

Obtención de Comprimidos conteniendo Extractos Atomizados de Flor de la Pasión (*Passiflora incarnata* L.)

George GONZÁLEZ ORTEGA*¹ y Peter C. SCHMIDT²

¹ Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul;
Avenida Ipiranga 2752. 90610.000 Porto Alegre. RS. Brasil

² Pharmazeutisches Institut, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Deutschland

RESUMEN: Fueron obtenidos extractos de las partes aéreas de la Flor de Pasión (*Passiflora incarnata* L.) por turbólisis, empleando una mezcla de metanol y agua (40:60 v/v) como líquido extractor. Los extractos fueron concentrados bajo presión reducida y secados por atomización usando, separadamente, el Gelita-Sol-P y la hidroxilapatita como coadyuvantes. Los productos atomizados fueron analizados por microscopia electrónica de barrido y después utilizados en la producción de comprimidos por el método de la compresión directa. Con este fin se utilizó una fórmula unitaria, analizándose el efecto provocado por la Avicel PH 101, la Avicel PH 200 y la Cellactose. Los parámetros de dureza, friabilidad, tiempo de desintegración, así como diagramas de fuerza de compresión fueron analizados y comparados.

SUMMARY. "Preparation and Characterization of Tablets containing Spray-dried Vegetable Extracts of Passion Flower (*Passiflora incarnata* L.)". Hydromethanolic extracts of the aerial parts of Passionflower were prepared by turboextraction, concentrated under vacuum and spray dried using a gelatin derivative or hydroxylapatit as carrier. The structure of the two spray dried powders was analyzed under scanner electronic microscopy and the relationships with its main characteristics discussed. Tablets containing spray dried extracts and Avicel PH 101, Avicel PH 200 or Cellactose were prepared by direct compression. The hardness, friability, dissolution rate and tensile strength profile of the tablets were determined and the results discussed.

INTRODUCCIÓN

A la producción de comprimidos por el método de la compresión directa se le atribuyen algunos inconvenientes potenciales, como tendencia a la dureza elevada y a la adherencia, tiempo de disgregación excesivo y problemas asociados al flujo irregular. En el caso particular de comprimidos conteniendo extractos vegetales, esta situación se agrava debido a la higroscopicidad inherente a los extractos secos y a la cantidad de extracto añadida, que no en raros casos sobrepasa el 10%

PALABRAS CLAVE: *Passiflora incarnata*, Flor de la pasión, Comprimidos, Extractos atomizados.

KEY WORDS: *Passiflora incarnata*, Passionflower, Tablets, Spray dried extracts.

* Autor a quien dirigir la correspondencia.

de la masa total de la fórmula ^{1,2}. Algunas medidas recomendadas para contrarrestar dichos problemas son el empleo, tanto de coadyuvantes derivados de la celulosa en el proceso por compresión directa ³⁻⁵, como de extractos atomizados. En este último caso, la ventaja reside en algunas de las características intrínsecas de los extractos atomizados, como una baja humedad residual aliada a una elevada porosidad, así como la posibilidad de controlar mejor la higroscopicidad y las características de flujo ⁶.

En el presente trabajo se estudian las características de dos extractos atomizados preparados a partir de extractos hidrometanólicos de *P. incarnata*. En una etapa subsiguiente es evaluado el potencial empleo de los extractos atomizados en la obtención de comprimidos producidos por el método de la compresión directa, en función del "material de relleno" * utilizado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Material vegetal

Se emplearon hojas y tallos de *Passiflora incarnata* L. El material vegetal fue adquirido a la empresa P. Müggelburg GmbH (Alemania). La identificación botánica y cromatográfica fue realizada según la monografía de la farmacopea suiza ⁷.

Obtención del extracto atomizado

Un kilogramo de droga (2 mm) fue macerado con 5 litros de una solución de metanol en agua (40:60 v/v), durante 45 minutos, y después extraído por turbólisis a 10.000 rpm (Retomix TP 44 - Retsch KG), durante 45 minutos. La porción líquida sobrenadante fue decantada y el resto sólido exprimido en una prensa hidráulica (Erweka, 5 litros). Las dos porciones líquidas fueron reunidas y filtradas, primero por algodón y después en un filtro-prensa A-20Z (Sartorius). El extracto obtenido (4,4 L) fue concentrado en un evaporador de circulación al vacío (Scott & Gen) hasta un volumen aproximado de 2 litros. El residuo seco fue calculado según se indica en la farmacopea alemana ⁸.

Como coadyuvantes se emplearon, por separado, el Gelita-Sol-P® (Stoess) y la hidroxilapatita (B.K. Ladenburg) en una proporción de dos partes de coadyuvante por cada parte de residuo seco calculado. Fue utilizado un atomizador Nubilosita (Ladisch KG), funcionando según el principio de co-corriente, con una boquilla de 1,8 mm, una presión de 0,5 bar, una temperatura de entrada de 150 °C y una temperatura de salida de 70 °C. La velocidad de alimentación fue de 1,4 mL/min.

Producción de los comprimidos

Los comprimidos fueron producidos a partir de la siguiente fórmula unitaria: 220 mg de extracto atomizado, 8,5 mg de Ac-Di-Sol® (carboximetilcelulosa sódica reticulada) (FMC), 1,1 mg de estearato de magnesio, 3,4 mg de Aerosil 200® (Degussa) y 217 mg de material de relleno, completando un peso final de 450 mg para cada comprimido. Como material de relleno fueron empleadas Avicel PH

* Por tratarse de un ensayo de compresión directa, hemos diferenciado los coadyuvantes de los otros excipientes utilizados para facilitar dicha compresión, que llamaremos en adelante "material de relleno".

101® (FMC), Avicel PH 200® (FMC) y Cellactose® (Meggle). Los componentes de la fórmula fueron tamizados (tamiz 315 µm) y mezclados durante 10 minutos en un mezclador Turbula T2C (Willy Bachhofen). La mezcla fue comprimida directamente en una máquina rotativa Pharmapress 103 (Korsch) equipada con punzones biplanos, facetados, de 10 mm de diámetro. La máquina fue instrumentalizada según Herzog (1991) ⁹. El sistema de medición de las fuerzas de compresión fue calibrado utilizándose un dispositivo piezoeléctrico Kistler 9021 A. La fuerza del punzón inferior fue registrada haciéndose uso de cuatro bandas extensométricas (*Strain gauge* HBM LY 311), con compensación de la temperatura. Las señales fueron registradas y amplificadas en un medidor de frecuencia PR 9307 (Philips), y finalmente digitalizados con auxilio de un transformador analógico/digital DASH 16F (Keithley) acoplado a un computador IBM AT 03. El tratamiento de los datos fue realizado con auxilio de un programa ("software") desarrollado por Herzog (1991) ⁹.

Ensayos físicos de los comprimidos

El ensayo de disgregación fue realizado en agua destilada a 20 °C, según la farmacopea alemana (DAB 10). Las dimensiones de los comprimidos fueron medidas con una precisión de ± 0,01 mm, inmediatamente después de eyectados de la máquina, utilizándose un calibre micrométrico (Mitutoyo). La resistencia a la abrasión fue determinada con 25 comprimidos en un *friabilador* Roche, a 27 ciclos por minuto durante 5 minutos. La dureza fue ensayada en un medidor de resistencia radial a la fractura Heberlein 2E/205 (Heberlein) y transformada en tensión radial (TR) según Newton *et al.* ¹⁰:

$$TR = (2F) / \pi dD \quad (\text{MPa}),$$

en donde: F = resistencia a la fractura, en newtons; d = altura del comprimido, en metros; D = diámetro del comprimido, en metros.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La selección de los coadyuvantes Gelita-Sol-P y la hidroxilapatita se basó en experimentos prácticos preliminares. El Gelita-Sol-P es un derivado de la gelatina parcialmente hidrolizada, compuesto por cadenas polipeptídicas de peso molecular de 2000 a 25000 D, que se disuelve de modo rápido, aún en agua fría, e ino-cuo desde el punto de vista toxicológico. La hidroxilapatita es un fosfato de calcio ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$) insoluble en agua (0,02 a 0,05 g/L), con densidad igual a 3,867 kg/L, estable y considerado bastante inerte.

La cantidad de extracto usado en la formulación se calculó teniendo en consideración una dosis diaria de 6 a 12 g de droga *in natura* (equivalente a 75 mg de flavonoides) ^{11,12} y una concentración de 7,25 g de flavonoides totales por cada 100 g de extracto atomizado **.

La viscosidad del extracto concentrado conteniendo el Gelita-Sol-P fue de 10 mPa.s (viscosímetro de Ubbelohde, a 20 °C) y el pH fue de 6,0. El producto atomizado aparece en la forma de estructuras esféricas, huecas y, en su mayor parte,

** La concentración de flavonoides totales se tituló por cromatografía líquida, según Schmidt y González Ortega (1993) ¹³.

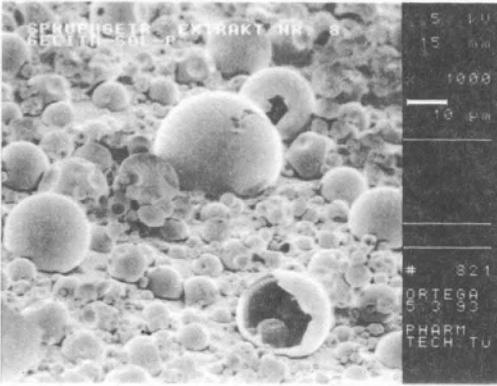


Figura 1. Microfotografía electrónica del extracto atomizado con el Gelita-Sol-P-. Aumento 1000 X.

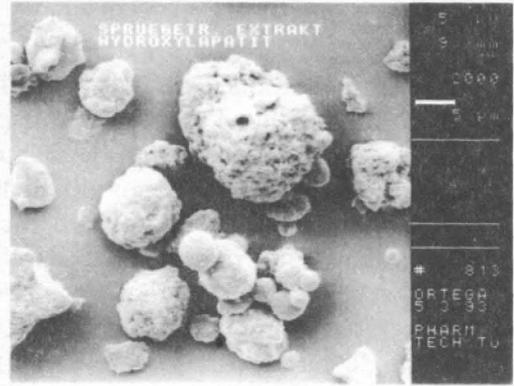


Figura 2. Microfotografía electrónica del extracto atomizado con la hidroxilapatita. Aumento 2000 X.

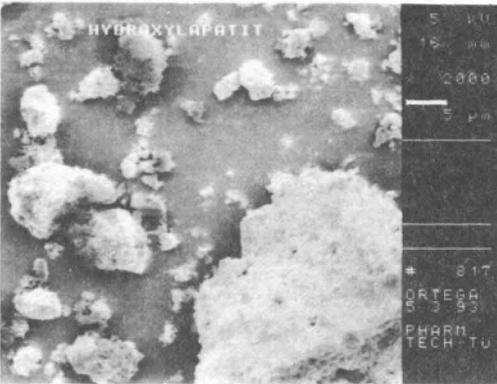


Figura 3. Microfotografía electrónica de la hidroxilapatita utilizada como coadyuvante en la obtención del extracto atomizado. Aumento 2000X.

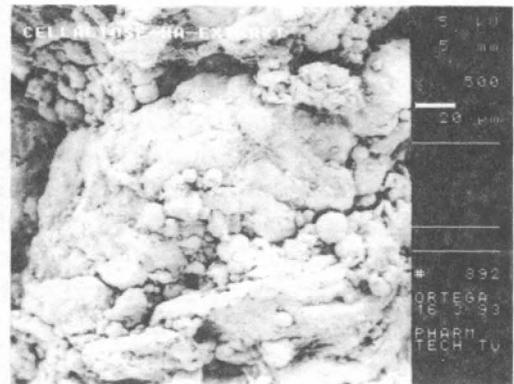


Figura 4. Microfotografía electrónica de un comprimido producido con la Cellactose y extracto atomizado con la hidroxilapatita. Este último observable como partículas esféricas más pequeñas. Aumento 500X.

con un diámetro inferior a los 10 µm (Figura 1). El tamaño y la apariencia de las partículas obtenidas son típicas del tipo y dimensión del equipo secador empleado. Las principales características físicas del extracto atomizado con el Gelita-Sol-P están resumidas en la Tabla 1. El rendimiento promedio, que fue relativamente bajo, se explica por el hecho de no haberse usado un dispositivo colector para la recuperación de la fracción de polvo más fino.

El extracto atomizado con la hidroxilapatita mostró un tamaño de partícula próximo a 20 µm y un rendimiento promedio de 75%, en ambos casos mayores que aquellos observados para el extracto atomizado con el Gelita-Sol-P (Figura 2, Tabla 1). El análisis comparativo de las Figuras 2 y 3 muestra que la fracción fina presente en la hidroxilapatita desaparece del extracto atomizado, quedándose, por lo menos en parte, depositada en la superficie de las partículas más grandes. El resultado final es un redondeado de las partículas y una distribución más uniforme del tamaño, que muy probablemente se correlaciona con el buen flujo y compactación observados.

Extracto atomizado	Humedad residual (% p/p)	Densidad (kg/L)	Tamaño de partícula (µm)	Factor de Hausner *
Gelita-Sol-P	5,41 a 5,72	1,4828 ± 0,027	< 10	no pudo ser determinado

Descripción: Masas aglomeradas de color amarillo ocre, poco higroscópicas, con fuerte tendencia a la aglomeración, con malas características de flujo y de compactación. Fue imposible medir un ángulo de reposo o el factor de Hausner. Rendimiento: de 65 a 70% en relación a la masa atomizada (n = 5 extractos).

hidroxilapatita	3,10 a 3,35	2,4498 ± 0,059	aprox. 20	1,25
-----------------	-------------	----------------	-----------	------

Descripción: Polvo suelto de color ocre amarillento, muy poco higroscópico, con flujo libre. Angulo de reposo de 20°. Rendimiento: 75% en relación a la masa atomizada (n = 5 extractos).

* Factor de Hausner = densidad de compactación dividida por la densidad bruta ¹⁶.

Tabla 1. Características físicas de los extractos atomizados con el Gelita-Sol-P y la hidroxilapatita.

Producto	Tamaño promedio (µm)	Superficie específica (m ² g ⁻¹)	Humedad residual (%)	Fluidez	Angulo de reposo (°)	Factor de Hausner
Avicel PH 101	50	1,22	< 5	regular	44,2	1,32
Avicel PH 200	190	-	< 5	buena	39,7	1,17
Cellactose	238	-	-	buena	37,0	1,21

Tabla 2. Características tecnológicas de la Avicel PH 101, la Avicel PH 200 y de la Cellactose ^{3,17}.

Comprimidos con el Gelita-Sol-P

La producción de comprimidos conteniendo el extracto nebulizado con el Gelita-Sol-P sólo pudo ser llevada a cabo con la Avicel PH 101. Tanto el empleo de la Avicel PH 200 como de la Cellactose resultó en una fuerte tendencia a la adherencia, con formación progresiva de costra en los punzones, limitando la obtención de comprimidos. Aquí también fue constatada la segregación de los componentes de la mezcla, debida probablemente al mayor tamaño de las partículas y a la forma redondeada de las partículas de la Cellactose (Tabla 2, Figura 4). Esto implica una saturación de los espacios libres por parte de las partículas más finas del extracto y, como consecuencia, una reducción de la capilaridad reflejada en los tiempos de disgregación elevados (Tabla 3).

La dureza de los comprimidos producidos con la Avicel PH 101 se comportó de modo casi lineal en relación a la fuerza de compresión aplicada (Figura 5). Un comportamiento semejante fue detectado por Lerk *et al.* ¹⁴ al estudiar mezclas de sustancias hidrosolubles con la Avicel PH 101. Una explicación plausible para este comportamiento sería una probable saturación de los puntos de contacto y concomitante bloqueo de la formación de puentes de hidrógeno ¹⁵. Aún cuando la dureza medida estuvo dentro de los límites de aceptación usuales, esto no se reflejó

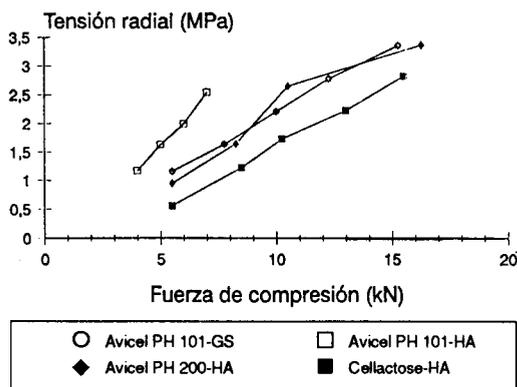


Figura 5. Valores de tensión radial medidos, en comprimidos producidos con los extractos atomizados con el Gelita-Sol-P y la hidroxilapatita, en función de la fuerza de compresión aplicada y del material de relleno usado. Prensa rotativa Pharma 103 Korsch. Punzón de 10 mm. GS = Gelita-Sol-P; HA = hidroxilapatita

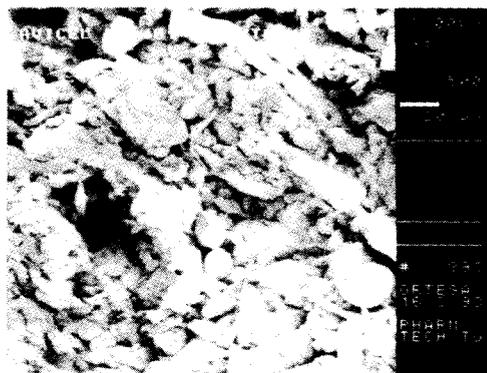


Figura 6. Microfotografía electrónica de un comprimido producido con la Avicel PH 101 y extracto atomizado con la hidroxilapatita. Este último observable como partículas esféricas más pequeñas. Aumento 500X.

en los tiempos de disgregación, los cuales fueron, de modo general, excesivos (Tabla 3). Finalmente, la variación de peso de los comprimidos es consecuencia directa de las malas propiedades de flujo señaladas para el extracto atomizado y que no fue posible mejorar totalmente (Tabla 3).

Comprimidos con la hidroxilapatita

El extracto atomizado con la hidroxilapatita, además de tener mejores propiedades de flujo y de compactación, se mostró también adecuado para la compresión (Tabla 3). Los diagramas de fuerza de compresión versus dureza muestran que, dentro del ámbito experimental, la dureza siguió un comportamiento casi lineal, pero diferente según el tipo de material de relleno usado (Figura 5). La sensibilidad a las alteraciones de la fuerza de compresión aplicada, implícita en la pendiente de las rectas, también difiere en ellos. La formulación con la Avicel PH 101 mostró la mayor sensibilidad, indicando la ausencia de saturación de los espacios interparticulares libres y en donde la estructura fibrosa y el menor tamaño de las partículas de ésta desempeñan un rol decisivo (Tabla 2, Figura 6). La comparación de la friabilidad y del tiempo de disgregación también revela diferencias acentuadas entre las dos Avicel y la Cellactose, destacándose el mejor desempeño de la Avicel PH 101.

CONCLUSIONES

Aún cuando el empleo de la hidroxilapatita y del Gelita-Sol-P como coadyuvantes condujo en ambos casos a la obtención de extractos atomizados con rendimientos aceptables, los extractos obtenidos con la hidroxilapatita presentaron características de forma, flujo y de compactación superiores. En cuanto al material de relleno, el análisis comparativo de la dureza, tensión radial, friabilidad, tiempo de disgregación, así como de los diagramas de fuerza de compresión de comprimidos conteniendo este extracto revelaron el uso ventajoso de la Avicel PH 101.

Extracto atomizado con el Gelita-Sol-P					
Avicel PH 101	5,5	7,8	9,9	12,3	15,2
tensión radial (MPa)	1,16	1,64	2,21	2,78	3,36
dureza (N)	76	108	155	190	220
tiempo de disgregación (min)	12,1	17,4	22,2	23,5	28
friabilidad (%)	0,03	0,02	n.m.	n.m.	n.m.
variación porcentual del peso (mg %)	1,35	1,42	1,28	1,13	1,08

Extracto atomizado con la hidroxilapatita					
Avicel PH 101	4,1	5,0	5,9	6,9	
tensión radial (MPa)	1,17	1,63	1,99	2,54	
dureza (N)	86	120	133	172	
tiempo de disgregación (min)	1,1	1,2	2,4	3,2	
friabilidad (%)	0,05	0,04	n.m.	n.m.	
variación porcentual del peso (mg %)	0,86	0,86	0,78	0,83	

Avicel PH 200					
	5,4	8,2	10,4	16,2	
tensión radial (MPa)	0,95	1,65	2,65	3,37	
dureza (N)	65	105	156	191	
tiempo de disgregación (min)	2,0	12,1	14,5	16,0	
friabilidad (%)	inest.	2,81	1,8	1,6	
variación porcentual del peso (mg %)	0,51	0,27	0,26	0,58	

Cellactose					
	5,5	8,4	10,3	13,0	15,4
tensión radial (MPa)	0,56	1,23	1,74	2,23	2,83
dureza (N)	43	81	111	141	166
tiempo de disgregación (min)	5,5	9,3	10,4	11,8	12
friabilidad (%)	0,07	0,06	0,01	n.m.	n.m.
variación porcentual del peso (mg %)	0,81	0,72	0,95	0,80	0,65

n.m. = no mensurable; inest. = inestable

Tabla 3. Características tecnológicas de los comprimidos obtenidos con la Avicel PH 101, la Avicel PH 200 y la Cellactose.

Agradecimientos. Este trabajo fue realizado en el Instituto de Farmacia de la Universidad de Tubinga, Alemania, con el financiamiento de CAPES, Brasil.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Crippa, F. (1978) *Fitoterapia* 49: 257-63
2. List, P.H. & P.C. Schmidt, P.C. (1984) "Technologie pflanzlicher Arzneizubereitungen", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart
3. Staniforth, J.N. & M. Chatrath. (1988) APV-Kurs 446 "Aktuelle Hilfsstoffe zur Herstellung von Tabletten", 22-23 Sept., Berlín

4. Nürnberg, E. & Gerst, F. (1979) *Dtsch. Apoth. Ztg.* **119**: 237-41
5. Voegge, P.J. (1973) *Pharm. Ind.* **35**: 78-9
6. Masters, K. (1976) "Spray Drying" 2° Ed., John Wiley, New York
7. "Pharmacopoea Helvetica" VII Editio (1987) Eidgenössische Drucksachen und Materialzentrale, Berna
8. "Deutsches Arzneibuch 10 Ausgabe" (1992) Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart
9. Herzog, R. (1991) "Calciumphosphate in der Tablettierung", Tesis de doctorado. Eberhard-Karls-Universität, Tübingen
10. Newton, J.M., G. Rowley, J.T. Fell, D.G. Peacock & Ridway, K. (1971) *J. Pharm. Pharmacol.* **23**: 195 S- 201 S
11. Norden-Ehlert, E., P. Surmann, R. Wendt, & M. Wuchtl (1987) "Passionsblumenkraut" in R. Braun (Ed.), *Standardzulassungen für Fertigarzneimittel*, Deutscher Apotheker, Suttgart, Govi, Frankfurt, pág. 5.
12. Wichtl, M. (1989) "Teedrogen", 2 ed., Wissenschaftliche Verlags-gesellschaft, Stuttgart, págs. 362-3
13. Schmidt, P.C. & G. González Ortega (1993) *Dtsch. Apoth. Ztg.* **133**: 4457-66
14. Lerck, C.F., G.K. Bolhuis & A.H. de Boer (1979) *J. Pharm. Sci.* **68**: 205-10
15. Reier, G.E. & F. Shangraw (1966) *J. Pharm. Sci.* **55**: 510-514
16. Sucker, H., P. Fuchs & P. Speiser (1991) "Pharmazeutische Technologie", 2° ed., Georg Thieme, Stuttgart, pág. 22
17. Rubensdörfer, C. (1993) "Einsatz und Charakterisierung von Ludipress als Direkttablettierhilfsmittel", Tesis de doctorado. Eberhard-Karls-Universität, Tübingen