

Obtención de comprimidos a partir de extractos de *Lippia fissicaliyx* Tronc. (Verbenaceae), "Poleo", por la técnica de compresión directa

NÉSTOR DUDIK¹, ALBERTO BELA² Y CARLOS CHIFA³.

⁽¹⁾ Cátedra de Farmacotecnia I, ⁽²⁾ Cátedra de Farmacognosia, ⁽³⁾ Cátedra de Farmacobotánica, Depto. de Ciencias Biológicas y Farmacéuticas, Carrera de Farmacia, Facultad de Agroindustrias, Universidad Nacional del Nordeste; Comandante Fernández N° 755, (3700) Sáenz Peña, Chaco, Argentina. Tel-Fax: 00.54.3732.420137. E-mails: ndudik@fai.unne.edu.ar; abela@fai.unne.edu.ar; cchifa@fai.unne.edu.ar.

RESUMEN

En los últimos quince años se produjeron notables cambios en la formulación de formas farmacéuticas sólidas, fundamentalmente en la incorporación de nuevos excipientes en la producción de medicamentos. En la actualidad, se tiende a descartar los ingredientes naturales como ligantes y desintegrantes, incrementándose el uso de agentes humectantes y deslizantes, simplificando de esta manera las formulaciones.

La tenencia actual de "volver a lo natural" para llevar una vida más sana, ha inducido a quienes están abocados a la tecnología farmacéutica a desarrollar nuevas formulaciones que permitan el empleo de productos naturales de origen vegetal.

Nuestro objetivo es optimizar el uso de las partes aéreas de *Lippia fissicaliyx* Tronc., (Verbenaceae), "poleo", muy utilizado en medicina popular en dolencias comunes -digestivas y estomacales-, para lo cual se han obtenido extractos representativos y seleccionado los excipientes que posean las mejores cualidades farmacotécnicas con la finalidad de diseñar una fórmula farmacéutica adecuada.

ABSTRACT

Solid pharmaceutical form's formulation has suffered changes in the latest fifteen years. The main contribution for this was the incorporation of new excipients in medicines production. Tendency guides to eliminate natural ingredients such as ligants and desintegrants and increasing in this way the use of humid agents humectants and deslizants making formulations simpler.

The actual tendency is "return to the natural" for having a healthy life, those who are dedicate to pharmaceutical technology, have been developing new formulations including the use of natural products of vegetable origen.

Our aim is to get the optimum use of *Lippia fissicalix* Tronc., (Verveneaceae), poleo's air parts, used in popular medicine for single pains -digestive and stomachachles- for this purpose representative extract has been obtained, selecting the excipients with the best pharmacotechnic quality the finality is to design a satisfactory pharmaceutical form.

PALABRAS CLAVE

Compresión directa; extractos vegetales; *Lippia fissicaliyx* Tronc.

AGRADECIMIENTOS

A la Licenciada en Ciencias Químicas Gabriela A. L. Ricciardi y al Prof. Armando I. A. Ricciardi de la Facultad de Ciencias Exactas, Naturales y Agrimensura de la U.N.N.E., por su valiosa colaboración en aspectos fitoquímicos de la especie.

INTRODUCCIÓN

Para la administración de agentes terapéuticos se requiere de su incorporación en una forma farmacéutica, constituida por componentes farmacológicamente activos y coadyuvantes farmacéuticos y caracterizada normalmente por su estado físico de presentación.

La elección de la forma farmacéutica más apropiada para un producto fitoterápico debe considerar los siguientes objetivos:

- o mantener la eficacia y la seguridad del componente activo y asegurar su calidad;
- o facilitar la aplicación del medicamento, a través de la vía de administración más apropiada y segura;
- o permitir la administración de la dosis efectiva del componente activo, con precisión adecuada a su empleo seguro y su adecuación a casos específicos;
- o resolver los problemas de estabilidad, a través de la adición de coadyuvantes primarios conservadores, con la finalidad de reducir o evitar reacciones de oxidación y mantener un valor de pH adecuado;
- o adecuar las propiedades de la forma farmacéutica a las necesidades fisiológicas de la vía de administración;
- o aumentar el nivel de adherencia al tratamiento a través de coadyuvantes secundarios, tales como los adecuadores organolépticos, que confieren características sensoriales (gustativas, olfativas y visuales) aceptables al producto.

La forma farmacéutica más simple de preparación y de mayor difusión de productos fitoterápicos es denominada especie (del latín species). Está constituida por la droga vegetal groseramente seccionada, molida o triturada, normalmente en el rango de 4-6 mm o de 1-2 mm, siempre superior a 0,315 mm, destinada a la preparación extemporánea de infusiones o decocciones (tés). Especies pueden ser compuestas por una o más materias primas vegetales activas adicionadas -o no- de productos vegetales coadyuvantes organolépticos, que confieren sabor y aroma (France, 1995).

La compresión directa es una técnica simple para producir comprimidos de valor particular caracterizada por un menor consumo de trabajo, lo que se traduce en una producción industrial más económica, presentando la ventaja de poder ser utilizada en medicamentos sensibles al calor y la humedad; consiste en secar el principio activo, cuando es el único componente, o la mezcla de principios activos con los excipientes, llevándolos luego a compresión para lo cual es fundamental que el polvo se deslice o fluya con facilidad, tenga propiedades cohesivas y no se adhiera a los punzones de la máquina de comprimir (Voigth, 1982).

En los últimos quince años se produjeron cambios notables en la formulación de formas farmacéuticas sólidas, fundamentalmente en la incorporación de

nuevos excipientes en la producción de medicamentos (Shangraw, 1994).

Con relación a la selección de excipientes para la formulación de comprimidos, la tendencia ha llevado a descartar los ingredientes naturales como ligantes y desintegrantes, incrementándose el uso de agentes humectantes y deslizantes y simplificando de esa manera las formulaciones (Lieberman, 1989).

La optimización de una formulación conteniendo extractos vegetales como principio activo, reporta el estudio de excipientes como los usados en compresión directa.

La tenencia actual de "volver a lo natural" para llevar una vida más sana, ha inducido a quienes están abocados a la tecnología farmacéutica a desarrollar nuevas formulaciones que permitan el empleo de productos naturales de origen vegetal.

Una formulación adecuada requiere del agregado de sustancias excipientes que mejoren las características farmacotécnicas de los extractos en la línea de producción; la formulación contendrá polvos de extractos vegetales con escasas propiedades de flujo, lo que hace necesario adoptar un diseño experimental para optimizar las características farmacotécnicas del preparado (Renoux, 1996).

OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo son:

- Optimizar el uso del "poleo", el que comúnmente es utilizado en medicina popular en forma de infusiones -empleando las partes aéreas del vegetal- con atributos digestivos, estomacales, diuréticos y emenagogos (Martínez Crovetto, 1981; Ratera et al, 1980), destacándose que es una droga oficial descrita en la Farmacopea Nacional Argentina, VI Edición.
- Obtener extractos representativos.
- Seleccionar los excipientes que posean las mejores cualidades farmacotécnicas.
- Diseñar una fórmula farmacéutica adecuada.

MATERIALES Y MÉTODOS

a) Material:

Lippia fissicaliyx Tronc., (Verbenaceae), "poleo", "té del país", es un arbusto ramoso de 1-2 m alt., ramas tetragonas pubescentes con entrenudos de hasta 5,3 cm de long. en las ramas floríferas. Hojas opuestas a veces ternadas, ovales, generalmente agudas en el ápice y atenuadas en la base, de 1-4,5 cm de largo por 0,5-1,7 cm de ancho, dentadas en los 2/3 superiores, enteras en el 1/3 inferior, nervaduras bien marcadas en

el envés más notorias hacia el borde, pubescencia en ambas caras. Flores dispuestas en capítulos menores de 1 cm de diámetro, generalmente 2 por axila, pedúnculos de 3-6 mm de long. Fruto seco, liso, redondeado. Semilla obovoide. Crece espontáneamente en el N y NW de la Argentina, en la Provincias de Chaco, La Rioja, Jujuy, Salta y Tucumán.

De sus partes aéreas se han aislado los siguientes constituyentes activos: alfa-tuyeno, l-alfa-pineno, l-canfeno, l-sabineno, beta-mirceno, cineol, d-carvona, eugenol, metileugenol, linalol, isomentona, alcanfor, piperitona, dihidrolippiona (Delfini et al, 1974; Retamar et al, 1975).

b) Muestras:

Se colectaron partes aéreas de "poleo" en diferentes zonas del Departamento Comandante Fernández en la Provincia del Chaco, Argentina, en los meses de septiembre, diciembre y marzo durante los años 1999 y 2000, coincidiendo con las diferentes etapas vegetativas y reproductivas del vegetal.

La muestras se secaron a la sombra, en capas de no más de 20 cm y en lugar aireado evitando las fermentaciones que pudieran ocasionar cambios químicos.

Tres ejemplares de referencia fueron acondicionados siguiendo las técnicas recomendadas a tal fin y depositados dos ejemplares en el Herbario de la Cátedra de Farmacobotánica de la Facultad de Agroindustrias, U.N.N.E., (CHIFAN° 3.030) y otro en el Herbario de la Fundación Miguel Lillo (LIL N° 605.121).

c) Métodos:

Una vez seco, el material fue sometido a molienda utilizando un molino de cuchilla con posterior tamización hasta la obtención de un polvo moderadamente fino, mediante tamiz N° 20 y N° 30 (Farmacopea Nacional Argentina,1978).

El polvo así obtenido se conservó en frascos oscuros color caramelo cerrados herméticamente, a una temperatura entre 20°C y 30°C.

Para obtener los principios activos se empleó el método de maceración, utilizando agua y alcohol etílico en concentraciones diferentes y en tiempos variables (Grafico I).

El producto así obtenido se concentró hasta obtener un extracto blando, utilizando un rotavapor, sometido a vacío, con baño de agua a 35°C.

Al extracto blando se le adicionó almidón como absorbente y se lo concentró a extracto seco, desecándolo en estufa a 35°C durante 12 hs.

c-1) Formulación del comprimido:

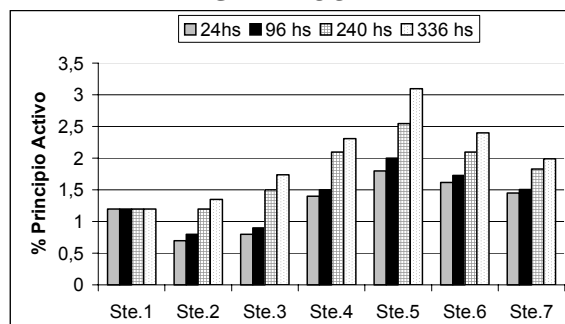
Se trabajó sobre la base de una formulación de comprimidos por compresión directa (Remington,1987).

A partir de la fórmula desarrollada (Cuadro I) se los comprimió utilizando una compresora monopunzón excéntrica.

c-2) Control de calidad de los comprimidos:

Por los métodos de friabilidad, dureza, tolerancia en peso (U.S.P., 1995) y desagregabilidad (Rotaglia,1966). Resultados promedio de 50 comprimidos analizados sobre un total de 500 comprimidos obtenidos. (Cuadro II).

GRÁFICO I



Solvente 1: agua a 100°C Solvente 6: alcohol 80° a 15°C
 Solvente 2: alcohol 50° a 15°C Solvente 5: alcohol 75° a 15°C
 Solvente 3: alcohol 60° a 15°C Solvente 7: alcohol 90° a 15°C
 Solvente 4: alcohol 70° a 15°C

**CUADRO I
FORMULA FARMACÉUTICA PARA LA
OBTENCIÓN DE UN COMPRIMIDO**

Extracto seco de <i>Lippia fissicaliyx</i> Tronc.	40.00 mg
Almidón de trigo	20.00 mg
Celulosa microcristalina	60.00 mg
Lactosa tableteose	119.00 mg
Sílica coloidal	2.20 mg
Acido esteárico triple presión	2.20 mg
Peso Total del Comprimido	243.40 mg

CUADRO II

ENSAYOS	RESULTADOS	VALORES OPTIMOS (U.S.P.)
Dureza	14,14 kg/cm ²	Mínimo = 4,5 kg/ cm ²
Friabilidad	0,043 %	Máximo = 0,8 %
Desagregabilidad	1,30 minutos	Máximo = 15 minutos
Tolerancia en Peso	2,3 %	Máximo = 7,5 %

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados indican que el solvente adecuado para la obtención de la solución extractiva de *L. fissicalyx* Tronc. es el alcohol 75° a 15°C con un tiempo de maceración de 336 horas.

No se obtuvieron concentraciones superiores al 3,10% en períodos mayores a 336 horas de maceración.

A concentraciones alcohólicas superiores e inferiores a 75° se observó una disminución en la concentración de principios activos.

Para la formulación del comprimido se trabajó sobre una "fórmula base" en la cual el principio activo se encuentra al 16,40 %. El almidón de trigo cumple la función de absorbente para concentrar el extracto actuando como regulador ligante y disgregante. La celulosa microcristalina al 24,00 % es utilizada como ligante, permitiendo la obtención de comprimidos resistentes a la rotura y a la abrasión. La lactosa tableteada al 48,00 % actúa como ligante produciendo comprimidos de gran dureza. La sílica coloidal al 1,00 % cumple la función de agente regulador de flujo disminuyendo el apelmazamiento de partículas y con ello el rozamiento entre las mismas. El ácido esteárico triple presión usado al 1,00 % actúa como lubricante y desmoldeador facilitando la expulsión del comprimido de la matriz en la compresora impidiendo la adhesión a la misma.

CONCLUSIONES

Se obtuvieron extractos representativos con valores de p.e. 0,880-0,968, residuo seco con un mínimo de 1,50%, de color verde claro y olor característico.

Si bien la técnica de compresión directa lleva varios años de aplicación en la industria farmacéutica, son pocos los productos naturales que pueden comprimirse por éste método.

La fórmula farmacéutica propuesta resultó de la combinación de los excipientes adecuados, lográndose comprimidos que cumplen satisfactoriamente los ensayos realizados (U.S.P., 1995), y de ésta forma se optimizó el uso de un producto vegetal en una forma farmacéutica de dosificación exacta y fácil administración con la ventaja de poder ser utilizada la técnica de compresión directa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Amorín, J.L. 1998. **Guía Taxonómica de Plantas de Interés Farmacéutico**. Colegio de Farmacéuticos y Bioquímicos de la Capital Federal. Buenos Aires, Argentina. 80 pp.

Cabrera, A. L. (dir.). 1993. **Flora de la Provincia de Jujuy, República Argentina**. Tomo XIII Parte IX: Verbenáceas a Caliceráceas. Secretaría de Agricultura y Ganadería de la Nación, Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria. Buenos Aires, Argentina. 47-52.

Delfini, A. A. y Retamar, J. A. 1974. *Essenze Deriv. Agrum.*, 44 (1): 23. **Farmacopea Nacional Argentina**. 1978. Codex Medicamentarius Argentinus, VI Edición. Buenos Aires, Argentina. 469-471; 629-630.

Francia. 1995. Ministère des Affaires Sociales et de l'Emploi Avis aux fabricants concernant les demandes d'autorisation de mise sur le marché de spécialités pharmaceutiques a base de plantes. *Direction des Journaux Officieles. Paris, Francia*.

Lieberman, H.; Lachman, L. y Schuartz, I. 1989. **"Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets"**, Vol. 1-2; Editorial Marcel Dekker Inc. 1208 pp.

Martínez Crovetto, R. 1981. **Plantas utilizadas en medicina en el NO de Corrientes**. Miscelánea N° 69. Ministerio de Cultura y Educación, Fundación Miguel Lillo. Tucumán, Argentina. 91.

Oliveira Simões, C. M., Schenkel, E.P., Gosmann, G., Palazzo de Mello, J.C., Auler Mentz, L. y Ros Petrovick, P. (organizadores). 1999. **Farmacognosia, da planta ao medicamento**. Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil. 221-258.

Ratera, E.L. y Ratera, M.O. 1980. **Plantas de la flora argentina empleadas en medicina popular**. Editorial Hemisferio Sur S.A.. Buenos Aires, Argentina. 88-89.

Remington, 1987. *Farmacología*. 17 ° ed. Editorial Panamericana. Buenos Aires, Argentina. 2723 pp.

Renoux, R., Demazieres, J.A., Cardot, J.M., Aiache, J.M. 1996. **Experimentally Designed Optimization of Direct Compression Tablets**. Drug Development and Industrial Pharmacy. Vol. 22 (2) : 10 - 109.

Retamar, J. A. y col. 1975. *Essenze Deriv. Agrum*, 45 (1): 31.

Roteglia, E. 1966. **Comprese Farmaceutiche**. Società Editoriale Farmaceutica, Milán, Italia.

Shangraw, R.F. y Demarest, D.A. 1994. **Estudio de las Prácticas Industriales Actuales en la Formulación y Fabricación de Tabletas y Cápsulas**, en: *Pharmaceutical Technology*. 11-23.

The United States Pharmacopeia. 1995. "USP 23", The National Formulary "NF 18". United States Pharmacopeial Convention, Inc.. U.S.A.

Troncoso, N. S. 1952. **Descripción de algunas especies nuevas o críticas de *Lippia* de la Flora Argentina**, en: *Darwiniana*, 10 (1): 83-86.

Voight, R. 1982. **Tratado de Tecnología Farmacéutica**, Editorial Acriba. Zaragoza, España. 769 pp.