

## INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

Laboratorio Farmacéutico "Oriente".

### Formulación de tabletas a partir del extracto de *Mangífera indica* L (Vimang®)

MsC. Zoe Lemus Rodríguez,<sup>1</sup> Lic. Mario Hung Arbelo,<sup>2</sup> Téc. Amaury Chong Quesada<sup>3</sup> y Téc. Marisel Rodríguez Antomarchi<sup>4</sup>

#### Información general de la planta medicinal

##### Nombre común, científico, familia, género, especie y autor<sup>1,2</sup>

Nombre común: Mango, Manga (en Cuba)

Nombre científico: *Mangífera indica* L.

Familia: Anacardiaceae

Género: Mangífera

Especie: indica

Autor: Linneo

##### Hábitat y distribución geográfica<sup>1</sup>

El mango es un árbol nativo del Asia Tropical y muy propagado en Cuba, donde fue introducido hace más de un siglo. Se le cultiva extensamente en todas las provincias y ofrece numerosas variedades, siendo notables las que proceden de Oriente y de Cienfuegos. Las semillas se han esparcido por todas partes y se encuentra mango hasta en las montañas más apartadas. Existe, además, en las otras Antillas Mayores, en muchas de las Menores, la Florida, la América Tropical continental y en los trópicos del viejo mundo.

##### Breve resumen de sus usos populares y tradicionales<sup>1</sup>

La corteza ha sido utilizada como febrífuga. Con los frutos verdes, pero ya pintoneando, se prepara un dulce bastante agradable, pero que sabe un poco a trementina, el cual es bastante útil como estomáquico en las enfermedades por debilidad o atonía de los órganos gastrointestinales y demás morbos que tienen relación con ellos.

Con las semillas o almendras contenidas en los huesos de los mangos maduros se hace un jarabe muy popular para curar las disenterías y las diarreas crónicas y rebeldes. Las semillas son, además, consideradas como antihelmínticas o vermífugas.

Con las hojas del mango se hace un cocimiento para el asma, que se toma caliente al acostarse. Se asegura que el fruto es bueno para el estreñimiento, y que la resina es útil contra las quebraduras al aplicarla sobre el vientre y contra la bronquitis, sobre el pecho. La cáscara del mango es usada en infusión contra catarros, en los dolores de muelas y para lavar las heridas infectadas.

##### Composición<sup>3-6</sup>

La composición del ingrediente activo del extracto de la corteza del árbol del mango (*Mangífera indica* L) utilizada en los productos Vimang, consistente en una mezcla de diferentes componentes, aparece en la **tabla 1**.

Tabla 1. *Composición del ingrediente activo Vimang*

Componente	Contenido
<b>1. Polifenoles</b>	<b>40 – 60</b>
1.1 Mangiferina	25 – 30
1.2 (+) Catequina	7 – 10
1.3 (-) Epicatequina	4 – 7
1.4 Acido gálico, propil éster	2 - 5
1.5 Acido gálico, metil éster	2 - 5
1.6 Acido benzoico, propil éster	2 - 5
1.7 Acido 3,4- dihidroxibenzoico	1 – 3
1.8 Acido benzoico	1 – 2
1.9 Acido gálico	1 – 2
<b>2. Terpenoides</b>	<b>10 - 20</b>
2.1 Acido mangiferónico	10 – 15
2.2 Beta-elemeno	2 – 5
2.3 Alfa- guaieno	2 – 5
2.4 Aromandreno	2 – 5
2.5 Hinesol	1 – 3
2.6 Cicloartanoles	1 – 3
2.7 Ledol	1 – 2
2.8 Taraxerol	1 – 2
<b>3. Azúcares</b>	<b>3 – 6</b>
3.1 Galactosa	2 – 5
3.2 Glucosa	1 – 3
3.3 Arabinosa	1 – 3
<b>4. Polialcoholes</b>	<b>2 – 5</b>
4.1 Sorbitol	2 – 4
4.2 Mioinositol	1 – 2
4.3 Xilitol	0,5 – 1
<b>5. Acidos grasos</b>	<b>1 – 5</b>
5.1 Mirístico	0,1 – 3,0
5.2 Palmítico	0,3 – 0,4
5.3 Linoleico	0,15 – 0,35
5.4 Oleico	0,2 – 0,4
5.5 Esteárico	0,1 – 0,2
5.6 Eicosatrienoico	0,1 – 0,3
<b>6. Microelementos</b>	<b>1 – 3</b>
6.1 Potasio	0,8 – 1,0
6.2 Calcio	0,2 – 0,4
6.3 Magnesio	0,1 – 0,2
6.4 Hierro	0,1 – 0,2
6.5 Cobre	Menor de 0,01
6.6 Zinc	Menor de 0,01
6.7 Selenio	0,03 – 0,08

#### Información etnofarmacológica 4

Los estudios etnofarmacológicos realizados en Cuba partieron de la evaluación de los índices de calidad de vida en más de 400 personas que recibieron el tratamiento con el extracto, por períodos que oscilaron entre 6 y 18 meses, donde los pacientes con neoplasias fueron los más frecuentes. Las conclusiones de estos estudios se resumen a continuación.

## Neoplasias

En 123 personas con diagnóstico de cáncer, se logró una mejoría en los índices de la calidad de vida en 87,3 % de ellas. La evaluación del estado general del enfermo se hizo mediante parámetros clínicos y bioquímicos, así como también por entrevistas periódicas al paciente.

## Otras afecciones

En 297 personas con diagnósticos variados (afecciones del tracto gastrointestinal, enfermedades respiratorias agudas, infertilidad, diabetes mellitus, hiperplasia prostática, afecciones dermatológicas, infecciones microbianas en diversas localizaciones, lupus eritematoso y otros) se obtuvo una mejoría en todos los que fueron tratados con este proceder. La calidad de vida se evaluó a través del estado general del paciente (clínico y bioquímico).

## La tableta como forma de dosis farmacéutica

Dentro de las formas de dosis farmacéuticas, las tabletas ocupan un lugar de preferencia en general, de modo que puede afirmarse que es la forma más ampliamente usada en la medicina actual,<sup>5,6</sup> lo que incluye la medicina natural.

Entre las ventajas, generales y particulares, que ofrecen los comprimidos como forma de dosis se encuentran:

- **Ventaja de la vía oral respecto a que permite la autoadministración**, no utilizada como rutina en los parenterales, lo que la convierte en el método más importante de administración de sustancias bioactivas destinadas a lograr efectos sistémicos, de modo que se usa en 90 % de estos productos. Esto es de suma importancia para lograr la comodidad del uso por el consumidor, y por ende, de máxima prioridad para el productor, a causa de que el mercado de estos productos resulta favorecido.
- **Dosificación exacta**, con el máximo de precisión y la mínima variabilidad del contenido. Se plantea que, cuando el consumidor se autoadministra, por ejemplo, de un líquido: una cucharada, cucharadita o similar, la medición de la dosis tiene un error entre 20 y 50 %.
- **Costo más bajo** de todas las formas de dosis orales.
- **Mayor adecuación para la producción en gran escala** que otras formas de dosis orales.
- **Mayor atractividad para el consumidor** en cuanto a portabilidad y administración, ya que no se requieren facilidades adicionales (frascos, goteros, agua hirviendo en el caso de las infusiones, cucharas y similares para dosificar y administrar el producto).
- **Enmascaramiento aceptable** de olores y sabores desagradables, en comparación con las formas líquidas y los granulados para suspensión o solución, por la vía de las modernas tecnologías de recubrimiento de película y microencapsulación de los gránulos.
- **Facilidad para el envase, almacenaje y transportación** de grandes volúmenes, lo que resulta altamente problemático si se trata de plantas, aún en forma de droga seca, por su voluminosidad.
- **Mayor estabilidad**, dada por el menor riesgo de descomposición de los principios activos y de contaminación microbiana, en relación con las formas farmacéuticas líquidas, lo cual es especialmente significativo en los productos naturales debido a que se utiliza como materia prima el material vegetal seco o droga vegetal, preferencialmente, y la operación de secado interrumpe los procesos de degradación causados por enzimas o fermentos, impide el crecimiento de los microorganismos, así como las reacciones de oxidación e hidrólisis, facilitando el almacenamiento y transporte del producto sin los riesgos del deterioro.
- **Mayor acercamiento a la planta medicinal de partida** (olor, color) que se enmascara bajo la cápsula, lo cual resulta una cualidad especialmente atractiva para el consumidor cuando se trata de productos naturales.

En contraposición a lo anterior, pudieran citarse, entre otras, las siguientes desventajas:

- **Drogas que se oponen a la compresión** en forma de comprimidos densos y resistentes a la abrasión a que deben ser sometidos durante su manipulación, en el envasado y transportación, debido a su naturaleza amorfa o a su característica de baja densidad o floculenta.

- **Drogas hidrofóbicas**, esto es, de pobre humectación y lenta desintegración/disolución, lo que conspira contra su biodisponibilidad.
- **Drogas que requieren altas dosis**, con las consiguientes dificultades organolépticas y tecnológicas que esto ocasiona.
- **Drogas con olor y sabor grandemente desagradable.**

Todas estas dificultades o la combinación de algunas de ellas, pueden dar al traste con la obtención de un comprimido adecuado. Justamente, los polvos de las plantas medicinales, es decir, las drogas vegetales, pueden ofrecer estos retos y algunos más al farmacéutico formulador a la hora de diseñar y fabricar un producto natural comprimido con ese origen; máxime, que para conseguir vencer algunos, puede favorecerse el deterioro de propiedades cuya obtención es representada por otros, como sucede con la cohesión contra la desintegración de un comprimido.

Encontrar el compromiso correcto durante el desarrollo de una formulación en tabletas, de un producto herbario, no es por regla general un trayecto directo y fácil de seguir, lo cual ha dado lugar al presente trabajo.

## Diseño metodológico

La metodología general seguida, basada en la ruta crítica para la investigación en plantas medicinales y en lo establecido por la Autoridad Regulatoria de Medicamentos<sup>8, 9</sup> en el desarrollo farmacéutico de la forma terminada en tabletas, fue:

- Estudio de preformulación
- Estudio de formulación y escalado piloto de la fórmula prototipo
- Estudios de estabilidad

## Resultados

### Estudio de preformulación

#### Evaluación de la materia prima polvo QF-808 (Vimang)

Los ensayos realizados al polvo QF-808 arrojaron los siguientes resultados:

- Descripción: responde (Límite: Polvo de color carmelita oscuro y olor característico)
- Humedad residual: 2,4 % (Límite: < 10 %)
- Densidad de vertido o a granel: 0,266 g/mL
- Densidad de asentamiento: 0,400 g/mL
- Índice de compresibilidad : 33,5 % (USP)
- Relación de Hausner : 1,5 (USP)
- Conteo microbiológico : responde (BP)

La materia prima Polvo QF-808 presenta pobre fluidez y compresibilidad (propensión a comprimir) por lo que se define utilizar el método de fabricación de Granulación Húmeda para la elaboración de los comprimidos.

### Estudio de formulación y escalado piloto de la fórmula prototipo

El estudio de formulación se realizó en dos etapas: Experimentación preliminar de orientación y diseño experimental factorial

- **Experimentación preliminar de orientación**

Los resultados que se resumen a continuación se utilizan como respuestas: compresión (C) y desintegración (D) de la tableta, en cuatro formulaciones (**tabla 2**).

Tabla 2. Fórmulas de orientación

Fórmula	Característica	Comportamiento
1	Sin desintegrante	C: satisfactorio D: no cumple
2	Con dos desintegrantes diferentes	C: satisfactorio D: no cumple
3	Con desintegrante y surfactante	C: satisfactorio D: no cumple, pero mejora
4	Tableta masticable	C: satisfactorio D: no cumple Sabor altamente desagradable

- **Diseño experimental factorial**

Se diseñó un plan factorial  $3_1 \times 2_1$ , donde se estudiaron los factores: desintegrante a 3 niveles (diferentes fases de inclusión) y relleno a 2 niveles (dos excipientes diferentes). Se mantiene el surfactante. Como respuesta se define el tiempo de desintegración de la tableta en jugo gástrico simulado USP.

- El factor “relleno” arrojó significación estadística
- El factor “desintegrante” no arrojó significación estadística
- Todas las fórmulas fluyeron y comprimieron bien
- Con el excipiente I utilizado como relleno la desintegración fue: (20 – 30) minutos. Con el excipiente II fue: (1 – 3) minutos.

**Escalado piloto de la fórmula prototipo**

Se fabricaron 3 lotes- piloto de la fórmula prototipo. Las tabletas se envasaron en frascos de polietileno de alta densidad, de 60 mL, boca 29 mm, con liner y tapa inviolable con los que fueron realizados los estudios de estabilidad.

**Estudios de estabilidad**

Estos lotes fueron evaluados inicialmente y estudiada su estabilidad con tratamiento acelerado y en estante en cuanto a las especificaciones consideradas como críticas, es decir, susceptibles de sufrir variación en el tiempo.

La evaluación inicial arrojó los resultados expresados en la **tabla 3**.

Tabla 3. *Evaluación inicial de tabletas Vimang*

Índices de calidad		Límites	Lote		
			3001 – P	3002 - P	3003 - P
<b>Características organolépticas</b>	<b>Forma</b>	Tabletas redondas y biconvexas	Responde	Responde	Responde
	<b>Color</b>	Carmelita oscuro no uniforme	Responde	Responde	Responde
	<b>Diámetro</b>	(12,70 ± 0,5) mm (1/2")	12,70 mm	12,70 mm	12,70 mm
<b>Masa promedio</b>		600 mg ± 2,5 %	603,1 mg	599,5 mg	596,5 mg
<b>Pérdida de partes</b>		Menor que 1 %	0,79 %	0,74 %	0,74 %
<b>Desintegración</b>		Menor o igual a 30 min	5 min.	6 min.	6 min.
<b>Identificación</b>		Color azul-verdoso con sol. de Cl <sub>3</sub> Fe	Responde	Responde	Responde
<b>Contenido de polifenoles totales (mg/tab.)</b>		(86,25-143,75)	105,69	111,24	104,51
<b>Uniformidad de unidades de dosis por variación de peso (mg/tab.)</b>		Según criterio de la USP <sup>10</sup>	100.98 (96,90 – 105,03) Cv = 2,43 %	107.39 (103,31 – 114.72) Cv = 3,43 %	104.51 (100,18 – 106.11) Cv = 1,65 %
<b>Control microbiológico</b>		Según criterio de la BP <sup>11</sup>	Cumple	Cumple	Cumple

La estabilidad acelerada de las tabletas Vimang, en condiciones drásticas de temperatura (45 ± 2) ° C y humedad relativa (75 ± 5) %, acorde con lo establecido por el CECMED<sup>12</sup> se muestra en la **tabla 4**.

Tabla 4. *Estabilidad acelerada de tabletas Vimang*

Lote	Fecha de fabric.	Tiempo (meses)	Contenido de polifenoles totales (mg/tab.)	Tiempo de desintegr. (minutos)	Conteo microbiológico	Aaspecto organoléptico
<b>3001-P</b>	Feb./03	0	105,69	5	Responde	Responde
		1	107,22	2	Responde	Responde
		2	103,34	2	Responde	Responde
<b>3002-P</b>	Feb./03	0	111,24	6	Responde	Responde
		1	89,93	2	Responde	Responde
		2	103,18	2	Responde	Responde
<b>3003-P</b>	Feb./03	0	96,58	6	Responde	Responde
		1	88,82	2	Responde	Responde
		2	102,20	5	Responde	Responde

En la **tabla 5** se muestra la estabilidad en estante, por 1 año, de las tabletas Vimang, en condiciones ambientales de temperatura  $(30 \pm 2) ^\circ \text{C}$  y humedad relativa  $(80 \pm 5) \%$  .

Tabla 5. *Estabilidad en estante de tabletas Vimang*

Lote	Fecha de fabricac.	Tiempo (meses)	Contenido de polifenoles totales (mg/tab.)	Tiempo de desintegr. (minutos)	Conteo Microbiológico	Aspecto organoléptico
3001-P	Feb /03	0	102,69	5	Responde	Responde
		12	100,03	7	Responde	Responde
3002-P	Feb /03	0	101,24	6	Responde	Responde
		12	99,96	8	Responde	Responde
3003-P	Feb /03	0	98,58	6	Responde	Responde
		12	100,21	6	Responde	Responde

La fórmula prototipo fue elaborada utilizando como relleno el excipiente II. La fase de inclusión elegida para el desintegrante fue la fase externa de la tableta, para simplificar el proceso tecnológico, dado que no se obtuvo significación estadística entre los niveles de este factor. Se incluyó el surfactante. Los resultados obtenidos en el estudio de estabilidad en estante mostraron el cumplimiento de todos los parámetros críticos analizados, lo que corrobora el comportamiento obtenido en los estudios de estabilidad acelerada llevados a cabo.

Sobre la base de lo anterior se solicitó a la autoridad regulatoria un tiempo de vencimiento para el producto envasado en los contenedores (envase primario) utilizados en el estudio, de un año a partir de su fecha de fabricación, lo que fue otorgado, registrándose la tableta VIMANG como Antioxidante en el Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos.

## Referencias bibliográficas

1. Roig JT. Plantas medicinales, aromáticas o venenosas de Cuba. La Habana: Editorial Científico-Técnica, 1974: 530-1.
2. ----. Diccionario Botánico de nombres vulgares cubanos. La Habana: Editorial Científico- Técnica, 1988; t2:643-4.
3. Núñez Sellés AJ et al. Analytical chemical characterization of *Mangifera indica* L. extract Memorias III Con.Int. Soc. Cub. Quim, Habana, 1998: 111.
4. Guevara García M, Tamayo Benítez D, González Laime S, Páez Betancourt E, Ocegüera J, Núñez Sellés AJ. Estudio etnofarmacológico del extracto de *Mangifera indica* L. (QF-808). Memorias I Congr. Int. Soc. Cub. Farmacol.. Habana, 1998: 45.
5. Lieberman H, Lachman L, Schwartz J. (Eds). Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. 2 ed. New York: Marcel Dekker, INC; 1989; vol. 1.
6. consultoría BIOMUNDI. Búsqueda sobre Mercado de Productos Naturales y sus Formas Terminadas (1998-2002). La Habana: IDICT; 2002. Disponible en Laboratorio Farmacéutico "Oriente". Santiago de Cuba.
7. Sharapin N. Fundamentos de Tecnología de Productos Fitoterapéuticos. Colombia: Convenio Andrés Bello; 2000: 119- 21.
8. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Ciencia y técnica. Guías Metodológicas para la Investigación en Plantas Medicinales. La Habana: MINSAP; 1997.
9. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Ministerio de Salud Pública. Requisitos para las solicitudes de inscripción, renovación y modificación en el registro de

medicamentos de natural de uso humano. Regulación No. 28/02. La Habana: CECMED; 2002: 15-6.

10. USP Convention. The United States Pharmacopeia. Ed. 27. USA: Versión electrónica. 2005.
11. Her Majesty's Stationary Office. British Pharmacopeia. Londres. Versión electrónica. 2003.
12. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Ministerio de Salud Pública. Requisitos para estudios de estabilidad. En: Requisitos para las solicitudes de inscripción, renovación y modificación en el registro de medicamentos de uso humano. La Habana: CECMED; 2002: 6-10.

Dra. MSc. Zoe Lemus Rodríguez. Prolongación Calle 5. S/N. Reparto "30 de Noviembre". Santiago de Cuba.

[zoe@medired.scu.sld.cu](mailto:zoe@medired.scu.sld.cu)

<sup>1</sup> **Ingeniera Química. Investigadora Auxiliar**

<sup>2</sup> **Ingeniero Químico. Investigador Agregado**

<sup>3</sup> **Técnico en Tecnología Farmacéutica**

<sup>4</sup> **Técnico en Análisis Químico**

## CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Lemus Rodríguez Z, Hung Arbelo M, Chong Quesada A, Rodríguez Antomarchi M. Formulación de tabletas a partir del Extracto de *Mangifera indica* L (Vimang®) [artículo en línea]. MEDISAN 2006;10(4).<[http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol10\\_4\\_06/san13406.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol10_4_06/san13406.htm)> [consulta: fecha de acceso].