 690 mg de polvo contienen 154 mg de extracto y que 697 mg de tableta contienen 154 mg de extracto y para el caso de los excipientes el rendimiento se expresa de acuerdo a la cantidad extraída de estos.

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

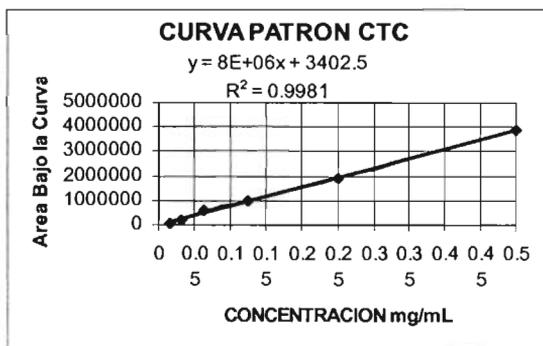
Determinación de la cantidad de (+)-catequina contenida por gramo de extracto:

Se tomaron 6 gramos del polvo original y se extrajeron con etanol, obteniendo 132 mg de extracto de *Rubus coriifolius* que equivalen a un 2.2 % del peso del polvo o a un 9.8 % del peso del extracto contenido en éste.

Del extracto se preparó una solución stock de 20 mg/mL, se inyectaron 100 µL en el equipo HPLC obteniendo un área bajo la curva (ABC) de 148098, este valor se sustituyó en la ecuación $Y = 8 \times 10^6 X + 3402.5$ la cual fue obtenida al realizar una curva patrón de (+)-catequina ($X = [(+)\text{-catequina}]$, $Y = \text{ABC}$), obteniendo una concentración de 0.018 mg de (+)-catequina en los 100 µL de solución.

Tabla XXXII. Curva patrón de (+)-catequina para determinación de uniformidad de contenido

[] mg/mL	ABC
0.015625	103910
0.03125	204517
0.0625	360591
0.125	851470
0.25	1654971
0.5	3174772
1	96755050



Por lo tanto la cantidad de (+)-catequina contenida en los 20 mg de extracto sería:

$$0.018 \text{ mg (+)-catequina} \times \frac{1.0 \text{ ml muestra}}{20 \text{ mg extracto}} = \frac{.18 \text{ mg (+)-catequina}}{20 \text{ mg extracto}}$$

La cantidad de (+)-catequina contenida en la muestra extraída:

$$.18 \text{ mg (+)-catequina} \times \frac{132 \text{ mg extracto}}{20 \text{ mg extracto}} = 1.18 \text{ mg de (+)-catequina}$$

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

La cantidad de (+)-catequina en toda la muestra tomando en cuenta el % de extracción.

$$\begin{array}{rcl}
 1.18 \text{ mg de (+)-catequina} & \times & 100 \% \text{ de extracción} & = & 12 \text{ mg de (+)-catequina} \\
 9.8 \% \text{ extracción} & & 1338 \text{ mg extracto (6 g de polvo)} & & \text{en 1338 mg extracto}
 \end{array}$$

Por lo tanto se tienen 8.9 mg de (+)-catequina por cada gramo de extracto.

Determinación de la cantidad de extracto y de (+)-catequina por tableta.

Se tomaron 6 gramos de tabletas trituradas del lote I Y II por separado y se extrajeron con etanol, obteniendo 125 mg y 138 mg de extracto de *Rubus coriifolius* respectivamente, de los extractos obtenidos se prepararon soluciones de 20 mg/mL, se inyectaron 100 µL en el equipo HPLC obteniendo un área bajo la curva (ABC) de 156201 y 139801 (Cromatogramas XII y XIII), estos valores se sustituyeron en la curva patrón obteniendo una concentración de 0.19 mg de (+)-catequina y 0.17 mg de (+)-catequina respectivamente en los 20 mg de extracto.

Determinación de la cantidad de extracto y cantidad de (+)-catequina por gramo de tableta para el LOTE I

125 mg extracto	0.19 mg de (+)-catequina	100 %	1 g de extracto		= 0.22 g de extracto / g de tableta
	20 mg de extracto	9.8 %	8.9 mg (+)-catequina	6 gramos de tableta	

125 mg extracto	0.19 mg de (+)-catequina	100 %		= 0.002 mg de (+)-catequina / mg de tableta
	20 mg de extracto	9.8 %	6000 mg de tableta	

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Determinación de la cantidad de extracto y cantidad de (+)-catequina por gramo de tableta para el LOTE II.

138 mg extracto	0.17 mg de (+)-catequina	100 %	1 g de extracto		= 0.22 g de extracto / g de tableta
	20 mg de extracto	9.8 %	8.9 mg (+)-catequina	6 gramos de tableta	

138 mg extracto	0.17 mg de (+)-catequina	100 %		= 0.002 mg de (+)-catequina / mg de tableta
	20 mg de extracto	9.8 %	6000 mg de tableta	

La determinación de contenido de Extracto de *Rubus coriifolius* y de (+)-catequina se realizó multiplicando el peso de las tabletas por 0.22 y 2×10^{-3} respectivamente de acuerdo a lo anterior, obteniendo los siguientes resultados:

Tabla XXXIII. Cantidad de extracto y cantidad de (+)-catequina obtenida por cada tableta para el LOTE I

Tableta	Peso por tableta (mg)	Extracto por tableta. (mg)	(+)-catequina por tableta (mg)
1	650.7	143.2	1.30
2	637.4	140.2	1.27
3	690.4	151.9	1.38
4	644.8	141.9	1.29
5	679.7	149.5	1.36
6	704.5	155.0	1.41
7	709.3	156.0	1.42
8	643.8	141.6	1.29
9	697.5	153.5	1.40
10	676.5	148.8	1.35
Promedio	673.5	148.2	1.35
Desv. Est.	27.2	6.0	0.05

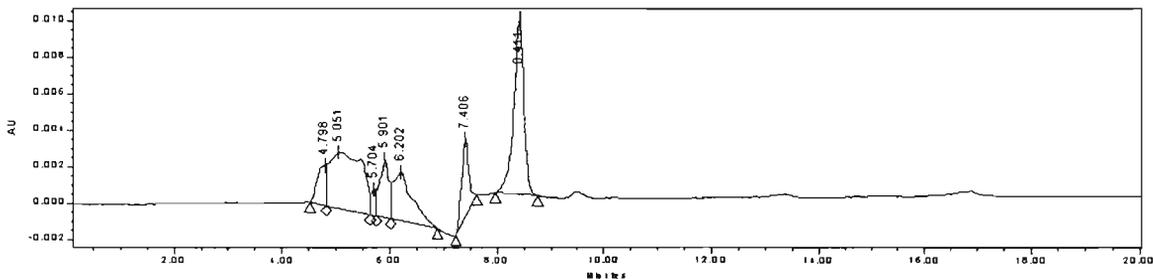
RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Tabla XXXIV. Cantidad de extracto y cantidad de (+)-catequina obtenida por cada tableta para el LOTE II

Tableta	Peso por tableta (mg)	Extracto por tableta (mg).	(+)-catequina por tableta (mg).
1	706.1	155.3	1.41
2	709	156.0	1.42
3	704.1	154.9	1.41
4	699.3	153.8	1.40
5	707.3	155.6	1.41
6	708.3	155.8	1.42
7	699.5	153.9	1.40
8	698.6	153.7	1.40
9	705.7	155.3	1.41
10	699.5	153.9	1.40
Promedio	703.7	154.8	1.41
Desv. Est.	4.1	0.9	0.008

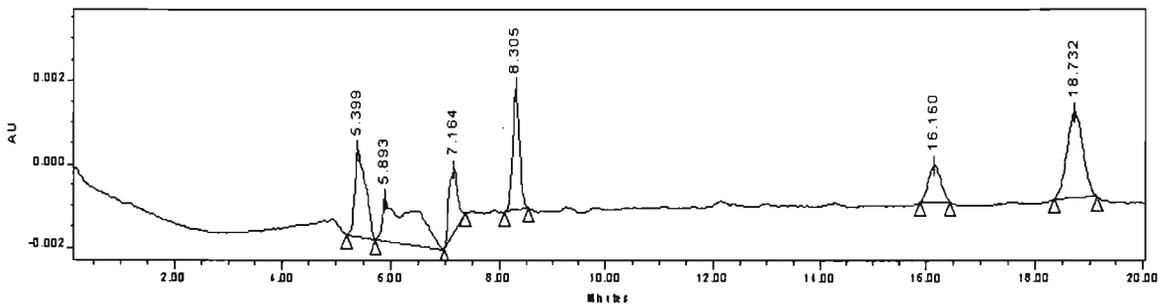
La cantidad teórica de extracto de *Rubus coriifolius* es de $154 \text{ mg} \pm 5\%$ (146.3 - 161.7) y 1.37 mg de (+)-CATEQUINA $\pm 5\%$ (1.30 - 1.44), de acuerdo a esto podemos determinar que las tabletas del Lote II cumplen con el parámetro de uniformidad de contenido establecido, mientras que las tabletas del lote I no cumplen, debido a que la variación de peso tuvo una desviación estándar de 32.2 en estas tabletas.

Cromatograma VII. Fase móvil: Metanol



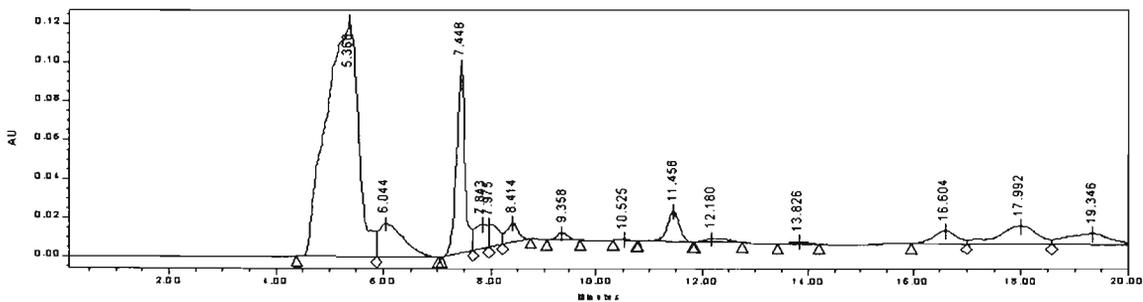
RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Cromatograma VIII. Excipientes: Estearato de magnesio + Aerosil 200

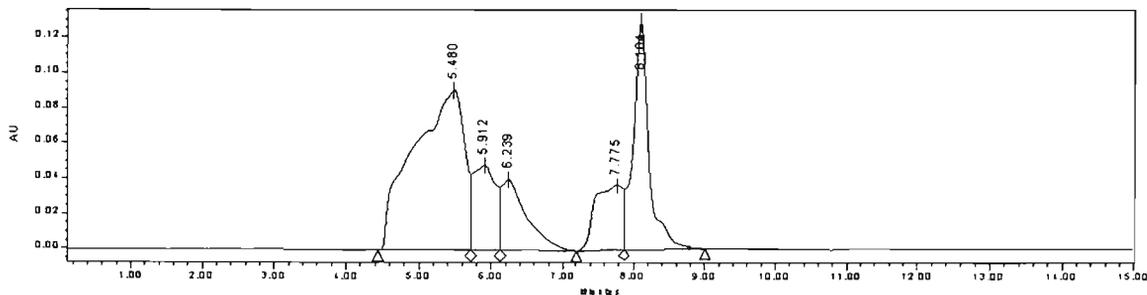


Cromatograma IX. Mezcla de extracto de *Rubus coriifolius* con Maltodextrina.

TR min. (+)-catequina: 7.448, (-)-epicatequina: 8.414

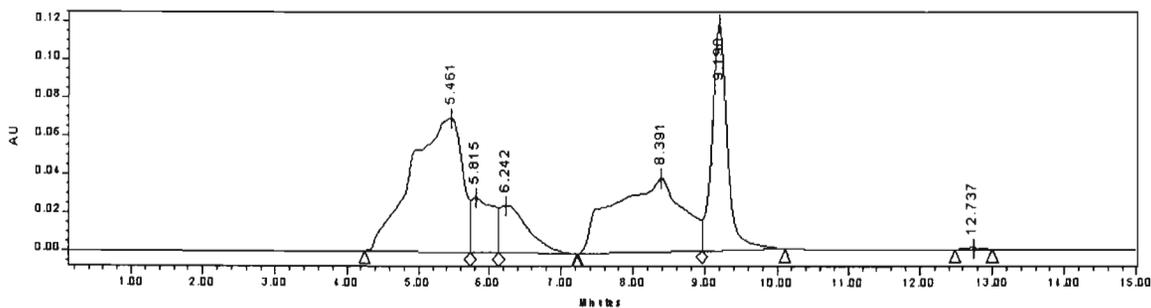


Cromatograma X. Patrón de (+)-catequina 0.25 mg/mL (100 μ L) TR: 8.104 min.

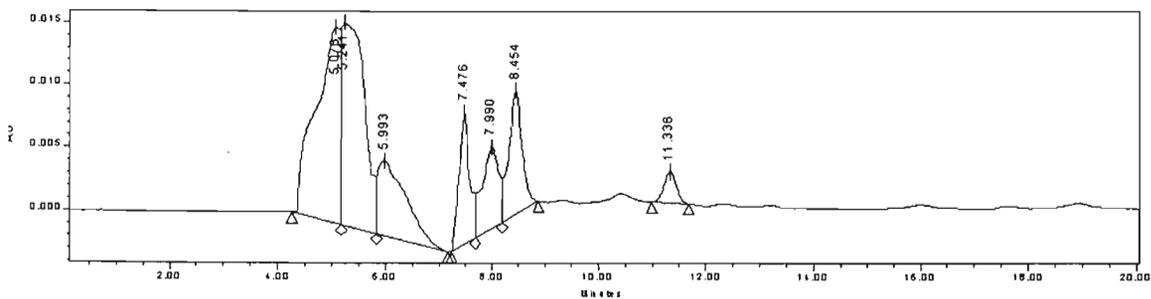


RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

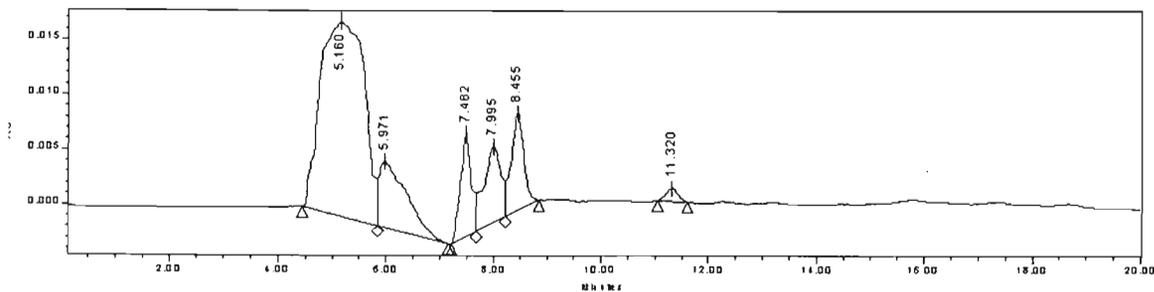
Cromatograma XI. Patrón de (-)-epicatequina 0.25 mg/mL (100 μ L) TR: 9.190 min.



Cromatograma XII. Lote I de Tabletas 20 mg/mL (100 μ L) TR (+)-catequina: 7.476 min.



Cromatograma XIII. Lote II de Tabletas 20 mg/mL (100 μ L) TR (+)-catequina: 7.482 min.



CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES:

Se realizaron estudios de preformulación en donde se caracterizó el principio activo y en base a los resultados obtenidos se logró determinar una formulación de tabletas para el extracto de *Rubus coriifolius*, utilizando estearato de magnesio y aerosil 200 como excipientes.

Se realizaron estudios de compatibilidad fármaco-excipientes por medio de cromatografía en capa fina y cromatografía de líquidos, en donde se determinó que no existe variación significativa entre los componentes del extracto durante los 21 días de análisis, por lo tanto no hay interacción entre los principios activos y excipientes de la formulación.

Se determinaron las especificaciones de calidad de las tabletas: Apariencia, dureza, tiempo de desintegración, friabilidad, peso promedio, variación de peso y uniformidad de contenido, obteniendo que el Lote II cumple con todas las especificaciones de calidad establecidas, por lo tanto la formulación es adecuada.

BIBLIOGRAFÍA

VII. BIBLIOGRAFIA

Alanís Ríos, Alma Delia. (-)Epi-catequina, principio con actividad antiprotozoaria *in vitro* contra *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia* obtenido de las partes aéreas de *Rubus coriifolius* Focke (Rosaceae). Tesis Maestría (Maestría en Ciencias Químicas (Farmacia, Química Farmacéutica), UNAM, Facultad de Química, México, 2000, Pág: 1-35.

Alanís Ríos, Alma Delia; Calzada, Fernando; Cedillo-Rivera, Roberto; Meckes, Mariana. Antiprotozoal activity of the constituents of *Rubus coriifolius*. *Phytotherapy Research*, 2003; 17:681-682.

Berlin, B. y Berlin, E. *Medical Ethnobiology of the Highland of Chiapas, México. The gastrointestinal diseases.* Princeton University Press. New Jersey, 1996.

Bruneton, Jean. *Farmacognosia, Fitoquímica, plantas medicinales.* Segunda Edición. Zaragoza, Acribia, 2001, Pág: 374-391.

Cabrera, C.; Jimenez, R.; Lopez, M. C. Determination of Tea Components with antioxidant activity. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2003; 51:4427-4435.

Choi J, Lee KT Ha J, Yun SY, Ko CD, Jung HJ, Park HJ. Antinociceptive and antiinflammatory affects of Nigaichioside F1 and 23-hidroxytormentonic acid obtained from *Rubus coreanus*. *Biol Pharm Bull*, 2003; 26:1436-1441.

DGEPI . Dirección General de Epidemiología. Información epidemiológica. Boletín de Epidemiología. Semana 27. Julio 2005. Cuadro 4.3. <http://www.dgepi.salud.gob.mx>

Evans, William Charles, *Farmacognosia, México, Interamericana Mc Graw-Hill*, 1989, Pág: 197-200, 580-585.

BIBLIOGRAFÍA

Fahrig, Rudolf and Martin Engelke. Reinvestigation of *in vivo* genotoxicity studies in man. I. No induction of DNA strand breaks in peripheral lymphocytes after metronidazole therapy. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 1997; 12:215-221.

FEUM, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Métodos generales de análisis / Secretaria de Salud; Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7a Edición, México, Secretaria de Salud, 2000.

Gennaro, Alfonso R. Remington. Farmacia. Traducción de: Remington : The science and practice of pharmacy, México, Médica Panamericana, 2003. Pág: 1610-1650.

Goodman, Louis Sanford & Gilman; José Rafael Blengio Pinto, Bernardo Rivera Muñoz, Guillermo Di Girolamo. Las bases farmacológicas de la terapéutica. México, McGraw-Hill Interamericana. 2003, Pág: 1051-1062.

Jussi-Pekka Rauha, Susanna Remes, Marina Heinonen, Anu Hopia, Marja Kähkönen, Tytti Kujala, Kalevi Pihlaja, Heikki Vuorela and Pia Vuorela. Antimicrobial effects of Finnish plant extracts containing flavonoids and other phenolic compounds, *International Journal of Food Microbiology*, 2000; 56:3-12.

Gudej T. Kaempferol and quercetin glycosides from *Rubus idaeus L.* Leaves. *Acta Pol. Pharm*, 2003; 60:313-315.

L. Reyna A.; L. García A., Manual de prácticas de Tecnología Farmacéutica II, Evaluación reológica de granulados, Facultad de Química, UNAM, 1998.

Lachman, Leon.; Herbert A. Lieberman; Joseph L. Kanig, The theory and practice of Industrial Pharmacy. Philadelphia , Lea and Febiger, 1986, Pág: 296-358

BIBLIOGRAFÍA

Lieberman, Herbert A. Leon lachman, Joseph B. Schwartz Pharmaceutical dosage forms: Tablets, New York, M. Dekker, 1989. Pág: 109-184

Markham, K. R. Techniques of flavonoid identification. London : Academic, 1982, 1-3.

Meckes, Mariana. A. D. David-Rivera, V. Nava-Aguilar and A. Jimenez. Activity of some Mexican medicinal plant extracts on carrageenan-induced rat paw edema . *Phytomedicine*, 2004; 11:446-451.

Panizzi, C. L. Caponi, S. Catalano, P. L. Cioni and I. Morelli. *In vitro* antimicrobial activity of extracts and isolated constituents of *Rubus ulmifolius*. *Journal of Ethnopharmacology*, 2002; 79:165-168.

Rojas-Vera J, Patel AV, Dacke CG. Relaxant activity of raspberry (*Rubus idaeus*) leaf extract in guinea-pig ileum *in vitro*. *Phytother Res*. 2002; 16:665-668.

Said-Fernández Salvador et al, Activación con producción de óxido nítrico, de macrófagos humanos por efecto del extracto etanólico de partes aéreas de *Rubus coriifolius* focke. XIII Foro Nacional de Investigación es Salud. IMSS 2004 Septiembre 20 – 24. Morelia Michoacán. Información por Publicar.

Tay Zavala, Jorge. Parasitología Médica, México 2002 Ed. Méndez. Pág: 47-66.

Thiem B. and O. Goślińska. Antimicrobial activity of *Rubus chamaemorus* leaves, *Fitoterapia*, 2004; 75:93-95.

Voigt, Habil Rudolf, Tratado de Tecnología Farmacéutica. Traducción por Antonio Nuñez Cachaza Zaragoza, España: Acribia, 1982, Pág: 177-225.

Youngken, Heber Wilkinson. Tratado de farmacognosia. México: Ed. Atlante, 1951. Pag: 59-60.

BIBLIOGRAFÍA

Yusuf, Yılmaz; Toledo, R. T. Major Flavonoids in Grape Seeds and Skins: Antioxidant Capacity of Catechin, Epicatechin, and Gallic Acid. *J. Agric. Food Chem*; 2004; 52:255-260.