



Desarrollo de formulaciones de
tabletas a partir de las hojas de
Boldoa purpurascens Cav.
Evaluación preliminar.

Autor: Lorraine Valgado León

Tutores:

Dra. Dulce María González Mosquera

Dr. Antonio Traizoz Polarte

Msc. Antonio Traizoz Barrios

Tesis en opción del título de Licenciada en
Ciencias Farmacéuticas



JUNIO DE 2017

UNIVERSIDAD CENTRAL "MARTA ABREU" DE LAS VILLAS
Facultad de Química y Farmacia



Pensamiento

*"Según vamos adquiriendo
conocimiento, las cosas no se hacen más
comprensibles, sino más misteriosas."*

Albert Schweitzer



Dedicatoria

*A mi familia y amigos en
especial a mi Madre*



Agradecimientos

Primeramente, a Diosito que siempre está conmigo.

A mi madrecita, que es lo más grande, por 23 años de cuidados, atenciones y algún que otro dolor de cabeza aislado.

A mi padre por estar para mí cuando lo he necesitado durante toda mi vida.

A mis hermanos menores Franco y Rachel, mis malcriados y cabezones favoritos.

A mi menor favorito, Pedro Javier por el cariño y el aguante.

A todo mi piquete espirituario, que siempre ha estado en las buenas y en las malas, la peque Anita, la mulatona Dayi, Misle, mi flaco bello Javier, Roberto, Luis Miguel, Jorge, Johany, Alejandro, en fin, a todos.

A Madelaine, mi más vieja y perdurable amiga.

A mis compañeras de cuarto, por 5 años de risas compartidas: Daile, Yuda, Maggie, Yuni, Dianelis, Isabel (Susana). Sin dejar de mencionar a Daniel y Pila, parte imprescindible de nuestro espacio vital.

A mis compañeros de clase: Yoan, Yoannys, Tahimisiña, Daimara, Adislén, Danielita.

A los que cursaron la carrera por algún tiempo, pero por un motivo u otro, no la terminaron: Yanet e Ianko

A mis tutores: Dra. Dulce María González Mosquera, Dr. Antonio Iraizoz Colarte y MSc. Antonio Iraizoz Barrios, por todos los conocimientos que me aportaron y por su apoyo incondicional antes, durante y después de este trabajo de diploma. ¡Aprendí de los mejores!!!

A todos los profesores del departamento de Farmacia de la UCLV, por el apoyo y todos los conocimientos aportados que me permitieron llegar hasta esta instancia, ¡son el mejor claustro del mundo!!!

Al Instituto de Farmacia y Alimentos de la Universidad de La Habana (UH), sus estudiantes y profesores, por alojarme y preocuparse por mí durante parte de la realización de mi tesis.

Al Departamento de Investigación y Desarrollo de la UEB “Novatec”, de la empresa MedSol, perteneciente a la OSDE BioCubaFarma y a todos sus trabajadores.

A la UEB “Formas Terminadas” del Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM), en especial a la MSc. Ania Gonzáles Cortezón.

A la UCLV, su gente, sus jardines, parques, albergues, facultades, por regalarme los mejores 5 años que cualquiera pudiera desear.

A Estrella, Jose, Elvis y Kelvis por hacerme parte de su familia, atenderme y cuidarme por tanto tiempo.

A Pedro Ángel y Yusleidy por abrirme las puertas de su casa, con mis regueros incluidos.

A mi familia, amigos y todas aquellas personas que se preocuparon y se preocupan por mí.

En fin, a todos

¡Muchas Gracias!



Resumen

Resumen:

En países como Cuba el empleo terapéutico de las plantas en la medicina tradicional constituye una parte importante de la cultura. El género *Boldoa* ha merecido la atención de varios investigadores que buscan correlacionar diversas acciones farmacológicas atribuidas al género y los constituyentes químicos encontrados en algunos de las especies, especialmente los fitofenoles(1). *Boldoa purpurascens* Cav, es tal vez una de las especies menos conocidas dentro del género y la familia *Nyctaginaceae*; sin embargo, en Cuba y otras regiones de América crece de forma silvestre en jardines y parques y se emplea tradicionalmente como un potente diurético. En este trabajo se pretendió elaborar tabletas a partir de los sólidos pulverulentos obtenidos de las hojas de esta planta. Se determinaron las propiedades reológicas de los sólidos pulverulentos de las hojas de *Boldoa purpurascens* Cav de tamaño de partícula 1 y 2 mm. Se diseñaron cuatro formulaciones, empleando 50 mg como dosis del principio activo, dos de ellas se realizaron empleando el método de compresión directa y otras dos utilizando el método de granulación húmeda, incorporando PVP como agente aglutinante. Finalmente se evaluó la calidad de las tabletas diseñadas. Se concluyó que las propiedades de flujo de los polvos evaluados resultaron deficientes; las formulaciones obtenidas por el método de granulación húmeda resultaron superiores en calidad a las formulaciones obtenidas por compresión directa. La formulación IV demostró ser la de mejores propiedades físico-técnicas y tecnológicas, es por esto que se selecciona como la más adecuada para continuar con el desarrollo del producto.

Abstract

In countries like Cuba the therapeutic use of plants in traditional medicine constitutes an important part of the culture. The *Boldoa* genus has attracted the attention of several researchers who seek to correlate different pharmacological actions attributed to the genus and chemical constituents found in some of the species, especially phytophenols. *Boldoa purpurascens* Cav, is perhaps one of the

lesser known species within the genus and the family *Nyctaginaceae*; However, in Cuba and other regions of America it grows wild in gardens and parks and is traditionally used as a potent diuretic. In this work it was tried to elaborate tablets from the pulverulent solids obtained from the leaves of this plant. The rheological properties of the powdery solids of the leaves of *Boldoa purpurascens* Cav of particle size 1 and 2 mm were determined. Four formulations were designed, using 50 mg as dosage of the active principle, two of them were made using the method of direct compression and two others using the method of wet granulation, incorporating PVP as binding agent. Finally, the quality of the tablets was evaluated. It was concluded that the flow properties of the powders evaluated were deficient; The formulations obtained by the wet granulation method were superior in quality to the formulations obtained by direct compression. Formulation IV proved to be the one with the best physical-technical and technological properties, which is why it is selected as the most suitable to continue the development of the product.



Índice

Introducción:.....	1
Capítulo 1: Revisión bibliográfica	4
1.1. Generalidades de la planta y la familia a la cual pertenece	4
1.1.1. Ubicación taxonómica de la planta	4
1.1.2. Aspectos históricos de la planta	4
1.1.3. Generalidades de la familia Nyctaginaceae.....	4
1.1.4. Antecedentes químicos de la familia	5
1.1.5. Antecedentes farmacológicos de la familia.....	5
1.1.6. Descripción botánica de la planta	6
1.1.7. Hábitat, distribución, fenología y cultivo.....	6
1.1.8. Usos en medicina tradicional	6
1.1.9. Antecedentes farmacológicos de <i>Boldoa purpurascens Cav.</i>	7
1.1.10. Antecedentes químicos de la especie	7
1.2. Caracterización físico-química y tecnológica del Ingrediente Farmacéutico Activo	8
1.3. Comprimidos	9
1.3.1. Conceptualización y generalidades	9
1.3.2. Composición de los comprimidos	11
1.3.2.1. Ingrediente Farmacéutico Activo	11
1.3.2.2. Sustancias Auxiliares	11
1.3.3. Polvos Farmacéuticos	15
1.3.3.1. Aspectos generales.....	15
1.3.3.2. Factores que afectan las propiedades reológicas de los sólidos pulverulentos.	15
1.3.3.3. Métodos para evaluar las propiedades de flujo.....	16
1.3.4. Métodos de fabricación de comprimidos	17
1.3.4.1. Compresión directa	17
1.3.4.2. Doble compresión	17
1.3.4.3. Granulación Húmeda	18
1.4. Control de la calidad de tabletas	19
Capítulo II: Materiales y Métodos	24
2.1. Materiales.....	24

2.2.	Métodos	25
2.2.1.	Recolección, secado y obtención del sólido pulverulento a partir de las hojas de <i>Boldoa purpurascens Cav.</i>	25
2.2.2.	Evaluación de la calidad de la droga vegetal.....	25
2.2.3.	Características organolépticas.....	26
2.2.4.	Determinación de humedad residual	26
2.2.5.	Determinación de las propiedades reológicas del sólido pulverulento	26
2.2.5.1.	Densidad aparente y densidad por asentamiento	26
2.2.5.2.	Compresibilidad del polvo	27
2.2.5.3.	Ángulo de reposo	27
2.2.5.4.	Velocidad de flujo.....	29
2.2.5.5.	Distribución del tamaño de partículas	29
2.2.6.	Formulaciones ensayadas y métodos de fabricación	30
2.2.6.1.	Formulación I	30
2.2.6.2.	Formulación II	31
2.2.6.3.	Formulación III	32
2.2.6.4.	Formulación IV	32
2.2.7.	Determinación de calidad de las tabletas formuladas.....	34
2.2.7.1.	Determinación de la masa promedio.....	34
2.2.7.2.	Determinación de la altura media.....	34
2.2.7.3.	Dureza (Resistencia diametral a la fractura)	34
2.2.7.4.	Friabilidad.....	34
2.2.7.5.	HFR (Dureza/Friabilidad)	35
2.2.7.6.	Determinación del tiempo de desintegración	35
2.2.8.	Análisis Estadístico.....	35
Capítulo 3:	Resultados y discusión	37
3.1.	Evaluación de la calidad de la droga vegetal	37
3.1.1.	Características organolépticas.....	37
3.1.2.	Determinación de la humedad residual	37
3.2.	Determinación de las propiedades reológicas del sólido pulverulento	38
3.2.1.	Densidad aparente y la densidad por asentamiento.....	38
3.2.2.	Compresibilidad (Índices de Carr y Hausner)	40

3.2.3. Ángulo de reposo.....	41
3.2.4. Velocidad de flujo	42
3.2.5. Distribución del tamaño de partícula.....	43
3.3. Evaluación de las propiedades físico-mecánicas y tecnológicas de las tabletas.	45
3.3.1. Características Organolépticas de las tabletas.....	45
3.3.2. Variación de peso	47
3.3.3. Altura media.....	47
3.3.4. Dureza	48
3.3.5. Friabilidad	50
3.3.6. Índice Dureza/Friabilidad (HFR)	50
3.3.7. Tiempo de desintegración	51
Conclusiones:.....	53
Recomendaciones:.....	55



Introducción

Introducción:

El uso de remedios de origen vegetal se remonta a la época prehistórica y es una de las formas más extendidas de medicina, presente en virtualmente todas las culturas conocidas. La industria farmacéutica actual se ha basado en los conocimientos tradicionales para la síntesis y elaboración de fármacos, y el proceso de verificación científica de estas tradiciones continúa hoy en día, descubriéndose constantemente nuevas aplicaciones. Muchos de los fármacos empleados hoy en día se replican sintéticamente o se aíslan los principios activos de recursos vegetales tradicionales conocidos incluso desde épocas prehistóricas.

En países como Cuba el empleo terapéutico de las plantas en la medicina tradicional constituye una parte importante de la cultura sumado a la elevada biodiversidad, resulta especialmente necesario el estudio de las reservas vegetales. El género *Boldoa* ha merecido la atención de varios investigadores que buscan correlacionar diversas acciones farmacológicas atribuidas al género y los constituyentes químicos encontrados en algunos de las especies, especialmente los fitofenoles(2).

Boldoa purpurascens Cav, es tal vez una de las especies menos conocidas dentro del género y la familia *Nyctaginaceae*; sin embargo en Cuba y otras regiones de América crece de forma silvestre en jardines y parques y se emplea como un potente diurético(3).

Entre los metabolitos secundarios identificados por tamizaje fitoquímico se encuentran: ácidos grasos, triterpenos y/o esteroides, saponinas, mucílagos, fenoles y/o taninos, alcaloides, grupos aminos y flavonoides(3). La planta es muy utilizada por la población por su acción diurética y antiséptica de las vías urinarias(4, 5).

Tradicionalmente son usadas las hojas y los renuevos. Con 2 o 3 hojas hervidas en agua durante cinco minutos se obtiene una taza de cocimiento, el cual puede tomarse varias veces al día(3, 4).

En los estudios toxicológicos se determinó la dosis máxima tolerable del extracto acuoso preparado al 10% (2000mg/Kg de peso) en ratas; clasificándose el extracto como no tóxico.

En trabajos precedentes se realizaron estudios farmacognósticos, fitoquímicos, farmacológicos y toxicológicos de la planta, los cuales nos llevaron a proponer ensayos de una posible formulación del polvo de esta planta medicinal, que permitiera su utilización con fines terapéuticos. Es por ello que nos proponemos en este trabajo el siguiente problema científico:

Problema científico:

A pesar de que se conoce que *Boldoa purpurascens* Cav. posee efecto antiinflamatorio y diurético, no se han desarrollado formulaciones farmacéuticas a partir del sólido pulverulento (SP) de esta especie vegetal.

Hipótesis:

Si se realiza la evaluación químico-física y tecnológica al SP y físico-mecánicas y tecnológicas a tabletas de *Boldoa purpurascens* Cav., es posible proponer, de forma preliminar, una formulación de tabletas con adecuadas propiedades.

Objetivo general:

Obtener tabletas farmacéuticas para administración oral que contengan el polvo de las hojas de *Boldoa purpurascens* Cav., para su futura aplicación con fines terapéuticos

Objetivos específicos:

1. Detectar las propiedades críticas del sólido pulverulento de *Boldoa purpurascens* Cav. con vistas a su futura formulación en forma de tabletas.
2. Evaluar la posibilidad de empleo de diferentes métodos de elaboración de tabletas, que contengan el polvo de las hojas de *Boldoa purpurascens* Cav.
3. Evaluar la calidad tecnológica de las tabletas elaboradas por diferentes métodos.



Revisión Bibliográfica

Capítulo 1: Revisión bibliográfica

1.1. Generalidades de la planta y la familia a la cual pertenece

1.1.1. Ubicación taxonómica de la planta

Tabla 1: Ubicación taxonómica de *Boldoa purpurascens* Cav.

Categorías taxonómicas	Ubicación
Familia	Nictaginácea
Género	<i>Boldoa</i>
Sinonimia	<i>Boldoa ovatifolia</i> Lag; <i>Cryptocarpus globosus</i> HBK y <i>Salpianthus purpurascens</i>
División	Magnoliopsida
Especie	<i>Boldoa purpurascens</i>
Subclase	Magnoliophyta

1.1.2. Aspectos históricos de la planta

Boldoa purpurascens, Cav ex Lag. es conocida comúnmente en nuestro país como Nitro Blanco o Tostón y se le conoce también con las sinonimias de: *Boldoa ovatifolia* Lag, *Cryptocarpus globosus* H.B.K y *Salpianthus purpurascens*. Esta planta fue descubierta por Cavanilles en América y depositada en el jardín botánico de Madrid en 1816 por Lagasca, un discípulo de Cavanilles e introducida en Cuba en 1842(3).

1.1.3. Generalidades de la familia Nyctaginaceae

Los miembros de la familia *Nyctaginaceae* se encuentran en abundancia en los países cálidos y en su mayor parte en América. Son muy poco conocidas químicamente. Familia que comprende 38 géneros y 350 especies de plantas compuestas por hierbas, arbustos o árboles, distribuidos por zonas tropicales y subtropicales. Plantas dicotiledóneas, orden centrospermales, herbáceas o leñosas, las hojas son opuestas, alternas, simples, generalmente enteras, sin estípulas. Las flores parecen en cimas umbeliformes, a menudo con involucre coroliforme ancho y vistoso, y sin pétalos. El fruto es un aquenio o núcula, donde

frecuentemente persiste la base del cáliz. Los géneros más estudiados son *Boerhaavia*, *Bougainvillea Mirabilis* y *Pisonea*, el género *Mirabilis* es de más amplia distribución y el más diverso con siete especies. La mayoría son americanas. El nombre de la familia es derivado de *Nyctago* proviene de *nyx* (noche): que quiere decir flor de noche cuyas plantas se abren en la noche y se cierran de día, que denominó al hoy llamado *Mirabilis*(6).

1.1.4. Antecedentes químicos de la familia

Los compuestos que han sido informados en la literatura para los géneros de esta familia son los alcaloides, flavonoides, proantocianidinas, saponinas y saponogeninas. Entre ellos, kamferol, y quercetina han sido los compuestos químicos más corrientemente informados(7).

1.1.5. Antecedentes farmacológicos de la familia

La familia *Nyctaginaceae*, a la cual pertenece el género *Boerhaavia* está siendo en los últimos 20 años muy estudiada, por las diferentes propiedades atribuidas popularmente. Es así como se han realizados estudios quimiotaxonómicos, en diferentes especies de esta familia como: *Boerhaavia difusa*, *Boerhaavia erecta*, *Boerhaavia spectabilis*, *Boerhaavia Scandens*. Todas ellas han sido utilizadas en la medicina tradicional con fines similares a *boerhaavia* difusa como antiespasmódicos, contra los accidentes epilépticos para el histerismo, como expectorantes, para la secreción biliar y para las congestiones del hígado, entre otros(8).

En la India la raíz de *Boerhaavia* difusa en decocción con azúcar tiene gran utilidad, donde es dada para la pérdida de conocimiento y para la expulsión de la placenta.

La decocción y el jugo de las hojas frescas de la misma son usados en la medicina tradicional de Martinica como analgésicos y antiinflamatorios, las raíces son usadas en la cura de úlceras corneales, ceguera nocturna, como hepatoprotectores y por sus propiedades antivirales, las hojas son usadas contra

la dispepsia, la ictericia, el ensanchamiento del bazo y para dolores abdominales(9).

1.1.6. Descripción botánica de la planta

Boldoa purpurascens, Cav ex Lag. es una planta silvestre de tallo erecto de 1 metro de altura aproximadamente, ramoso y las ramas delgadas, angulosas, lampiñas. Hojas alternas, pecioladas, anchamente ovales, agudas, enteras, con base subtruncada y decurrente en el peciolo, lampiñas de color verde claro; flores verdosas, pequeñas, sésiles, conglomerado, racimosos cortos. El cáliz es fructífero, pubescente, cuadridentado en el ápice. Presenta cuatro estambres, con hipóginos libres, anteras biloculares, dídimas. Los ovarios son ovoideos, sésiles. Los estilos son simples, adelgazándose insensiblemente hasta terminar en el estigma aleznado, agudo. Aquenio comprimido, apeciado. Embrión subanular, endospermo carno-farinaceo. Fruto de 1,5mm de diámetro, semilla negra, lustrosa, crece en terrenos yermos(3).

1.1.7. Hábitat, distribución, fenología y cultivo

Es una planta silvestre que crece en los terrenos de serpentina y calcáreos, bastante abundante en las cercanías de la Habana por Guanabacoa y Marianao. Además, se encuentra abundantemente en la región central de nuestro país(4). Habita en México, Nicaragua, Costa Rica, Venezuela y Guatemala(10). Es una planta muy abundante en el Caribe y centro América, aunque es poco conocida por la población. En Cuba florece de diciembre a mayo, las hojas alcanzan su mayor tamaño en los meses de junio y julio.

1.1.8. Usos en medicina tradicional

En los estudios etnobotánicos se informa su uso como diurético y antiséptico de las vías urinarias(11). En algunos lugares de Cuba se ha usado para la eliminación de cálculos renales, es posible que esta acción (aún no demostrada) sea cierta, atendiendo al potente efecto diurético que se le atribuye, lo que lleva consigo una

eliminación considerable de líquido, lo que puede ocasionar la fragmentación de los cálculos, y pudiendo ser arrastrados del órgano(3).

1.1.9. Antecedentes farmacológicos de *Boldoa purpurascens* Cav.

Dentro del género existen aproximadamente siete especies: *Boldoa arenareus*, *Boldoa lanceolata* var. *Macrodonta*, *Boldoa ovatifolia*, *Boldoa paniculata*, *Boldoa repens* y *Boldoa purpurascens*(12).

Estudios recientes mostraron que los extractos de esta planta poseen actividad diurética, actividad está demostrada científicamente(7). Se comprobó que el extracto acuoso de *Boldoa purpurascens* (Nitro) tiene actividad diurética similar a la furosemida, es capaz de eliminar una orina abundante y tiende a conservar los niveles normales de agua y sales en el medio interno. En este propio estudio se informa el aislamiento y caracterización estructural de cuatro nuevos flavonoides que contribuyen a la actividad diurética de la planta, así como informes preliminares de la actividad antiinflamatoria del extracto acuoso de la misma. Recientemente, se evaluó la actividad antiinflamatoria de un crudo de flavonoides obtenido a partir de la planta(13, 14).

Se evaluó la actividad antibacteriana de un extracto acuoso al 20% de las hojas de *Boldoa purpurascens* frente a cepas de bacterias gran positivas y negativas. Se empleó el método de difusión radial en medio agarizado con cortes cilíndricos. No se detectó actividad inhibitoria sobre ninguno de los 22 cultivos bacterianos probados por no presentar acción directa sobre los microorganismos(1, 8, 15).

1.1.10. Antecedentes químicos de la especie

La planta presenta una gran variedad de metales entre los que se encuentran: el cinc, cadmio, hierro, cobre, cromo magnesio, níquel, sodio, manganeso, estando en mayor proporción el potasio(16), aunque el sodio, magnesio y cadmio se haya también en cantidades importantes.

Se demostró que esta planta en su composición química presenta un predominio

de ácidos grasos como el palmítico, el esteárico, el oleico, el mirístico y el pentadecanoico entre sus metabolitos secundarios, posee triterpenos, esteroides, saponinas, fenoles y/ o taninos, flavonoides y compuestos con grupos aminos(17).

1.2. Caracterización físico-química y tecnológica del Ingrediente Farmacéutico Activo

Frecuentemente en los procesos tecnológicos los problemas que más se detectan están relacionados con las propiedades físico-químicas y el comportamiento tecnológico de todas las sustancias, sin exceptuar los ingredientes farmacéuticamente activos (IFA's). Uno de los principios fundamentales que debe tener siempre presente un tecnólogo previo al diseño de una formulación y un proceso de elaboración de medicamentos es el conocimiento de estas propiedades para el o los IFA's que estarán presentes en los mismos(18, 19).

Para los principios activos en forma de polvo se pueden considerar dos tipos de propiedades(20):

1. Propiedades fundamentales: Son las que presentan las partículas individualmente y constituyen su identidad. Estas son:
 - a) Constitución química y estructura atómica.
 - b) Tamaño de partícula.
 - c) Forma.
 - d) Porosidad.
2. Propiedades derivadas: Están relacionadas a una masa de polvos y podemos señalar que son dependientes de las propiedades fundamentales. Estas tienen gran importancia para el estudio del comportamiento de los polvos que tienen que sufrir movimientos dentro de un proceso tecnológico. Ejemplo: polvos que tienen que fluir a través de una tolva de alimentación a una máquina compresora para elaborar tabletas y también para aquellos que permanecen estáticos durante períodos más o menos largos por almacenaje, etc(21). Estas propiedades son:
 - a) Densidad: densidad real y densidad aparente.
 - b) Fluidéz: ángulo de reposo y velocidad de flujo.

- c) Compresibilidad.
- d) Adhesión.
- e) Segregación.
- f) Cohesión.

1.3. Comprimidos

1.3.1. Conceptualización y generalidades

Las tabletas son preparaciones sólidas que contienen una dosis por unidad de uno o más fármacos adicionados, se obtienen por compresión uniforme de las partículas o moldeo, pueden enmascararse el olor, sabor o color, son de fácil administración y su estabilidad es superior a un líquido. Pueden contener cubiertas especiales, utilizan materiales en polvo, cristalinos o granulares, solos o en combinación con aglutinantes, desintegrantes, polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes, colorantes y saborizantes, son los más utilizados a gran escala(22).

Münzel las define: como una estructura de aglomerados obtenidos por compresión del principio activo y los excipientes, en forma de polvo o granulados, que deben mantener la condición de ser geométricamente simétricas en su aspecto radial(23).

Otros autores refieren que las tabletas son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, obtenidas por compresión mecánica de granulados o de mezclas de polvos con uno o varios principios activos, con la adición, en la mayoría de los casos, de diversos excipientes. Estas constituyen en la actualidad la forma farmacéutica sólida más administrada por vía oral(24). Contienen uno o más principios activos y diversos excipientes, llamados en ocasiones coadyuvantes, y se obtienen por compresión de la mezcla resultante de unos y otros. La forma, el tamaño y el peso de los comprimidos pueden variar sensiblemente de unos a otros. Por lo general, el tamaño se sitúa entre 5 y 17 mm; el peso, entre 0.1 y 1.5 g, y la forma puede ser redonda, oblonga, biconvexa, ovoide, etc. Sobre la superficie pueden llevar una inscripción y una ranura para fraccionarlos y facilitar así el ajuste posológico a las necesidades individuales(25).

Las tabletas ofrecen numerosas ventajas con relación a otras formas orales de administración, puesto que presentan mayor precisión de dosis, adecuada uniformidad de contenido, menor costo, son más compactas y ligeras, elevada productividad en la fabricación, fácil transporte, mejor estabilidad química, física y microbiológica(26).

No obstante no son perfectas y presentan algunas desventajas que deben considerarse: la dificultad para comprimir determinados IFA's, debido a su estructura cristalina amorfa o de baja densidad, mayor posibilidad de que se produzcan incompatibilidades entre los principios activos y las sustancias auxiliares en comparación por ejemplo con las cápsulas, dificultad para lograr la adecuada biodisponibilidad de algunos fármacos difíciles de humectar que requieran mediana o alta dosificación, pobre absorción en el Tracto Gastrointestinal (TGI) o combinación de ellos. Son más costosas que las cápsulas cuando el principio activo requiere el enmascaramiento de sabor u olor desagradable(20).El diseño de formulaciones en tabletas, usualmente significa una serie de compromisos para el tecnólogo, en tanto que debe asegurar una serie de propiedades del producto, tales como la adecuada resistencia a la ruptura por compresión diametral, abrasividad y friabilidad, rápida desintegración y disolución, frecuentemente también hay que tener en cuenta la competencia en el mercado(26).Por eso la correcta selección y balance de los excipientes para cada ingrediente farmacéuticamente activo y su combinación debe ser en el sentido de dar respuestas a la posibilidad de producción, efectividad y alta disponibilidad del producto, esto en la práctica no es tan simple, porque es necesario desarrollar formulaciones de tabletas y de métodos de fabricación que sean posibles de validar, es decir, hay que tener en cuenta todos los efectos de las combinaciones de las variables de las materias primas y procesos así como los efectos de las interacciones, de tal manera que todo proceso de elaboración asegure productos dentro de las especificaciones preconcebidas considerando la contribución e influencia de los componentes activos y no activos (separados y unidos) a través de las respuestas farmacológicas(27).

Es necesario seguir dos etapas fundamentales en el desarrollo y diseño de formulaciones para tabletas. La primera consiste en estudios de preformulación donde se analizan características físico-químicas del ingrediente activo tales como: la estabilidad frente a la luz, temperatura y humedad, propiedades físico-químicas, compresibilidad, sabor, color, aspecto, olor, solubilidad, disolución "in vitro" de la sustancia activa pura, efecto de los excipientes y sustancias superficialmente activas entre otros(28-30).

La segunda etapa consiste en un programa sistémico para el desarrollo del producto, que incluye: identificación del sitio de absorción, identificación del método de fabricación: compresión directa, granulación húmeda, etc., selección de los ingredientes compatibles con el IFA, preparación de una formulación tentativa "in vitro" e "in vivo", análisis "in vitro" e "in vivo" en animales y humanos, desarrollo de los estudios de estabilidad, validación de métodos y procesos y otros datos necesarios según el producto(31).

1.3.2. Composición de los comprimidos

1.3.2.1. Ingrediente Farmacéutico Activo

La sustancia activa o principio activo es aquella que produce el efecto Farmacológico para el que está destinado el producto, su dosificación se encuentra establecida en las Farmacopeas oficiales y en los tratados de Farmacología(32).

1.3.2.2. Sustancias Auxiliares

Los excipientes son sustancias adyuvantes, materiales farmacológicamente inertes, que se asocian al principio activo y que nos permiten obtener una forma farmacéutica; para ello deben poseer ciertas características físicas y mecánicas como una fluidez adecuada, cohesividad y lubricación(33).

La elección de los excipientes adecuados depende de varios factores entre ellos de las propiedades físicas y químicas del principio activo, de la compatibilidad entre el principio activo y los excipientes, el tipo de comprimido a desarrollarse, las

características deseadas del mismo, del proceso de manufactura a realizarse, el tamaño de partículas de los componentes de la formulación, etc (34, 35).

a. Diluentes

Se emplean frecuentemente con el objetivo de dar a la tableta un tamaño y masa conveniente para que sea posible su preparación o manipulación; es decir, permiten hacer operables dosis muy pequeñas de un ingrediente farmacéuticamente activo, con la finalidad de garantizar su distribución homogénea en la masa de polvos que se van a comprimir(20). También permite reducir, por dilución, el contacto entre sustancias incompatibles dentro de una fórmula.

Los diluentes deben poseer una buena capacidad de compresión, ser fácilmente digerible y sabor tolerable. La elección de un diluyente se realiza en función a sus propiedades como solubilidad en agua, su poder adsorbente, neutralidad, acidez o alcalinidad, etc. Debido a la proporción relativamente elevada en la que se añaden, su contenido de humedad desempeña un papel importante, ya que, si es elevada, puede conducir a problemas de estabilidad. Ejemplos: lactosa, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, etc(36). En el anexo 1 se muestran diversos ejemplos de diluyentes comúnmente empleados en la elaboración de tabletas.

b. Desintegrantes

Los desintegrantes pueden ser considerados como agentes dispersantes para la masa de la tableta compacta en el medio gástrico(20).

Los desintegrantes promueven y aceleran la etapa de desintegración del comprimido, con lo cual se incrementa el área superficial de los fragmentos de la misma, cuya finalidad es la liberación rápida del principio activo.

Dicho proceso se encuentra condicionado por la solubilidad del principio activo, la fuerza de compresión aplicada, la porosidad del comprimido, y el tipo y proporción del desintegrante añadido.

Ejemplos: glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica, etc(36). En el anexo 2 se presentan una serie de desintegrantes empleados comúnmente en la elaboración de tabletas.

Los desintegrantes se pueden añadir antes de la humectación (intragranularmente), después de la granulación (extragranularmente) o combinado ambos métodos.

Los mecanismos por los cuales actúan estas sustancias son los siguientes:

- a) Aumento de volumen al ponerse en contacto con fluidos acuosos.
- b) Disolución en medio acuoso. Ej: NaCl, lactosa.
- c) Reacción en medio acuoso, dando lugar a un gas (CO₂). Ej.: bicarbonato de sodio y ácido cítrico o tartárico(20, 37).

c. Lubricantes

Los lubricantes son aditivos de uso obligatorio en la moderna industria farmacéutica para facilitar la elaboración y la dosificación del comprimido. Desde el punto de vista químico, se trata de sustancias inertes. En cambio, desde el punto de vista biofarmacéutico, distan bastante de serlo, pues su efecto en la disolución puede ser importantísimo.

La función primaria de los lubricantes, consiste en disminuir la fricción existente entre las tabletas y las paredes de la matriz durante la compresión y eyección de la misma, sin embargo, dentro de este grupo se definen otras funciones como antiadhesivos y deslizantes. Los antiadhesivos son aquellas sustancias que disminuyen la adherencia de la tableta tanto a los troqueles como a las paredes de la matriz. Los deslizantes por su parte son aquellas sustancias que mejoran la fluidez de los granulados(38).

Estas tres clases de agentes lubricantes presentan funciones solapadas, de tal manera que una sustancia antiadherente suele ser también un buen lubricante y presentar propiedades deslizantes, aunque no las ejercen con la misma eficacia.

Ejemplos: estearatos metálicos, talco, ácido esteárico, etc(36). En la tabla 2 se presentan agentes antifricción comúnmente empleados en la elaboración de tabletas, así como su clasificación.

Tabla 2: Principales agentes antifricción empleados en la elaboración de tabletas(25).

Agente Antifricción	Propiedades Deslizantes	Propiedades Antiadherentes	Propiedades Lubrificantes
Estearatos Metálicos	Pobre	Buena	Excelente
Talco	Buena	Excelente	Pobre
Ácido esteárico	Nada	Pobre	Buena
Ceras de alto punto de fusión	Nada	Pobre	Excelente
Almidón de maíz	Excelente	Excelente	Pobre

d. Aglutinantes

Estos materiales se utilizan para imprimir cualidades cohesivas a los polvos que integran el granulado; es decir aglutinan a los polvos en la forma más unida para que mantengan su cohesión durante el proceso, lo cual asegura que el comprimido permanezca intacto después de la compresión; además permiten que los gránulos pueden adquirir el tamaño y dureza indispensables para su uso. Hay una gran variedad de aglutinantes entre los cuales podemos citar: Goma acacia, Goma tragacanto, Gelatina, Azúcar, Almidón, Alginatos, Metilcelulosa, Etilcelulosa, PVP(36). En el anexo 3 se muestran los principales agentes aglutinantes empleados en la elaboración de tabletas.

e. Colorantes.

Se adicionan con la finalidad de identificación, estética y minimizar las posibilidades de una mezcla inadecuada(20).

f. Saborizantes.

Son incorporados como sólidos o aceites esenciales por atomización en el paso de lubricación debido a su volatilidad y sensibilidad a la humedad(20).

g. Edulcorantes.

Se ha reportado que tienen posibilidades de ser carcinogénicos por lo que actualmente se evitan en las formulaciones(20).

Cuando se utilizan estas sustancias auxiliares es necesario tener la seguridad de que no influyan desfavorablemente en la estabilidad, la disolución,

biodisponibilidad y la inocuidad o eficacia del principio activo, no debe haber incompatibilidad entre cualquiera de los componentes de la formulación(20, 39).

1.3.3. Polvos Farmacéuticos

1.3.3.1. Aspectos generales

Los sólidos pulverulentos consisten en una mezcla íntima de drogas y sustancias químicas secas, en un fino estado de subdivisión; ya sea para la administración interna o externa, aunque también pueden ser utilizados como materia prima(20).

En la caracterización de los sólidos pulverulentos es de importancia evaluar las propiedades reológicas, porque ellas condicionan operaciones básicas y típicas de la tecnología farmacéutica; afectan propiedades de formas farmacéuticas, sobre todo, a aquellas que condicionan la dosificación del llenado volumétrico, tal es el caso de cápsulas y comprimidos; además, modificando las propiedades reológicas de las mezclas de sólidos pulverulentos pudiéndose llegar a obtener condiciones adecuadas; como por ejemplo, la granulación, que es un proceso tecnológico dirigido entre otras cosas a mejorar las propiedades de flujo y compresión de materiales no adecuados(20, 40).

1.3.3.2. Factores que afectan las propiedades reológicas de los sólidos pulverulentos.

- 1) Estructura atómica.
- 2) Composición química.

De ellas dependen algunas características del producto como son la solubilidad, acción terapéutica, fuerza electrostática entre las partículas, etcétera.

- 3) Densidad y porosidad de las partículas.

La porosidad es una medida de rugosidad o capilaridad de la superficie y de la estructura interna de las partículas. Mientras que densidad es la relación del volumen que puede ocupar una masa dada, la particularidad es que no se analiza en una partícula individual, sino en una masa de partículas, en un conjunto.

- 4) Tamaño y distribución del tamaño de las partículas.

De acuerdo al tamaño de las partículas se manifiestan las propiedades reológicas, siendo necesario evaluar la frecuencia en que se encuentra determinado tamaño en la masa de sólidos pulverulentos. El tamaño de partícula es muy importante, porque a menor tamaño de partícula, mayor será la solubilidad, repercutiendo por tanto en la velocidad de absorción y en su eficacia terapéutica. En este aspecto es necesario realizar un histograma o diagrama de barras ya que nos brinda información de la magnitud de la dispersión en cuanto al tamaño que tiene la masa de polvo en estudio.

5) Forma de las partículas.

La forma de las partículas influye considerablemente en la fluidez considerándose ideal, por su simetría, las partículas esféricas.

6) Textura superficial.

La textura superficial influye marcadamente en la unión entre partículas.

7) Contenido de humedad.

Mientras mayor sea el contenido de humedad más compactación existirá en la mezcla y mayor será la resistencia.

Algunos de estos factores son inherentes a los materiales y por tanto no se pueden modificar para cambiar las propiedades reológicas de los sólidos pulverulentos. Sin embargo, los factores 4, 5 y 7 pueden modificarse y son con los que trabaja el tecnólogo para lograr propiedades adecuadas de la mezcla de sólidos pulverulentos(20, 40).

1.3.3.3. Métodos para evaluar las propiedades de flujo

Métodos angulares.

Son los más sencillos y consisten en analizar las características de un montón formado sobre una superficie horizontal; destacándose entre ellos la determinación del ángulo de reposo.

Métodos que caracterizan el flujo a través de orificios.

Consiste en determinar el tiempo en que tarda en descargar una cantidad de sólido pulverulento a través de un embudo o bien pesar la cantidad descargada, obteniendo valores de velocidad.

✚ Métodos basados en la determinación de la fuerza de cizalla.

✚ Métodos de compactación.

En ellos hay que tener presente que la compresibilidad es la capacidad de una masa de polvo de reducir su volumen; para determinarlos se somete el producto, en un recipiente de dimensiones conocidas, a un golpeteo, en condiciones estandarizadas y se determinan las reducciones de volumen que resultan del golpeteo, tomando mediciones del volumen inicial y final, se va adicionando masa a medida que se golpea hasta un volumen fijado y se va pesando(20, 40).

1.3.4. Métodos de fabricación de comprimidos

La preparación de la masa sólida a comprimir es el primer paso para obtener una tableta en un proceso tecnológico y esto puede desarrollarse por varios métodos individuales o empleados en combinación(41):

- Compresión directa.
- Granulación por compresión o vía seca o doble compresión.
- Granulación húmeda(20, 39, 42).

1.3.4.1. Compresión directa

La compresión directa es el más sencillo y económico de los tres métodos. Los pasos generales de este método son(36):

- Disminución del tamaño de partícula de los componentes (sí fuera necesario).
- Tamización para uniformar el tamaño de partículas en la mezcla de sólidos.
- Mezcla de los componentes de la formulación.
- Compresión.
- Tabletas.

Para ello se requiere tener principios activos y sustancias auxiliares que presenten propiedades físico-químicas tales como: estructura cristalina simétrica, fluidez, compresibilidad, capacidad de desintegrar, disolución adecuada de los principios activos y no presentar un alto costo(20, 39, 42).

1.3.4.2. Doble compresión

La vía seca ha sido utilizada como una técnica de alto valor en el caso de tener que elaborar tabletas de principios activos que compriman mal y que presenten una dosis muy elevada para la compresión directa y cuando el principio activo resulta sensible a la humedad y al calor, o ambos. Sus pasos tecnológicos son:

- Disminución del tamaño de partículas de los componentes.
- Tamización para uniformar el tamaño de partículas en la mezcla de sólidos.
- Mezcla (principios activos, excipientes y la mitad de los lubricantes).
- Compresión en máquina de alta presión.
- Obtención de lingotes.
- Trituración de los lingotes, a tamaño deseado del gránulo, mediante su paso por una malla adecuada.
- Mezcla (gránulos, desintegrantes, resto de los lubricantes).
- Compresión.
- Tabletadas.

El lingote es una pieza prensada que se obtiene mediante punzones de cara plana y gran diámetro que tiene como objetivo el que, una vez triturado, se obtenga un granulado. El granulado es un conjunto de partículas unidas, lo que hace posible aumentar la fluidez de la masa al disminuirse el área de superficie específica y, por lo tanto, la fricción entre las partículas y las partes metálicas de la máquina, así como entre las mismas partículas; además, se aumenta la compresibilidad, ya que la masa sólida se hace más factible de sufrir deformación plástica bajo la acción de la presión aplicada(20, 39, 42).

1.3.4.3. Granulación Húmeda

La granulación por vía húmeda está basada en promover la unión entre las partículas mediante una sustancia aglutinante con objeto de incrementar el tamaño de partícula y mejorar las propiedades de flujo.

Sus pasos tecnológicos son:

- Disminución del tamaño de partículas de los componentes de la masa sólida.
- Tamización de todos los componentes por una misma malla.
- Mezcla (principios activos y la mitad del desintegrante).

- Humectación con la solución aglutinante.
- Granulación húmeda.
- Secado.
- Degranulación.
- Adición de los demás componentes.
- Mezcla.
- Compresión.
- Tabletas.

La cantidad óptima de la solución aglutinante se determina, en la práctica, tomando una porción de la masa humectada sobre la palma de la mano y presionarla cerrando esta; al abrir la mano debe quedar toda la masa en un cuerpo sobre el cual queden marcados los dedos; además, al aplicar un golpe de canto, con la otra mano, dicho cuerpo debe dividirse en dos partes limpiamente(20, 39, 42-44).

1.4. Control de la calidad de tabletas

Las pruebas que se le realizan a las tabletas, para evaluar su calidad, son las siguientes:

1. Propiedades organolépticas.

Se chequea fundamentalmente color, olor y sabor. En el color se analiza el tono y la uniformidad del mismo en la tableta. La presencia de un olor inadecuado está asociada con un problema de inestabilidad en la tableta. El sabor es de suma importancia para la aceptación del producto por el consumidor en tabletas que deben desintegrarse o disolverse en la boca(20, 39).

2. Variación del peso.

El peso de la tableta debe ser determinado siempre para asegurar que la misma contenga la dosis apropiada de principio activo. Esta prueba se realiza fundamentalmente pesando 20 tabletas individualmente y determinando el porcentaje en que se aparta cada una del peso deseado. Se aprueba el lote si no más de 2 se apartan del porcentaje límite establecido y ninguna sobrepasa el

doble del mismo, si tres sobrepasan el límite se tomarán otras 20 tabletas, no debiendo exceder del límite más de 4, si se apartan 5, se tomarán otras 20 tabletas siendo ahora el número de aprobación no más de 6. En todos los casos no debe existir que se aparte más del doble del límite. Si después de tomar 60 tabletas, tenemos más de 6 que sobrepasan el límite, se rechaza el lote(20, 39).

3. Uniformidad del contenido.

Se toman 30 tabletas, 10 de las cuales son ensayadas por las técnicas de análisis cuantitativo correspondiente al principio activo que contenga, se aprueba si 9 de las mismas no exceden en $\pm 15\%$ del contenido de principio activo y la restantes no sobrepasan el $\pm 25\%$. Si más de uno, pero no más de tres, sobrepasan el $\pm 15\%$, se analizan los 20 restantes, no debiendo más de tres sobrepasar el límite establecido. Cuando el principio activo está en un porcentaje alto (90-95%) se procede igual que en la determinación de variación de peso. Tres factores pueden ser la causa de que un lote no cumpla con la prueba:

- ✓ Una distribución no uniforme del principio activo a través de la mezcla de polvos o granulados.
- ✓ Segregación de la mezcla de polvo o granulado durante el proceso de compresión.
- ✓ Variación del peso en la tableta(45).

4. Espesor o altura de la tableta.

Se determina mediante un micrómetro, regularmente durante la compresión de un lote, debe permanecer constante o no apartarse más del $\pm 5\%$ del espesor óptimo para cada tableta(39).

5. Pruebas de resistencia mecánica de las tabletas.

Con éstas se comprueba la resistencia mecánica de la tableta bajo la influencia de choques, caídas, fricciones o cualquier otra fuerza externa.

- ✓ Dureza.

Una vez eyectada de la máquina troqueladora la tableta necesita cierta fuerza mecánica que le permita resistir la manipulación durante su fabricación, envase, transporte, dispensación y uso. La dureza, conjuntamente con la friabilidad, constituyen las medidas más comunes para evaluar esa fuerza.

Este parámetro debe considerarse desde las primeras etapas de la fabricación puesto que puede influir significativamente en la calidad de las tabletas, alterando sus propiedades de disolución y desintegración.

Es importante señalar la necesidad de un balance entre el mínimo de dureza aceptable para producir una friabilidad adecuada y un valor máximo que garantice la disolución del principio activo(20, 45).

✓ Friabilidad.

La friabilidad nos ofrece la medida de la capacidad de la tableta para soportar fuerzas de percusión y abrasión sin desmoronarse, cuando son manipuladas durante su producción, envase, transporte y utilización. Las tabletas que tienden a pulverizarse, desmoronarse, fragmentarse al tacto, carecen de elegancia y de aceptación por parte del consumidor; además, crean exceso de polvo y suciedad en áreas de producción. Porcientos elevados de friabilidad pueden ocasionar variación en peso o problemas de uniformidad de contenido. Las tabletas convencionales que pierden menos del 0.5 a 1.5% se consideran aceptables; en el caso de aquellas masticables y la mayoría de las efervescentes se recomienda una friabilidad mayor. Si durante el desarrollo se observa laminación las tabletas deben ser rechazadas, independientemente del porcentaje de pérdida en peso(45).

✓ Abrasividad.

Para agrupar estas pruebas se crea el índice dureza/friabilidad (HFR), mediante la relación:

$$\text{HFR} = \text{dureza} / \text{friabilidad}.$$

Para ser adecuadas las tabletas el HFR debe ser mayor de 1.5%(20).

6. Desintegración.

Se mide el tiempo de desintegración en un equipo con condiciones controladas y éste varía de acuerdo con las características del uso de la tableta(20).

7. Ensayo de disolución.

La absorción y la biodisponibilidad de un principio activo en una tableta dependen de la disolución de éste en el medio biológico, luego es una

importante propiedad a medir para aceptar una tableta. Mide el tiempo requerido para que un porcentaje del principio activo de la tableta pase a solución en condiciones específicas en un estudio in vitro. No son estudios concluyentes, pero si ayudan a controlar las condiciones para que en un estudio in vivo se obtengan buenos resultados(46-48).



Materiales y Métodos

C pítulo II: Materiales y Métodos

2.1. Materiales

Materias Primas empleadas:

- ✓ Carboximetil almidón sódico (Explotab): Fabricante: Roquette. País de procedencia: Francia. Código de muestreo: 341-918-8700. Lote: E 1345
- ✓ Celulosa microcristalina 101: País de procedencia: India. Código de muestreo: UP 0300901006. Lote: 9873
- ✓ Estearato de magnesio: Fabricante: Enovik. País de procedencia: Alemania. Código de muestreo: 521576309. Lote: 3053
- ✓ Lactosa Monohidratada: Fabricante: MEGGLE GMBH. País de procedencia: Alemania, Código de muestreo: GI-011107062. Lote: L1120A4172
- ✓ Polvo de hojas de *Boldoa purpurascens Cav.*
- ✓ Polivinilpirrolidona (PVP): Fabricante: Dchemical. País de procedencia: Estados Unidos. Código de muestreo: P121014003-1. Lote: G05S01
- ✓ Dióxido de silicio coloidal (Aerosil): Fabricante: Enonik, País de procedencia: Alemania. Código de muestreo: 61-541202138. Lote: 3004
- ✓ Kolipress MH

Reactivos (calidad para análisis).

- ✓ Agua destilada.
- ✓ Etanol 97%.

Cristalería y utensilios

- ✓ Bandejas de laboratorio
- ✓ Beaker de 1000, 100 y 50 mL
- ✓ Probeta de 250 cm³

Equipos

- Balanza analítica Mettler Modelo PM100
- Balanza analítica SARTORIUS, modelo AC120s.

- Balanza analítica digital SARTORIUS, modelo ACROS.
- Balanza técnica SARTORIUS, modelo 2C6200.
- Calculadora científica.
- Desecadora.
- Desintegrador Erweka Modelo ZT72
- Analizador de Humedad Eléctrico SARTORIUS, modelo MA37
- Durómetro de torsión (Monsanto)
- Estufa Binder.
- Friabilómetro ERWEKA, modelo TA.
- Juegos de tamices de diferentes diámetros (2000, 1250, 1000, 800, 630, 450, 250, 125, 80 μm y un colector)
- Molino de cuchilla DIETZ.
- Vibrador de tamices Retsh, modelo VS1000.
- Analizador de densidades FarmaTest. Modelo PTTD200
- Analizador automático de flujo de polvos y granulados Farmatest, Modelo PTG sH
- Pie de rey 0.001mm
- Troqueladora RONCHI Modelo G201
- Lecho fluidizado Glatt Modelo 7859

2.2. Métodos

2.2.1. Recolección, secado y obtención del sólido pulverulento a partir de las hojas de *Boldoa purpurascens Cav.*

Las hojas de la planta se recolectaron en las regiones de Sancti Spíritus y Santa Clara en horas tempranas de la mañana, se seleccionaron sólo aquellas que cumplieran con los parámetros de calidad establecidos, posteriormente se lavaron con agua potable y destilada. Se secaron en estufa, se colocaron en bandejas de fondo no perforado, donde se secaron a una temperatura de 40°C durante 72h, removiendo el lecho cada 4 horas. Por último, se molinó el material vegetal seco en un molino de cuchilla, empleando tamices de tamaño de poro de 1 y 2 mm (2).

2.2.2. Evaluación de la calidad de la droga vegetal

2.2.3. Características organolépticas

Se realizó una observación sensorial del polvo obtenido, se definió su aspecto, color, olor y sabor.

2.2.4. Determinación de humedad residual

Se pesaron 5 gramos de la muestra y se colocaron en la balanza de humedad Sartorius por un tiempo de cinco minutos a una temperatura de 80°C. En el equipo se observó el valor de la humedad residual expresado como porcentaje en masa (% m/m). El resultado final se expresó como el valor promedio entre las tres réplicas realizadas(47)

2.2.5. Determinación de las propiedades reológicas del sólido pulverulento

2.2.5.1. Densidad aparente y densidad por asentamiento

a) Densidad aparente:

Se introdujeron, sin compactar, aproximadamente 30 g de la muestra de prueba, (m), pesada con una exactitud de 0,1%, en una probeta graduada, seca, de 100 mL (legible hasta 1 mL), colocada en una superficie horizontal. Se niveló cuidadosamente el polvo, sin compactarlo, y se tomó la lectura del volumen aparente sin asentar (V_0) con una aproximación a la unidad más cercana de la escala.

Se calculó la densidad aparente en g/mL por la fórmula

$$\text{Densidad aparente} = m/V_0$$

Se realizaron tres réplicas por tamaño de partículas(49).

b) Densidad por asentamiento:

Se procedió según se describió anteriormente para la determinación del volumen aparente (V_0). Posteriormente se fijó la probeta en el soporte del analizador de densidades FarmaTest. Se realizaron 10, 500 y 1250 golpes en la misma muestra de polvo y se leyeron los volúmenes correspondientes V_{10} , V_{500} y V_{1250} con una aproximación a la unidad más cercana de la escala. Si la diferencia entre V_{500} y

V_{1250} fue de menos de 2 mL, V_{1250v} se tomó como el volumen por asentamiento. Si la diferencia entre V_{500} y V_{1250} excedió los 2 mL, se repitieron 1250 golpes, hasta que la diferencia entre las mediciones sucesivas fuera de menos de 2 mL.

Se calculó la densidad por asentamiento (g/mL), usando la fórmula *Densidad por asentamiento* = m/V_f

Donde V_f es el volumen final por asentamiento. Se realizaron tres réplicas. La altura de caída fue de 3 mm(49).

2.2.5.2. Compresibilidad del polvo

Índice de Compresibilidad se calcula por la fórmula:

$$IC = 100(V_o - V_f)/V_o$$

Donde:

- V_o = volumen aparente sin asentar
- V_f = volumen final asentado

Índice de Hausner se calcula por la fórmula

$$IH = V_o/V_f(49).$$

La clasificación de los SP se realizó según las diferentes escalas de fluidez y sus correspondientes índices presentados en la tabla 3(50).

2.1.1.1. Ángulo de reposo

Se pesaron aproximadamente 30g de la muestra a analizar y se añadieron al embudo del Analizador automático de flujo de polvos y granulados Farmatest, se mantuvo el embudo a una altura entre 2 y 4 cm del extremo superior del cono. El método no se consideró apropiado si el cono de polvo obtenido resultó asimétrico o si no fue posible reproducirlo.

Se midió la altura del cono formado y se calculó el ángulo de reposo con la siguiente ecuación:

$$\tan \alpha = h/r$$

Donde h es la altura alcanzada por el cono de polvos y r es el radio del cono formado(49).

Los SP fueron clasificados en función de las propiedades de flujo y sus correspondientes ángulos de reposo, presentados en la tabla 4(50).

Tabla 3: Escala de Fluidez y sus correspondientes índices.

Índice de Compresibilidad (%)	Fluidez	Índice de Hausner
≤10	Excelente	1.00-1.11
11-15	Buena	1.12-1.18
16-20	Adecuada	1.19-1.25
21-25	Aceptable	1.26-1.34
26-31	Pobre	1.35-1.45
32-37	Muy Pobre	1.46-1.59
>38	Extremadamente pobre	>1.60

Fuente: Carr, R.L. Evaluating Flow Properties of Solids. Chem Eng, 1965, 72, 163-168

Tabla 4: Propiedades de flujo y su correspondiente ángulo de reposo.

Propiedades de Flujo	Ángulo de Reposo
Excelente	25-30
Bueno	31-35
Adecuado (No necesita ayuda)	36-40
Aceptable (Puede demorarse)	41-45
Pobre (Es necesario agitar o someter a vibración)	46-55
Muy Pobre	56-65
Extremadamente pobre	>66

Fuente: Carr, R.L. Evaluating Flow Properties of Solids. Chem Eng, 1965, 72, 163-168

2.1.1.2. Velocidad de flujo

Se procedió de igual forma que en el acápite anterior. Se midió el tiempo en el cual fluyó aproximadamente 30 g de la muestra. Se calculó mediante la siguiente ecuación:

$$Vf = \frac{G}{0.785 * d^2 * t}$$

Donde:

- Vf: Velocidad de flujo (g/cm²s)
- G: Masa de polvo (g)
- d: Diámetro (cm)
- t: Tiempo (s)

2.1.1.3. Distribución del tamaño de partículas

Se pesaron 100g del sólido pulverulento y se pasaron a un juego de tamices con los siguientes diámetros de abertura (μm): 2000, 1250, 1000, 800, 630, 450, 250, 125, 80, 42, 35 y un colector, ubicados en orden decreciente de apertura de malla y previamente pesados. Se colocaron en el vibrador de tamices durante 15 min. Con amplitud 40 de frecuencia. Pasado dicho tiempo, se pesaron nuevamente los tamices de forma individual y se calculó la fracción retenida en cada tamiz restándole al peso final de cada tamiz, el peso inicial.

El diámetro medio de tamaño de partículas expresado en milímetros se calculó por la siguiente expresión(20, 51):

$$Dm = \frac{\sum Xi * di}{Mr}$$

Donde:

- Dm: Diámetro medio de tamaño de partícula (μm).
- Xi: Masa retenida en cada tamiz (g).

- di: Diámetro medio entre el tamiz que lo retiene y el inmediato superior (μm).
- Mr: Sumatoria de todas las masas retenidas en cada uno de los tamices (g).

2.1.2. Formulaciones ensayadas y métodos de fabricación

La dosis seleccionada para este estudio responde a los resultados presentados(52, 53), donde se plantea que esta es la concentración más baja a partir de las que se produjo el efecto diurético deseado(54).

2.1.2.1. Formulación I

Tabla 5: Formulación I

Formulación I			
Componentes	Función	Peso (g)	%
<i>Boldoa</i>. 1mm	IFA	50	25
Aerosil	Lubricante	2	1
Estearato de Mg	Lubricante	2	1
Explotab	Desintegrante	10	5
Kolipress MH	Agente de compresión directa	136	68
Total		200	100

Método de elaboración: Compresión directa

Pasos seguidos:

- 1- Se tamizaron los componentes a través de un tamiz de tamaño de poro 0.5mm.
- 2- Se pesaron cada uno de los componentes de la formulación de manera individual.
- 3- Se mezclaron los componentes (en bolsas de plástico, realizando movimientos en forma de 8 hasta lograr la homogeneidad).
- 4- Se realizó la compresión de la masa de polvo en troqueladora rotativa Ronchi

2.1.2.2. Formulación II

Tabla 6: Formulación II

Formulación II			
Componentes	Función	Peso (g)	%
Boldoa. 1mm	IFA	50	25
Aerosil	Lubricante	2	1
Estearato de Mg	Lubricante	2	1
Explotab	Desintegrante	10	5
Celulosa Microcristalina 101	Agente de compresión directa	20	10
Kolipress MH	Agente de compresión directa	116	58
Total		200	100

Método de elaboración: Compresión directa

Pasos seguidos:

- 1- Se tamizaron los componentes a través de un tamiz de tamaño de poro 0.5mm.
- 2- Se pesaron cada uno de los componentes de la formulación de manera individual.
- 3- Se mezclaron los componentes (en bolsas de plástico, realizando movimientos en forma de 8 hasta lograr la homogeneidad).
- 4- Se realizó la compresión de la masa de polvo en troqueladora rotativa Ronchi



Figura 1: Pasos seguidos en el método de compresión directa

2.1.2.3. Formulación III

Tabla 7: Formulación III

Formulación III				
Componentes	Función	Fase	Peso	%
Nitro B. 1mm	IFA	Interna	50	25
Lactosa	Relleno	Interna	126	63
PVP	Agente aglutinante	Interna	10	5
Explotab	Desintegrante	Interna	6	3
Explotab	Desintegrante	Externa	4	2
Aerosil	Lubricante	Externa	2	1
Estearato de Mg	Lubricante	Externa	2	1
Total			200	100

Solución Aglutinante: PVP en Mezcla H₂O/Etanol 70:30 al 5%. 50 mL.

Método de elaboración: Granulación húmeda

Pasos seguidos:

- 1- Se tamizaron los componentes a través de un tamiz de tamaño de poro 0.5mm.
- 2- Se pesaron cada uno de los componentes de la formulación de manera individual.
- 3- Se mezclaron los componentes de la fase interna.
- 4- Se preparó la solución aglutinante de PVP.
- 5- Se adicionó la solución aglutinante a la mezcla de polvos de la fase interna.
- 6- Granulación (Se pasó la mezcla a través de una malla de 0,8mm).
- 7- Se secó en lecho fluidizado.
- 8- Degranulación a través de malla 0.6mm.
- 9- Se adicionaron los lubricantes (estearato de Mg y aerosil) y 4g de explotab
- 10- Se mezclaron los componentes.
- 11- Se realizó la compresión en troqueladora rotativa Ronchi
- 12- Se envasaron en bolsas de plástico.

2.1.2.4. Formulación IV

Tabla 8: Formulación IV

Formulación IV				
Componentes	Función	Fase	Peso	%
Nitro B. 1mm	IFA	Interna	50	25
Lactosa	Relleno	Interna	106	53
Celulosa microcristalina	Relleno	Interna	20	10
PVP	Agente aglutinante	Interna	10	5
Explotab	Desintegrante	Interna	6	3
Explotab	Desintegrante	Externa	4	2
Aerosil	Lubricante	Externa	2	1
Estearato de Mg	Lubricante	Externa	2	1
Total			200	100

Solución Aglutinante: PVP en Mezcla H₂O/Etanol 70:30 al 5% 50 mL.

Método de elaboración: Granulación húmeda

Pasos seguidos:

- 1- Se tamizaron los componentes a través de un tamiz de tamaño de poro 0.5mm.
- 2- Se pesaron cada uno de los componentes de la formulación de manera individual.
- 3- Se mezclaron los componentes de la fase interna.
- 4- Se preparó la solución aglutinante de PVP.
- 5- Se adicionó la solución aglutinante a la mezcla de polvos de la fase interna.
- 6- Granulación (Se pasó la mezcla a través de una malla de 0,8mm).
- 7- Se secó en lecho fluidizado.
- 8- Degranulación a través de malla 0.6mm.
- 9- Se adicionaron los lubricantes (estearato de Mg y aerosil) y 4g de explotab
- 10- Se mezclaron los componentes.
- 11- Se realizó la compresión en troqueladora rotativa Ronchi
- 12- Se envasaron en bolsas de plástico.



Figura 2: Pasos a seguir en la granulación húmeda

2.1.3. Determinación de calidad de las tabletas formuladas

2.1.3.1. Determinación de la masa promedio.

Se determinó en una balanza analítica con un valor de división de 0.001g, calculándose la masa promedio de 20 tabletas, representativas de los diferentes tiempos del proceso de compresión. El resultado se expresó en miligramos aceptándose como límite de variación $\pm 7.5\%$ del peso fijado por tableta(20, 45, 47).

2.1.3.2. Determinación de la altura media

Este valor se evaluó en milímetros, empleando un pie de rey, con un valor de división de 0.01mm. La determinación se le realizó a 10 tabletas para el procesamiento estadístico, fijando como límite una desviación máxima de $\pm 5\%$, de acuerdo al tamaño del troquel empleado(20, 45, 47).

2.1.3.3. Dureza (Resistencia diametral a la fractura)

Se evaluó en un durómetro de torsión de la firma Monsanto. Se analizaron 10 tabletas para el procesamiento estadístico(20, 45, 47).

2.1.3.4. Friabilidad

Se realizó en un Friabilómetro ERWEKA. Se hicieron rotar 6.5g de tabletas durante cuatro minutos a 25 rpm, expresándose la friabilidad como el porcentaje de pérdida de peso, adoptándose como límite de aceptación un valor máximo del 3% (20, 45, 47).

Se calculó empleando la siguiente ecuación:

$$\text{Friabilidad} = \frac{P_o - P_f}{P_o} * 100$$

2.1.3.5. HFR (Dureza/Friabilidad)

El valor de HFR de cada formulación se realizó utilizando la relación propuesta por Münder en 1968, tomando como límite de aceptación el propuesto por Iraizoz en 1985, donde se considera adecuada la resistencia mecánica para valores del HFR ≥ 1.5 .

El HFR se calculó empleando la siguiente ecuación:

$$\text{HFR} = \text{Dureza} / \text{Friabilidad}$$

2.1.3.6. Determinación del tiempo de desintegración

La determinación del tiempo de desintegración se realizó en un desintegrador ERWEKA, utilizando como medio agua desionizada a $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Para cada determinación se emplearon 6 tabletas fijando como tiempo límite 15 minutos.

2.1.4. Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico se empleó el paquete de Excel.



Resultados y Discusión

Capítulo 3: Resultados y discusión

3.1. Evaluación de la calidad de la droga vegetal

3.1.1. Características organolépticas

El sólido pulverulento presentó un color verde olivo ligeramente oscuro, con olor característico y penetrante, sabor amargo y sus partículas mostraron apariencia irregular (Figura 3).



Figura 3: Características organolépticas de los sólidos pulverulentos obtenidos a partir de la *Boldoa purpurascens* Cav.

3.1.2. Determinación de la humedad residual

El ensayo de humedad residual, constituye un importante paso en la evaluación de un material, ya que la presencia de agua en exceso pudiera conducir al crecimiento microbiano en el sólido y generar problemas de estabilidad química o física.

El valor obtenido para el polvo con tamaño de partículas 1mm fue de 7.5033 y el valor para el polvo con tamaño de partículas de 2mm fue de 7.6167, lo cual se encuentra dentro del intervalo establecido, que tiene como valor máximo 10% en

masa según lo expresado en la literatura(55). En la tabla 9 se presentan los resultados obtenidos en el ensayo de humedad residual.

Tabla 9: Resultados del test de Humedad Residual

Tamaño de partículas	1 mm			2 mm		
Réplica	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Humedad (%M)	7.94	7.64	6.93	7.8	7.6	7.45
Promedio ± DE	7.50 ± 0.52			7.62 ± 0.18		

DE: Desviación estándar

3.2. Determinación de las propiedades reológicas del sólido pulverulento

La reología se encarga del estudio de las propiedades de flujo y de deformación de los materiales, estas propiedades condicionan la aplicación de un considerable número de operaciones básicas implicadas en la elaboración de numerosas formas farmacéuticas sólidas. Además, influyen directamente en la calidad de la forma farmacéutica en aspectos tan importantes como uniformidad de peso y el contenido de principio activo.

3.2.1. Densidad aparente y la densidad por asentamiento

La densidad es la relación que existe entre la masa y el volumen ocupado por un material. Cuando la densidad aparente de una sustancia no es adecuada, se puede modificar este parámetro por pulverización o mediante la incorporación a la formulación de sustancias con densidad bastante diferente a la de la sustancia activa(56). Los polvos están formados por partículas de tamaños diferentes, cada una de los cuales dependiendo de la afinidad que posean tendrá diferentes grados de empaquetamiento. Esto da lugar a varios tipos de densidades.

Densidad real: Mide realmente la cantidad de material ocupado por todas las partículas sin tener en cuenta los espacios vacíos (volumen aparente) aún de las partículas más porosas. Esta densidad se puede obtener con un picnómetro de gas (Helio) y es un parámetro característico para cada tipo de material.

Densidad aparente: Esta no es un número definido como lo es la densidad real, pero si es una medida indirecta que depende de muchos factores como el tamaño, forma y distribución de partícula. Este tipo de densidad se utiliza para determinar la capacidad de los mezcladores y las tolvas. Algunos autores sostienen que entre mayor sea la densidad aparente, menor serán las propiedades de flujo. Otros autores enuncian que los materiales con buen flujo alcanzan más rápido la densidad asentada.

El volumen aparente (V_{ap}), incluye los espacios que existen entre las partículas y los paquetes de aire que están atrapados en estas. Experimentalmente se halla llenando pasivamente una probeta con el material. Se deben eliminar los aglomerados antes de la prueba haciéndolo pasar a través de unos tamices. El valor de densidad aparente del polvo depende de la densidad verdadera, elasticidad, propiedades de superficie, método de medida, tamaño, distribución y forma de las partículas. Los polvos con una densidad aparente baja o volumen aparente alto se catalogan como polvos ligeros y viceversa. La voluminosidad del polvo se determina por el recíproco de la densidad aparente.

Densidad por asentamiento: Es la densidad hallada cuando el polvo se ha compactado o asentado por vibración hasta cierto volumen o peso específico en una probeta. La densidad asentada de un polvo permite saber el grado de empaquetamiento o el grado de compresibilidad de un material. Es de anotar que en esta prueba las partículas tienen que asentarse sin que se presente alteración de su forma. La densidad asentada establece una relación entre la capacidad de empaquetamiento o el grado de compresibilidad de una cantidad conocida de material hallándose su volumen (marcado en una probeta) luego de someterse a cierto número de vibraciones.

La densidad aparente, en el caso del polvo con tamaño de partículas 1mm, el resultado resultó de 0.305 g/mL aproximadamente y para el polvo con tamaño de partículas 2mm de 0.312 g/mL. Estos resultados indican a priori, una mala fluidez del polvo de *Boldoa purpurascens* Cav. esto se debe a que las partículas menos

densas (pesan menos por unidad de volumen) estarán menos atraídas por la gravedad por lo que fluirán con mayor dificultad.

Para la densidad por asentamiento los valores obtenidos resultaron 0.432 g/mL y 0.473 g/mL respectivamente, lo que ratifica la conclusión anterior de que los polvos analizados presentaban una mala fluidez(57, 58). La tabla 10 resume los resultados obtenidos para estos ensayos.

Tabla 10: Resultados de la determinación de densidades

Tamaño de partículas	1 mm			2 mm		
Variables	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Po (g)	191.6	189.5	191.7	189.5	189.5	191.6
Vo (mL)	82	94	82	86	82	84
Pf (g)	217.2	219.2	217.2	216	214.4	217.1
Mm (g)	25.4	29.7	25.4	26.5	24.9	25.5
Vf (mL)	54	62	54	60	58	60
Densidad aparente	0.31	0.32	0.31	0.31	0.31	0.30
Promedio ± DE	0.31 ± 0.004			0.31 ± 0.003		
Densidad aparente por asentamiento	0.47	0.48	0.47	0.44	0.43	0.43
Promedio ± DE	0.47 ± 0.005			0.43 ± 0.008		

DE: Desviación estándar

3.2.2. Compresibilidad (Índices de Carr y Hausner)

Dado que las interacciones entre las partículas influyen sobre los factores que determinan la densidad aparente de un polvo, también afectan el flujo del mismo por ello, una comparación entre la densidad aparente y la densidad por asentamiento puede proporcionar una medida de la importancia relativa de estas interacciones en un polvo determinado.

El Índice de Compresibilidad o Índice de Carr y el Índice de Hausner son medidas que expresan la propensión de un polvo a la compresión. En un polvo que fluye libremente, dichas Interacciones son menos relevantes, y la densidad aparente y la densidad por asentamiento tendrán valores más cercanos.

En el caso de materiales de menor fluidez, generalmente existen interacciones mayores entre las partículas y se observa una diferencia mayor entre la densidad aparente y la densidad por asentamiento(58). Estas diferencias cuantificadas a

través de los índices mencionados nos brindan igualmente una idea sobre la compresibilidad o compactibilidad de la masa sólida que se analiza.

El valor resultante del Índice de Carr para el polvo de 1mm de tamaño de partícula fue de 34.112 %, para el de 2mm fue de 29.357%. En el caso del índice de Hausner resultó ser de 1.518 y 1.416 respectivamente. Ambos índices clasifican las propiedades de flujo del polvo de 1 mm de tamaño de partículas como muy pobres, para el polvo de 2 mm de tamaño de partículas, la clasificación de sus propiedades de flujo es de pobre. El polvo de 2 mm muestra una ligera superioridad en los indicadores, demostrando que posee unas propiedades de flujo superiores, esto se debe a que el tamaño de partículas constituye un factor determinante en las propiedades de flujo, las partículas pequeñas tienden a adquirir carga y formar aglomerados, además de que poseen una mayor superficie específica por unidad de masa y por ende una fuerza de fricción incrementada disminuyéndose las propiedades de flujo. La irregularidad de las partículas puede ser un factor que determine las bajas propiedades de flujo. La tabla 11 resume los expone los resultados obtenidos en el cálculo de ambos índices.

Tabla 11: Valores de índice de Carr y Hausner obtenidos para los polvos de *Boldoa purpurascens* Cav.

Tamaño de partículas	1mm			2mm		
Índice de Carr (%)	34.15	34.04	34.15	30.23	29.27	28.57
Promedio ± DE	34.11 ± 0.06			29.36 ± 0.83		
Índice de Hausner	1.52	1.52	1.52	1.43	1.41	1.40
Promedio ± DE	1.52 ± 0.001			1.42 ± 0.02		

3.2.3. Ángulo de reposo

Esta propiedad está relacionada con la fricción entre las partículas o con la resistencia al movimiento que ofrecen las partículas entre sí. El ángulo de reposo se define como el ángulo tridimensional constante (con respecto a la base horizontal) que adopta un montículo de material en forma de cono(49).

La determinación del ángulo de reposo nos brinda un criterio adicional sobre las propiedades de flujo de las masas sólidas(59). En la Tabla 12 se muestran los resultados alcanzados para la determinación de este parámetro a los dos tamaños de partículas analizados. Se debe aclarar que para realizar esta determinación a las partículas de 1mm de diámetro, a la velocidad de 5 rpm, las mismas no fluyeron por lo que los valores que se reportan son los obtenidos a una velocidad de 20 rpm, de ahí que los ángulos reportados sean menores(60).

Tabla 12: Resultados de la prueba de ángulo de reposo

Parámetros	1 mm			2 mm		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Tiempo (s)	34.1	14.1	12.2	35.9	22	15.3
Ángulo (°)	36.5	37.8	37.2	43.1	42.9	42
Volumen (mL)	97.1	101.8	99.3	122.5	121.7	118
Peso (g)	21.6	22.6	23.9	39.5	39.8	37.1
Densidad g/mL	0.222	0.222	0.241	0.322	0.237	0.314
Velocidad (rpm)	20	20	20	5	5	5

3.2.4. Velocidad de flujo

La velocidad de flujo fue otro parámetro analizado, como complemento de la evaluación reológica de los polvos, al igual que para el ángulo de reposo, los valores obtenidos resultaron pobres, demostrándose una vez más la escasa fluidez de los polvos de *Boldoa purpurascens* Cav.(57), en las dos granulometrías ensayadas. La Tabla 13 muestra los valores obtenidos para esta prueba.

Tabla 13: Valores de velocidad de flujo obtenidos para ambos polvos de *Boldoa purpurascens* Cav.

Parámetros	1 mm			2 mm		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Masa (g)	21.6	22.6	23.9	39.5	39.8	37.1
Tiempo (s)	34.1	14.1	12.2	35.9	22.5	15.3

Diámetro (cm)	1	1	1	1	1	1
Vf (g/cm²s)	0.81	2.04	2.50	1.40	2.25	3.08
Promedio ± DE	1.781437095 ± 0.87			2.247984731 ± 0.84		

3.2.5. Distribución del tamaño de partícula

La granulometría desempeña un papel crítico en el comportamiento de los sólidos pulverulentos, ya que potencialmente, afecta el desarrollo de numerosas operaciones básicas y a las propiedades de las formas de dosificación que van a dar lugar. Por otra parte, existe una relación inversa entre el tamaño de partículas y la superficie específica de los sólidos. Esta relación determina que una serie de procesos, como la disolución, transcurran a una velocidad que depende de la granulometría del sólido. La granulometría además condiciona otras propiedades, como su densidad aparente, que constituye una propiedad crítica en la elaboración de formas de dosificación sólidas, en las que intervienen procesos de llenado volumétrico(27).

Los diámetros medios obtenidos mediante el método de análisis granulométrico por tamices descrito en el Capítulo anterior para los polvos de 1mm y 2mm de tamaño de partículas de 232.63 y 342.55 μm , respectivamente. Los resultados obtenidos en el ensayo de distribución de partículas para ambos polvos estudiados se presentan en las tablas 14 y 15, presentándose los gráficos correspondientes 1 y 2, observándose a simple vista el comportamiento gaussiano de las mismas.

Tabla 14: Distribución del tamaño de partículas del polvo 2 mm

Diámetro de poro (μm)	Po (g)	Pf (g)	Mm (g)	di	Xi * di
2000	337.8	237.8	0	0	0
1250	302.7	302.8	0.1	1625	162.5
1000	356.8	357.4	0.6	1125	675
800	287	288.5	1.5	900	1350
630	282.8	289.4	6.6	715	4719
450	266.7	285.4	18.7	540	10098
250	292.3	332.9	40.6	350	14210
125	278.2	292.7	14.5	187.5	2718.75

80	274.3	290.1	15.8	102.5	1619.5
Colector	241.7	247.8	6.1	40	244
Sumatorias			104.5		35796.75



Gráfico1: Distribución del tamaño de partículas del polvo de *Boldoa purpurascens* Cav. 2 mm

Tabla 15: Distribución del tamaño de partículas del polvo 1 mm

Diámetro de poro (μm)	Po (g)	Pf (g)	Mm (g)	d_i	$X_i * d_i$
2000	337.8	337.9	0.1	0	0
1250	302.7	303.1	0.4	1625	650
1000	356.8	357.1	0.3	1125	337.5
800	287	287.2	0.2	900	180
630	282.8	283.1	0.3	715	214.5
450	266.7	270	3.3	540	1782
250	292.3	330.5	38.2	350	13370
125	278.2	306.6	28.4	187.5	5325
80	274.3	290.3	16	102.5	1640
45	232.2	245.9	13.7	62.5	856.25
32	266.8	270.9	4.1	38.5	157.85
Colector	241.7	242.1	0.4	16	6.4
Sumatorias			105.4		24519.5



Gráfico 2: Distribución del tamaño de partículas del polvo de *Boldoa Purpurascens* Cav. 1mm

3.3. Evaluación de las propiedades físico-mecánicas y tecnológicas de las tabletas.

3.3.1. Características Organolépticas de las tabletas.

Por el marcado color verde de los polvos de *Boldoa purpurascens* Cav, las tabletas se comprimieron con punzones cóncavos normales de 8.4mm, ya que se pensó en la necesidad de su recubrimiento, para evitar la degradación de los principios activos en el medio ácido estomacal y enmascarar veteados en la superficie de las mismas. Al analizar el color de las diferentes formulaciones, este veteado se observó en las formulaciones I y II (Figura 4), realizadas por el método de compresión directa, sin embargo, las formulaciones III y IV, presentaron un color verde grisáceo, uniforme, debido posiblemente a la disolución de algún componente del material vegetal en la mezcla hidro-alcohólica utilizada para la solución aglutinante (Figura 5).

La textura superficial de todas las tabletas fue muy buena, se observó un buen brillo tanto en las caras como en los laterales (hombros) de los comprimidos.

No se detectaron olores o sabores desagradables.



Figura 4: Características organolépticas de las tabletas obtenidas por compresión directa.



Figura 5: Características organolépticas de las tabletas obtenidas por granulación húmeda.

3.3.2. Variación de peso

En la tabla 16, se presentan los valores alcanzados en el ensayo de la masa de las tabletas, así como el análisis estadístico de esos resultados. Se pesaron para cada formulación 20 tabletas, según lo establecido en la literatura(20).

El análisis de los resultados permite la aprobación de todas las formulaciones, debido a que en ninguna de ellas más de 2 tabletas, exceden los límites establecidos ($200\pm 15\text{mg}$). Se destaca el hecho de que en las 2 primeras formulaciones (obtenidas por compresión directa), se reportan los valores de coeficiente de variación y desviación estándar mayores, lo que indica una mayor dispersión de los resultados, esto se debe a que por el método de compresión directa, a diferencia del granulado, no se mejoran las propiedades de flujo tanto como en la granulación húmeda, los polvos fluyen con mayor dificultad por la tolva, generando variaciones mayores en el peso(61, 62).

3.1.1. Altura media

La altura de las tabletas, igualmente fue determinada, mediante el empleo de un pie de rey, debido a la importancia de esta propiedad en el control de la presión, llenado y en el tipo de envase final de las piezas prensadas. Los valores determinados para cada una de las formulaciones, se muestran en la tabla 17, conjuntamente con su análisis estadístico(63).

Se puede observar que si bien para todas las formulaciones se cumple con el límite establecido internacionalmente de \pm el 5% de la altura de diseño, la formulación II, fue la que presentó una mayor variación entre los datos, lo que resulta lógico, ya que es una formulación de compresión directa con un tamaño de partícula menor, y por tanto una menor fluidez, acentuada por la presencia de la celulosa microcristalina, materia prima de reconocida pobre fluidez. Todas las formulaciones fueron comprimidas a la misma presión de compresión(64).

Tabla 16: Pesos obtenidos para 20 tabletas de cada una de las formulaciones elaboradas.

	Formulación I	Formulación II	Formulación III	Formulación IV
1	209	203	203	202
2	201	204	199	200
3	198	201	196	201
4	209	199	196	196
5	203	203	200	201
6	211	204	201	201
7	198	203	196	201
8	200	206	200	203
9	202	198	202	204
10	209	204	200	200
11	205	199	203	196
12	207	200	200	202
13	204	203	197	200
14	199	199	198	201
15	208	195	203	199
16	196	197	197	199
17	208	193	199	199
18	199	195	203	203
19	203	195	203	200
20	201	195	197	202
Promedio	203.5	199.8	199.65	200.5
SV	4.51	3.87	2.60	2.01
CV	2.22	1.94	1.30	1.00

3.1.1. Dureza

La resistencia mecánica fue otra de las propiedades que se tuvo en cuenta para analizar la calidad tecnológica de las tabletas elaboradas. La primera de estas propiedades en analizar fue la resistencia diametral a la fractura o dureza, la cual fue determinada en un durómetro de torsión Monsanto. Los resultados alcanzados para cada una de las formulaciones ensayadas, así como su análisis estadístico se relacionan en la tabla 18(65).

Tabla 17: Valores de altura obtenidos para 10 tabletas de cada una de las formulaciones.

Alturas				
	Formulación I	Formulación II	Formulación III	Formulación IV
1	3.75	3.7	3.9	3.8
2	3.8	3.55	3.7	4.1
3	3.75	3.6	3.7	3.8
4	3.7	3.8	3.7	3.7
5	4	3.6	4.1	3.9
6	3.9	3.9	3.9	3.7
7	3.75	3.6	3.7	4.1
8	3.75	4	3.7	4
9	3.8	3.8	4	3.9
10	3.8	4	3.7	3.8
Promedio	3.8	3.755	3.81	3.88
SV	0.09	0.17	0.15	0.15
CV	2.32	4.54	4.00	3.80

Tabla 18: Valores de dureza obtenidos para 10 tabletas de cada formulación elaborada

Dureza (kg/f)				
	Formulación I	Formulación II	Formulación III	Formulación IV
1	3.5	6	4	6
2	4	4	5	3
3	4.5	4.5	5	6
4	4	5	5	6
5	6	4	3	4
6	4	5	4	6.5
7	5	3	4	4
8	6.5	3	6	3
9	4	4.5	4	4
10	4	5	6	6
Promedio	4.55	4.4	4.5	4.75
DE	0.98	0.94	1.08	1.48
CV	21.64	21.29	24.00	31.09

DE: Desviación estándar

CV: Coeficiente de variación

El valor promedio más elevado lo presenta la formulación 4, al compararla con la formulación 3 (elaboradas bajo el mismo orden lógico), la inclusión de la celulosa microcristalina(66), que presenta excelentes propiedades de compresibilidad y con un método por vía húmeda queda incluida dentro del granulado, no influyendo sobre las propiedades de flujo(62), contribuyó así a incrementar la dureza, lo que no se manifiesta entre las formulaciones I y II, debido a la menor fluidez de la formulación II, como ya se analizó, debido a la presencia de esta materia prima como componente de la mezcla de polvos(67).

3.1.2. Friabilidad

Los resultados de friabilidad son aceptables en todos los casos, (Tabla 19), ya que el límite establecido para este ensayo es de un 3%, y todas las formulaciones muestran valores inferiores. En el caso de las 2 primeras formulaciones obtenidas por compresión directa, se aprecian los valores más elevados de friabilidad, mientras que para las formulaciones 3 y 4 (obtenidas por granulación húmeda) sucede lo contrario, esto se debe a que este último método permite mejorar la cohesión durante y después de la compactación(25).

Tabla 19: Valores de friabilidad obtenidos para cada una de las formulaciones elaboradas

	Formulación I	Formulación II	Formulación III	Formulación IV
Po (g)	6.515	6.562	6.435	6.611
Pf (g)	6.508	6.397	6.432	6.61
Friabilidad	0.10744436	2.51447729	0.04662005	0.0151263

3.1.3. Índice Dureza/Friabilidad (HFR)

Para integrar la evaluación de la resistencia mecánica de las tabletas elaboradas, se empleó el parámetro HFR, que nos brinda en una magnitud, la aprobación o no de las mismas. En la tabla 20, se muestran los valores alcanzados, los cuales fueron buenos para las 4 formulaciones, pero se manifiesta una marcada diferencia entre las formulaciones realizadas por el método de granulación por vía húmeda, muy superiores a los comprimidos

obtenidos por compresión directa. La formulación IV, resultó la mejor de todas en lo que respecta a este parámetro.

Tabla 20: Valores de HFR obtenidos para cada una de las formulaciones elaboradas.

	Formulación I	Formulación II	Formulación III	Formulación IV
Dureza	4.55	4.4	4.5	4.75
Friabilidad	0.107	2.514	0.109	0.0151
HFR	42.52	1.75	96.53	314.57

3.1.4. Tiempo de desintegración

Una liberación efectiva del principio activo requiere una fácil disgregación del comprimido en el tracto gastrointestinal o en fluidos, dependiendo de la vía de administración a la que se destine. Un comprimido que no se disgregue adecuadamente limitará la disolución y la absorción del fármaco y, en consecuencia, la respuesta terapéutica no será la esperada. Los valores de desintegración obtenidos se muestran en la tabla 21.

Tabla 21: Valores de tiempo de desintegración obtenidos de las cuatro formulaciones ensayadas

Desintegración				
	Formulación I	Formulación II	Formulación III	Formulación IV
Tiempo	6.43	4.26	4.18	6.11

Las cuatro formulaciones se disgregaron en tiempos inferiores a 15 min, que constituye el límite para aquellas tabletas que no están recubiertas. Las 2 formulaciones con mayor dureza se correspondieron con los tiempos superiores(68). En el caso de las formulaciones 1 y 2, la incorporación de la celulosa microcristalina, que tiene propiedades desintegrantes, influyó en que el tiempo de la formulación 2 fuera inferior con respecto a la 1(69, 70).



Conclusiones

Conclusiones:

1. La propiedad crítica del sólido pulverulento de *Boldoa purpurascens* Cav. con tamaños de partículas de 1 y 2 mm, importante para su futura formulación en forma de tabletas, es su escasa fluidez.
2. Es posible obtener tabletas que contengan al sólido pulverulento de *Boldoa purpurascens* Cav. a una concentración del 25 %, mediante granulación por vía húmeda y compresión directa.
3. Las tabletas elaboradas por los dos métodos, compresión directa y granulación por vía húmeda, poseen calidad tecnológica satisfactoria. No obstante, el método de granulación por vía húmeda, permitió obtener tabletas con una coloración uniforme y agradable, y con propiedades físico-mecánicas y tecnológicas superiores.
4. La formulación número IV, que contiene como excipientes explotab, aerosil, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, lactosa y PVP, elaborada mediante granulación por vía húmeda resultó superior al resto, lográndose tabletas con elevadas propiedades físico-mecánicas y tecnológicas.



Recomendaciones

Recomendaciones:

Con vista a futuras investigaciones de la forma farmacéutica elaborada, se recomienda

1. Desarrollar y validar una técnica analítica para el análisis cuantitativo y estudios de estabilidad de las tabletas elaboradas.
2. Realizar los estudios de estabilidad de la formulación número IV.



Anexos

Anexo 1: Diluentes comúnmente empleados en la elaboración de tabletas.

Comentarios y nombres comerciales	
Carbonato de calcio	Insoluble en agua (Cal-Carb, Millicarb, Pharmacarb, Sturcal)
Fosfato de Calcio Dibásico	Insoluble en agua, buenas propiedades de flujo, disponible en forma anhidra (Cyfos, Calstar, Calipharm, Emcompress)
Fosfato de Calcio Tribásico	Insoluble en agua (Tricafos, Tri-Cal, Tri-Tab)
Sulfato de Calcio	Insoluble en agua (Cal-tab, Compactrol)
Celulosa Microcristalina	Buenas propiedades de compresión, puede no necesitar lubricantes, puede actuar como desintegrante (Flocel, Microcel, Avicel, Emcocel, Compactrol)
Celulosa Microcristalina	Combinación de celulosa macrocristalina y dióxido de silicio. (Prosolv)
Celulosa Micronizada	(Elcema, Solka-Floc)
Dextratos	(Emdex)
Dextrosa	Azúcar reductor, Higroscopico (Tebfine)
Fructosa	(Fluctofin)
Lactitol	(Finlac)
Lactosa Monohidratada	Diluyente comúnmente usado, Económico (Fast-Flo, Lactochem, Microtose, Pharmatose, Tablettose, Zeparox.)
Carbonato de magnesio	
Maltitol	(Maltisorb, Maltit)
Maltodextrina	(Glycidex, Lycatab, Maltrin)
Maltosa	(Advantose)
Manitol	Fácilmente soluble en agua, sabor fresco, uso en tabletas masticables, (Pearlitol)
Cloruro de Sodio	Fácilmente soluble en agua
Sorbitol	(Parteck SI 400, Parteck SI 450)
Almidón	Utilizado también como agente desintegrante.
Almidón Pregelatinizado	Utilizado también como agente desintegrante. (Lycatab, Pharma-Gel, Pre-Jel, Sepistab, Starch 1500, Stara 1500)
Azúcar	Fácilmente soluble en agua, sabor dulce, higroscópico, usado en conjunción con lactosa
Azúcar Compresible	(DINAC, Nutab)
Talco	
Xilitol	Sabor Fresco (Xylifin, Xylitab)

Fuente: Manzano YOA, Formas Farmacéuticas Sólidas. Parte IV: Tabletado, 1-30

Anexo 2: Principales agentes desintegrantes empleados en la elaboración de tabletas(25).

Agente desintegrante	Concentración	Comentarios
Ácido Alginico	2-10	
Dióxido de Carbono		Creado <i>in situ</i> en las tabletas Efervescentes
Carboximetilcelulosa Cálcica	1-15	(Nymcel)
Carboximetilcelulosa Sódica	1-5	(Nymcel) (Gelycel)
Celulosa Microcristalina	Hasta 10	Para compresión directa, posee algunas características de lubricante (Flocel, Microcel, Avicel, Emcocel, Vivacel)
Celulosa Micronizada	5-15	(Solka Floc)
Croscarmelosa Sódica	0.5-5	(Ac-di-Sol, Solutab, Primellose)
Crospovidona	2-5	(Kolidon CL, Poliplasdone XL)
Docusato Sódico	0.5-1.0	Actúa sobre todo como agente de adherencia.
Goma Guar	2-8	
Hidroxipropil celulosa	5-25	
Silicato de Aluminio y Magnesio	2-10	(Veegum)
Metilcelulosa	2-10	
Polacrilin Potasico	2-10	Resina de Intercambio Cationico (Amberlite IRP88)
Poloxamer	5-10	
Povidona	0.5-5	(Povidona K29/32, Kollidon, Plasdone)
Alginato de Sodio	2.5-10	(Manucol)
Glicina carbonato de sodio		Fuente de Dióxido de carbono en las tabletas efervescentes.
Lauril sulfato de sodio	0.5-2	Principalmente como agente de adherencia, pero ayuda a la desintegración (Empicol)
Glicolato Sódico de Almidón	2-8	(Explotab, Primojel, Glycolis)
Almidón	2-10	Almidones de papa y maíz, son más frecuentemente usados.
Almidón Pregelatinizado	5-10	(Lycatab, Pharma-Gel, Pre-Jel, Sepistab, Starch 1500, Starx 1500)

Fuente: Manzano YOA, Formas Farmacéuticas Sólidas. Parte IV: Tabletass,1-30

Anexo 3: Agentes aglutinantes empleados en la elaboración de tabletas.

Aglutinantes	Concentración (%p/v)	Comentarios
Goma Arábica	Hasta 20	Produce gránulos muy duros
Ácido algínico	1-5	
Carbómero	5-10	(Carbopol)
Carboximetilcelulosa Ca	5-15	(Nymcel)
Carboximetilcelulosa Na	5-15	(Nymcel) (Gelycel)
Celulosa Microcristalina		(Flocel, Microcel, Avicel, Emcocel, Vivacel)
Celulosa Micronizada		(Elcema, Solka Floc)
Etil Celulosa	1-3	(Aquacoat)
Gelatina	Gelatina	Forma geles con agua fría, por lo tanto se usa en solución tibia, fuerte adhesivo.
Glucosa Líquida	Hasta 50	
Goma Guar	1-10	
Hidroxietil celulosa	2-6	(Cellosize)
Hidroxipropil celulosa	2-6	(Klucel, Methocel)
Hidroxipropilmetil celulosa	2-5	(Methocel, Pharmacoat)
Silicato de Aluminio y Magnesio	2-10	(Pharmasorb, Veegum)
Maltodextrina	2-10	(Glucidex, Lycatab, Maltrin)
Metilcelulosa	1-5	(Celacol, Methocel)
Povidona	0.5-5	También conocida como PVP o polivinilpirrolidona. Soluble en agua y algunos solventes orgánicos como el alcohol, puede ser usado en granulaciones no acuosas, muy comúnmente usado, material sintético (Povidona K29/32 USP 26, Kollidon, Pasdone)
Alginato de Sodio	1-3	(Manucol)
Pasta de Almidón	5-25	Muy comúnmente usado
Almidón Pregelatinizado	5-10	(Lycatab C, Pharma- Gel, Pre-Jel, Sepistab, Starch 1500, Starx 1500)
Azúcar		Higroscopico, las tabletas pueden enduecer durante el almacenamiento.
Agua		Apto para sólidos que son fácilmente solubles en agua.

Fuente: Manzano YOA, Formas Farmacéuticas Sólidas. Parte IV: Tabletado, 1-30



Referencias Bibliográficas

1. Uribe YA. Influencia del extracto acuoso de flores de *Boldoa purpurascens* Cav. en la germinación de *Leucaena Leucocephala* cv. Cunningham [Tesis para aspirar al título de Licenciado en Farmacia]. Santa Clara, Villa Clara: Universidad Central "Marta Abreu" de las Villas; 2014.
2. Charles E. Aislamiento y Caracterización de metabolitos a partir de las hojas de *Boldoa purpurascens*. Evaluación de la actividad antioxidante del extracto hidroalcohólico. Santa Clara: Universidad Central "Marta Abreu" de las Villas; 2010.
3. Mesa JTR. Plantas medicinales, aromáticas o venenosas de Cuba. La Habana 1988.
4. Roig M. Diccionario Botánico de Nombres Vulgares Cubanos. 3ra ed. La Habana: Editorial Ciencias Técnicas; 1984.
5. Nitro Blanco 2017 [Available from: <http://ecured.cu>].
6. Perez L, Fernández R. La familia Nyctaginaceae en la cuenca del río Balsas. México: Polibotánica; 2000.
7. Gonzáles D. Evaluación Fotoquímica y Farmacológica de las hojas de la especie *Boldoa purpurascens*. Santa Clara: Universidad Central "Marta Abreu" de las Villas; 2006.
8. Castro-Mendez I, Rivero-Martínez R, González AD. Actividad antibacteriana de *Boldoa purpurascens*, Cav. Revista Cubana de Plantas Medicinales. 2004;2:67-72.
9. Brito AS, Robineau L, Bje B, Gracioso J, Hirumalima C. Antinociceptive effect of *Boerhaavia diffusa* L. (Nyctaginaceae) in mice. J Ethnopharmacol. 1999.
10. León A. Flora Cubana. Contribuciones ocasionales del Museo de historia Natural del Colegio de la salle 1957.
11. Hernández DNMR, Aguilera LMM, Álvarez LBR. Actividad antibacteriana de *Boldoa purpurascens* Cav. . Revista Cubana de Plantas Medicinales. 2004;9.
12. Dequan L. Nyctaginaceae. Fl Republ, Popularis Sin. 1996.
13. Prieto T. Diseño preliminar del libro "Fitoterapia Antinflamatoria". 2003.
14. Mosquera DMG, Ortega YH, Kilondab A, Dehaenb W, Pietersc L, Apersc S. Evaluation of the in vivo anti-inflammatory activity of a flavonoid glycoside from *Boldoa purpurascens*. Science Direct. 2011;4(3):231-4.
15. By B. Comprobación de la actividad hipoglicemiante de extractos de *Boldoa purpurascens* Cav. Aislamiento y caracterización del D-pinitol [Tesis para aspirar al título de Licenciado en Farmacia]. Santa Clara: Universidad Central "Marta Abreu" de las Villas; 2010.
16. Martínez Y. Estudio farmacológico y toxicológico de *Boldoa purpurascens* [Trabajo de Diploma]: Universidad Central "Marta Abreu" de las Villas; 1998.
17. Milián L. Estudio fitoquímico y genotóxico del extracto acuoso de *Boldoa purpurascens*. [Trabajo de Diploma]: Universidad Central "Marta Abreu" de las Villas; 2000.
18. P.Palanisamy, B.Jayakar, Chandira RM, B.S.Venkateshwarlu, A.Pasupathi. Formulation, Evaluation and Development of Immediate Release Film Coated Tablets of Atorvastatin and Sustained Release Film Coated Tablets of Ezetimibe in Capsules Form Usp. International Journal of Medicine and Pharmacy. 2013;1(1):33-58.
19. Graffner C, Johansson M, Nicklasson M, Nyqvist H. Preformulation studies in a drug development program for tablet formulations. Journal of Pharmaceuticals Sciences. 1985;74(1):16-20.
20. Iraizoz A. Conferencias de Tecnología Farmacéutica II: UH, IFAL; 1990.
21. Guerin E, Tchoreloff P, Leclerc B, Tanguy D, Deleuil M, Couarraze G. Rheological characterization of pharmaceutical powders using tap testing, shear cell and mercury porosimeter. International Journal of Pharmaceutics. 1999;189:91-103.
22. FONSECA MEV. DESARROLLO DE UNA PREFORMULACION PARA UN MEDICAMENTO CON ACTIVIDAD ANALGESICA, ANTIPIRETICA Y ANTINFLAMATORIA [Trabajo de diploma para obtener

el título de Química Farmacéutica Bióloga]. México: UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO; 2009.

23. Remington Farmacia 21ma. Universidad de las Ciencias de Filadelfia, USA: Ciencia y Práctica Farmacéutica; 2005.
24. Rafieda AMO. Efavirenz pre-formulation study: Selection of cyclodextrin inclusion complex or co-crystal complex for tableting. Bellville, South Africa: University of the Western Cape; 2015.
25. Yescas OAM, Delgado MTM. FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS. TABLETAS. 2012.
26. Lieberman AH, Lachman L. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. New York: By Marcel Dekker, Inc; 1989.
27. Jato JLV. Tecnología Farmacéutica. Madrid, España2005.
28. Amado JRR, Prada AL, Arranz JCE, Colarte AI. Preformulación de tabletas de Tamarindus indica L. Revista Cubana de Farmacia. 2011;45.
29. Niazi SK. HandBook of Preformulation. Chemical, Biological, and Botanical Drugs. Deerfield, Illinois, U.S.A.: Pharmaceutical Scientist Inc.; 2008.
30. D.Narayana, Anantha B. Approaches to pre-formulation R and D for phytopharmaceuticals emanating from herb based traditional Ayurvedic processes. Journal of Ayurveda and Integrative Medicine. 2013;4(1):4-8.
31. Shargel L, Kanfer I. Generic Drug Product development: Solid Oral Dosage Forms. Drugs and the Pharmaceutical Sciences. 2005;143.
32. SANTANA ACF. "DESARROLLO, CONTROL DE CALIDAD Y COMPARACIÓN DE UNA TABLETA DE MELOXICAM CON TRES SIMILARES EN EL MERCADO" [TESIS DE GRADO PREVIA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO]. RIOBAMBA – ECUADOR: ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO; 2012.
33. Katdare A, Chaulal MV. Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology, and Drug Delivery Systems. California, USA: Taylor & Francis Group, LLC; 2007.
34. Robles LV. Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 2011;42.
35. Pál S. Optimization of manufacture and examination of micropellets based on pharmaceutical technological and biopharmaceutical parameters [Doctoral (Ph.D.) Dissertation]. Pécs: University of Pécs; 2013.
36. Tapia LC, Santana MJC. Evaluación de las propiedades farmacotécnicas en el diseño y formulación de tabletas de clorfenamina por compresión directa [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Lima, Perú: UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS; 2007.
37. CODEX TP. Principle and Practice of Pharmaceutic. Twelfth ed. London: The Pharmaceutical Press; 1994.
38. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology. 2da Drugs and the Pharmaceutical Sciences ed. Boca Raton: By Dilip M. Parikh; 2005.
39. Trillo CF. Tratado de Farmacia Galénica1993.
40. Vega IL. Caracterización tecnológica del sólido pulverulento obtenido a partir de Pharthenium hysterophorus L.: UCLV; 1999.
41. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Third ed. 70 Madison Avenue New York, USA: Informa Healthcare USA, Inc; 2007.
42. Cook AM, Levallen M, Mater AV, Olsen P. Farmacia Práctica de Remington. 2da Edición en Español ed.
43. León CL. The teory and practice of industrial pharmacy1986.
44. Pharmaceutical manufacturing handbook. North Carolina: John Wiley & Sons, inc; 2008.

45. Lieberman A, Lachman L, Schwartz J. Pharmaceutical Dosage Forms Tablets. Marcel Dekker. 1990;2.
46. Fernández S. Biofarmacia. UH: IFAL; 1988.
47. MEDSOL. Procedimientos Normativos Operacionales del Laboratorio de Evaluación Tecnológica de las Materias Primas.
48. Remington's. The Sciences and Practice of Pharmacy. Nineteenth ed 1995.
49. CONVENTION TUSP. USP-35 NF-30 FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA. FORMULARIO NACIONAL. ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA 2012.
50. Carr RL. Evaluating Flow Properties of Solids: Chem Eng; 1965.
51. Acosta BF. Desarrollo de una nueva formulación de Ranitidina 150 mg por compresión directa [Tesis en opción al título de Master en Tecnología y Control de Medicamentos.]. La Habana: Universidad de La Habana (UH); 2013.
52. Mozquera DMG. Evaluación fitoquímica y farmacológica del extracto acuoso de las hojas de la especie *Boldoa purpurascens*, Cav. [Tesis presentada en opción al grado de Doctor en Ciencias Farmacéuticas]. La Habana, Cuba: Universidad de la Habana; 2006.
53. Machín MP, Monteagudo EEJ, Cárdenas MB, Mosquera DMG, Triana RM, Machado BV, et al. Toxicidad aguda de un extracto acuoso de *Boldoa purpurascens* Cav. en el modelo de sube y baja en ratas. Revista Cubana de Plantas Medicinales. 2008;13.
54. Pérez M, Jimenez EE, Boffill M, González DM, Verdecía B, Blanco F. Evaluación de la Toxicidad Aguda de un Extracto de *Boldoa purpurascens* Cav. por el Método de las Clases. Latin American Journal of Pharmacy. 2008;27(0326-2383):250-4.
55. Miranda M, Cuellar A. Farmacognosia y productos naturales. La Habana: Editorial Félix Varela; 2001.
56. Oria MH. Evaluación Analítica de los sólidos pulverulentos del *Parthenium hysterophorus*, Linn. Estudios de preformulación y formulación [Tesis para optar por el grado de Licenciado en Ciencias Farmacéuticas]. Santa Clara, Cuba: Universidad "Marta Abreu" de las Villas; 2006.
57. Lumay G, Boschini F, Traina K, Bontempi S, Remy J-C, Cloots R, et al. Measuring the flowing properties of powders and grains. SciVerse ScienceDirect. 2012;224:19-27.
58. Majidi S, Motlagh GH, Bahramian B, Kaffashi B, Nojourni SA, Haririan I. Rheological evaluation of wet masses for the preparation of pharmaceutical pellets by capillary and rotational rheometers. Informa Healthcare. 2016.
59. Jayanthi B, Madhusudhan S, Mohanta GP, Manna PK. Preformulation Characterisation, Designing and Formulation of Aceclofenac Loaded Microparticles International Journal of Drug Development & Research. 2012;4(3).
60. Diós P. Preformulation studies and optimization of floating drug delivery systems based on pharmaceutical technological and biopharmaceutical parameters [Ph.D. Thesis]. Pécs: University of Pécs; 2016.
61. Jato JLV. Tecnología Farmacéutica Madrid, España 2005.
62. Rowe A. Handbook of Pharmaceutical Excipients 7th ed. London 2012.
63. Chandira M, Jayakar B. Formulation and evaluation of herbal tablets containing *Ipomoea digitalis* Linn. extract. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. 2010;3(1):101-10.
64. Chijona HB. Estudio preliminar de formulación de tabletas de polivit, elaboradas por compresión directa [Tesis en opción al Título de Licenciatura en Ciencias Farmacéuticas]. La Habana: Universidad de la Habana (UH); 2010.
65. Chandira M, Bhowmik D, Yadav R, Jayakar B, Kumar KPS. Formulation and Evaluation The Oral Tablets Ibuprofen. THE PHARMA INNOVATION. 2012;1(9):32-43.

66. Cruz LA, Colarte AI, Alvarez MAB. Estudio comparativo de tres tipos de celulosa microcristalina y su influencia sobre las propiedades farmacotécnicas de tabletas. *Revista Cubana de Farmacia*. 2004.
67. Hernández YB. Estudio de posibles variantes tecnológicas para la reformulación de tabletas de Vimang [Tesis de diploma en opción al título de Licenciada en Ciencias Farmacéuticas]. La Habana: Universidad de la Habana (UH); 2015.
68. Monton C, Saingam W, Suksaeree J, Sakunpak A, Kraisinto K. Preformulation and physical properties study of fast disintegrating tablets from Thai traditional formula. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2014;6(4).
69. Cutiño MM. Reformulación de Tinidazol 500 mg Tabletadas [Tesis presentada en opción al título de máster en Ciencias Farmacéuticas]. La Habana: Universidad de la Habana (UH); 2014.
70. Shikha G, Kavita G. Formulation and Evaluation of herbal antidemential tablets. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2012;5(1).