

TRABAJO DE DIPLOMA

*Tesis para optar por el Título de Licenciada en
Ciencias Farmacéuticas.*

*“Reformulación de un ingrediente farmacéutico activo
herbario (IFAH) gastrorresistente a partir de
Portulaca oleracea L. con vistas a la elaboración de
formas farmacéuticas sólidas seguras y eficaces”.*

AUTORA: Yuliet Guerrero Medina.

TUTOR: MSc. Miguel Ángel Alba de Armas.

Líc. Elíney Flores Acosta.

Santa Clara.

2018



Dedicatoria



Dedicatoria:

A mí mamá y mí papá: por su amor y por su enorme sacrificio, confianza y apoyo incondicional a lo largo de mi vida y en especial en el desarrollo de esta meta tan esperada y deseada, garantizando que nunca me faltase nada siendo unos padres ejemplares y dedicados.

A mí hermana: por estar conmigo en los momentos más difíciles de mi vida, por su constante apoyo y cariño, por comprenderme e incentivar me cada día porque además de ser mi hermana es mi mejor amiga.

A mis abuelas Mirta y Dulcelina que a pesar que hoy no las tengo conmigo fueron el motor impulsor durante estos 5 años y el espejo en quien me reflejaré en un futuro y este triunfo tan esperado es para ellas también, por ser mi inspiración, mi vida, mi todo.



Agradecimientos



Agradecimientos

A DIOS: por concederme las fuerzas necesarias para vencer todos los obstáculos que atravesé durante estos años de estudios.

A Yuliet Nieves y Lilianny mis únicas y grandes amigas, por brindarme su amistad, gracias por las charlas, las risas, los e-mails y por todos los ratos buenos que pasamos juntas y especialmente por no dejarme vencer por el estrés y por convencerme de que soy capaz de lograr esto y mucho más.

A mi novio Mohamed Fadel por estar siempre allí para mí cuando lo necesite, por todo su cariño y ayuda.

A toda mi familia por ayudarme en todo desde que comencé mi carrera y en especial a mi tío Guille que siempre que lo necesité estuvo dándome todo su apoyo.

A mi tutor Migue por su ayuda, apoyo, confianza y el trabajo y tiempo que dedicó conmigo bajo la presión de numerosos compromisos de otra índole y bajo la mía propia, por darme la posibilidad de desarrollar con él este trabajo de gran importancia en mi desarrollo profesional.

A todos y a cada uno de mis profesores por hacer posible que me gradúe como una Licenciada en Ciencias Farmacéuticas.

*En fin, a todas y cada una de las personas que hicieron posible este sueño, mis más sinceros agradecimientos y en especial a la **Revolución Cubana** por darme esta hermosa oportunidad de convertirme en una futura profesional.*



Resumen



RESUMEN

En el presente trabajo se utilizó el sólido pulverulento (SP) de *Portulaca Oleracea* L. en el intervalo de tamaño de partícula comprendido entre 0,1-0,5 mm. Se evaluó sus características organolépticas, determinándose que el mismo presenta color verde claro, olor característico y forma irregular de las partículas. Se elaboraron 6 formulaciones de granulados donde se utilizó el SP a una concentración del 50 %, en tres de ellas se empleó como aglutinante Eudragit L 30D-55 (dispersión acuosa al 30%) y en las restantes el acetoftalato de celulosa al 10% disuelto en etanol - acetona (3:1). Para las formulaciones elaboradas con cada tipo de aglutinante se varió la mezcla de lubricantes utilizados (mezcla 1: dióxido de silicio coloidal al 1% y estearato de magnesio al 0,2%; mezcla 2: almidón de maíz al 1% y estearato de magnesio al 0,2% y mezcla 3: carbonato de magnesio al 1% y estearato de magnesio al 0,2%). En todos los casos se empleó como desintegrante almidón de maíz al 15 % y como vehículo lactosa. Todos los granulados formulados y elaborados resultaron ser muy higroscópicos. Al caracterizar químico – física y tecnológicamente los granulados pudimos concluir que las propiedades reológicas de los mismos cuando se les añade agentes antifricción mejoran de manera apreciable, siendo consideradas de excelente cuando se emplean las mezclas almidón - estearato de magnesio y carbonato de magnesio - estearato de magnesio. Las variantes de granulados donde se utiliza como solución aglutinante la dispersión acuosa de Eudragit L 30D-55 y lubricadas con las mezclas almidón - estearato de magnesio y carbonato de magnesio - estearato de magnesio son consideradas las óptimas por presentar una distribución normal de tamaño de partícula, mejores propiedades reológicas, menor riesgo de toxicidad y ser más económicas por el no empleo de solventes orgánicos.



Abstract



ABSTRACT

In the present work, the powdery solid (SP) of *Portulaca Oleracea* L. was used in the range of particle size comprised between 0.1-0.5 mm. Its organoleptic characteristics were evaluated, determining that it has a light green color, characteristic odor and irregular shape of the particles. Six formulations of granules were elaborated where the SP was used at a concentration of 50%, in three of them it was used as a binder Eudragit L 30D-55 (aqueous dispersion at 30%) and in the rest the dissolved 10% cellulose acetophthalate in ethanol - acetone (3: 1). For the formulations made with each type of binder, the mixture of lubricants used was mixed (mixture 1: 1% colloidal silicon dioxide and 0.2% magnesium stearate, mixture 2: 1% corn starch and magnesium stearate) 0.2% and mixture 3: magnesium carbonate at 1% and magnesium stearate at 0.2%). In all cases, 15% corn starch was used as a desintegrant and as a lactose vehicle. All the formulated and processed granules turned out to be very hygroscopic. By chemically and technologically characterizing the granulates we were able to conclude that the rheological properties of these when added antifriction agents improve appreciably, being considered excellent when the mixtures are used starch - magnesium stearate and magnesium carbonate - stearate magnesium. The granular variants where the aqueous dispersion of Eudragit L 30D-55 is used as a binder solution and lubricated with the mixtures starch magnesium stearate and magnesium carbonate magnesium stearate are considered optimal because they present a normal distribution of particle size, better rheological properties, less risk of toxicity and be more economical by not using organic solvents.



Índice



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	5
1.1. Aspectos generales de los medicamentos herbarios.....	5
1.2. Generalidades de <i>Portulaca oleracea</i> L.....	5
1.2.1. Origen en América.....	5
1.2.2. Datos botánicos ecológicos.....	6
1.2.3. Descripción botánica.....	6
1.2.4. Usos de la verdolaga.....	6
1.2.5. Composición química.....	7
1.3. Características y efectos de los fitoesteroles.....	7
1.4. Preformulación de ingredientes farmacéuticos activos herbarios (IFAHs).....	9
1.5. Propiedades críticas de sólidos pulverulentos herbarios y alternativas de solución.....	11
1.6. Granulación.....	13
1.6.1. Métodos de Granulación.....	13
1.7. Aglutinantes.....	14
1.7.1. Generalidades de los Eudragit.....	14
1.7.2. Generalidades del acetoftalato de celulosa.....	15
1.8. Lubricantes en formas farmacéuticas sólidas.....	15
CAPÍTULO II. MATERIALES Y MÉTODOS.....	17
2.1. Reactivos, disolventes, equipos e instrumentos de medición.....	17
2.1.1. Reactivos, disolventes y excipientes de uso farmacéutico.....	17
2.1.2. Equipos e instrumentos de medición.....	17
2.2. Obtención del sólido pulverulento de <i>Portulaca oleracea</i> L.....	18
2.3. Evaluación de la calidad de la droga seca en forma de sólido pulverulento.....	18
2.3.1. Descripción organoléptica.....	18
2.4. Desarrollo y elaboración de los granulados.....	18
2.4.1. Técnica general de elaboración de los granulados.....	18
2.5. Evaluación de la higroscopicidad de los granulados.....	19

2.6. Caracterización químico – física y tecnológica de las variantes de granulados...	19
2.6.1. Análisis de la distribución del tamaño de partículas.....	19
2.6.2. Densidad aparente (da).....	20
2.6.3. Densidad aparente por asentamiento (daa).....	20
2.6.4. Densidad real (dr).....	20
2.6.5. Porosidad.....	21
2.6.6. Índices de compresibilidad (de Carr y de Hausner).....	21
2.6.7. Ángulo de reposo.....	21
2.6.8. Velocidad de flujo.....	22
CAPÍTULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	23
3.1. Obtención del SP de <i>Portulaca oleracea</i> L.....	23
3.2. Evaluación de la calidad de la droga seca en forma de sólido pulverulento.....	23
3.2.1. Descripción organoléptica.....	23
3.3. Desarrollo y elaboración de los granulados.....	24
3.3.1. Técnica general de elaboración de los granulados.....	25
3.4. Evaluación de la higroscopicidad de los granulados.....	25
3.5. Caracterización químico-física y tecnológica de las variantes de granulados.....	26
3.5.1. Análisis de la distribución del tamaño de partículas.....	26
3.5.2. Densidad aparente.....	31
3.5.3. Densidad aparente por asentamiento.....	32
3.5.4. Densidad real.....	32
3.5.5. Porosidad.....	33
3.5.6. Índices de compresibilidad de Carr y Hausner.....	33
3.5.7. Ángulo de reposo.....	35
3.5.8. Velocidad de flujo.....	35
CONCLUSIONES.....	38
RECOMENDACIONES.....	39
BIBLIOGRAFÍA.....	40



Introducción



INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia de la humanidad, los diferentes pueblos han utilizado los productos naturales propios de cada región. El descubrimiento de alimentos, plantas medicinales y remedios tradicionales con fines curativos data seguramente desde los orígenes de la vida misma. Se conocen más de 700 fórmulas en las que aparecen estas plantas y el documento impreso más interesante es el Papiro de Ebers, del año 1700 A.C., pero el primer texto escrito sobre el uso de plantas medicinales tiene unos 4000 años de antigüedad y aparece en una tablilla de arcilla en la cultura de los sumerios, un antiguo pueblo que vivía al sur de los ríos Éufrates y Tigris, lo que equivaldría al actual Irak (1).

Los efectos fitoterapéuticos han sido experimentados durante siglos, debido a la necesidad de mitigar los males que afectan el estado físico y mental del hombre. Los metabolitos activos de las plantas a los que se les puede atribuir efectos curativos pueden ser sustancias simples o bien mezclas complejas de metabolitos activos, que proporcionan diferentes utilidades a la nutrición y que se aplican al campo de la medicina (2).

En los países en vías de desarrollo vive el 75 % de la población mundial y en ellos se consume menos del 15 % del total de medicamentos comercializados. La mayor parte de la población no tiene acceso a los medicamentos convencionales y las plantas medicinales son el único recurso terapéutico disponible para las capas más pobres de la población. La tendencia actual en los países desarrollados hacia lo natural se expresa en el consumo de medicamentos. De hecho el 80 % de la población mundial depende de los medicamentos basados en plantas o animales (3-5). La comercialización de productos de plantas medicinales se ha incrementado (6).

La práctica tradicional de la fitoterapia constituye la base de la tendencia de la medicina actual, que se caracteriza por una transición gradual de la terapia monofármaco, propia de la medicina clásica, al nuevo concepto de terapia multifármaco y multidiana (7).

A pesar de que la opinión dominante ha sido restringir el uso de la fitoterapia al tratamiento de enfermedades moderadas y moderadamente severas o a su prevención,

recientes estudios clínicos han mostrado que algunos fitopreparados poseen equivalencia terapéutica con fármacos sintéticos y pueden ser aplicados en el tratamiento de varias enfermedades severas. Es por ello que la fitoterapia, en la actualidad, constituye una buena opción en la búsqueda de nuevos candidatos a ser empleados en la medicina contemporánea (7).

Las afecciones cardiovasculares constituyen un serio problema epidemiológico en el mundo contemporáneo, ya que aproximadamente 17 millones de personas mueren cada año por causas como el infarto agudo de miocardio y el accidente cerebrovascular (8), estos sucesos tienen una directa relación con la hipercolesterolemia, factor que incrementa el riesgo de episodios coronarios.

Debido a esto, la prevención de estas enfermedades está encaminada principalmente a un control adecuado de los niveles de colesterol plasmático. Estas acciones se dirigen a una disminución en la ingesta de colesterol y una mayor actividad física, en el caso de las hipercolesterolemias moderadas (desde 200mg/dl hasta 240 mg/dl) (8), y la administración de medicamentos y/o suplementos nutricionales dirigidos a inhibir la síntesis endógena del colesterol y a la disminución de su absorción en el tracto digestivo, cuando se trata de hipercolesterolemias severas (mayores a 240 mg/dl) (8). Dentro de la dieta se recomienda la ingesta de fitoesteroles y fitoestanoles que pueden actuar como aliados para el control del colesterol plasmático.

Una de las plantas medicinales ampliamente distribuidas en Cuba es la verdolaga (*Portulaca oleracea* L.) a la cual tradicionalmente se le atribuye varias acciones farmacológicas. Se plantea que puede reducir la aterosclerosis después de una hipercolesterolemia prolongada, ya que reduce la absorción intestinal del colesterol, por contener esteroides (9).

Los fitoesteroides tienen un efecto hipocolesterolémico significativo, reducen selectivamente el colesterol LDL, y se han venido empleando en el tratamiento de la hipercolesterolemia desde principios de los años 1950. El efecto más estudiado de los esteroides vegetales es su inhibición de la absorción intestinal de colesterol, tanto procedente de la dieta (unos 300 mg/día) como colesterol endógeno recirculante procedente de la bilis (unos 1000 mg/día), que puede ser parcialmente reabsorbido en

el intestino siendo, de hecho, la principal forma de recaptación. Los esteroides vegetales, al ser más hidrofóbicos que el colesterol, pueden desplazarlo de las micelas de absorción y de esta manera se produce una disminución, por competición, de la incorporación del colesterol en las micelas, y, en consecuencia, disminuye su absorción intestinal. A dosis máximas de esteroides vegetales la absorción de colesterol disminuye de un 30% a 50% (10).

Lo anterior ha motivado que se hayan realizado diferentes estudios analíticos encaminados a determinar la composición de esteroides en la *Portulaca oleracea* L.

Como resultado de la cuantificación de los fitoesteroides en el SP de *Portulaca oleracea* L., se reporta para el estigmasterol un contenido de 0,243 % y para el β -sitosterol de 0,815 % (base seca) (11). Para elaborar medicamentos a partir del SP de la verdolaga, es necesario caracterizar químico-física y tecnológicamente a dichos SP con vistas al desarrollo de una forma farmacéutica sólida, segura, estable, eficaz y biodisponible.

En trabajos precedentes el SP de verdolaga en el intervalo de tamaño de partícula comprendido entre 0,1 - 0,5 mm (100 – 500 μ m) fue evaluado exhaustivamente (determinación de humedad residual, evaluación de su higroscopicidad y caracterización químico - física y tecnológica), como resultado se obtuvo un 8% de humedad residual, una elevada higroscopicidad y deficientes propiedades de flujo, por ello los autores decidieron desarrollar, elaborar y caracterizar 6 variantes de granulados de *Portulaca Oleracea* L utilizando el SP a tres concentraciones diferentes (30, 40 y 50%) y dos aglutinantes [Eudragit L 30D-55 (dispersión acuosa al 30%) y Acetofalato de celulosa al 10% disuelto en etanol - acetona (3:1)], todas estas variantes resultaron gastrorresistentes y presentaron adecuadas propiedades químico – físicas y tecnológicas(12), no obstante es de destacar que los resultados de las pruebas realizadas para evaluar las propiedades reológicas (ángulo de reposo y velocidad de flujo) dieron en los límites mínimos permisibles, por lo anterior:

El **problema científico** identificado es el siguiente:

A pesar de que se han formulado y elaborado granulados a partir del SP de *Portulaca Oleracea* L. con posible acción hipocolesterolemica, los mismos presentan propiedades reológicas en los límites mínimos permisibles, que pueden repercutir en inexactitud de la dosis y problemas en la uniformidad de contenido de las formas farmacéuticas

sólidas que se decidan elaborar utilizando dichos granulados como ingredientes farmacéuticos activos herbarios (IFAHs).

Partiendo de la **hipótesis** de que, si se añaden mezclas de agentes antifricción a los granulados obtenidos a partir del SP de *Portulaca Oleracea* L., se podrá garantizar que los mismos presenten propiedades químico - física y tecnológicas adecuadas y en particular excelentes propiedades de flujo, que los permitan proponer como IFAHs para la elaboración de formas farmacéuticas sólidas seguras y eficaces.

Objetivo General:

Reformular los granulados obtenidos a partir del SP de *Portulaca oleracea* L., mediante la adición de mezclas de agentes antifricción.

Objetivos específicos:

1. Evaluar las características organolépticas de la droga seca (*Portulaca oleracea* L.) en forma de SP con un tamaño de partícula comprendido en el intervalo de 0,1 a 0,5 mm.
2. Evaluar la higroscopicidad de los granulados.
3. Modificar las propiedades reológicas de los granulados obtenidos a partir del SP de *Portulaca oleracea* L.
4. Caracterizar químico – física y tecnológicamente dichos granulados.



Capítulo I



1.1. Aspectos generales de los medicamentos herbarios.

En los últimos tiempos se reporta que el 60 % de los medicamentos disponibles en el mercado proceden del mundo vegetal. Entre el año 2000 y el 2005 se comercializaron 23 nuevos medicamentos de fuentes naturales para el tratamiento del cáncer, enfermedades inflamatorias, cardiovasculares, neurológicas, metabólicas, trastornos genéticos, procesos infecciosos e inmunológicos (4, 6, 13, 14).

Los IFAs obtenidos a partir de plantas medicinales pueden ser: la planta o partes de estas pulverizadas; sus extractos, y sus metabolitos activos aislados. Estos forman parte de los denominados medicamentos herbarios, excepto los metabolitos activos aislados (5, 15). En estudios farmacotécnicos precedentes con la *Portulaca Oleracea* L se le denominó ingrediente farmacéutico activo herbario (IFAH) al SP obtenido de las partes aéreas de este vegetal, así como a los granulados elaborados a partir del mismo (12).

En comparación con los medicamentos sintéticos, los herbarios presentan marcadas diferencias: las sustancias activas frecuentemente no son conocidas. Se ha destacado la complejidad química de los productos herbarios, con múltiples componentes químicos, que a menudo incluyen muchas clases de compuestos en un mismo producto. El efecto farmacológico puede lograrse a partir de un solo componente o de la combinación de varios de ellos. Así, incluso para los productos herbarios más populares, poco se conoce acerca de sus perfiles farmacológico y toxicológico. Todo ello conlleva a la existencia de grandes dificultades en la identificación de componentes individuales, que puedan usarse para la evaluación de las propiedades de liberación de estos productos (16).

1.2. Generalidades de *Portulaca oleracea* L.

Pertenece a la especie *Portulaca oleracea* L. *ssp silvestris* (DC) Thell. Su nombre vulgar es Verdolaga (9, 17).

1.2.1. Origen en América.

La Verdolaga fue traída a Norteamérica desde Europa, sin embargo, algunos datos arqueológicos indican su presencia en épocas anteriores. En Illinois fueron encontradas semillas que se identificaron como *Portulaca oleracea* L. También en Salts Cave, mediante determinación de carbono radioactivo fue posible encontrarla durante el

primer milenio antes de Cristo. Se registra, además, la presencia de estas plantas en el sur de Luisiana alrededor de 500 años AD (9).

1.2.2. Datos botánicos ecológicos.

Pertenece a la familia *Portulacaceae* y su distribución es de tipo subcosmopolita. Es una yerba silvestre, común en terrenos llanos y cultivados, caminos y calles, existe en todas las regiones templadas y tropicales. Se considera, además, que el número de cromosomas puede ser 18, 36 o 54, debido a la presencia de poliploidismo, a lo cual se le atribuye la diversidad de la *Portulaca oleracea* L. Según las características edáficas, se considera a la Verdolaga como una planta nitrófila y la época de floración que comprende los meses de junio a octubre (9, 17).

1.2.3. Descripción botánica.

La Verdolaga es una yerba anual, lampiña, con ramas postradas o ascendentes. Hojas alternas, planas y aovadas de 7 a 30 mm de largo y de 3 a 13 mm de ancho, redondeadas en el ápice, muy carnosas, gruesas y quebradizas, de color verde ceniciento por el envés. Tallo carnoso, grueso y jugoso, redondeado y muy quebradizo. Flores amontonadas o solitarias, terminales, sésiles. Dos sépalos aquillados, aguditos, unidos a la base y parcialmente adheridos al ovario. Corola amarilla, de cuatro a seis pétalos (mayormente cinco) insertos en el cáliz, más largos que los sépalos, muy delicados, que se marchitan pronto. De siete a doce estambres insertos en la base de los pétalos. Ovarios multiovulados: de cuatro a seis estilos. Cápsula membranosa de cuatro a siete milímetros de largo, circunsésil, cerca del medio. El fruto es capsular, tiene un sabor ácido, es comestible, las semillas son negras de 0,7 a 0,8 mm de diámetro, finalmente tuberculadas (18, 19).

1.2.4. Usos de la verdolaga.

Por sus propiedades medicinales ha sido utilizada durante miles de años por los antiguos griegos, persas, indios, en partes de África y en muchos otros países alrededor del mundo. Es una planta conocida desde los tiempos de Hipócrates y fue usada por Teofrastus y Dioscórides por sus propiedades diuréticas, antihelmínticas, antiescorbúticas y catárticas (9, 20). Puede reducir la aterosclerosis debido a la presencia de fitoesteroles que son capaces de inhibir la absorción intestinal del colesterol (21).

Los principales usos tradicionales que se le atribuyen a esta planta son en el tratamiento de quemaduras y traumas, dolores de cabeza, trastornos intestinales, trastornos de hígado, catártico, diurético, tónico cardíaco, antiartrítico, antitusígeno, antihelmíntico, antiescorbútico y antiinflamatorio (9).

1.2.5. Composición química.

Por el alto valor dietético y nutritivo de la verdolaga se han realizado diferentes estudios encaminados a determinar su composición química, en los cuales se ha demostrado la presencia de minerales y vitaminas en cantidades significativas como el Ca, Fe, P, Vitamina C, Vitamina A, Niacina, Tiamina, Riboflavina (9). Los niveles de proteínas son de $3,49 \pm 0,33$ %; los carbohidratos disponibles de $1,25 \pm 0,14$ %, el contenido de fibra es $1,80 \pm 0,21$ % y los lípidos de $0,39 \pm 0,05$ % (17).

Las sustancias minerales y los elementos trazadores se encuentran en abundancia en la verdolaga (20), debido a lo cual se obtiene, dentro de los índices numéricos de control, un elevado contenido de cenizas, alrededor de $2,64 \pm 0,32$ % (17).

La verdolaga contiene en sus hojas varios aminoácidos importantes (9, 20).

En la planta están presentes también coumarinas, alcoholes, dioles, glicósidos cardiotónicos, antraquinonas, esteroides, triterpenos y ácidos grasos (9, 20, 22, 23). Como resultado de la cuantificación de los fitosteroides en el sólido pulverulento de *Portulaca oleracea* L., se obtuvo para el estigmasterol un contenido de 0,243 % y para el β -Sitosterol de 0,815 % (base seca) (24).

Se ha demostrado además la presencia de ácidos grasos libres en cantidades apreciables entre ellos el Ácido palmítico, Ácido esteárico, Ácido ω -9 oleico, Ácido mirístico, Ácido ω -6 linoléico, Ácido ω -3 linolénico (7).

1.3. Características y efectos de los fitoesteroides.

Los esteroides vegetales o fitoesteroides son esteroides derivados de plantas, con estructuras similares y funciones análogas al colesterol de los vertebrados. Se han descrito más de 200 tipos diferentes de esteroides vegetales en multitud de plantas y también están presentes en frutas, verduras, granos, etc., siendo el más abundante el β -sitosterol, seguido por el campesterol y el estigmasterol. Estos compuestos, además

de reducir el colesterol, ejercen diversos efectos biológicos, lo que los hace potencialmente útiles para la salud humana.

Los fitoesteroles tienen un efecto hipocolesterolémico significativo, reducen selectivamente el colesterol LDL, y se han venido empleando en el tratamiento de la hipercolesterolemia desde principios de los años 1950. El efecto más estudiado de los esteroides vegetales es su inhibición de la absorción intestinal de colesterol, tanto procedente de la dieta (unos 300 mg/día) como colesterol endógeno recirculante procedente de la bilis (unos 1000 mg/día), que puede ser parcialmente reabsorbido en el intestino siendo, de hecho, la principal forma de recaptación. Los esteroides vegetales, al ser más hidrofóbicos que el colesterol, pueden desplazarlo de las micelas de absorción y de esta manera se produce una disminución, por competición, de la incorporación del colesterol en las micelas, y, en consecuencia, disminuye su absorción intestinal. A dosis máximas de esteroides vegetales la absorción de colesterol disminuye de un 30% a 50%. Además, los esteroides vegetales podrían reducir la tasa de esterificación del colesterol en el enterocito y, consecuentemente, de esta forma se reduciría la cantidad de colesterol exportado a la sangre en forma de quilomicrones. El descubrimiento de la implicación de los transportadores ABC en la absorción del colesterol ha permitido explorar aún más el mecanismo hipocolesterolémico de los esteroides vegetales. Se ha hallado que las mezclas de micelas enriquecidas con sitostanol o con colesterol más sitostanol son potentes inductores de la expresión del transportador ABCA1 en las células caco-2, un modelo aceptado para el estudio de aspectos del metabolismo intestinal humano. De esta forma los estanoles (y posiblemente los esteroides) aumentan la excreción de colesterol mediado por ABCA1(10).

Hay numerosas evidencias científicas, de estudios clínicos controlados, en la que se indica; que el consumo de fitoesteroides o estanoles en dosis de 1,5 - 4 g/día disminuye la colesterolemia en promedio de 10%, con una variabilidad entre 5 y 25% por lo cual se les considera como importantes aliados en la prevención de las enfermedades cardiovasculares, siendo su consumo indicado para individuos con hipercolesterolemias leves o moderadas (25). Se plantea que el efecto

hipocolesterolemia es dependiente de la dosis, hasta 2 g/día, pero ya no aumenta con dosis superiores, por lo que ésta es la dosis recomendada (25).

1.4. Preformulación de ingredientes farmacéuticos activos herbarios (IFAHs).

El conocimiento de las propiedades químico físicas de la sustancia activa, relacionadas con sus características biofarmacéuticas, farmacotécnicas y estabilidad, es esencial para minimizar los problemas de formulación en las etapas posteriores, reducir el costo del desarrollo del medicamento y disminuir el tiempo necesario para colocarlo en el mercado. A la etapa del desarrollo inicial de los medicamentos, en la que se evalúan estas propiedades, se le denomina preformulación (5, 26-28).

Los estudios de preformulación están bien establecidos en la literatura para los IFAs sintéticos (5, 29, 30); sin embargo, en el caso de los medicamentos herbarios solo Sarfaraz describe aspectos generales sobre la temática en el 2007. De hecho, los IFAHs constituyen una nueva categoría de IFAs y no están totalmente establecidos los estudios que deben realizarse durante su preformulación; hecho que puede atribuirse a la mayor complejidad de los mismos.

Existe una tendencia a nivel internacional al empleo de sólidos pulverulentos (droga pulverizada) para la formulación de productos medicinales herbarios. Un ejemplo se muestra en su mayor representación en la Farmacopea Europea (2005), con relación a los extractos secos.

Los extractos secos, en particular los desecados por atomización, presentan como desventaja en su posible empleo, la elevada higroscopicidad. En este sentido, resulta muy significativo el hecho de que la mayoría de los extractos secos se incluyen en la clase 4 de la clasificación propuesta por Callaghan y col. (1982), es decir, se trata de productos cuyo contenido de humedad supera el 30 % después de estar expuestos, durante un período de siete días, a ambientes de HR del 90 % (31-33). A ello se suma el incremento en el costo de producción de los extractos secos con relación a la droga seca y pulverizada, teniendo en cuenta la utilización de disolventes y equipamiento necesario, lo cual encarece desde el punto de vista económico su proceso de obtención.

La estabilidad de los extractos secos es menor en comparación con la droga pulverizada, atendiendo a la mayor área superficial total, la alteración de las vías de degradación y el efecto negativo del residuo del disolvente empleado en su obtención (33).

Los comentarios anteriores sugieren la conveniencia de desarrollar procedimientos específicos para dar solución a estos inconvenientes en la obtención de alternativas de dosificación viables desde el punto de vista práctico y con un menor costo económico.

La planta o partes de esta pulverizada, por razones de manejabilidad, estandarización y estabilidad, cuenta con mejores perspectivas para ser incorporada en formas de dosificación sólidas (31, 32, 34, 35).

Las propiedades farmacotécnicas que se evalúan con mayor frecuencia en un SP herbario, para su formulación en formas sólidas para administración oral, incluyen: el análisis granulométrico y las propiedades de flujo (mediciones angulares, índice de Carr y Hausner, y fuerza de cizalla) (27, 36-39). La densidad aparente de vertido y de asentamiento de polvos y granulados se suelen determinar según el método descrito en la Farmacopea Europea del 2005. La densidad real en los SPs y granulados de origen vegetal se determina empleando el picnómetro de helio (40, 41) y por el método del picnómetro (27). La densidad aparente, el ángulo de reposo y la compresibilidad son características o parámetros relacionados con la fluidez de una masa pulverulenta (27). Una de las determinaciones frecuentes en IFAHs es el factor de flujo, cuyo valor permite clasificar el polvo en base a su fluidez, mediante la célula de cizalla, dentro de las cuales se destaca la célula de Jenike (27, 42, 43). Diversos autores describen mediciones angulares para evaluar las propiedades de flujo de un IFAH, tales como el ángulo de reposo y los ángulos de espátula de diferencia y de caída mediante el equipo Hosokawa, o a través de mediciones manuales (43-46).

En el análisis granulométrico de IFAHs se aplican métodos directos (microscopía, tamización) y métodos indirectos (sedimentación, permeabilidad) y los que miden propiedades ópticas (37, 38).

En la evaluación de las propiedades de flujo se emplean diferentes métodos, los cuales por separado ofrecen información parcial, por lo que se recomienda realizar un análisis global de los mismos.

1.5. Propiedades críticas de sólidos pulverulentos herbarios y alternativas de solución.

En la bibliografía consultada se exponen ejemplos de estudios de preformulación realizados con IFAHs (SP y extractos secos), que ilustran su complejidad, sus propiedades críticas y permiten proponer posibles soluciones tecnológicas a los problemas detectados.

El desarrollo de formas de dosificación sólidas a partir de IFAH, resulta más complejo en relación a las que contienen ingredientes activos sintéticos, debido a los requerimientos de dosis elevada, alta higroscopicidad, limitada estabilidad y propiedades de flujo insatisfactorias que caracterizan a la mayoría de los IFAHs. Los compuestos concomitantes, junto a las sustancias activas, pueden mejorar las propiedades reológicas y físico-químicas de los IFAHs (solubilidad y velocidad de disolución) e influir en su biodisponibilidad y estabilidad (28, 31, 37, 47, 48).

La higroscopicidad es un problema típico de los SPs herbarios, que influye en sus propiedades reológicas, integridad química, microbiológica y aspecto físico (reblandecimiento) de formas farmacéuticas sólidas (31, 45, 46, 49-54). Las metodologías más utilizadas en la actualidad (29), que permiten definir el grado de higroscopicidad de un compuesto, se describen en la Farmacopea Europea (2005) y por Callaghan y colaboradores (1982) (40, 55). Los efectos negativos de esta propiedad podrían resolverse con una adecuada selección de los excipientes de la formulación (33, 56). Al someter el SP de verdolaga a 25°C y 80 % de humedad relativa por 24 h, se obtuvo una ganancia en peso del 28,1 %, superior al 15 %, que permitió clasificarlo como muy higroscópico (12).

El elevado valor de humedad residual de los IFAHs con relación a IFAs de origen sintético, atendiendo a las particularidades intrínsecas de los materiales vegetales y su repercusión en la integridad química de los metabolitos presentes, reviste particular importancia en la preformulación de los SP herbarios pues la elevada humedad que los caracteriza (generalmente entre 10 y 15 %) constituye un medio propicio para las reacciones de degradación y la proliferación microbiana (46, 53). En el caso particular del SP de verdolaga el valor de humedad residual promedio obtenido en trabajos precedentes fue de 8 % (12).

En la mayoría de los estudios disponibles sobre el desarrollo de formulaciones a partir de materiales vegetales, se aborda el tema de las propiedades reológicas insatisfactorias de los SP y extractos secos herbarios y la búsqueda de soluciones para mejorar las mismas. En estudios anteriores se demostró por diferentes metodologías las propiedades de flujo deficientes del SP de verdolaga (12).

En resumen, la baja fluidez, la alta higroscopicidad y el elevado contenido de humedad residual, constituyen dificultades de la mayoría de los IFAHs, las cuales deben ser resueltas en la etapa de preformulación para la obtención de futuras formas de dosificación (46, 50, 51, 57-60).

Se han sugerido en la literatura alternativas para dar solución a los problemas planteados en la preformulación de SP vegetales. La granulación es una operación de uso muy frecuente en la adaptación de un IFAH para la fabricación de formas sólidas, ya que contribuye a un aumento del tamaño de partícula en la masa de polvo, uniformidad en la distribución de tamaños de partícula, regularización de la forma de las partículas y corrección de la rugosidad superficial y por tanto a una mejoría de las propiedades reológicas de los SP herbarios (32, 38, 45, 49, 57, 59, 61-68).

Debido a la dificultad para lograr gránulos suficientemente duros mediante granulación por vía seca, se sugiere el empleo de la granulación húmeda (62). Esta alternativa es factible de aplicar en IFAs de alta dosificación y pobre fluidez o compresibilidad, tales como los SP herbarios (56, 69). Con este método se logra una adecuada cohesividad y compresibilidad de los polvos, por la adición de una cubierta a las partículas individuales, lo cual permite la formación de gránulos y aglomerados de una mayor esfericidad (57, 59, 70). Se recomienda la granulación húmeda de SP vegetales con la utilización de excipientes de compresión directa, lo que logra una buena distribución y uniformidad de contenido. La adecuada selección de las sustancias auxiliares en la granulación produciría, no solo, mejoras en las propiedades de flujo del IFAH, sino en su estabilidad (5, 27-29, 31, 56, 68, 71).

Lemus y colaboradores (2003) y Heng y Chan (2004) (62, 66), emplearon la granulación húmeda con la utilización de materiales poliméricos como PVP al 10 % (disolución aglutinante, en disoluciones acuosas e hidroalcohólicas al 70 %), para mejorar la fluidez y la eficacia del mezclado, lo cual favoreció la compactación. Se

describe el empleo del Eudragit como aglutinante, para disminuir la fuerte higroscopicidad y mejorar las propiedades reológicas de los extractos secos de *Taraxacum*, *Plantago lanceolata* y *Phyllanthus niruri* L. (32, 48, 49).

La granulación húmeda del extracto seco de *Plantago lanceolata* con Eudragit E al 5 % y 10 % (32) y el empleo de la CMC y la lactosa en la formulación de *Maytenus ilicifolia* (45) permitieron la incorporación de altas dosis de estos extractos. Además, se describe la utilidad de estos excipientes en la obtención de una forma farmacéutica sólida del extracto de *Anogeissus leicarpus* tras granulación húmeda (63).

Se reportan la realización de granulados de verdolaga por el método de vía húmeda utilizando aglutinantes entéricos con los cuales se consiguió valores aceptables en sus propiedades reológicas (12).

1.6. Granulación.

La granulación es el proceso por el cual las partículas primarias del polvo se preparan para adherirse y formar estructuras mayores con múltiples partículas, que se conocen como gránulos. Los gránulos farmacéuticos tienen habitualmente un intervalo de tamaño entre 0,2 y 4 mm, dependiendo de su uso futuro. En la mayoría de los casos, el proceso tiene lugar durante la fabricación de comprimidos o cápsulas, donde los gránulos se elaboran como un producto intermedio y tienen un tamaño normal entre 0,2 y 0,5 mm, aunque se usan gránulos de mayor tamaño como formas posológicas por derecho propio (72). En el caso de gránulos para comprimir se reporta como diámetro medio de gránulo ideal 0,315 mm (70).

Razones para preparar granulados (72):

- Prevenir la segregación de los componentes de la mezcla de polvo.
- Mejorar las propiedades de deslizamiento de la mezcla.
- Mejorar las características de compactación de la mezcla.

1.6.1. Métodos de granulación:

Los métodos de granulación se pueden dividir en dos tipos: los métodos por vía húmeda, que usan un líquido en el proceso (solución aglutinante), y por vía seca, en los que no se usan líquidos.

Para conseguir una formulación adecuada se pueden necesitar varios excipientes diferentes, además del IFA. Los más utilizados son los diluyentes, que producen un

peso de dosis unitaria del tamaño adecuado, y los disgregantes, que se añaden para facilitar la fragmentación del gránulo cuando alcanza el medio líquido, por ejemplo, cuando el paciente lo ingiere (72).

La granulación por vía húmeda implica el amasado de una mezcla de las partículas primarias de polvo usando un líquido de granulación. El líquido contiene un disolvente que debe ser volátil para que pueda eliminarse durante el secado, y no debe ser tóxico. Los líquidos que se usan habitualmente son agua, etanol, isopropanol y acetona. El líquido de granulación puede usarse solo o, más habitualmente, como un disolvente que contiene un adhesivo disuelto (también conocido como aglutinante) que se usa para garantizar la adhesión de partículas una vez que el granulado está seco.

En el método tradicional de granulación por vía húmeda, se obliga a la masa húmeda a atravesar un tamiz para producir gránulos húmedos que se secan a continuación, en hornos o estufas de secado. El paso posterior de tamizado rompe los aglomerados de gránulos y elimina el material demasiado fino, que se puede reciclar. Las variaciones de este método tradicional dependen del equipo utilizado, pero el principio general de agregación inicial de partículas con un líquido se mantiene durante todo el proceso(72).

1.7. Aglutinantes.

El aglutinante (que a veces se denomina también adhesivos) se añade a la mezcla de IFA – material de relleno para garantizar que los gránulos y comprimidos se puedan formar sin añadir una gran fuerza mecánica. La forma más usada y eficaz de adición del aglutinante es en forma líquida, disuelto o disperso en un disolvente determinado.

Los aglutinantes se añaden en la formulación en concentraciones relativamente bajas, habitualmente en un 2-10 % del peso. Los aglutinantes habituales en solución son almidón, sacarosa y gelatina. Los más utilizados actualmente, que tienen unas propiedades adhesivas mejoradas, son polímeros, como polivinilpirrolidona, derivados de celulosa (en particular, hidroxipropilmetilcelulosa y acetofalato de celulosa) y los denominados comercialmente como Eudragit (72).

1.7.1. Generalidades de los Eudragit.

Los copolímeros del ácido metacrílico y diferentes ésteres acrílicos o metacrílicos de interés farmacéutico se conocen comercialmente como Eudragit. Estas resinas acrílicas son particularmente atractivas en este campo como consecuencia de su elevada

estabilidad química, de su compatibilidad con diferentes materiales y del considerable número de variedades disponibles, que cubren un amplio espectro de características de solubilidad y permeabilidad y de formas de presentación (73). Dentro de estas variedades es de destacar la L30D-55 que es aniónica, se presenta en forma de dispersión acuosa al 30%, es soluble a $\text{pH} > 5,5$ garantizando la liberación de los componentes activos en el duodeno, precisamente esta variedad fue usada en trabajos precedentes para la elaboración de granulados a partir de SP de verdolaga demostrándose la entericidad de los mismos (12).

Los Eudragit son biocompatibles y farmacológicamente inertes y, en el organismo, se excretan sin sufrir metabolismo sistémico. Este grupo de copolímeros acrílicos está descrito en las principales farmacopeas y compendios farmacéuticos, como en las farmacopeas europea, americana y japonesa (73).

1.7.2. Generalidades del acetofalato de celulosa.

Polvo blanco o escamas incoloras, que fluye fácilmente. Higroscópico. Fácilmente soluble en acetona; soluble en etanol al 90 % y dietilenglicol; prácticamente insoluble en agua y cloruro de metileno. Se disuelve en soluciones de álcalis diluidas. Soluble a pH mayores que 6, por lo que se puede usar como sustancia de recubrimiento gastrorresistente (73).

Es un material para fabricación de comprimidos gastrorresistentes. Las cubiertas de esta sustancia se desintegran debido al efecto hidrolítico de las esterasas intestinales, aun cuando el contenido intestinal sea ácido. Los estudios "in vitro" indican que el acetofalato de celulosa resiste la acción de los jugos gástricos artificiales por períodos prolongados, pero se desintegra rápidamente en jugos intestinales artificiales (72). Ha sido utilizado al 10% en etanol- acetona 3:1 como aglutinante para la elaboración de granulados a partir del SP de verdolaga demostrándose que los mismos resisten la acción de los jugos gástricos (12).

1.8. Lubricantes en formas farmacéuticas sólidas.

Durante la elaboración de formas farmacéuticas sólidas especialmente en la fabricación de comprimidos pueden presentarse problemas de fricción de diferente naturaleza. Así como, en la tolva de alimentación existe fricción entre los gránulos, lo que hace perder carga gravitacional al granulado provocando un flujo deficiente. Otro tipo de fricción se

presenta sobre la superficie del comprimido y los punzones y paredes de la matriz. Para evitar los problemas derivados de la fricción gránulo - gránulo y gránulo - metal es necesaria la adición de agentes antifricción que de acuerdo a la función que cumplan, pueden ser clasificados en deslizantes, que facilitan el flujo al disminuir la fricción entre gránulos; antiadherentes que evitan la adherencia de los gránulos a los punzones y a la matriz, y lubricantes o agentes antifricción propiamente dicho que reducen la fricción entre las partículas durante la compresión, lo que asegura una mejor transmisión de la fuerza de compresión en la masa del polvo o granulado, y reducen las fuerzas de reacción que aparecen en las paredes de la matriz. Estas tres clases de agentes se describen conjuntamente porque presentan funciones solapadas de forma que una sustancia antiadherente suele ser también un buen lubricante y presentar propiedades deslizantes. No obstante, los agentes antifricción utilizados en la fabricación de comprimidos, no ejercen con la misma eficacia las tres funciones citadas, por lo que suele recurrirse al uso de mezclas para asegurar una adecuada solución a los problemas de fricción. La adición de estos agentes antifricción, en forma de polvo fino debe realizarse al granulado seco. Su eficacia está condicionada por el tamaño de partículas, de forma que cuanto mayor superficie específica presenta menores proporciones (0,25-4%) será necesario para rodear completamente la superficie de los gránulos (27). Actualmente el deslizante más utilizado quizás sea sílice coloidal (aerosil) pues como sus partículas son muy pequeñas, se adhieren a la superficie de los gránulos y mejoran el deslizamiento al reducir la fricción entre gránulos. Otros deslizantes reportados son el almidón de maíz en concentraciones entre 1-10% y el carbonato de magnesio en concentraciones entre 1-3%. El estearato de magnesio que se utiliza normalmente como lubricante propiamente dicho también puede mejorar el deslizamiento del granulado en concentraciones bajas (menos del 1% en peso), reportándosele además propiedades antiadherentes. Otro componente al que se atribuyen adecuadas propiedades antiadherentes es al almidón de maíz (72).



Capítulo II



CAPÍTULO II. MATERIALES Y MÉTODOS.

La investigación se realizó en el Departamento de Farmacia de la Facultad de Química y Farmacia, durante la etapa comprendida desde febrero de 2018 hasta mayo del 2018.

2.1. Reactivos, disolventes, equipos e instrumentos de medición.

2.1.1. Reactivos, disolventes y excipientes de uso farmacéutico.

Sólido pulverulento (SP) de *Portulaca oleracea* L. con tamaño de partícula en el intervalo 0,1 - 0,5 mm.

Lactosa (calidad farmacéutica).

Almidón de maíz (calidad farmacéutica).

Ácido metacrílico y acrilato de etilo (Eudragit L 30D-55).

Acetona p.a. (Sigma-Aldrich, Alemania).

Etanol 90° (disolvente para análisis).

Acetofalato de celulosa (calidad farmacéutica).

Dióxido de silicio coloidal (calidad farmacéutica).

Carbonato de magnesio (calidad farmacéutica).

Estearato de magnesio (calidad farmacéutica).

Sulfato de sodio (calidad farmacéutica).

Agua destilada.

2.1.2. Equipos e instrumentos de medición.

Micromolino de cuchillas IKA MF (10B), Alemania.

Tamizadora electromagnética CISA, RP 20, España.

Tamices de acero inoxidable (1400, 1000, 850, 600, 425, 300, 212 μm).

Estufa Binder, Alemania.

Balanza digital, Boeco, Alemania.

Balanza técnica, Gram. Serie MS.

Balanza termogravimétrica. IR 35 M. Alemania.

Cronómetro, Alemania.

Agitador eléctrico IKA. Estados Unidos.

Cristalería de laboratorio.

2.2. Obtención del sólido pulverulento de *Portulaca oleracea* L.

Se recolectó el material vegetal, en el mes de febrero en un período de estrés hídrico. Eran plantas silvestres crecidas en un terreno arcilloso, consistente, con mal drenaje, de color oscuro por el alto contenido de materia orgánica, con pH neutro, árido, este fue identificado por un técnico en agronomía. De la planta se utilizaron las hojas y el tallo, estas se lavaron y se secaron en una estufa a 40 ± 2 °C por 15 días. Se molinaron utilizando un molino de cuchillas. El sólido pulverulento obtenido se tamizó para obtener un tamaño de partícula en el intervalo comprendido entre 0.1 - 0.5 mm (100-500 μ m).

2.3. Evaluación de la calidad de la droga seca en forma de sólido pulverulento.

2.3.1. Descripción organoléptica.

Se efectuó por simple observación del sólido pulverulento y se definió el color, olor, y aspecto que presentó el mismo.

2.4. Desarrollo y elaboración de los granulados.

Se elaboraron 6 formulaciones de granulados donde se utilizó el SP a una concentración del 50 %, en tres de ellas se empleó como aglutinantes Eudragit L 30D-55 (dispersión acuosa al 30%) y en las restantes el acetofalato de celulosa al 10% disuelto en etanol - acetona (3:1). Para las formulaciones elaboradas con cada tipo de aglutinante se varió la mezcla de lubricantes utilizados (mezcla 1: dióxido de silicio coloidal al 1% y estearato de magnesio al 0,2%; mezcla 2: almidón de maíz al 1% y estearato de magnesio al 0,2% y mezcla 3: carbonato de magnesio al 1% y estearato de magnesio al 0,2%). En todos los casos se empleó como desintegrante almidón de maíz al 15 % y como vehículo lactosa.

2.4.1. Técnica general de elaboración de los granulados.

- Se trituro el almidón de maíz y la lactosa por separado hasta polvo fino.
- Se tamizaron ambas materias primas por separado por un tamiz de 0,5 mm (500 μ m).
- Se pesó el sólido pulverulento y los excipientes (almidón de maíz y lactosa).
- Se mezclaron los componentes anteriores en orden creciente de cantidades.
- Se preparó la disolución aglutinante.

- Se adicionó poco a poco la disolución aglutinante a la mezcla pulverulenta, aglutinando la misma hasta consistencia adecuada.
- Se llevó a cabo granulación de la masa húmeda a través de un tamiz con diámetro de abertura de malla de 1,2 mm.
- Se secó el granulado en estufa a 40 ± 2 °C hasta garantizar humedad residual inferior al 2%.
- Se determinó la humedad residual del granulado en una balanza termogravimétrica.
- Se regranuló a través de un tamiz con diámetro de abertura de malla de 1 mm.
- Se adicionó al granulado la mezcla de lubricantes correspondientes previamente pesada, mezclándola con el granulado en una bolsa de nylon durante 5 minutos.

2.5. Evaluación de la higroscopicidad del granulado.

Se pesó 100 mg de cada variante de granulado y se colocaron en un ambiente de 25°C de temperatura y 80 % de humedad relativa por 24 h, pasado este tiempo se evaluó el % de ganancia en peso de las muestras en estudio (40). El ambiente de humedad referido se consiguió preparando una solución acuosa saturada de sulfato de sodio, colocándola en una desecadora de laboratorio conjuntamente con las muestras (74). Se hicieron tres réplicas.

2.6. Caracterización químico – física y tecnológica de las variantes de granulados desarrolladas.

2.6.1. Análisis de la distribución del tamaño de partículas.

Este estudio se llevó a cabo por el método del tamizado. Se pesaron 40 g de cada formulación de granulado desarrollada. Se colocaron los tamices: 1400, 1000, 850, 600, 425, 300, 212 μm y el colector; previamente tarados, en orden decreciente de abertura de malla y se añadió en el tamiz superior la cantidad de muestra indicada. Dicho sistema se llevó a un vibrador de tamices y se sometió a una velocidad de vibración de 7 rpm durante 15 minutos. Seguidamente se pesó cada tamiz en balanza técnica y se determinó la fracción retenida en cada uno. Se realizaron tres réplicas. Los resultados se expresaron en forma de histograma de frecuencia de tamaño de partícula (75). Se calculó el diámetro promedio de partícula según la siguiente expresión:

$$D_{pp} = \sum x_i * D_{mi}$$

Dónde: Dpp = diámetro promedio de partícula.

Xi = fracción retenida.

Dmi = diámetro de abertura promedio de dos tamices consecutivos.

$$X_i = m_r / m_T$$

Dónde: mr = masa de granulado retenida en cada tamiz.

mt = masa total de granulado pesada (40 g).

$$D_{mi} = \frac{d_{ts} + d_{ti}}{2}$$

Dónde: dts = diámetro de abertura promedio del tamiz superior.

dti = diámetro de abertura promedio del tamiz inferior.

2.6.2. Densidad aparente (da).

Para determinar dicha propiedad se empleó el método de la probeta (41), en este caso se pesó una probeta vacía de volumen (100 cm³), se llenó por caída libre con ayuda de un embudo de vástago corto hasta completar dicho volumen, por último se pesó la probeta nuevamente y se obtuvo la masa por diferencia de peso. Las determinaciones se realizaron por triplicado. Para los cálculos se utilizó la siguiente expresión:

$$da = m / V_a$$

Dónde: da = densidad aparente (g/cm³).

m = masa de la muestra (g).

Va = volumen aparente que ocupa la muestra (cm³).

2.6.3. Densidad aparente por asentamiento (daa).

Se aplicó el método I descrito en la USP 2007 (41).

2.6.4. Densidad real (dr).

Para determinar esta propiedad se utilizó el método del picnómetro (70). Se procedió pesando el picnómetro vacío, posteriormente se introdujo 1 g de la muestra en su interior, se pesó y por último se añadió el disolvente (agua destilada) hasta completar volumen. El análisis se realizó por triplicado e incluyó las siguientes expresiones:

$$dr = \frac{1 \text{ g}}{(V_p - V_s)} \quad V_s = (P_1 - P_2) / \delta$$

Dónde: dr = densidad real (g/cm³).

Vp = volumen del picnómetro (cm³).

V_s = volumen del disolvente (cm^3).

P_1 = peso del picnómetro con 1 gramo de granulado y el disolvente (g).

P_2 = peso del picnómetro con 1 gramo de granulado (g).

δ = densidad del disolvente (g/cm^3).

2.6.5. Porosidad.

Este parámetro fue determinado según la ecuación de Martin (41):

$$e = \left(1 - \frac{da}{dr}\right) * 100$$

Dónde: da = densidad aparente (g/cm^3)
 dr = densidad real (g/cm^3)
 e = porosidad (%).

2.6.6. Índices de compresibilidad (de Carr y de Hausner)

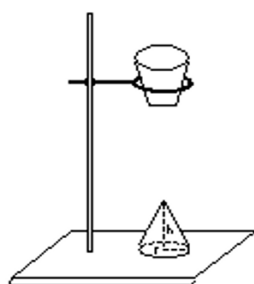
Estos índices se determinaron según las siguientes expresiones (76):

$$\text{Índice de Carr} = [(D_{aa} - D_a)/D_{aa}] * 100$$

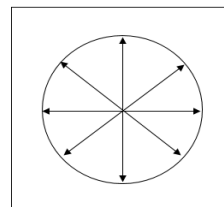
$$\text{Índice de Hausner} = D_{aa}/D_a$$

2.6.7. Ángulo de reposo.

Es el ángulo que forma una masa sólida (granulado) con el plano horizontal. Para su determinación se dejó caer libremente a través de un embudo de vástago corto 40 gramos de cada variante de granulado. La determinación de la altura se realiza introduciendo un alambre fino de cobre en el centro de la pirámide formada y el radio es el resultado del promedio de las mediciones de ocho radios medidos en diferentes direcciones en la base de la pirámide formada por la muestra (70), lo que se ilustra en la figura 1.



a) Dispositivo



b) Ilustración de los 8 radios Promedios

Figura 1. Dispositivos empleados en la determinación del ángulo de reposo.

El análisis se realiza por triplicado e incluye la expresión que aparece a continuación:

$$\tan \alpha = (\text{cateto opuesto}) / (\text{cateto adyacente}) = h / r$$

Dónde: α = ángulo de reposo ($^{\circ}$).

h = altura de la pirámide formada por la masa de granulado (cm).

r = radio promedio (cm).

2.6.8. Velocidad de flujo.

La muestra (40 g de cada variante de granulado) se dejó caer a través de un embudo de paredes lisas y vástago corto con un diámetro de abertura de salida de 1,2 cm y un ángulo de inclinación de 45° (figura 1) y con la ayuda de un cronómetro se determina el tiempo que demora en fluir la masa de granulado. El análisis se realizó por triplicado e incluyó la siguiente expresión:

$$Vf = \frac{G}{0,785 * d^2 * t}$$

Dónde: Vf = velocidad de flujo (g /cm² * seg).

G = masa de la muestra (g).

d = diámetro de salida del embudo (cm).

t = tiempo (seg.).



Capítulo III



CAPÍTULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

3.1. Obtención del SP de *Portulaca oleracea* L.

En el presente trabajo se decidió utilizar el SP (droga seca pulverizada), como variante tecnológica para el desarrollo de productos herbarios a partir de *Portulaca oleracea* L, pues está demostrado que con esta forma de presentación de los IFAHs se logra una mayor estabilidad de los mismos, dado por el menor riesgo de descomposición de los principios activos y de contaminación microbiana, en relación con las formas farmacéuticas líquidas (77, 78). Lo anterior es especialmente significativo en los productos naturales debido a que en el proceso tecnológico de obtención del SP se utiliza la operación de secado la cual interrumpe los procesos de degradación causados por enzimas o fermentos, impide el crecimiento de los microorganismos y las reacciones de oxidación e hidrólisis y facilita el almacenamiento y transporte del producto sin riesgos de deterioro (77, 78).

Los sólidos pulverulentos, se distinguen además, por la presencia de una elevada diversidad de metabolitos que pueden aportar una matriz única para tratar una patología dada. Por otra parte, la droga pulverizada, por razones de manejabilidad, facilidad de estandarización y estabilidad cuenta con mejores perspectivas para ser incorporada en las formas de dosificación sólidas (15, 31-34, 41, 52, 78).

A lo anterior debe añadirse que diversos autores, señalan que los sólidos pulverulentos en comparación con los extractos secos, presentan una mayor estabilidad y que la simplicidad en las operaciones de elaboración del SP, podría implicar un menor costo económico del proceso tecnológico de obtención del mismo (31-33).

Utilizamos el SP de verdolaga en el intervalo de tamaño de partícula comprendido entre 0,1 - 0,5 mm (100 - 500 μ m), pues es un tamaño de partícula adecuado para el desarrollo de formas de dosificación sólidas y el mismo fue evaluado exhaustivamente (determinación de humedad residual, evaluación de su higroscopicidad y caracterización químico - física y tecnológica) en trabajos precedentes (12).

3.2. Evaluación de la calidad de la droga seca en forma de sólido pulverulento.

3.2.1. Descripción organoléptica.

El sólido pulverulento presentó un color verde claro, un olor característico y las partículas tuvieron una forma irregular, estos resultados coinciden con lo reportado en la literatura (12).

3.3. Desarrollo y elaboración de granulados.

En estudios anteriores, (12) se desarrollaron, elaboraron y caracterizaron 6 variantes de granulados de *Portulaca Oleracea* L. utilizando el SP a tres concentraciones diferentes (30, 40 y 50%) y dos aglutinantes [Eudragit L 30D-55 (dispersión acuosa al 30%) y Acetofталato de celulosa al 10% disuelto en etanol - acetona (3:1)], todas estas variantes resultaron gastrorresistentes y presentaron adecuadas propiedades químico - físicas y tecnológicas, no obstante es de destacar que los resultados de las pruebas realizadas para evaluar las propiedades reológicas (ángulo de reposo, velocidad de flujo) dieron en los límites mínimos permisibles. En el presente trabajo se decidió elaborar los granulados utilizando solamente el SP a la mayor concentración (50%) ya que de esta forma podemos garantizar la presencia de una mayor cantidad de metabolitos activos para asegurar la acción farmacológica deseada (hipocolesterolemica), por otro lado se añadieron a cada variante de granulado agentes antifricción con el objetivo de mejorar sus propiedades de flujo, pues sabemos que esta propiedad tecnológica es extremadamente importante para asegurar la exactitud en la dosificación y uniformidad de contenido de las formas farmacéuticas sólidas. La literatura reporta (27, 72) que una sola sustancia no garantiza de forma excelente las funciones básicas de un agente antifricción (deslizante, antiadherente y lubricante) por lo que se necesita el empleo de mezclas de agentes antifricción. En las mezclas propuestas en este trabajo se utiliza siempre el estearato de magnesio al 0,2 % pues se reporta que el mismo es un excelente lubricante propiamente dicho, puede mejorar el deslizamiento del granulado en concentraciones bajas (menos del 1% en peso) y tiene buenas propiedades antiadherentes. En dichas mezclas se varió el deslizante utilizado (aerosil, almidón de maíz y carbonato de magnesio, todos al 1%), sustancias estas reportadas en la bibliografía consultada con excelentes propiedades deslizantes (72).

Para una mejor comprensión de los resultados, en la tabla 1 se define la leyenda para identificar las variantes de granulados propuestas.

Tabla 1: Leyenda para identificar las variantes de granulados propuestas.

Variantes de granulados	Aglutinante empleado	Mezclas de lubricantes utilizadas
1	Eudragit L 30D-55	Aerosil y estearato de magnesio
2	Eudragit L 30D-55	Almidón de maíz y estearato de magnesio
3	Eudragit L 30D-55	Carbonato de magnesio y estearato de magnesio
4	Acetofalato de celulosa	Aerosil y estearato de magnesio
5	Acetofalato de celulosa	Almidón de maíz y estearato de magnesio
6	Acetofalato de celulosa	Carbonato de magnesio y estearato de magnesio

3.3.1. Técnica general de elaboración de los granulados.

Se empleó para elaborar los granulados de *Portulaca Oleracea* L el método de granulación húmeda vía tradicional reportado en la bibliografía (12). Es de destacar que el tiempo de secado al aplicar el método para garantizar valores de humedad residual inferior al 2% resultó extenso de 3 a 4 horas, lo cual es lógico si consideramos que el secado en estufa es un método estático donde los procesos de transferencia de calor y masa son deficientes, no obstante, esto pudiera aumentar los costos de este proceso tecnológico por lo que consideramos debe evaluarse la posibilidad de aumentar la temperatura de secado para ello debe estudiarse la estabilidad de los metabolitos activos frente a la temperatura.

3.4. Evaluación de la higroscopicidad del granulado.

Al someter las 6 variantes de granulados a 25°C y 80 % de humedad relativa por 24 h, se obtuvo los resultados mostrados en la tabla 2, como podemos observar en todos los casos el incremento en peso de las muestras resultó superior al 15 %, esto permite clasificar a todas las variantes de granulados como muy higroscópicas (40), resultado similar se obtuvo cuando se evaluó la higroscopicidad del SP de verdolaga en trabajos anteriores (12), por lo que podemos plantear que los aglutinantes empleados y el método de elaboración de granulado utilizado no impiden la captación de la humedad

ambiental por el producto. Al revisar la literatura encontramos reportado que los aglutinantes utilizados resultan ser higroscópicos (73, 79). Este resultado nos indica que los granulados deben colocarse en envases herméticamente sellados, preferiblemente de vidrio, de ser posible incluir algún agente absorbente externo y almacenarlos en lugares secos de forma tal que sean protegidos de la humedad ambiental. Es de destacar que a diferencia del SP en este estudio no se observó cambio de coloración ni de aspecto de las muestras evaluadas lo cual nos permite pensar que no hay inestabilidad química.

Tabla 2: Resultados promedios obtenidos en el estudio de higroscopicidad de los granulados elaborados.

Variantes de granulados	Peso de la muestra(g)	24 horas	Incremento en peso	Porcentaje
1	0,1	0,1248	0,0248	24,8
2	0,1	0,1330	0,033	33,0
3	0,1	0,1266	0,0266	26,6
4	0,1	0,1222	0,0222	22,2
5	0,1	0,1206	0,0206	20,6
6	0,1	0,1232	0,0232	23,2

3.5. Caracterización químico - física y tecnológica de las variantes de granulados desarrolladas.

3.5.1. Análisis de la distribución del tamaño de partículas.

A continuación, se presentan las tablas (3-8) y figuras (2-7) que muestran los resultados del análisis de distribución del tamaño de partículas de las diferentes variantes de granulados elaboradas.

Tabla 3: Resultados del análisis de distribución de tamaño de partícula de la variante 1.

Relación Ts-Ti		Masa retenida en tamiz inferior (g)	Xi	Dmi	$\Sigma Xi \cdot Dmi$
Ts	Ti				
1,4	1	0,4	0,011	1,2	0,013
1	0,85	1,3	0,037	0,925	0,034
0,85	0,6	6,8	0,194	0,725	0,140
0,6	0,425	12,9	0,368	0,512	0,188
0,425	0,3	7,5	0,214	0,362	0,077
0,3	0,212	5,9	0,168	0,256	0,043
0,212	0	2,2	0,062	0,106	0,006

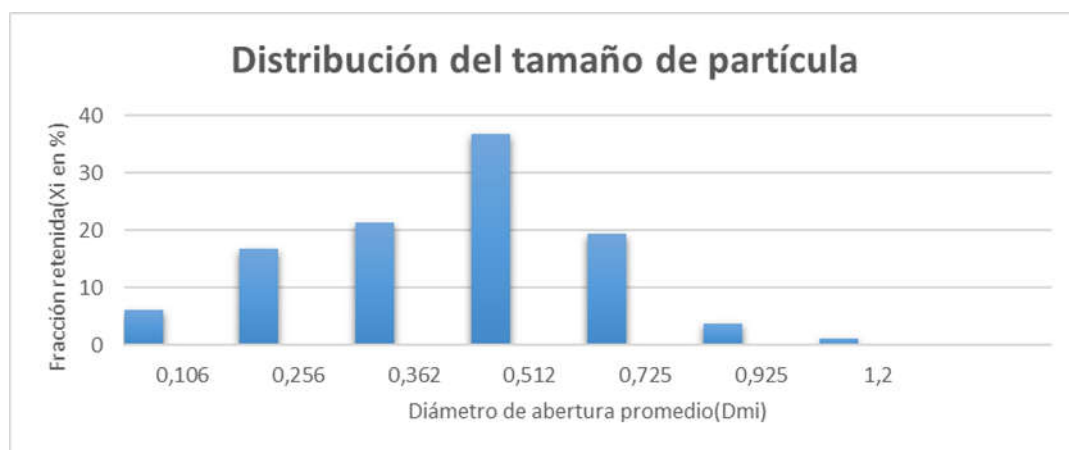
Dpp= 0,501

Figura 2: Distribución del tamaño de partícula del granulado de la variante 1.

Tabla 4: Resultados del análisis de distribución de tamaño de partícula de la variante 2.

Relación Ts-Ti		Masa retenida en tamiz inferior (g)	Xi	Dmi	$\Sigma Xi \cdot Dmi$
Ts	Ti				
1,4	1	0,8	0,022	1,2	0,026
1	0,85	2,1	0,06	0,925	0,055
0,85	0,6	7,9	0,225	0,725	0,163
0,6	0,425	12,4	0,354	0,512	0,181
0,425	0,3	6,2	0,177	0,362	0,064
0,3	0,212	4,2	0,12	0,256	0,03
0,212	0	1,4	0,04	0,106	0,004

Dpp=0,523

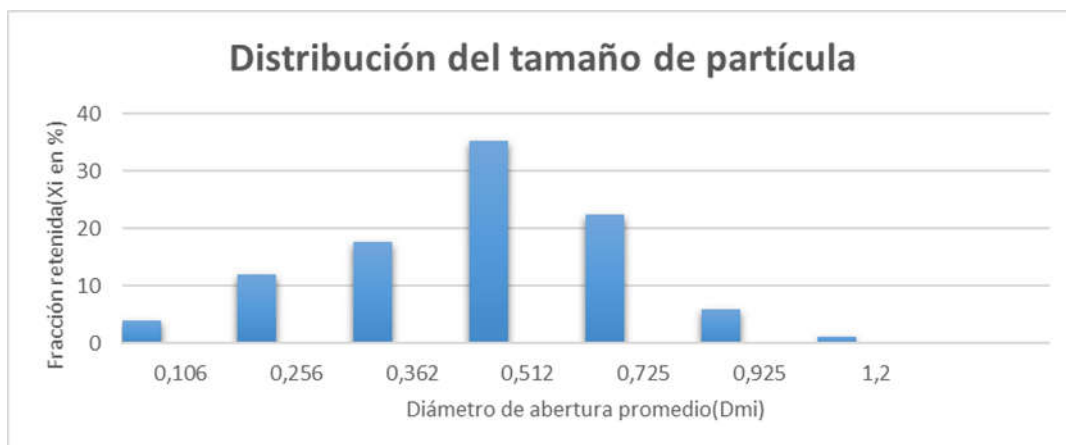


Figura 3: Distribución del tamaño de partícula del granulado de la variante 2.

Tabla 5: Resultados del análisis de distribución de tamaño de partícula de la variante 3.

Relación Ts-Ti		Masa retenida en tamiz inferior (g)	Xi	Dmi	$\Sigma Xi \cdot Dmi$
Ts	Ti				
1,4	1	2	0,055	1,2	0,066
1	0,85	3,7	0,102	0,925	0,094
0,85	0,6	6,5	0,166	0,725	0,120
0,6	0,425	10,3	0,286	0,512	0,146
0,425	0,3	5,3	0,147	0,362	0,053
0,3	0,212	6,5	0,166	0,256	0,042
0,212	0	2,5	0,069	0,106	0,007

Dpp= 0,528

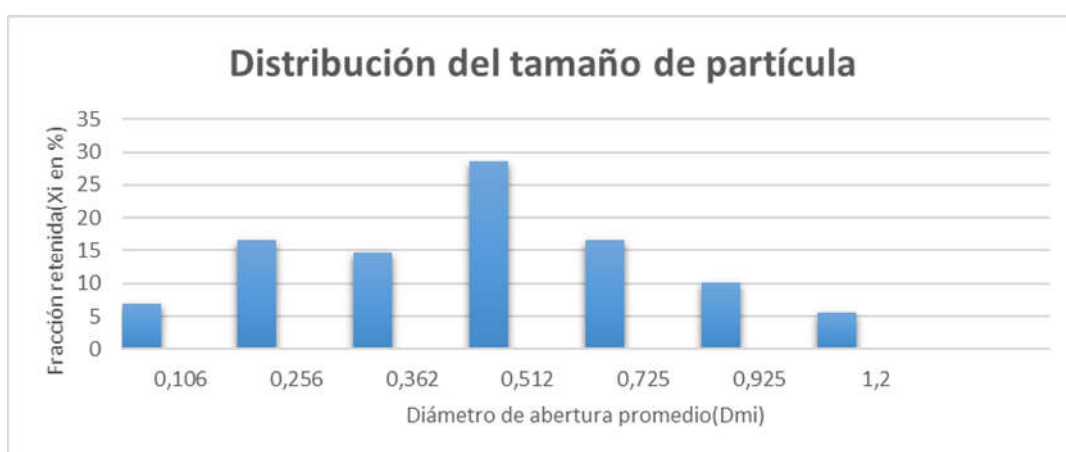


Figura 4: Distribución del tamaño de partícula del granulado de la variante 3.

Tabla 6: Resultados del análisis de distribución de tamaño de partícula de la variante 4.

Relación Ts-Ti		Masa retenida en tamiz inferior (g)	Xi	Dmi	$\Sigma Xi \cdot Dmi$
Ts	Ti				
1,4	1	2	0,051	1,2	0,061
1	0,85	4,4	0,112	0,925	0,103
0,85	0,6	12,2	0,312	0,725	0,226
0,6	0,425	10,8	0,276	0,512	0,141
0,425	0,3	5,1	0,130	0,362	0,047
0,3	0,212	2,5	0,064	0,256	0,016
0,212	0	1,8	0,046	0,106	0,004

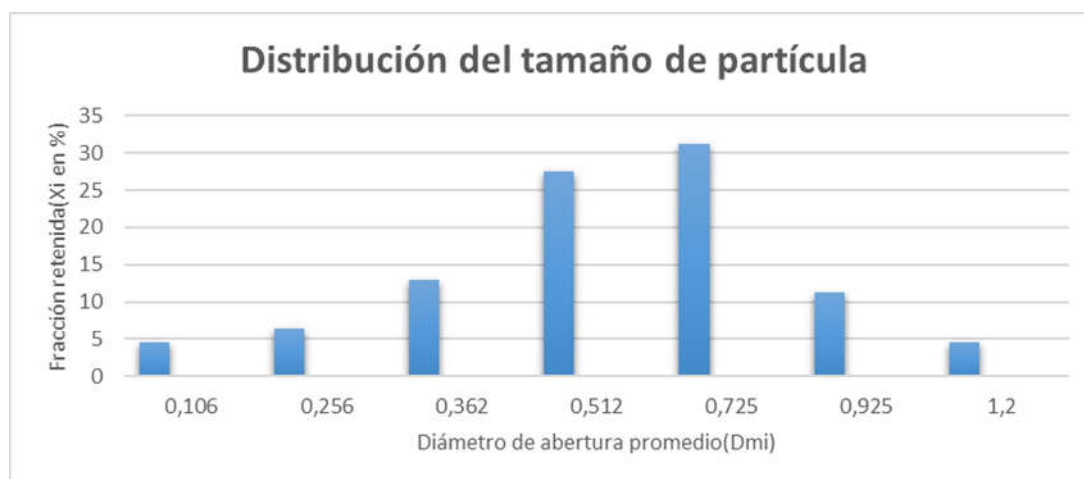
Dpp=0,600

Figura 5: Distribución del tamaño de partícula del granulado de la variante 4.

Tabla 7: Resultados del análisis de distribución de tamaño de partícula de la variante 5.

Relación Ts-Ti		Masa retenida en tamiz inferior (g)	Xi	Dmi	$\Sigma Xi \cdot Dmi$
Ts	Ti				
1,4	1	2,4	0,06	1,2	0,072
1	0,85	4,6	0,115	0,925	0,106
0,85	0,6	12,0	0,3	0,725	0,217
0,6	0,425	11,2	0,28	0,512	0,143
0,425	0,3	5,3	0,132	0,362	0,047
0,3	0,212	2,5	0,062	0,256	0,016
0,212	0	2,3	0,057	0,106	0,004

Dpp= 0,607

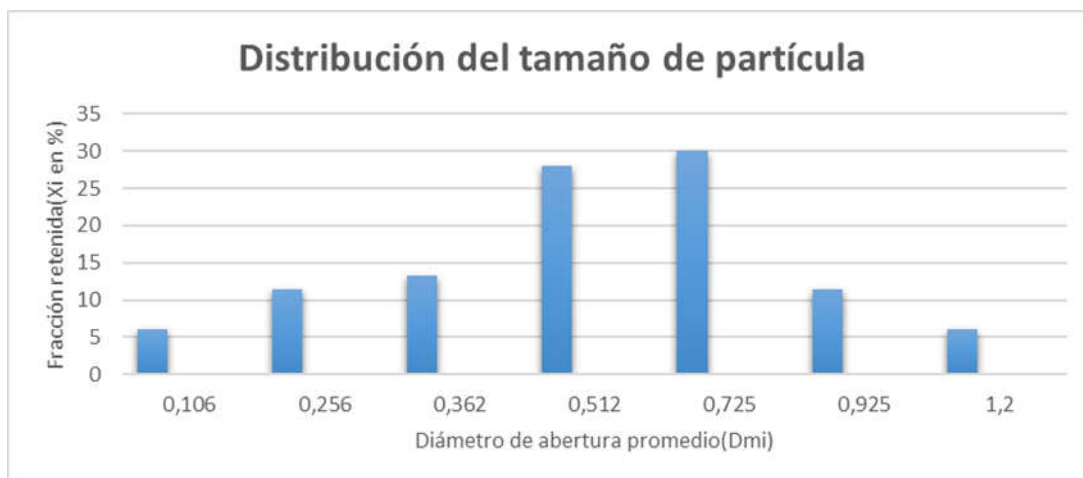


Figura 6: Distribución del tamaño de partícula del granulado de la variante 5.

Tabla 8: Resultados del análisis de distribución de tamaño de partícula de la variante 6.

Relación Ts-Ti		Masa retenida en tamiz inferior (g)	Xi	Dmi	$\Sigma Xi \cdot Dmi$
Ts	Ti				
1,4	1	1,5	0,038	1,2	0,045
1	0,85	3,5	0,089	0,925	0,082
0,85	0,6	11,6	0,297	0,725	0,215
0,6	0,425	12,2	0,312	0,512	0,159
0,425	0,3	5,4	0,138	0,362	0,049
0,3	0,212	2,5	0,064	0,256	0,016
0,212	0	2,1	0,053	0,106	0,005

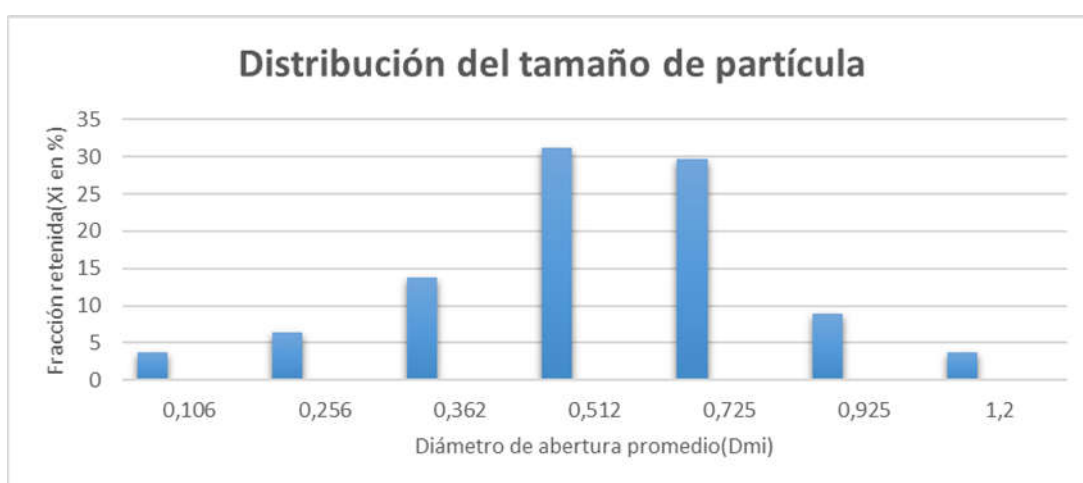
Dpp=0,571

Figura 7: Distribución del tamaño de partícula del granulado de la variante 6.

Como se observa en las tablas (3-8) y figuras (2-7) en todas las variantes de granulados estudiadas el porcentaje de polvos finos está dentro de los límites permisibles (menor al 15 %) (70), es de destacar que dichos porcentajes son muy inferiores incluso a los obtenidos en sus variantes homólogas desarrolladas en trabajos precedentes (12), lo cual atribuimos a una mayor eficiencia durante la aglutinación de la masa pulverulenta en nuestro caso, donde empleamos para aglutinar una masa de 40g de SP alrededor de 30 ml de [Eudragit L 30D-55 (dispersión acuosa al 30%) y 50 ml de Acetofalato de celulosa al 10% disuelto en etanol - acetona (3:1)] no reportándose en estudios similares los volúmenes de aglutinantes gastados (12). El diámetro promedio de partículas de las variantes de granulados donde se utiliza como solución aglutinante la dispersión acuosa de Eudragit L 30D-55, es aproximado a los 0,5 mm, ligeramente inferior al obtenido en las variantes de granulados donde se utilizó el Acetofalato de celulosa como aglutinante, esta tendencia fue similar a la reportada por Flores y colaboradores en su trabajo (12). La distribución del tamaño de gránulos en las variantes de granulado donde se emplea el Eudragit L 30D-55 se ajusta más a una distribución normal (figuras 2-4) igual resultado se obtuvo en trabajos precedentes (12).

3.5.2. Densidad aparente.

Este ensayo se realizó para los seis granulados por el método de la probeta y se obtuvieron los resultados que se muestran en la tabla 9:

Tabla 9: Valores promedios de densidad aparente (g/cm³) de los granulados elaborados.

Variantes de granulados elaborados con Eudragit			Variantes de granulados elaborados con Acetofalato de celulosa		
1	2	3	4	5	6
0,291	0,328	0,334	0,302	0,332	0,331

Se plantea que la densidad aparente óptima de un granulado que va a ser dosificado en formas farmacéuticas sólidas debe estar en el intervalo de 0,4 - 0,7 g/cm³ (70), en este estudio ningún granulado cumplió con lo anterior, resultado similar fue reportado por Flores en su trabajo (12) y por Gómez en el 2014 (11) para el caso de granulados elaborados a partir del SP de verdolaga y donde se empleaba gelatina y

carboximetilcelulosa como aglutinantes. Es de destacar que en nuestro estudio los resultados más bajos de densidad aparente se obtuvieron cuando se empleó el aerosil como lubricante por lo que debe esperarse que estas variantes presenten menor fluidez.

3.5.3. Densidad aparente por asentamiento.

Este ensayo se realizó para los seis granulados por el método I descrito en la USP 2007 (41), y se obtuvieron los resultados que se muestran en la tabla 10.

Tabla 10: Valores promedios de densidad aparente por asentamiento (g/cm^3) de los granulados elaborados.

Variantes de granulados elaborados con Eudragit			Variantes de granulados elaborados con Acetofalato de celulosa		
1	2	3	4	5	6
0,30	0,360	0,355	0,319	0,351	0,344

En todos los casos, la densidad aparente por asentamiento resultó superior a la densidad aparente, lo cual es lógico, si se tiene en cuenta que el volumen aparente por asentamiento debe ser menor que el volumen aparente. En este caso igualmente coincide que los granulados elaborados con aerosil como lubricante presentan el menor valor de densidad aparente por asentamiento.

3.5.4. Densidad real.

Este ensayo se le realizó a los seis granulados por el método del picnómetro, obteniéndose los resultados que se muestran en la tabla 11:

Tabla 11: Valores promedios de densidad real (g/cm^3) de los granulados elaborados.

Variantes de granulados elaborados con Eudragit			Variantes de granulados elaborados con Acetofalato de celulosa		
1	2	3	4	5	6
1,11	1,25	1,25	0,89	0,90	0,90

La densidad real para el caso de granulados que van a ser dosificados en formas farmacéuticas sólidas debe ser superior a 1 g/cm^3 (70), cumpliendo con este requisito los granulados donde se empleó el Eudragit L 30D-55 como aglutinante, no así

aquellos donde se utilizó como aglutinante el Acetofalato de celulosa, aunque en estas últimas variantes como se puede apreciar en la tabla los valores obtenidos son bien cercanos a 1 g/cm³. Estos resultados son similares a los obtenidos en trabajos anteriores para las variantes de granulados 1, 2 y 3 (12). Debe destacarse que los valores de densidad real de todas las variantes de granulados elaboradas con la dispersión acuosa de Eudragit L 30D-55 como aglutinante son superiores a los valores de densidad real de las variantes de granulados elaborados con Acetofalato de celulosa como aglutinante, por lo que debe esperarse que fluyan mejor. También debe resaltarse que en las variantes de granulados donde se empleó aerosil como lubricante presentan menor valor de densidad real.

3.5.5. Porosidad.

Esta propiedad se le determinó a los seis granulados teniendo en cuenta la ecuación de Martin, obteniéndose los resultados que se muestran en la tabla 12.

Tabla 12: Valores promedios de la porosidad de los granulados elaborados.

Variantes de granulados elaborados con Eudragit			Variantes de granulados elaborados con Acetofalato de celulosa		
1	2	3	4	5	6
73,79	73,76	73,28	66,06	63,11	63,22

Si se analizan los resultados obtenidos para la porosidad, se obtuvieron los valores más elevados para las variantes de granulados elaborados con la dispersión acuosa de Eudragit L 30D-55 como aglutinante en correspondencia con los valores mayores de densidad real, resultados similares obtuvo Flores en el 2016 (12). Estos valores de porosidad elevados pudieran influir positivamente en la fluidez de dichos granulados (5, 27, 38).

3.5.6. Índices de compresibilidad de Carr y Hausner.

Los índices de compresibilidad de Carr y Hausner fueron determinados según las ecuaciones presentadas en el epígrafe 2.6.6, obteniéndose los resultados que se muestran en las tablas 13 y 14.

Tabla 13: Valores promedios del Índice de Carr (%) de los granulados elaborados.

Parámetros	Variantes de granulados elaborados con Eudragit			Variantes de granulados elaborados con Acetofталato de celulosa		
	1	2	3	4	5	6
Media	3,0	8,8	5,9	5,3	1,9	1,3
Desviación estándar	0,10	0,20	0,133	0,15	0,11	0,132

Tabla 14: Valores promedios del Índice de Hausner de los granulados elaborados.

Parámetros	Variantes de granulados elaborados con Eudragit			Variantes de granulados elaborados con Acetofталato de celulosa		
	1	2	3	4	5	6
Media	1,03	1,09	1,06	1,05	1,05	1,03
Desviación estándar	0,010	0,042	0,020	0,046	0,025	0,017

Como se puede apreciar en la tablas (13-14) todos los granulados tienen valores de índice de Carr y de Hausner (menor de 10 % para el índice de Carr y menor de 1,10 para el índice de Hausner) que permiten plantear que presentan una fluidez excelente (5, 36, 56, 59, 60), estos resultados fueron mejores a los obtenidos por Flores en su trabajo (12), lo cual es lógico pues a todas las variantes de granulados elaboradas por nosotros se les añadió una mezcla de agentes antifricción, los cuales cumplen de manera eficiente su función. Las diferencias en estos índices para todas las variantes en estudio son muy poco significativas, por lo que no podemos establecer diferencias en la función de las mezclas de agentes antifricción empleadas. Analizando estos resultados podemos además concluir que la fluidez resultó excelente tanto para los granulados elaborados con Eudragit L 30D-55 como aglutinante, como para aquellos elaborados con Acetofталato de celulosa como aglutinante.

3.5.7. Ángulo de reposo.

Los valores promedios de ángulos de reposo obtenidos para las diferentes variantes de granulados elaboradas se presentan en la tabla 15.

Tabla 15: Valores promedios de ángulo de reposo ($^{\circ}$) de los granulados elaborados.

Condición del granulado	Ángulo de reposo de las variantes de granulados elaborados con Eudragit.			Ángulo de reposo de las variantes de granulados elaborados con Acetofalato de celulosa.		
	1	2	3	4	5	6
Sin lubricar	29,00	27,50	26,83	29,70	28,96	26,56
Con lubricantes	28,33	22,00	24,00	28,50	22,50	24,50

Según la bibliografía consultada (27) el ángulo de reposo es considerado de excelente cuando es menor de 25° y se considera adecuado cuando se encuentra entre $25-30^{\circ}$, de acuerdo a los resultados que se observan en la tabla 15 podemos plantear que todos los granulados sin lubricar presentan valores adecuados de ángulo de reposo, similar a lo obtenido por Flores en el 2016 (12). Al añadirles agentes antifricción a los granulados el ángulo de reposo de las variantes elaboradas (excepto la que emplea la mezcla de aerosil - estearato de magnesio como agente antifricción) resultó excelente.

3.5.8. Velocidad de flujo.

Los resultados obtenidos al determinar este parámetro tecnológico se encuentran reportados en la tabla 16.

Tabla 16: Valores promedios de velocidad de flujo ($\text{g/cm}^2 \cdot \text{seg}$) de los granulados elaborados.

Condición del granulado	Variantes de granulados elaborados con Eudragit			Variantes de granulados elaborados con Acetofalato de celulosa		
	1	2	3	4	5	6
Sin de lubricar	7,04	7,20	7,50	7,00	7,67	7,43
Con lubricantes	7,65	9,80	9,00	7,60	8,70	8,00

La literatura refiere que la velocidad de flujo debe ser mayor de $7 \text{ g/cm}^2 \cdot \text{seg}$ para ser considerada adecuada (27). Como se puede apreciar en la tabla 16 todas las variantes

de granulados elaboradas sin lubricar cumplen con este criterio, de forma similar a lo obtenido en trabajos anteriores (12). Podemos observar además que al añadirles agentes antifricción a los granulados las propiedades de flujo de las variantes elaboradas (excepto la que emplea la mezcla de aerosil - estearato de magnesio como agente antifricción) mejoraron apreciablemente. Se debe destacar que los granulados elaborados con la dispersión acuosa de Eudragit L 30D-55 como aglutinante presenta los menores valores de ángulo de reposo y en correspondencia los mayores valores de velocidad de flujo, lo que se corresponde con el hecho de que estos granulados fueron los que presentaron mayores valores de densidad real.

La humedad para el caso de granulados que van a ser dosificados en formas farmacéuticas sólidas debe ser inferior al 2 % y superior al 0% (72).

Dicho criterio se tuvo en cuenta durante la elaboración de todas las variantes de granulados, por lo que consideramos que este parámetro no debe tener influencia significativa en las propiedades reológicas de los mismos.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en la caracterización químico-física y tecnológica de las variantes de granulados estudiadas, podemos concluir que al utilizar mezclas de agentes antifricción las propiedades de flujo de los granulados tienen una mejoría significativa cuando se emplean las mezclas almidón - estearato de magnesio y carbonato de magnesio - estearato de magnesio, dicho resultado es de extrema importancia pues debe contribuir a una mayor exactitud en la dosificación y una mejor uniformidad de contenido de las formas farmacéuticas sólidas que se decidan elaborar con estos granulados.

Teniendo en cuenta que el empleo de solventes orgánicos, como la acetona, en la elaboración de los granulados donde se utiliza el acetofalato de celulosa como aglutinante puede suponer algunos inconvenientes, como el riesgo de explosión, toxicidad e incluso problemas ambientales, lo que exige la adopción de rigurosas medidas de protección que resultan extremadamente caras, por otra parte que el empleo de dispersiones coloidales acuosas como aglutinantes (dispersión acuosa de Eudragit L 30D-55) tiene la ventaja de su alto contenido en sólidos y su relativamente baja viscosidad, lo cual permite utilizar una pequeña proporción de agua, de esta forma se reduce el tiempo de evaporación del agua y la probabilidad de su interferencia con

los otros componentes de la formulación (12, 27), y además el hecho de que los granulados elaborados con la dispersión acuosa de Eudragit L 30D-55 como aglutinante y lubricados con las mezclas almidón - estearato de magnesio y carbonato de magnesio - estearato de magnesio presentan las mejores propiedades reológicas, consideramos a los mismos como óptimos para ser incorporados a formas de dosificación sólidas.



Conclusiones



CONCLUSIONES.

1. La droga seca (*Portulaca oleracea* L.) en forma de SP con un tamaño de partícula comprendido en el intervalo de 0,1 a 0,5 mm presenta color verde claro, olor característico y forma irregular de las partículas.
2. Todas las variantes de granulados elaboradas resultaron ser muy higroscópicas.
3. Las propiedades reológicas de los granulados cuando se les añade agentes antifricción mejoran de manera apreciable, siendo consideradas de excelente cuando se emplean las mezclas almidón - estearato de magnesio y carbonato de magnesio - estearato de magnesio.
4. Las variantes de granulados donde se utiliza como solución aglutinante la dispersión acuosa de Eudragit L 30D-55 y lubricadas con las mezclas almidón - estearato de magnesio y carbonato de magnesio - estearato de magnesio son consideradas las óptimas por presentar una distribución normal de tamaño de partícula, mejores propiedades reológicas, menor riesgo de toxicidad y ser más económicas por el no empleo de solventes orgánicos.



Recomendaciones



RECOMENDACIONES.

1. Desarrollar y validar una técnica de análisis para identificar y cuantificar los esteroides en las variantes de granulados propuestas.
2. Evaluar la estabilidad de los esteroides presentes en los granulados propuestos frente a la temperatura, para valorar la posibilidad de utilizar temperaturas mayores en el secado de los granulados y por ende disminuir el tiempo de secado.
3. Los granulados propuestos deben colocarse en envases herméticamente sellados, preferiblemente de vidrio, incluyendo algún agente absorbente externo y almacenarlos en lugares secos.



Bibliografía



BIBLIOGRAFÍA.

1. M. F. Uso de plantas medicinales, 2011. Available from: http://www.ecured.cu/index.../Uso_de_plantas_medicinales.
2. Cañigual S. Uso racional de las plantas medicinales. Pharmaceutical, 2000.
3. Pautas para la evaluación de medicamentos herbarios, (1991).
4. Zhang X. Investigación y regulación de las plantas medicinales. Primeras jornadas internacionales de Fitoterapia. Barcelona, España: Síntesis; 1998.
5. Sarfaraz N. Chemical, biological and botanical drugs. Handbook of preformulation. New York, USA: Informa Healthcare; 2007.
6. Handa SS. Status of Medicinal and Aromatic Plants (MAPs). 2007.
7. Wagner H. Natural products chemistry and phytomedicine in the 21st century: New developments and challenges. Pure Appl Chem. 2005;77(1):1-6.
8. Palacio JR, Trespalacios EMV. Fitoesteroles y Fitoestanoles: eficaces para disminución de lípidos plasmáticos. Revista CES Salud Pública. 2012;3(2):165.
9. Simopoulos-APN HA, Gillaspay TE. Purslane in human nutrition and its potencial for world Rex Nutr Diet. Basel K, editor1995. 47-74 p.
10. Palou AO, Bonet-Piña ML, Oliver-Vara P, Serra-Vich F, Rodríguez-Guerrero AM, Ribot-Riutort J. El Libro Blanco de los Esteroles Vegetales. 2da, editor. España2002.
11. Gómez I. Propuesta un ingrediente farmacéutico activo herbario (IFAH) a partir de *Portulaca oleracea* L. con vistas a la elaboración de formulaciones sólidas [Tesis para optar por el título de Maestro en Ciencias en la Especialidad de Química-Farmacéutica]. Villa Clara: Universidad Central "Marta Abreu de Las Villas"; 2014.
12. Flores Acosta E. Propuesta de un ingrediente farmacéutico activo herbario (IFAH) gastrorresistente a partir de *Portulaca oleracea* L. con vistas a la elaboración de formulaciones sólidas: Universidad Central "Marta Abreu" de Las Villas. Facultad de Química Farmacia. Departamento de Farmacia; 2016.
13. An illustrated dictionary. New Delhi: Springer; 2007. Indian medicinal plants; p. 464.
14. Wiley J. Drug discovery and development. In: Ira, editor. New Jersey, USA: John Wiley & Sons, Inc; 2007.
15. Cañigual S, Arteché A, Vanaclocha B, Guenechea JI. Fitoterapia: Concepto y límites. Fuentes de información. Barcelona, España: Masson; 1998.
16. Jin P, Madieh S, Augsburgers LL. Selected Physical and Chemical Properties of Feverfew (*Tanacetum parthenium*) Extracts Important for Formulated Product Quality and Performance. AAPS PharmSciTech. 2007;9(1):22-30 b.
17. Torija JL, EyG JJ. Composición centesimal de plantas silvestre comestibles. Alimentaria. 1997:56-94.
18. Hlyh A. Flora de cuba. Habana. 1951.
19. Roing JT. Plantas medicinales, aromáticas o venenosas de Cuba. La Habana: Editorial Científico Técnica; 1988.
20. Veitía MI. Estudio preliminar de la *Portulaca oleracea* L. como droga antihelmíntica [Tesis para optar por el título de Maestro en ciencias en la Especialidad de Química-Farmacéutica]1996.
21. Infocenter. 2013. Available from: <http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/phytochemicals/sterols/>.

22. Rodríguez MD. Continuación del estudio farmacognóstico y fitoquímico de la *Portulaca oleracea* L. como droga hipolipemiente [Tesis para optar por el grado de Licenciado en Ciencias Farmacéuticas]. Villa Clara: Universidad Central "Marta Abreu de Las Villas"; 1997.
23. Simopoulos-APN HA, Gillaspay TE. Common Purslane; a source of omega-3 fatty acids and antioxidants. *Jornal of the American College of Nutrition*. 1992;11:374-82.
24. Alba-de-Armas MÁ, Bravo-Sánchez LR, Dumenigo-Peña L, Gómez-Reyes I. Desarrollo y Validación de un método de Cromatografía Líquida de Alta Eficacia para la cuantificación de fitoesteroles en *Portulaca oleracea* L. *Revista CENIC Ciencias Químicas*. 2015;46.
25. Muñoz Jáuregui AM, Alvarado-Ortiz Ureta C, Encina Zelada C. Fitoesteroles y fitoesteranos: Propiedades saludables. *Horiz Med (Barcelona)*. 2011;11(2).
26. Wadke DA, Serajuddin A, Jacobson H. Preformulation testing. In: 2nd, editor. *Tablets. Pharmaceutical Dosage Forms*. New York: Marcel Dekker; 1989.
27. Vila Jato JL. *Tecnología Farmacéutica*. Madrid, España Síntesis S.A; 1997.
28. Swarbrick J. *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*. In: 2da, editor. *Handbook of Pharmaceutical*. North Carolina, USA: Taylor and Francis; 2005.
29. Steele G. Preformulation as an aid to product desing in early drug development. 1ra, editor. USA: UK: Astrazeneca; 2004.
30. Steele G. Preformulation predictions from small amounts of compound as an aid to candidate drug selection. 1ra, editor. USA: UK: Astrazeneca; 2004.
31. Díaz LM. Diseño y evaluación de comprimidos convencionales y de cesión controlada de extractos secos (*Plantago lanceolata*) [Tesis Doctoral]: Universidad de Santiago de Compostela; 1995.
32. Díaz LM, Souto C, Gómez JL, Martínez R. Evaluation of Eudragit E as excipient in tablets of dry plant extract. *STP Pharma*. 1997;6(3):105-9.
33. Augsburger L, Hoag SW. *Rational design and formulation*. New York: Informa Healthcare; 2008.
34. Guenechea J. La fitometría en la farmacia. In: 3ra, editor. *Vademecum de Prescripción*. Barcelona, España: Masson; 2003. p. 54-60.
35. Pharmacopoeia B. *British Pharmacopoeia*. 7 ed. London: Commission on Human Medicines; 2013.
36. Carr R. Classifying flow properties of solids. *Chem Eng*. 1965;1:69-72.
37. Gómez Amoza JL. Sólidos pulverulentos. Vila-Jato JL, editor. Madrid: Síntesis S.A; 1997.
38. Villafuerte L. *Productos farmacéuticos sólidos*. México: Instituto Politécnico Nacional; 1999.
39. Nagel K, Peck E. Investigating the effects of the powder flow characteristics of theophylline anhydrous powder Formulations. *Drug Dev Ind Pharm*. 2003;29(3):227-87.
40. EUROPEA F. European Directorate for the quality of medicines. *FARMACOPEA EUROPEA*. 5ta ed: Council of Europe: Strasbourg, France; 2005.
41. (USP) TUSP. U.S. Pharmacopeial Convention. In: 30th, editor. *USP*. USA: Rockville, MD; 2007.
42. Amidon G. *Physical and mechanical property characterization of powders*. New York: Ohmeda; 1999.
43. Röck M, Schwedes J. Investigations on the caking behaviour of bulk solids macroscale experiments. *Powder Technol*. 2005;157:121-7.

44. Peshcl LA. Measurement and evaluation of mechanical properties of powders. *Powder Handling & Processin*. 1989;1:135-41.
45. De Souza TP, Bassani VL, González G, Dalla TC, Petrovick PK. Influence of adjuvants on the dissolution profile of tablets containing high doses of spray-dried extract of *Maytenus ilicifolia*. *Pharmazie*. 2001;56(9):730-3.
46. Kopelman S, Augsburger L. Excipient compatibility study of *Hypericum perforatum* extract (St. John's Wort) using similarity metrics to track phytochemical profile changes. *International Journal of Pharmaceutics*. 2002;237(2):35-46.
47. Eder M, Mehnert W. The important of concomitant compounds in plant extracts. *Pharmazie*. 1998;53(5):285-93.
48. De Souza TP, Martínez R, Gómez JL, Petrovick PR. Eudragit E as Excipient for production of granules and tablets from *Phyllanthus niruri* L spray-dried extract. *AAPS PharmSciTech*. 2007;8(2):E1-E7.
49. Plaizier JA, Bruwier C. Evaluation of excipients for direct compression of the spray – dried extract of *Harpagophytum procumbens*. *STP Pharma*. 1986;2:525-30.
50. Palma S, Manzo RH, Allemandi DA. Dry plant extract loaded on fumed silica for direct compression: preparation a preformulation. *Pharm Dev Technol*. 1999;4(4):523-30.
51. De Souza KCB, Petrovick PR, Bassani VL, González G. The adyuvantes Aerosol 2000 and Gelita Sol-P. Influence on the Technological Characteristics of spray-Dried Powders from *Passiflora edulis* var. *Drug Dev Ind Pharm*. 2000;26(3):331-6.
52. Bilia A, Bergonzi MC, Morgenni G, Vincieri F. Evaluation of chemical stability of St. John's wort commercial extract and some preparations. *International Journal of Pharmaceutics*. 2001;213(3):199-208.
53. Kopelman S, Augsburger L. Selected Physical and Chemical Properties of Commercial *Hypericum perforatum* Extracts Relevant for Formulated Product Quality and Performance. *AAPS PharmSciTech*. 2001;3(4):1-18.
54. Jorge E. "Un nuevo ingrediente activo con acción antihelmíntica a partir de las semillas de *Cucurbita moschata*, Duch. Estudios analíticos y de preformulación" [Tesis Doctoral]: Universidad de la Habana; 2006.
55. Callaghan JC, Cleary GW, Elefant M. Equilibrium moisture content of pharmaceutical excipients. *Drug Dev Ind Pharm*. 1982;8(3):355-69.
56. Qui Y, Y C, Zhang GZ. *Developing solid oral dosage forms*. London: Elsevier; 2009.
57. Palma S, Luján C, LLabot J, Barboza G, Manzo R, Allemandi D. Desing of *Peumus boldus* tablets by direct compresión using a novel dry plant extract. *International Journal of Pharmaceutics*. 2002;233:191-9.
58. Kleinebudde P. Roll compaction / dry granulation: pharmaceutical application. *European Journal of Pharmaceutics*. 2004;58:317-26.
59. Soares LA, González G, Petrovick PR, Schmidt PC. Dry Granulation and Compression of Spray-Dried Plant Extracts. *AAPS Pharm Sci Tech*. 2005;6(3):359-66 a.
60. Soares LA, González G, Petrovick PR, Schmidt PC. Optimization of Tablets Containing a High Dose of Spray-Dried Plant Extract: A Technical Note. *AAPS PharmSciTech*. 2005;6(3):E367-E71 b.
61. Railkar A, Joseph B. Evaluation and comparison of a moist granulation technique to conventional methods. *Drug Dev Ind Pharm*. 2000;26(8):885-9.
62. Lemus M, García M, Chong A. Metodología para el desarrollo tecnológico de un comprimido de polvo vegetal. Estudio de un caso. *Tecnología química*. 2003;23(3):12-20.

63. Isimi CY, Nasipuri K. Effects of the diluent type on compressional characteristics of *Anogeissus leicarpus* and *prosopis africana* tablet formulation. *Acta Pharm.* 2003;53(1):49-56.
64. Huyghebaert N, Vermeire AN, Remon JP. Alternative method for enteric coating of HPMC capsules resulting in ready-to-use enteric-coated capsules. *Eur J Pharm Sci.* 2004;21(1):617-23.
65. Tang X, Tian X, CI L. Preparation and evaluation of pH - dependent gradient- release pellets for TCM. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2004;29(7):628-30.
66. Heng PW, Chan W. Roller compactation of crude plant material influence of process variables polyvinylpyrrolidone and co-milling. *Curr Med Chem.* 2004;11(11):1403-21.
67. Mehuys E, Remon JP, Vervaet C. Production of enteric capsules by means of hot-melt extrusion. *Eur J Pharm Sci.* 2005;24:207-12.
68. Conway BR, Shayne C. Solid dosage forms. England: John Wiley & Sons; 2008.
69. Faulí C. Tratado de Farmacia Galénica. Madrid, España: Luzán 5; 1993.
70. Iraizoz A, Bilbao O, Barrios A. Conferencias de Tecnología Farmacéutica. Ciudad Habana, Cuba: Pueblo y Educación; 1990.
71. Rick NG. Drugs from Discovery to Approval. Singapore 2009.
72. Aulton ME. Farmacia la ciencia del diseño de formas farmacéuticas. 2da ed. Madrid, España: ELSEVIER; 2004.
73. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6ta ed. Britain RPSOG, editor. London, Chicago: Pharmaceutical Press; 2009.
74. Cai YZ, Corke H. Production and Properties of Spray-dried *Amaranthus Betacyanin* Pigments. *J Food Sci.* 2000;65(6):1248-52.
75. Dar A. Tecnología farmacéutica. Zaragoza, España: Acribia; 1981.
76. Saucedo-Hernández Y. Preformulación del sólido pulverulento de *Parthenium hysterophorus* L. [Tesis Doctoral]. Villa Clara: Universidad Central "Marta Abreu de Las Villas"; 2010.
77. Rodríguez M, Sellés A, Arbelo M, Castellanos E, Escandón D. Desarrollo farmacéutico de tabletas del Extracto Natural antioxidante y antiinflamatorio de *Mangifera indica* L. VIMANG para la producción industrial. Ciudad Habana: Laboratorio Farmacéutico de Oriente, 2006.
78. Yaw J. Ensuring Food and Drug Safety for the public: The challenges and successes in a third world setting. Ghana: West África: Hotel Miklin, 2009.
79. de Sá Barreto LCL. Utilidad de algunos copolímeros acrílicos para el control de liberación de fármacos en pelets matriciales elaborados por extrusión-esferonización: Univ Santiago de Compostela; 2009.