

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES “ZARAGOZA”

**“Estudio de Preformulación para tabletas de *Lagerstroemia speciosa* (Banaba)”**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A:

INGRID LORENA DESACHY CASTANEDO

Director: Q.F.B. Idalia L. Flores Gómez  
Asesor: Q.F.B. Leticia Huerta Flores



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**A MIS PADRES:**

**GUILLERMO DESACHY ESPINDOLA**  
**MARGARITA CASTANEDO DE DESACHY**

POR HABERME DADO EL REGALO MÁS  
HERMOSO: LA VIDA.  
POR PERMITIRME LA ALEGRÍA DE SABER QUE  
SON MARAVILLOSOS Y PODER CONTAR CON  
SU APOYO INCONDICIONAL.

**A mis Hermanos**

Guillermo, Dulce, Ricardo, Jesús y Carolina

**A mis sobrinos**

Ricardo, Geraldine, Brenda, Irving y Regina

**A mis Abuelos**

Jesús †, Santa †, Lauro † y Esperanza †

**A mis cuñadas**

Laura y Pamela

**A mis amigos**

Sandra, Valeria y Alejandro

**A las profesoras**

Q.F.B. Idalia L. Flores Gómez

Q.F.B Leticia Huerta Flores

## Tabla de Contenido

I. ANTECEDENTES	
A. Preformulación.....	1
B. Tabletas.....	4
C. Medicamentos herbolarios.....	13
D. <i>Lagerstroemia speciosa</i> (Banaba).....	14
II. Planteamiento del problema.....	19
III. Objetivo general.....	20
IV. Hipótesis.....	21
V. Diagrama de flujo.....	22
VI. Material, reactivos y equipo	
A. REACTIVOS.....	23
B. MATERIAL.....	25
C. EQUIPO.....	26
VII. Metodología	
1. Revisión bibliográfica.....	27
2. Preformulación de tabletas de Banaba	
2.1 Caracterización física y tecnológica del Banaba.....	27
2.2 Estabilidad física del Banaba.....	30

3. Compatibilidad del Banaba frente a diversos excipientes.	
3.1 Selección de excipientes.....	32
3.2 Compatibilidad del banaba.....	32
4. Desarrollo y estudio de diferentes preformulaciones	
4.1 Formulaciones.....	33
VIII. Resultados y análisis de resultados	
A. Caracterización: propiedades tecnológicas y fisicoquímica del Banaba	35
B. Desarrollo del sistema de elusión en cromatografía en capa fina (CCF)	37
C. Estabilidad física del Banaba.....	39
D. Compatibilidad Banaba-excipiente.....	40
E. Formulaciones.....	41
F. Formulación seleccionada.....	44
IX. Conclusiones.....	45
X. Sugerencias.....	46
XI. Referencias bibliográficas.....	47
XII. Referencias electrónicas.....	50
Anexo 1.....	52
Anexo 2.....	55

## ÍNDICE DE TABLAS

- I. Técnicas para evaluar las interacciones entre fármaco-excipiente.
- II. Componentes de tabletas.
- III. Características de flujo. Índice de Hausner.
- IV. Características de flujo. Índice de Carr.
- V. Características de flujo. Ángulo de reposo.
- VI. Reactivos utilizados.
- VII. Excipientes y material vegetal utilizado.
- VIII. Medios de cultivo utilizados.
- IX. Material utilizado.
- X. Equipo utilizado.
- XI. Disolventes utilizados en prueba de solubilidad.
- XII. Formato de estabilidad del Banaba.
- XIII. Formato compatibilidad Banaba – Excipiente.
- XIV. Caracterización y propiedades tecnológicas del Banaba.
- XV. Sistemas de elusión.
- XVI. Estabilidad del Banaba.
- XVII. Compatibilidad Banaba – excipiente.
- XVIII. Formulaciones tentativas.
- XIX. Propiedades tecnológicas de formulaciones tentativas.
- XX. Propiedades físicas de las formulaciones tentativas como tabletas.
- XXI. Formulación.
- XXII. Propiedades del fosfato de calcio dibásico dihidratado.
- XXIII. Propiedades de la celulosa microcristalina.
- XXIV. Propiedades de la croscaramelosa sódica.
- XXV. Propiedades del PVP.
- XXVI. Propiedades del estearato de magnesio.
- XXVII. Propiedades del carbonato de calcio.

## ÍNDICE DE ECUACIONES

- Ecuación.1. % Friabilidad.
- Ecuación 2. Densidad aparente.
- Ecuación 3. Densidad compactada.
- Ecuación 4. índice de Hausner.
- Ecuación 5. Índice de Carr.
- Ecuación 6. Ángulo de reposo.
- Ecuación 7. Velocidad de flujo.

## ÍNDICE DE FIGURAS

1. Etapas a seguir en la fabricación de tabletas.
2. *Lagerstroemia speciosa*.
3. Composición química del Banaba.
4. Placa cromatográfica del Banaba.
5. Tabletás de Banaba de las pruebas de compresión en la monopunzónica.
6. Tabletás de Banaba de las pruebas de compresión en la tableteadora hidráulica.



## I. ANTECEDENTES

### A. Preformulación

#### 1. Estudios de preformulación.

Históricamente el trabajo de preformulación, evolucionó en los años 50's y su interés estaba centrado en lograr formas farmacéuticas elegantes, actualmente sus objetivos iniciales son identificar y ayudar a evitar o controlar, situaciones donde la estabilidad y biodisponibilidad del principio activo pueda estar comprometida, e identificar los posibles excipientes compatibles con la formulación.

*Los estudios de preformulación pueden definirse como aquellos estudios que abarcan todas las actividades y estudios requeridos para preparar una sustancia farmacológicamente activa dentro de una forma adecuada de administración.* (Fiese, 1986).

El objetivo de la preformulación es generar información útil para el formulador, dicha información está en función de la forma farmacéutica a desarrollar. (Jacobson, 1986).

La preformulación es la fase del proceso de investigación y desarrollo de formas farmacéuticas en la que el investigador caracteriza física y químicamente principios activo, excipientes y mezclas de estos con el fin de desarrollar formas farmacéuticas estables, seguras y eficaces. (King, 1995).

1.1. El estudio de preformulación se desarrolla experimentalmente en tres fases:

- a) Caracterización del principio activo.
- b) Estudios de estabilidad.
- c) Estudios de compatibilidad.

La descripción completa de un fármaco incluye generalmente su nombre, fórmula y peso molecular, apariencia (color, olor, sabor), propiedades físicas y químicas. El uso de técnicas analíticas es fundamental para asegurar la identidad, la pureza y la calidad del fármaco que se pretende emplear.

#### a) *Caracterización del principio activo*

Consiste en una serie de pruebas, que indican las características físicas del principio activo.

✓ Propiedades organolépticas

Las propiedades organolépticas son aquellas que se pueden percibir por los sentidos en el caso de las tabletas estas son, la apariencia, color, olor, sabor del analito, el cual es muy importante sobre todo para las formas farmacéuticas orales, donde si el sabor es muy amargo se puede enmascarar con saborizantes o recubrimientos azucarados. (Salvat, 1976).

✓ Propiedades tecnológicas

En los estudios de preformulación se estudian las propiedades reológicas para la formulación de tabletas ya que tienen mucha influencia en algunas operaciones de la producción. Factores tales como la densidad aparente, densidad compactada, índice de Hausner, índice de Carr, ángulo de reposo y velocidad de flujo son determinaciones que se realizan para conocer las características de flujo de los materiales que se van a utilizar en el proceso de tableteado. (King, 1975, Jacobson, 1986).

✓ Tamaño y forma de partícula

El tamaño de partícula y el área superficial de un analito son parámetros muy importantes en la formulación, ya que de ellos dependen varias características del medicamento resultante, es decir puede verse afectada la biodisponibilidad del fármaco, la homogeneidad de algunas mezclas y la apariencia. Así mismo, hay que controlar el tamaño de partícula de los excipientes al formular, ya que pueden modificar algunas propiedades en los procesos de mezclado que interferirían al momento de comprimir la forma farmacéutica que se está diseñando.

*b) Estudios de estabilidad*

La estabilidad de un producto puede definirse como la capacidad de una formulación determinada, en un envase específico de conservar sus propiedades físicas, químicas, microbiológicas, y terapéuticas frente a diversos factores físicos y químicos.

La estabilidad del principio activo también puede definirse como el tiempo desde la fecha de fabricación hasta el envasado de la fórmula, y que su actividad química o biológica no es menor que un nivel predeterminado de potencia rotulada y sus características físicas no han cambiado en forma apreciable. (Fiese, 1986).

Es imprescindible realizar estos estudios para predecir la estabilidad física y química del fármaco para poder evaluar, en forma global que tipo de forma farmacéutica deberá estudiarse, el tipo de empaque a emplear y las condiciones de fabricación y almacenamiento del fármaco para que éste no se degrade, ni

cambie su forma cristalina, ni su estado de hidratación y se obtenga así un medicamento estable.

Las pruebas se efectúan sometiendo al fármaco a diversos factores físicos como: temperatura, humedad, luz y condiciones químicas drásticas como son cambios de pH y uso de agentes oxidantes y reductores. Estas determinan el tiempo en el que las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas del fármaco permanecen dentro de parámetros establecidos, para determinada forma farmacéutica.(NOM-073-SSA1-1993).

c. *Estudios de compatibilidad*

Estos estudios tienen la capacidad de mostrar la interacción del principio activo y el excipiente, con el fin de determinar una lista de excipientes que pueden utilizarse en las formas farmacéuticas finales. (King, 1995).

Para la realización del estudio de compatibilidad, existen tres características principales que se deben considerar al hacer el estudio de compatibilidad fármaco-excipiente:

- a) Preparación de la muestra: La técnica más empleada es, la mezcla del fármaco y el excipiente en seco, las proporciones pueden variar, generalmente se utilizan proporciones de fármaco excipiente en partes iguales o con base a la relación que se requiere utilizar en la formulación final. (Avedaño, 1996).
- b) Condiciones de almacenamiento: Generalmente las mezclas son sometidas a condiciones drásticas de temperatura, estas condiciones pueden variar de acuerdo a los requerimientos establecidos por el laboratorio o por el formulador. (Avedaño 1996).
- c) Método de análisis: Existen varias técnicas para evaluar la interacción fármaco-excipiente. Ver Tabla I.

Técnica	Ventajas	Desventajas
Visual	Rápido, fácil cambio físico.	Incompleto, Inespecífico, no cambios químicos
Cromatografía de capa fina	Rápido, fácil cambios químicos.	Se observa el desplazamiento de los componentes por medio de manchas
Cromatografía de líquidos de alta resolución	Cuantitativa	Es necesario un equipo, costoso.
Calorimetría diferencial de barrido.	Rápido, fácil.	Se necesita equipo

**Tabla I. Técnicas para evaluar las interacciones entre fármaco-excipiente. (Méndez, 2001).**

## B. Tabletas

Entre las formas farmacéuticas sólidas, se encuentran los polvos, las tabletas y las cápsulas, cuya única diferencia es el método de fabricación.

### 1. Forma farmacéutica sólida (Tabletas)

Las tabletas son preparados sólidos que se obtienen por compresión o moldeado, que contienen los principios activos y aditivos. Generalmente de forma discoide, plana, ranurado y de tamaño variado y que, cuando sea necesario puede ser cubierto por una película que no modifica su forma original. (FEUM, 2000).

- a) El uso de esta presentación farmacéutica se atribuye a las ventajas que ésta manifiesta:
- ✓ Estabilidad física, química y microbiológica.
  - ✓ Fácil envasado.
  - ✓ Fácil transporte.
  - ✓ Dosis única.
  - ✓ Variabilidad en forma y tamaño.
  - ✓ Enmascaramientos de sabor, color y olor del o los principios activos. (King.1995, Jacobson. 1986).

b) Las desventajas son:

- ✓ Los lactantes y pacientes en estado inconsciente no la pueden ingerir.
- ✓ El principio activo puede ser degradado por enzimas digestivas.
- ✓ El principio activo puede causar irritación en las mucosas gástricas.
- ✓ Presentación no útil para principios activos sensibles a la humedad. (King, 1995, Jacobson, 1986).

## 2. Métodos de fabricación de tabletas

a) *Vía húmeda*

El método de compresión por vía húmeda, es ampliamente empleado cuando se tienen polvos con malas características de flujo. La granulación se realiza mediante la adición de una solución aglutinante al polvo seco, de tal manera que permita la obtención de gránulos adecuados con propiedades de flujo aceptables. Ver Figura 1.

b) *Vía seca*

Es una técnica alternativa cuando la dosis del fármaco en la formulación es alta, lo cual impide llevar a cabo el proceso por compresión directa por malas propiedades reológicas. El proceso, se caracteriza por tener una etapa de precompresión y posteriormente una trituración lo que origina un incremento en el tamaño de partícula de los polvos, facilitando el proceso de compresión. Ver Figura 1.

c) *Compresión directa*

Es el método más sencillo en la elaboración de tabletas y resulta ideal cuando se tienen mezclas de polvos con buenas características de flujo. En este proceso, a diferencia de los anteriores, las propiedades del polvo no son modificadas para su compresión. (Rodríguez, 1996). Ver Figura 1.

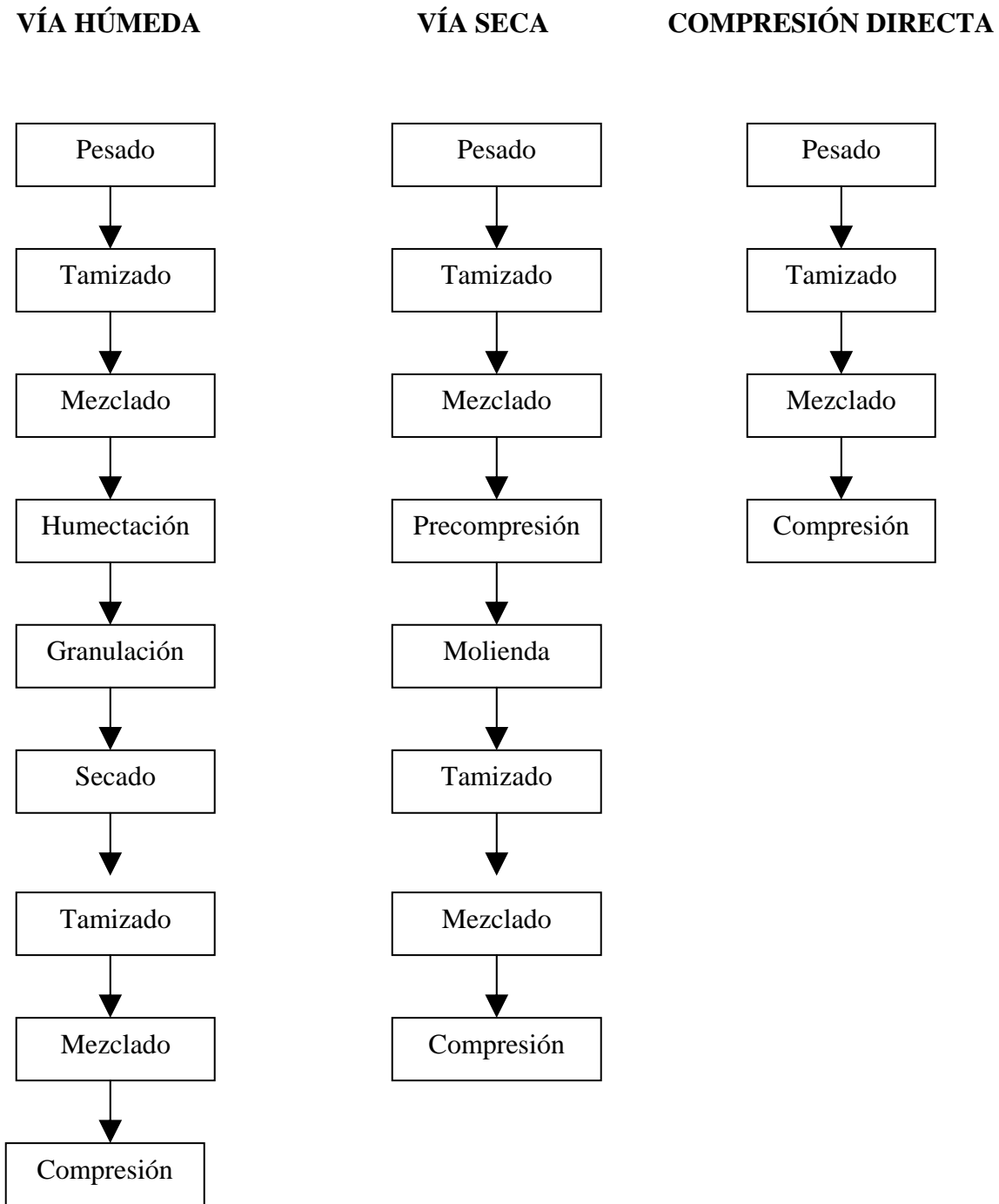


Figura 1. Etapas a seguir en la fabricación de tabletas. (King, 1995, Jacobson, 1986).

### 3. Principales Componentes de las tabletas

En la tabla II se observan los principales componentes de las tabletas, así como su porcentaje de uso recomendado.

Componente	% de Uso
Diluyente	20 – 80%
Aglutinante	5 – 20%
Desintegrante	2 – 20%
Lubricante	0.5 – 5%
Deslizante	1 – 5%
Antiadherente	0.25 – 1%
Colorante	< 0.03%
Saborizante	< 0.5%
Edulcorante	< 0.5%

**Tabla II. Componentes de tabletas (King, 1995).**

#### a) Diluentes

Son sustancias inertes cuya finalidad es dar volumen a la tableta cuando el principio activo, por si solo, no es suficiente para producirlo, es decir que éste funciona en gran parte para dar cuerpo y peso a la forma farmacéutica. Entre los más usados están: Los derivados de la celulosa como celulosa microcristalina, carbonato de calcio, fosfato básico de calcio dihidratado, manitol, sorbitol, almidón, etc. (Kibbe, 2000, King, 1995).

#### b) Aglutinantes

Estas sustancias se adicionan a la formulación, para que provoquen el aumento de cohesividad entre los polvos que conforman a la forma farmacéutica. Los más usados son: gelatina, polivinilpirrolidona, polietilen glicol, vegum, almidón, etc. (Kibbe, 2000).

#### c) Desintegrantes

Cuando las tabletas entran en contacto con un medio líquido necesitan disminuir la cohesividad introducida a la tableta en el proceso de compresión, es por ello el uso de desintegrantes ya que éstos aumentan la fuerza de capilaridad de las tabletas, permitiendo el libre paso del agua, provocando que la tableta se desintegre. Algunos ejemplos de desintegrantes son: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón, carboximetil celulosa sódica, primogel, etc. (Kibbe, 2000).

d) Lubricantes

Previenen el desgaste de las piezas metálicas, como los punzones y matrices debido a fricciones durante el tableado, a su vez reducen las fricciones interparticulares de los gránulos y facilitan la expulsión del comprimido de la matriz. Los lubricantes más usados son: ácido esteárico, estearato de calcio y magnesio, talco, lauril sulfato de sodio, etc. (Kibbe, 2000).

e) Deslizantes

Ayudan a mejorar el flujo del polvo así como el llenado de la matriz, originando mayor uniformidad en la masa de los comprimidos. Entre los más usados tenemos: silicato de calcio, óxido de magnesio, talco, tritóxido de silicio coloidal, etc. (Kibbe., 2000).

f) Antiadherentes

Evitan el pegado del material al comprimir en la superficie de la matriz y en los punzones durante la compresión y expulsión. Ejemplos de antiadherentes son: talco, ácido esteárico, parafina, estearato de calcio, dióxido de silicón coloidal. (Kibbe, 2000).

g) Colorantes, saborizantes y edulcorantes.

Son aditivos para tabletas los cuales se usan para mejorar las propiedades organolépticas del producto final. (Kibbe, 2000. King, 1995).

#### **4. Pruebas que se efectúan a las tabletas**

Existen diferentes tipos de pruebas, que son utilizadas en la evaluación de las tabletas, éstas son para garantizar la calidad de las tabletas.

*a. Propiedades organolépticas y físicas*

En estas pruebas se mencionan las características físicas del producto como son:

- ✓ Color
- ✓ Olor
- ✓ Sabor
- ✓ Tamaño de partícula
- ✓ Moteado
- ✓ Uniformidad en la superficie de la tableta
- ✓ Dimensiones



*b. Valoración del principio activo*

Esta prueba, nos indica la concentración del principio activo, en las tabletas producidas.

*c. Peso promedio*

Esta prueba, indica la medida de peso promedio dentro del proceso de tableteado.

*d. Dureza*

Esta prueba tiene como finalidad la determinación, en condiciones definidas, de la resistencia a la ruptura de los comprimidos, medida como la fuerza necesaria para provocar su rotura por aplastamiento. (Real Farmacopea Española, 2002).  
El rango permitido de fuerza aplicada sobre la tableta es de 4 – 8 Kg. / f.

*e. Friabilidad*

Esta prueba, se usa para determinar, el fenómeno por el cual la superficie de los comprimidos no recubiertos se ve dañada y / o presenta señales de abrasión o de ruptura bajo el efecto de choques mecánicos o del roce. A los cuales el medicamento es sometido al momento de ser acondicionado, empacado, etc. (Real Farmacopea Española, 2002).  
Teniendo como valor máximo de pérdida de peso por abrasión de 0.8 - 1%  
Determinándose el % de Friabilidad de la siguiente forma:

$$\% \text{ Friabilidad} = \frac{[(\text{Peso inicial} - \text{Peso final}) / \text{Peso inicial}] \times 100}{\dots\dots\dots} \text{ (Ec.1)}$$

*f. Desintegración*

Esta prueba, se basa en el tiempo requerido por las tabletas para reblandecerse o disgregarse en un medio líquido bajo condiciones establecidas. El tiempo de desintegración de las tabletas no debe exceder de los 30 min. (FEUM, 2002).

**5. Propiedades tecnológicas**

Dentro de los estudios de preformulación se contemplan las propiedades tecnológicas de los excipientes y principios activos, ya que por medio de éstos parámetros se determinan las características de flujo que influyen directamente durante el proceso de tableteado.

*a. Densidad aparente*

La densidad aparente de un polvo, posiblemente influye en la compresibilidad, porosidad, disolución y en otras propiedades de las tabletas, por lo cual es necesario conocer la densidad de cada uno de los polvos.

Los polvos no constan de partículas de forma esférica ni de tamaño uniforme, esto hace suponer que las partículas de los polvos, al ser colocadas en un recipiente, pueden adoptar cualquier disposición intermedia entre los tipos ideales de empacamiento, que son el romboédrico y el cúbico. La densidad aparente es una relación entre el peso y el volumen de la masa total. (Real Farmacopea Española, 2002).

Calcular mediante la siguiente fórmula:

$$\underline{\delta a = M / V} \dots\dots\dots(\text{Ec.2})$$

$\delta a$  = Densidad aparente.

M = Peso de la muestra en gramos ( $P_2 - P_1$ ).

$P_1$  = Peso de la probeta vacía.

$P_2$  = Peso de la probeta con el sólido.

V = Volumen de la muestra en mL.

*b. Densidad compactada*

La densidad compactada es una medida de la porosidad de los polvos, que dependen del largo y la forma de las partículas. Si la forma de las partículas tiende a ser heterogénea, es alta la densidad compactada y por el contrario, si el tamaño de las partículas es más uniforme, la densidad compactada disminuye, debido a que las partículas más pequeñas tienden a filtrarse y colocarse entre las más grandes, obteniéndose porosidades bajas. (Real Farmacopea Española, 2002).

Calcular mediante la siguiente fórmula:

$$\underline{\delta c = M / V} \dots\dots\dots(\text{Ec. 3})$$

$\delta c$  = Densidad compactada.

M = Pesos de la muestra en gramos ( $P_2 - P_1$ ).

$P_1$  = Peso de la probeta vacía.

$P_2$  = Peso de la probeta con el sólido.

V = Volumen final de la muestra en mL.

*c. Índice de Hausner*

El índice de Hausner es una determinación que utiliza números adimensionales para describir las características de flujo de las partículas, utilizando una relación entre densidad aparente y densidad compactada. En la tabla III se observan los límites del índice de Hausner de acuerdo a las características de flujo de los polvos a estudiar.

Calcular mediante la siguiente fórmula.

$$\underline{I.H. = \delta_c / \delta_a} \dots\dots\dots (Ec. 4)$$

Índice de Hausner (I.H)	Características de flujo
> 1.5	Flujo pobre
1.25 - 1.5	Buen Flujo
< 1.25	Flujo excelente

**Tabla III. Características de flujo. Índice de Hausner (King, 1995, Jacobson, 1986).**

*d. Índice de Carr*

El índice de Carr, es la medida de flujo libre, y medida del porcentaje de compresibilidad. De esta forma se conoce el flujo de las partículas y se puede clasificar de la siguiente forma. En la tabla IV se observan los porcentajes de compactación de acuerdo a las características de flujo de los polvos a estudiar.

Calcular mediante la siguiente fórmula:

$$\underline{IC= [(\delta_c - \delta_a) / \delta_c ] x 100} \dots\dots\dots (Ec. 5)$$

% Compactación	Características de Flujo
26 - 35	Flujo pobre
18 - 22	Flujo regular
12 – 16	Buen flujo
5 – 15	Flujo excelente

**Tabla IV. Características de flujo. Índice de Carr (King, 1995, Jacobson, 1986).**

e. *Ángulo de reposo*

El ángulo de reposo es igual al coeficiente de rozamiento existente entre partículas, así como la cohesividad interna y la fricción. Cuando las partículas de un polvo sean grandes e irregulares en su superficie, mayor será su ángulo de reposo. Esta prueba es apropiada para polvos que tienen partículas mayores a 15  $\mu\text{m}$ , ya que los efectos cohesivos son mínimos y el coeficiente de fricción puede ser mayor dependiendo de las características de las partículas. (Real Farmacopea Española, 2002).

Calcular mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Tangente } \Theta = h / r$$

$$\Theta = \tan^{-1} (\text{altura del triángulo} / \text{radio del triángulo}) \dots \dots \dots (\text{Ec. 6})$$

$\Theta$  = Ángulo de reposo.

h = Altura del montículo formado por polvo en un plano horizontal en cm.

r = Radio de la base formada por el polvo.

Se pueden clasificar las características de flujo de acuerdo con el ángulo de reposo como se observa en la tabla V.

Ángulo de reposo	Características de Flujo
20 - 25	Flujo excelente
25 - 30	Flujo bueno
30 - 40	Flujo regular
> - 40	Flujo pobre

Tabla V. Características de Flujo. Ángulo de reposo. (King, 1995, Jacobson, 1986).

f. *Velocidad de flujo*

La velocidad de flujo es una alternativa para conocer la resistencia al movimiento por parte de las partículas, es decir, fluir libremente a través de un orificio de salida, pronosticando el comportamiento dentro de la tolva, lo que garantiza una tableta uniforme en peso y dosis, y permite tener incrementos en la producción,

por lo tanto, de acuerdo con las características de flujo se pueden elegir y descartar excipientes que no favorezcan un flujo libre. (Real Farmacopea Española, 2002).

Calcular mediante la siguiente fórmula:

$$\underline{V = m / t} \dots\dots\dots (\text{Ec. 7})$$

V = Velocidad de flujo.

m = Cantidad de muestra en gramos.

t = Tiempo que tarda en fluir la muestra en segundos.

### C. Medicamentos Herbolarios

Los fitofármacos son formas farmacéuticas de plantas medicinales, o sus derivados galénicos, que ostentan la consideración legal de medicamento o que, en su defecto, ha demostrado suficientemente su eficacia y seguridad en el tratamiento de determinadas enfermedades. En este grupo se encontrarán aquellos productos que tengan la consideración de medicamentos a base de plantas medicinales. (*Tropilab, 2002*).

De acuerdo con la Ley General de Salud, un medicamento herbolario es un producto elaborado con material vegetal o algún derivado de éste, cuyo ingrediente principal es la parte aérea o subterránea de una planta o extracto y tinturas, así como jugos, resinas, aceites grasos y esenciales presentados en forma farmacéutica cuya eficacia terapéutica y seguridad ha sido confirmada en la literatura nacional e internacional.

Por otra parte, la FEUM define a los extractos como *“preparaciones concentradas de fármacos animales o vegetales, obtenidos por remoción de los constituyentes activos, por evaporación de todo o casi todo el disolvente, y por ajuste de la masa residual o polvos a los estándares preescritos”*.

Según el criterio de expertos de La Organización Mundial de la Salud (OMS) los medicamentos herbarios o fitomedicamentos se definen como:

*“Productos medicinales acabados y etiquetados cuyos ingredientes activos están formados por partes aéreas o subterráneas de plantas u otro material vegetal, o combinaciones de éstos, en estado bruto o en forma de preparaciones vegetales”*

Por material vegetal se entienden: jugos, resinas, aceites vegetales y cualquier otra sustancia de naturaleza semejante. Los medicamentos herbarios pueden contener excipiente además de los ingredientes activos. Si el material se combina con sustancias activas definidas desde el punto de vista químico, inclusive

constituyentes de plantas aislados y químicamente definidos, no se consideran medicamentos herbarios. (La Revolución de los Fitofármacos, 2004).

Actualmente, resurge el interés hacia las plantas medicinales debido a la preocupación por la salud y la ecología. Se estima que los países en vías de desarrollo, aproximadamente, de 75 al 80% de la población hacen uso en alguna cantidad de las plantas medicinales con fines terapéuticos. (Discovery of organic Insulin from the Philippine, 2002). En los últimos años, se han introducidos formas farmacéuticas para productos herbolarios como jarabes, cápsulas, tabletas, etc., las cuales han sido utilizadas por todas las culturas, para la prevención y el tratamiento de enfermedades. Por esta razón, los productos herbolarios han jugado un rol importante en el desarrollo de la medicina moderna y continúan siendo ampliamente usados en su forma original cuya actividad terapéutica ha sido evaluada científicamente, para proporcionar la mejor presentación farmacéutica en los medicamentos naturales.

Basándose en estas sustancias activas, se ha propuesto, la utilización de plantas tan comunes en nuestra vida diaria como la menta para descongestiones de los vasos sanguíneos, el tomillo para reforzar las paredes venosas, la salvia como estimulante de la circulación, la hiedra trepadora como absorción de principios activos, el alga marina fucus para una mayor combustión de grasas, la pasiflora antiestrés, el enebro y el castaño de indias, reforzantes de las paredes vasculares, el hamamelis protector de las paredes vasculares, el ginkgo estimulante del riego sanguíneo, o el romero y la gaulteria usados como analgésicos y otros de gran utilidad para el tratamiento de la glucosa. (Herbolaria, 2005).

#### **D. *Lagerstroemia speciosa*. (Banaba)**

El Banaba crece en el sureste asiático: Filipinas, Malasia, Indonesia, Tailandia, Taiwán, y en algunas regiones de Australia, se le conoce también con los nombres de mirto encrespado, flor de reina, flor de india, astromelia, mirto reina.

Esta planta pertenece a la familia *Lythraceae* constituida por hierbas, a veces arbustos o incluso árboles que contienen taninos, hojas generalmente opuestas o verticiladas, raras veces alternas, enteras y simples. Flores bisexuales con cáliz tubular de 4 - 6 lóbulos, alternándose con frecuencia con 3 - 5 apéndices triangulares, 4 - 6 pétalos insertos en el tubo del cáliz, o a veces ausentes, androceo con pocos a numerosos estambres, con filamentos alargados, fruto seco, normalmente capsular, dehiscente por dos valvas o a veces indehiscente, con numerosas semillas, comprende alrededor de 24 géneros y cerca de 500 especies ampliamente extendidas por los trópicos, con menos especies en las regiones templadas, algunas especies proporcionan productos medicinales y tintóreos o maderas.

El Banaba es un árbol silvestre con flores, tiene un crecimiento de 5 a 7 metros, algunas veces tiene un crecimiento de 20 metros, sus hojas son largas espatuladas de 2 a 4 pulgadas de ancho y de 5 a 8 pulgadas de largo. Se deshojan en los primeros meses del año, después las nuevas hojas son de color naranja brillante o rojas; durante este tiempo es cuando contienen la mayor concentración de ácido corosólico. Las flores están en racimos, y tienen un color desde el rosa a lavanda como se observa en la figura 2, florecen de marzo a junio, las hojas se recolectan de los árboles que crecen en Mt. Banahaw en las Filipinas. Puesto que en Mt. Banahaw es un volcán apagado, el suelo es rico en minerales y nutrientes, propios del Banaba, esto hace que las hojas de esta región tengan una calidad más alta. (Amax nutrasource, 2002).



**Figura 2. *Lagerstroemia speciosa*. (Banaba dalla medicine orientale contro l'iperglicemia e l'obesita, 2003).**

Las presentaciones comerciales del extracto de Banaba:

- Cápsulas: Glucosol 60 caps 16 mg, Glucosol™ 60 caps. 24 mg, Banaba Plus 60 caps. 100 mg, Banaba Pure 60 caps. 100 mg, Original Banaba 30 caps. 300 mg, Banaba Leaf 60 caps. 250 mg.
- Tabletas: Glucose optimizer 120 tabs. 40mg.
- Té: Tropical Traditions Banaba Tea 30 sobres.
- Extractos líquidos: Banaba Pure 2 oz., Banaba Pure 4 oz.

La composición química del Banaba está formada por ácido corosólico, ácido maslínico, kaempferol y ácido valoneico estos terpenos forman parte de una amplísima y muy diversa familia de sustancias naturales. Tradicionalmente se han considerado derivadas del 2-metil-butadieno más conocido como isopreno. Esta llamada regla del isopreno ha permitido clasificarlos y estudiarlos, pero realmente los terpenos no derivan del isopreno ya que éste nunca se ha encontrado como producto natural. El verdadero precursor de los terpenos es el ácido mevalónico, el cual proviene del acetyl coenzima A. En cualquier caso la división de la estructura de los terpenos en unidades de isopreno es útil y se emplea con mucha frecuencia.

Siguiendo esta regla, los terpenos - que se clasifican según las unidades de isopreno que lo componen - son  $C_5$  hemiterpenos;  $C_{10}$  monoterpenos;  $C_{15}$  sesquiterpenos;  $C_{20}$  diterpenos;  $C_{30}$  triterpenos, etc. Estos compuestos se encuentran en todas partes: semillas, flores, hojas, raíces, madera de las plantas superiores así como musgo, algas y líquenes.

Desde el punto de vista químico, son hidrocarburos, compuestos sólo por carbono e hidrógeno. Algunos son precursores de ciertas vitaminas, como la A, la K, y la E.

Otros terpenos como el fitol, forma parte de la clorofila Los carotenos, y la mayoría de aceites aromáticos (mentol, glicerol), también pertenecen a este grupo. (Solomon, 2000, Manger, 1976).

En estudio divulgado en Febrero del 2002 indicó que sólo el ácido corosólico no podría explicar el efecto del transporte de la glucosa de los extractos del Banaba, en él se identificaron por lo menos tres componentes activos: ácido corosólico, ácido maslínico y kaempferol, cuyas estructuras se muestran en la figura 3 respectivamente, se puede observar que el ácido corosólico y el ácido maslínico son triterpenos de origen natural. (Discovery of organic Insulin from the Philippine, 2002).

En un estudio realizado en el 2003 se determina la presencia de otro compuesto: la dilactona del ácido valoneico. (Hosoyama, 2004).



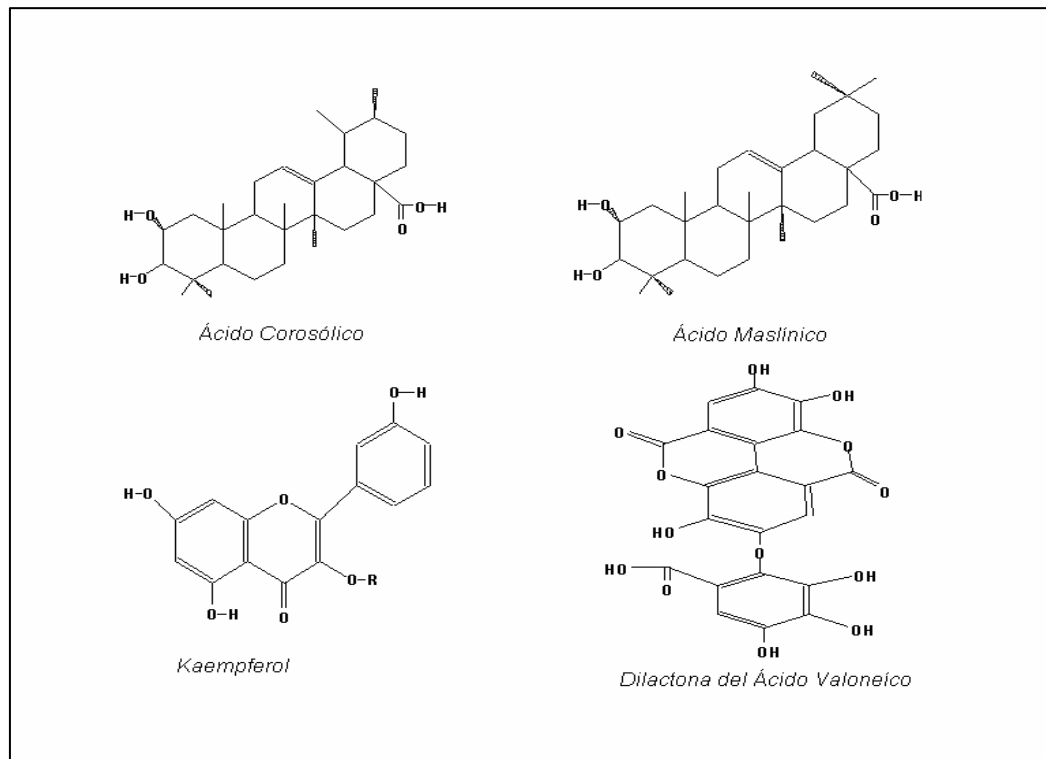


Figura 3. Composición Química del Banaba.

La obtención del extracto sólido de Banaba se lleva a cabo a partir de las hojas secas, de éstas se extrae con una solución acuosa de etanol al 80% (w/w) a 80 °C por 1.5 h, se deja enfriar a temperatura ambiente y después se filtra. El extracto etanólico es tratado con carbón activado para remover la clorofila, después se filtra; y se concentra a presión reducida, llevando a sequedad.

Se cuantifica el contenido de ácido corosólico por Cromatografía de Líquidos a Alta Resolución. (Hayashi, 2002).

De las hojas secas se extraen con una solución acuosa de acetona al 70%, a temperatura ambiente. El extracto se concentra a presión reducida a 40 °C. El residuo se suspende en agua y se extrae con éter, acetato de etilo y butanol (Matsuyama, 2001).

Numerosos estudios confirman la actividad hipoglucemiante de Banaba. En un estudio con 23 extractos de plantas medicinales se evaluó el efecto de éstos en el transporte de la D-glucosa en células, (Murakami, 1993), concluyendo que una de las plantas con actividad fue *Lagerstroemia speciosa*. Otro estudio es el efecto del Banaba en el transporte de la glucosa con adipositos y determinó que se puede usar en el tratamiento de la hiperglicemia. (Liu, 2001).

Otro estudio probó que los extractos de Banaba obtenidos por aspersion seca, al ser usados en ratones, los resultados mostraron una actividad hipoglucemiante significativa. (Vito-De-Vera, 1992). En un estudio con Banaba usando ratones genéticamente diabéticos, se observó que la cantidad de glucosa excretada en orina disminuyó. (Kakuda, 1996).

En un estudio clínico de pacientes con diabetes tipo II, se usaron las tabletas que contenían 125 mg de Banaba, la dosis fue de 3 tabletas antes de cada alimento haciendo un total de 9 tabletas al día por paciente. El estudio concluyó que el Banaba disminuyó los niveles de azúcar en los pacientes diabéticos. La seguridad del Banaba fue confirmada y no se mostraron efectos adversos. (Yoshio, 1999). La evaluación de las dosis de 32 y 48 mg al día de Glucosol™, en una formulación de cápsula de gelatina blanda y una de cápsula de gelatina dura durante 2 semanas. Se redujo el nivel de azúcar: en un 20% para cápsula de gelatina dura y en un 30% para cápsula de gelatina blanda. Concluyendo que hay mayor biodisponibilidad en la formulación de cápsula de gelatina blanda. (Judy, 2003).

También, se ha demostrado su efecto de reducción de peso en ratones hembras (Suzuki, 1999).

En un estudio realizado en gatos se mostró un efecto cardioestimulante, hipotensivo y con actividad contráctil en músculo liso. (Vohora, 1982).

Así como, ciertos extractos de Banaba han mostrado actividad antiinflamatoria (García, 1987).

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A nivel mundial, hay actualmente unos 150 millones personas con diabetes. Según la OMS, esta cifra se duplicará hasta el año 2025, situándose en torno a los 300 millones de afectados, en México la diabetes tipo II se ha ido incrementando a una velocidad alarmante, esta enfermedad ocupa el 1er lugar de mortalidad y se ha convertido en un serio problema de Salud Pública. Los tratamientos convencionales con insulina y fármacos como la glibenclamida, metformina y clorpropamida no han bastado para disminuir el índice de morbilidad y mortalidad generado por esta enfermedad.

En la actualidad, las plantas medicinales en México se perfilan como fuente inagotable de fitofármacos, los cuales a su vez son formulados como formas farmacéuticas convencionales para su comercialización. (Herbolarios y fitofármacos, 2002).

Se ha sugerido que el extracto sólido de Banaba es una alternativa complementaria en el tratamiento de la Diabetes Mellitus. Este producto fitoterapéutico se empezó a comercializar en México a partir del año 2003. A pesar de que las tabletas son una de las formas farmacéuticas en las que se comercializa el Banaba, no existe evidencia acerca de la metodología que se debe seguir para llevar a cabo un estudio de preformulación, ya que las formas farmacéuticas de este producto en el mercado requieren del soporte técnico y científico que se involucra en las formas farmacéuticas de acuerdo a las normas oficiales establecidas. En este trabajo se pretende llevar a cabo estudios de preformulación dentro de los cuales se harán, la caracterización, estabilidad del principio activo y compatibilidad de excipientes ante principio activo, para obtener una formulación estable para tabletas de *Lagerstroemia speciosa* (Banaba). Y así de este modo obtener una forma farmacéutica que cumpla con los requerimientos establecidos para tabletas de la FEUM 2000 y a las normas oficiales mexicanas.

### III. OBJETIVO GENERAL

Desarrollar un estudio de preformulación para tabletas de *Lagerstroemia speciosa* (Banaba).

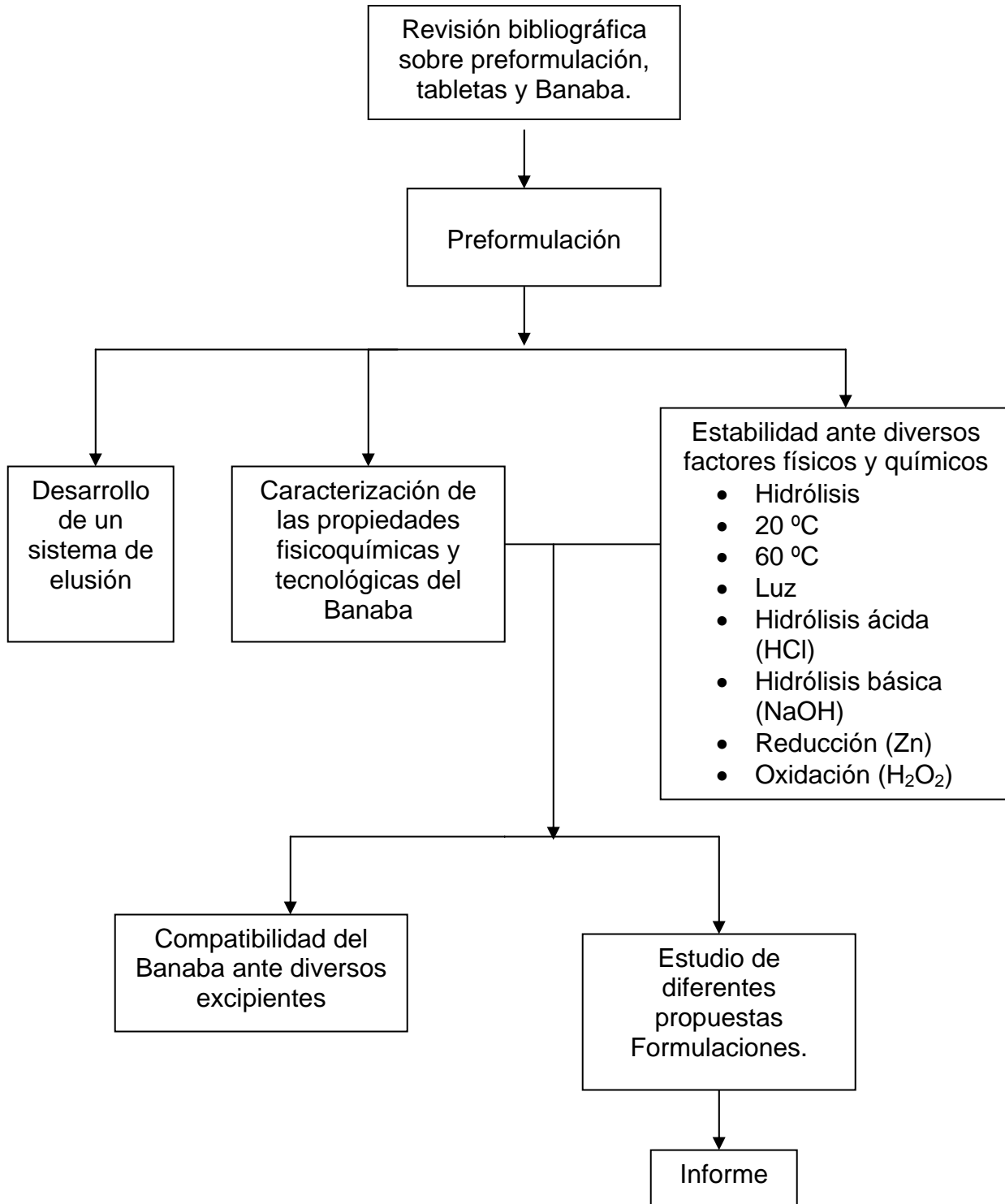
#### - Objetivos particulares

- ✓ Caracterizar fisicoquímicamente y determinar las propiedades reológicas del extracto de Banaba.
- ✓ Desarrollar estudios de estabilidad física del Banaba.
- ✓ Realizar el estudio de compatibilidad del Banaba con diferentes excipientes a diversas condiciones físicas.

#### IV. HIPÓTESIS

Debido a que el extracto sólido de *Lagerstroemia speciosa* (Banaba) es utilizado como alternativa para el tratamiento de la diabetes, es necesario realizar estudios de preformulación (caracterización del Banaba, estabilidad del Banaba y compatibilidad frente a diversos excipientes) ya que con esto se definirá una posible formulación como tableta.

## V. DIAGRAMA DE FLUJO



## II. MATERIAL, REACTIVOS Y EQUIPO

### A. REACTIVOS

En las tablas VI, VII y VIII se muestran los diferentes reactivos, medios de cultivo, excipientes y principios activos con sus respectivas marcas y números de lote, utilizados en este trabajo.

REACTIVO	MARCA	LOTE
<u>Ácido clorhídrico</u>	J.T. Baker	Lote: 045389
<u>Ácido nítrico</u>	J.T. Baker	Lote: 100367
<u>Ácido sulfúrico</u>	J.T. Baker	Lote: 076870
<u>Ácido acético</u>	<u>Técnica química S.A.</u>	Lote: 1439532
<u>Hidróxido de sodio</u>	Merck	Lote: 109562
<u>Hexano</u>	Burdick & Jackson	Lote: S/N
<u>Isopropanol</u>	Burdick & Jackson	Lote: 57430
<u>Etanol</u>	Burdick & Jackson	Lote: 43915
<u>Metanol</u>	Burdick & Jackson	Lote: 16743
<u>Sulfato cérico</u>	Merck	Lote: 1469

Tabla VI. Reactivos utilizados.

Compuesto	Fabricante	No. de Lote
Banaba	Helm de México S.A. de C.V.	BLE1-A 180103040038
Carbonato de calcio	ESNA	0102
Celulosa microcristalina	Helm de México S.A. de C. V	40320
Croscarmelosa sódica	Helm de México S.A. de C.V.	31206
Fosfato de calcio dibásico dihidratado(Ditab)	Helm de México S.A. de C.V.	9609
Estearato de magnesio	Helm de México S.A. de C.V.	E09879
Polivinilpirrolidona (PVP)	Helm de México S.A. de C.V.	05300104510
Fosfato de calcio tribásico trihidratado(tritab)	Helm de México S.A. de C.V.	9632
Talco	Cosmopolita	A-0684
Amarillo No.5	Drog. Cosmopolita.	A-0432
Amarillo N0.6	Drog. Cosmopolita	A-0336

**Tabla VII. Excipientes y material vegetal utilizado.**

Medio de cultivo	Fabricante	No. de Lote
<u>Agar EMB</u>	<u>Becton Dickinson de México</u>	Lote: 76342
<u>Agar S-110</u>	<u>Becton Dickinson de México</u>	Lote: 43698
<u>Agar sabouraud</u>	<u>Becton Dickinson de México</u>	Lote: 53286
<u>Agar SS</u>	<u>Becton Dickinson de México</u>	Lote: 31279
<u>Agar soya tripticaseína</u>	<u>Becton Dickinson de México</u>	Lote: 49613

**Tabla VIII. Medios de cultivo utilizados.**



## B. MATERIAL

En la tabla IX se muestra los diferentes materiales utilizados en este trabajo.

<b>Material</b>
*Anillo de fierro
*Cajas petri Marca Pyrex
*Crisol de porcelana
*Charolas de acero inoxidable de 50 x 40 cm.
*Desecador chico de plástico
*Embudo de acero inoxidable
*Frascos viales transparentes con tapa
*Gradilla de acero inoxidable
*Mallas de acero inoxidable No. 10, 20,40 y 80.
*Matraz aforado 50 mL, 100 mL. Marca Kimax
*Matraz Erlenmeyer 250 mL, 500 mL. Marca Pyrex
*Matraz Kjeldahl 50 mL Marca Pyrex
*Mechero Bunsen
*Mechero Fisher
*Pipetas 1 mL, 5 mL, 10 mL. Marca Kimax
*Porta objetos de vidrio
*Probeta con tapón de 50 mL. Marca Kimax
*Tripie de acero inoxidable
*Tubos de ensayo de 13 x 100 Marca Pyrex
*Tubos Nessler de 50 mL Marca Kimax
*Vaso de precipitado de 50 mL, 100 mL, 250 mL. Marca Kimax
* Frascos viales transparentes de 15 mL

**Tabla IX. Material utilizado.**

### C. EQUIPO

En la tabla X se muestran los diferentes equipos utilizados en este trabajo.

<b>Equipo</b>	<b>Marca</b>	<b>Modelo</b>
Autoclave	Nacional	SN
Agitador	Vortex	SN
Balanza analítica	OHAUS	PM400
Balanza analítica de infra rojo ( IR )	AND	AD-4714
Balanza semianalítica	METTLER	PC2000
Desintegrador	ELECSA	DSE30
Durómetro	VANDERKAMP	VK 200
Estereoscopio	AMERICAN OPTICAL	SN
Estufa de estabilidad 20 °C	CAISA	ING242TR
Estufa de estabilidad 60 °C	CAISA	ING242TR
Fragilizador	ELECSA	FE30
Incubadora	J.M. ORTIZ	1397370
Lámpara de luz blanca	OSMAR	SN
Lámpara de UV	BEKMAN	CC20
Microscopio	ROOSBACH MEXCO KYOWA	771106
Mufla	LINDBERG	51848
Potenciómetro	COLE PARMER	EP 1000
Tableteadora hidráulica	MARQUET	E-10
Tableteadora monopunzónica	EWREKA	EK-0

**Tabla X. Equipo utilizado. (SN = Sin Número)**

## VII. METODOLOGÍA

### 1. Revisión bibliográfica

Efectuar la revisión bibliográfica sobre los temas de formulación, tabletas, diabetes y banaba contenidos en diversos materiales de consulta.

Fuentes primarias: Normas, Artículos de revistas, Artículos de Internet, Información de Internet, Manuales.

Fuentes secundarias: Libros, Farmacopeas.

### 2. Formulación de tabletas de Banaba.

#### 2.1 Caracterización física y tecnológica del Banaba

##### ***Apariencia.***

Pesar 1 g. de banaba, extenderlo sobre papel glassine y observar las características de color y forma a simple vista.

##### ***Olor y sabor:***

Colocar sobre papel glassine 1 g de banaba y determinar el olor y el sabor físicamente.

##### ***Tamaño de partícula:***

Colocar sobre una cámara de Neubauer una pequeña cantidad de Banaba y observar al microscopio a 40x para determinar el tamaño y forma de la partícula.

##### ***Densidad aparente***

Pesar una probeta de 50 mL en una balanza semianalítica, registrar el peso como  $P_1$ . Adicionar el volumen exacto de Banaba, pesar la probeta con el polvo y registrar el peso como  $P_2$ .

Calcular la densidad aparente con Ecuación 2.

### ***Densidad compacta***

Pesar una probeta de 50 mL con tapón en una balanza semianalítica, registrar el peso como  $P_1$ . Adicionar el Banaba hasta el volumen de 50 mL., pesar la probeta con el polvo y registrar el peso como  $P_2$ , tapar la probeta y dejar caer verticalmente sobre una superficie plana a una altura de 3 cm. hasta que el volumen de la muestra se mantenga constante. Realizar por triplicado para obtener el volumen promedio.

Calcular la densidad compactada con la Ecuación 3.

### ***Índice de Hausner***

Calcularlo con la Ecuación 4.

### ***Índice de Carr***

Calcular con la Ecuación 5.

### ***Ángulo de reposo***

Sostener en un soporte universal un embudo de acero inoxidable, a 10 cm de la superficie, tapar su orificio de salida hasta rasar el embudo con el Banaba, quitar la tapa del orificio de salida para dejar que el polvo fluya.

Obtener el ángulo de reposo utilizando la Ecuación 6 con el promedio de tres determinaciones.

### ***Velocidad de flujo***

Sostener en un soporte universal un embudo de acero inoxidable, a 10 cm de la superficie, tapar su orificio de salida hasta rasar el embudo con el Banaba, quitar la tapa del orificio de salida para dejar que el polvo fluya tomar el tiempo en que tarda en caer el polvo. Después pesar la cantidad de Banaba utilizado.

Calcular la velocidad de flujo mediante la Ecuación 7.

### ***pH***

De acuerdo a FEUM, 2000 MGA 701 (limites entre 4 – 7)

Preparación de la muestra:

Pesar 1g de banaba, diluirlo en 10 mL de agua destilada, determinar el valor de pH aparente con el potenciómetro previamente calibrado.

### **Solubilidad**

Lavar y secar tubos de ensayo agregar a cada uno de ellos 10mg de banaba.

Después adicionar en proporción 1:1, uno o más disolventes observando cuál o cuáles de los presentados en la tabla XI propician la solubilidad del Banaba en un 100%. Agitando los tubos con la ayuda de un vortex.

<b>Disolventes Usados</b>	
A.	Agua
B.	Etanol
C.	Metanol
D.	Isopropanol
E.	Acetato de etilo
C.	Hexano

Tabla XI. Disolventes utilizados en prueba de solubilidad.

### **Cenizas**

De acuerdo a FEUM, 2000 MGA 751 (Máximo 10 ppm).

### **Metales pesados**

De acuerdo a FEUM, 2000 MGA 561 (Máximo 10 ppm).

### **Humedad (Balanza analítica de Infrarrojo) (Máximo 6%).**

En las charolas especiales para la balanza de IR, adicionar el Banaba hasta rasar la charola, colocar ésta sobre la balanza y registrar el peso inicial  $P_1$ , encender la lámpara de IR exponiendo la muestra por un lapso de 10 minutos. Determinar el % de humedad pesar de nuevo la muestra registrando el valor observado. Obtener el promedio del % de Humedad realizando esta prueba hasta obtener tres resultados cuyos valores de humedad sean semejantes.

***Limites microbianos***

De acuerdo a FEUM, 2000 MGA 571 (No mas de 100 UFC/mL)

***Total de hongos y levaduras***

De acuerdo a FEUM, 2000 MGA 571 (No mas de 10 UFC/mL)

***Escherichia coli.***

De acuerdo a FEUM, 2000 MGA 571 (Negativo)

***Salmonella***

De acuerdo a FEUM, 2000 MGA 571 (Negativo)

***Staphylococcus***

De acuerdo a FEUM, 2000 MGA 571 (Negativo)

2.2 Estabilidad física del Banaba

*A. Desarrollo de un sistema de elusión*

Preparación de la muestra:

Disolver 1 g de Banaba en 8 mL de etanol y 2 mL de agua.

Preparación de las placas cromatográficas:

Mezclar 5g de gel de sílice SiO<sub>2</sub> en 5 mL de agua destilada para la preparación de la pasta de Silica gel, agregar esta en placas de vidrio de 25 x 25 cm. y de 2.5 x 7.5 cm. (porta objetos de microscopio), dejar secar por 10 min. y activarlas en la estufa a 105 °C por 20 min.

El método usual para determinar el movimiento relativo de un compuesto consiste en comparar la distancia recorrida por la muestra con la distancia recorrida por el disolvente, a esta relación se le denomina *R<sub>f</sub>* que equivale a la relación con el frente. (Durts, 1985)

Buscar un sistema de elusión el cual nos de como resultado un *R<sub>f</sub>* o más indicando de este modo los diferentes componentes que tiene la sustancia de estudio, utilizando para esto, diversos disolventes hasta encontrar uno o la mezcla de dos o mas que proporcionen los *R<sub>f</sub>*s deseados.

Con la muestra preparada realizar cromatografía en capa fina con las diferentes mezclas de disolventes, revelando éstas con sulfato cérico .Para así establecer un sistema de elusión adecuado.

*B. Estabilidad*

En frascos viales colocar 10 mg de Banaba y exponer éstos a diversos factores físicos y químicos durante un periodo de treinta días tomando muestras cada siete días. Ver tabla XII donde se muestra el formato que se utilizara para registrar los datos obtenidos. A cada una de las muestras obtenidas en las pruebas de estabilidad realizar cromatografía en capa fina para realizar una comparación entre numero de manchas obtenidas en el desplazamiento del Banaba solo con las manchas observadas en el desplazamiento de la mezcla de Banaba y algún agente fisicoquímico.

<b>Factores Físicos y Químicos</b>	<b>Semana 1</b>	<b>Semana 2</b>	<b>Semana 3</b>	<b>Semana 4</b>
<b>Factor-Banaba (1:1)</b>				
20 °C				
60 °C				
Agua a 20 °C				
Agua a 60 °C				
Agua a temperatura ambiente				
HCl 4N a 60 °C				
Hidróxido de sodio 4N a 60 °C				
Luz blanca				
Peróxido de hidrógeno al 30% a 60 °C				
Temperatura ambiente				
Zinc a 60 °C				

**Tabla XII. Formato de estabilidad del Banaba.**

### 3.- Compatibilidad del Banaba frente a diversos excipientes.

#### 3.1 Selección de los excipientes

Realizando el estudio de sus propiedades tecnológicas:

- *Apariencia.*
- *Olor y sabor.*
- *Tamaño de partícula.*
- *Densidad aparente.*
- *Densidad compactada.*
- *Índice de Hausner de cada excipiente seleccionado.*
- *Índice de Carr de cada excipiente seleccionado.*
- *Ángulo de reposo.*
- *Velocidad de flujo.*

#### 3.2 Compatibilidad del Banaba

A. *Banaba – Excipientes* (Tomar una muestra por mes durante tres meses).

Realizar la compatibilidad en frascos viales transparentes, colocando proporciones 1:1 de excipiente –Banaba ver tabla XIII donde se muestra el formato que se utilizara para registrar los datos obtenidos. A cada una de las muestras obtenidas en las pruebas de compatibilidad realizar cromatografía en capa fina para realizar una comparación entre el Banaba solo y la mezcla de Banaba – excipiente.



<b>Excipiente: Banaba (1:1)</b>	<b>Muestra 1</b>	<b>Muestra 2</b>	<b>Muestra 3</b>
<i>Diluyente :</i>	Ditab		
	Tritab		
	Carbonato de calcio		
<i>Aglutinantes:</i>	PVP		
	Carboximetil celulosa		
<i>Diluyente y Desintegrante:</i>			
	Celulosa microcristalina		
<i>Desintegrante:</i>			
	Croscarmelosa sódica		
<i>Lubricantes, antiadherentes y deslizantes:</i>			
	Talco		
	Estearato de magnesio		
<i>Colorantes:</i>	Amarillo No.5		
	Amarillo No.6		

---

**Tabla XIII. Formato compatibilidad Banaba – Excipiente.**

#### **4. Desarrollo y estudio de diferentes preformulaciones**

##### 4.1 Formulaciones

###### *A. Mezclas de polvos*

Realizar mezclas entre el Banaba y los excipientes tomando en cuenta sus características físicas y el % de uso de éstos de acuerdo a las especificaciones requeridas para la manufactura de tabletas por FEUM 7ª Ed.

*A. Método de fabricación para las formulaciones tentativas.*

- Pesar el Banaba, y los diferentes excipientes.
- Tamizar por malla No.20 el Banaba, y los excipientes, Tamizar el lubricante por malla No. 80.
- Colocar el Banaba, y los excipientes seleccionados en el mezclador de corazas gemelas. Mezclar por 5 Min. A una velocidad de 45 rpm.
- Granular la mezcla de polvos con una solución de alcohol /agua al 70% y tamizar la mezcla por la malla No. 10. (Este paso solo se realiza si la tableta se fabrica por vía húmeda)
- Dejar secar la mezcla a 40°C temperatura ambiente sobre charolas de acero inoxidable.
- Tamizar la mezcla seca por la malla No. 40.
- Colocar la mezcla de polvos en el mezclador de corazas gemelas y adicionar el lubricante mezclar por 5 min. a 45 rpm.
- Proceder al ajuste de tabletas en la Tableteadora y realizar los controles del proceso.

*B. Desintegración*

Colocar en el aparato de desintegración agua destilada a 37°C, dentro de la canastilla colocar las 6 tabletas de la formulación. Colocar el disco para que éste sujete las tabletas, encender el equipo y tomar el tiempo en que tardan 6 tabletas en desintegrarse. Hacer este procedimiento para cada formulación.

*C. Dureza*

Colocar una tableta en el durómetro de la formulación, encender éste para que ejerza presión sobre la tableta observando la fuerza necesaria para que ésta se rompa. Realizar esta operación a 10 tabletas de cada formulación.

*D. Friabilidad*

Pesar 20 tabletas y colocarlas en el friabilizador por 5 minutos a 20 rpm, después volver a pesar las tabletas y observar si hay diferencia entre el peso inicial de la tableta y el peso después del ensayo de friabilidad. Hacer este procedimiento para cada formulación.

Determinar el % de Friabilidad con la ecuación 1.

## VIII. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

### A. Caracterización: propiedades tecnológicas y fisicoquímicas del Banaba.

Determinación	Especificación	Resultado
Apariencia	Gránulos café-verde	Polvo fino de color verde opaco
Olor	Característico	Característico
Sabor	Característico	Característico
Tamaño de partícula ( $\mu$ )	NR	3
Ángulo de reposo ( $^{\circ}$ )	NR	23
Velocidad de flujo (g/ s.)	NR	2.5
Densidad aparente ( g / mL )	Entre 0.4 – 0.7	0.59
Densidad compactada ( g / mL )	Entre 0.5 – 0.8	0.78
Índice de Hausner	NR	1.27
Índice de Carr ( % )	NR	24.35
Prueba de pH	Entre 4 - 7	4.14
Solubilidad	80% etanol 20% agua	Parcialmente soluble en agua

Tabla XIV. Caracterización y propiedades tecnológicas del Banaba. (NR = No Reportado)

Determinación	Especificación	Resultado
Humedad ( % )	No más de 6.0	4,7
Cenizas ( % )	Máximo 10	13.06
Metales pesados ( ppm )	No más de 10	Menos de 10
Límites microbianos ( UFC/g )	No más de 10,000	Menos de 10
Número de levaduras y hongos ( UFC / g )	No más de 100	Menos de 10
<u>E. coli</u>	Negativo	Negativo
<u>Salmonella</u>	Negativo	Negativo
<u>Staphylococcus</u>	Negativo	Negativo

**Tabla XIV (Continuación). Caracterización y propiedades tecnológicas del Banaba. (NR = No Reportado)**

**Análisis:**

Conocer las características Físicas y tecnológicas del Banaba es de vital importancia ya que con los valores obtenidos se pueden hacer ajustes para los estudios subsecuentes de formulación. De acuerdo a los resultados de la Tabla XIV los resultados obtenidos, se encuentran dentro de las especificaciones dadas por la FEUM 7ª ed y por el proveedor, excepto el valor de cenizas que se registró por arriba de los límites especificados.

Con respecto a las propiedades tecnológicas se observa que presenta un ángulo de reposo de 23° determinando así que el Banaba tiene un flujo excelente, con respecto al índice de Hausner cuyo valor es de 1.27, se observa que se cataloga al Banaba como un polvo de flujo excelente, y en el caso de índice de Carr, se observa que el porcentaje de compatibilidad que presenta el banaba se encuentra dentro de los límites marcados para flujo pobre. El Banaba cuenta con la característica ser un polvo con buen flujo, lo que propicia que durante el proceso de compactación éste no se vea afectado.

**B. Desarrollo del sistema de elusión en cromatografía en capa fina (CCF):**

Se disolvió:

- a) Banaba en metanol.

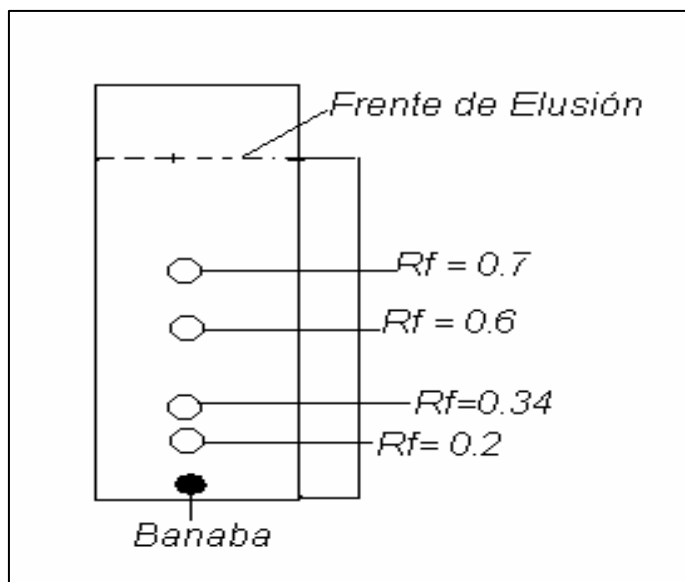
Los resultados se numeran en la tabla XV de acuerdo a los diversos disolventes empleados para éste fin.

Número de sistema	Disolvente 1	Disolvente 2	Proporción	Eficiencia
1	Acetato de etilo	Metanol	7:3	.--
2	Acetato de etilo	Metanol	6:4	+
3	Hexano	Acetato de etilo	6:4	++
4	Hexano	Acetato de etilo	7:3	+++
5	Hexano	Acetato de etilo	8:2	++++
6	Hexano	Isopropanol	7:3	++
7	Isopropanol	Hexano	6:4	+
8	Metanol	Hexano	7:3	-
9	Metanol	Isopropanol	7:3	+
10	Metanol	Acetato de etilo	8:2	+
11	Etanol	Hexano	6:4	---
12	Etanol	Metanol	7:3	--

Tabla XV. Sistemas de elusión. (-- Ninguna mancha, + 1 mancha, ++ 2 manchas, +++3 manchas, ++++ 4 manchas)

Análisis:

El sistema de elusión seleccionado fue una mezcla de Hexano Acetato de etilo 8:2 utilizando como muestra el Banaba disuelto en metanol, ya que al revelar las placas con sulfato cérico se encontraron cuatro manchas con los siguientes Rf ver figura 4.



**Figura 4. Placa Cromatográfica del Banaba.**

Determinando que la mezcla de disolventes Hexano: Acetato de etilo en una proporción 8:2 es la mas adecuada para los posteriores análisis de estabilidad y compatibilidad del Banaba ya que las manchas obtenidas por medio de la cromatografía en capa fina nos indican un patrón visible de desplazamiento de los diferentes componentes del Banaba.

**C. Estabilidad física del Banaba**

<b>Factores Físicos y Químicos Factor-Banaba(1:1)</b>	<b>Semana 1</b>	<b>Semana 2</b>	<b>Semana 3</b>	<b>Semana 4</b>
20 °C	Estable	Estable	Estable	Estable
60 °C	Estable	Estable	Estable	Estable
Agua a 20 °C	Estable	Estable	Estable	Estable
Agua a 60 °C	Estable	Estable	Estable	Estable
Agua a temperatura ambiente	Estable	Estable	Estable	Estable
HCl 4N a 60 °C	Inestable	Inestable	Inestable	Inestable
Hidróxido de sodio 4N a 60 °C	Inestable	Inestable	Inestable	Inestable
Luz blanca	Estable	Estable	Estable	Estable
Peroxido de Hidrógeno al 30% a 60 °C	Inestable	Inestable	Inestable	Inestable
Temperatura ambiente	Estable	Estable	Estable	Estable
Zinc a 60 °C	Inestable	Inestable	Inestable	Inestable

**Tabla XVI. Estabilidad del Banaba**

**Análisis:**

De acuerdo a los resultados obtenidos en la prueba de estabilidad del Banaba por medio de la cromatografía en capa fina de la tabla XVI, el Banaba es inestable ante condiciones de oxidación, reducción, hidrólisis alcalina y ácida, observándose el mismo comportamiento durante las cuatro semanas de estudio y estable a temperatura ambiente, cuando se expone a la luz, en condiciones de humedad a 60 °C y 20 °C, temperatura ambiente. De este modo podemos saber en que condiciones de almacenamiento podemos tener al principio activo o a las tabletas una vez que se obtengan como producto terminado.

#### D. Compatibilidad Banaba-excipiente

El resultado del estudio de compatibilidad de la tabla XVII en donde se expuso al Banaba con los excipientes seleccionados en proporciones 1:1, obteniendo resultados semanales durante un mes por el método de cromatografía en capa fina, utilizando como sistema de elusión la mezcla de Hexano – Acetato de etilo en una proporción 8:2.

Todo con el fin de observar si la unión entre el principio activo y los diversos excipientes degradan o interactúan fisicoquímicamente, lo que conllevaría un declive en la acción terapéutica.

De acuerdo a la los resultados de la tabla XVII, se observa que el estudio de interacción Banaba-excipiente, el principio activo no fue degradado por ninguno de los excipientes utilizados, propiciando la utilidad de éstos al realizar las formulaciones ya que por medio de esta prueba podemos dilucidar el comportamiento que presentará el fármaco y así estipular un tiempo de caducidad adecuado.

Excipiente (proporción 1:1)		Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3
Diluyente :	Ditab	Positiva	Positiva	Positiva
	Tritab	Positiva	Positiva	Positiva
	Carbonato de calcio	Positiva	Positiva	Positiva
Aglutinantes:	PVP	Positiva	Positiva	Positiva
	Carboximetil celulosa	Positiva	Positiva	Positiva
Desintegrantes:		Positiva	Positiva	Positiva
	Celulosa microcristalina			
	Croscarmelosa sódica	Positiva	Positiva	Positiva
Lubricantes :	Talco	Positiva	Positiva	Positiva
	Estearato de magnesio	Positiva	Positiva	Positiva
Colorante:	Amarillo no.5	Positiva	Positiva	Positiva
	Amarillo No.6	Positiva	Positiva	Positiva

Tabla XVII. Compatibilidad Banaba – Excipiente.



## E. Formulaciones

Componentes	Mezcla 1	Mezcla 2	Mezcla 3	Mezcla 4	Mezcla 5
Banaba	23.8%	23.8%	23.8%	40%	40%
Ditab	67.69%	61.64%	-----	20%	20%
Carbonato de calcio	-----	-----	61.64%	20%	20%
Celulosa microcristalina	5%	5.02%	5.02%	12.8%	17.32%
Croscarmelosa sódica	-----	6.02%	6.02%	4%	2%
PVP	3%	3.01%	3.01%	2.52%	-----
Estearato de magnesio	0.51%	0.51%	0.51%	0.68%	0.68%

**Tabla XVIII. Formulaciones tentativas.**

### Análisis:

En la tabla XVIII se presentan las formulaciones de estudio, como se puede observar se realizaron 5 formulaciones tentativas donde las formulaciones 1, 2 y 3 se realizaron con la cantidad de 50 mg de Banaba por el hecho de que con éstas se realizaron los primeros estudios de compresibilidad y de flujo para así garantizar si el principio activo junto con los excipientes tenía las características necesarias para el proceso de tableteado, las subsiguientes dos formulaciones están conformadas con la cantidad de 100 mg.

Las mezclas 1, 2, 3 y 4 propuestas en esta tabla se realizaron por el método de tableteado de la vía húmeda y la formulación 5 se realizó por el método de la compresión directa.

Como se observa los excipientes fueron seleccionados de acuerdo a sus características de flujo, es por ello que el diluyente de elección es el Ditab, sin embargo al realizar las pruebas físicas a las tabletas, éstas sobrepasaban los límites establecidos, por lo tanto se utilizaron mezclas que propiciaran que los resultados de los estudios físicos de las tabletas entraran dentro de los límites establecidos. Es por ello, el uso del Carbonato de calcio como diluyente tentativo.

Mezclas	Densidad Aparente	Densidad Compactada	Índice de Hausner	Índice de Carr	Ángulo de reposo	Velocidad de flujo (g/seg)	Caract. de flujo
1	0.5030	0.7198	1.42	30.01	33	1.2	Regular
2	0.5351	0.7262	1.35	26.31	32	1.1	Regular
3	0.5388	0.5603	1.03	3.83	37	1.3	Bueno
4	0.5038	0.7198	1.42	29.57	28°	1.4	Bueno
5	0.4632	0.5662	1.21	18.19	31	1.2	Regular

Tabla XIX. Propiedades tecnológicas de formulaciones tentativas.

Análisis:

En la tabla XIX se muestran las propiedades tecnológicas de las mezclas de estudio observándose que la formulaciones 3 y 4 presentan un flujo bueno en comparación con las demás formulaciones que presenta flujo de regular por lo tanto estos estudios nos muestran la capacidad de compresibilidad que presentan las mezclas para poder llegar a ser una formulación establecida.

Mezclas	Desintegración	Dureza	Friabilidad	Peso promedio	Diámetro Φ (mm)	Altura h (mm)
1	23 min.	> 15 Kg.	0.24 %	936 mg.	7	4
2	25 min.	> 15 Kg.	0.68%	960 mg.	6	4
3	11 min.	> 16 Kg.	0.38%	830 mg.	7	4
4	8 min.	5.2 Kg.	0.30%	258 mg.	4	2
5	6 min.	4.6 Kg.	0.32%	249 mg.	4	2

Tabla XX. Propiedades Físicas de las formulaciones tentativas como tabletas.

**Análisis:**

En la tabla XX se observa que las tres primeras mezclas al entrar en el proceso de compresión, éstas registraron un peso muy elevado al señalado en el trabajo, esto debido a que los primeros ensayos de tableteo se realizaron en una tableteadora hidráulica, capas de comprimir solamente tabletas de peso oscilante entre 800 mg y 1000 mg, (Ver figura 6) por lo que solo con estas tabletas se pudo observar las cualidades de compresibilidad que presentarían las mezclas. En éstas se observó que los ensayos físicos de desintegración y dureza presentaban valores muy altos lo que propició que para las siguientes mezclas se utilizaran los diluentes Ditas y Carbonato de calcio en conjunto y el uso de la tableteadora monopunzónica logrando con esto una tableta de peso promedio de 250 mg. y con resultados de las pruebas físicas de desintegración, dureza y friabilidad resultaran dentro de los límites establecidos para estas pruebas. (Ver figura 5).



**Figura 5. Tabletillas de Banaba de las pruebas de compresión en la monopunzónica.**



**Figura 6. Tabletillas de Banaba de las pruebas de compresión en la tableteadora hidráulica.**

## F. Formulación seleccionada

Componentes	Contenido (%)	Contenido (mg)
Banaba	40	100
Ditab	20	50
Carbonato de calcio	20	50
Celulosa microcristalina	12.8	32
Croscarmelosa sódica	4	10
PVP	2.52	6.3
Estearato de magnesio	0.68	1.7
		<hr/> 250

Tabla XXI. Formulación.

La formulación de la tabla XXI es la presentada tentativamente para posteriormente realizar escalamientos y posible optimización del proceso.

## IX. CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos se encontró que:

- ✓ Se realizó el estudio de preformulación de tabletas de extracto sólido de *Lagerstroemia speciosa* (Banaba).
- ✓ En la caracterización fisicoquímica y tecnológica del Banaba se observó que todos los resultados fueron iguales o similares a los reportados por el proveedor a excepción de la prueba de cenizas. Por lo que, se determinó que el extracto obtenido tenía las características necesarias para ocuparse como activo en el desarrollo de una forma farmacéutica establecida.
- ✓ Mediante los estudios de estabilidad, se determinó el comportamiento del principio activo ante diversos factores físicos y químicos observándose que ante medios de oxidación, reducción e hidrólisis alcalina y ácida el Banaba es degradado.
- ✓ Mediante el estudio de compatibilidad fármaco – excipiente se realizó la selección de excipientes que no presentaran interacción con el activo.
- ✓ La formulación tentativa es:

Componentes	%	(mg)
Banaba	40	100
Ditab	20	50
Carbonato de calcio	20	50
Celulosa microcristalina	12.8	32
Croscarmelosa sódica	4	10
PVP	2.52	6.3
Estearato de magnesio	0.68	1.7

## **X. SUGERENCIAS.**

- Evaluar los estudios de escalamiento de la formulación aquí planteada
- Optimización del proceso de manufactura.
- Desarrollo de métodos analíticos por HPLC utilizando estándares del ácido corosólico y el kaempferol.
- Diseñar los estudios de estabilidad de los lotes estándares de las tabletas de Banaba.

## XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Amax NutraSource, Inc., (2002). Laboratorios Banaba, *Lagerstroemia speciosa. Bringing nature's chemistry to life.*
2. Avedaño C., (1996). *Introducción a la química farmacéutica.* 3ª Ed. Interamericana. España. 908 - 911.
3. Basulto E., (1997). *Desarrollo de una Formulación de Tabletas masticables Empleando Sorbitol por Compresión Directa.* Tesis Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo, U.N.A.M. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.
4. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, (2000). *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.* 7ª Ed. Secretaria de Salud. México.
5. Durst A., (1985). *Técnicas Básicas de Laboratorio en: Química Orgánica Experimental.* Reverté. Barcelona, España.
6. Espinoza S., (2004). *Obtención de Tabletas con nuevos Excipientes por Compresión Directa.* Tesis Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo, U.N.A.M. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.
7. Fiese F., (1986). *The theory and practice of industrial Pharmacy Preformulation,* by Liberman H.A, 2ª Ed. Philadelphia, U.S.A. 117- 185.
8. García L., (1987). *Pharmaceutic-chemical and pharmacological studies on a crude drug from Lagerstroemia speciosa (L.) pers. Philippine Journal of Sciences* 116 (4), 361-377
9. Hosoyama H., Sugimoto A., Suzuki Y., Sakane I., Kakuda T., (2003). *Isolation and Quantitative Analysis of the  $\alpha$  -Amylase Inhibitor in Lagerstroemia speciosa (L.) Pers. (Banaba). The Pharmaceutical Society of Japan,* 123(7) 599-605.
10. Hayashi T., Maruyama H., Kasai R., Hatorri K., Takasuga S., Hazeki O., Yamasaki K., Tanaka T., (2002). *Ellagitannin from Lagerstroemia speciosa as activators of Glucose transport in fat cells.* *Planta Med* 68, 173-175.
11. Jacobson H., (1986). *Preformulation Testing. En: Pharmaceutical dosage Forms: Tablets por Liberman, H., Lachman, L.,* Segunda Edición, Vol. 1, Lea & Febiger Editores, U.S.A. P. 321- 358.

12. Judy V., Hari P., Stogsdill W., Judy J., Naguib M., Passwater R., (2003). *Antidiabetic activity of a standardized extract (Glucosol™) from Lagerstroemia speciosa leaves in Type II diabetics a dose-dependence study. Journal of Ethnopharmacology.* 87, 115 -117.
13. Kakuda T., Sakane I., Takihara T., Ozaki Y., Takeuchi H., Kuroyanagi M., (1996). *Hypoglycemic effect of extracts from Lagerstroemia speciosa L. leaves in genetically diabetic KK-A<sup>Y</sup> mice. Biosci Biotechnol Biochem.* 60 (2), 204 - 208.
14. Kibbe A., (2000). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 3ed. American Pharmaceutical Association. Washington, D.C.
15. King R., (1995) *Formas Farmacéuticas Sólidas Orales. En: Remington Farmacia.* 19<sup>a</sup> Edición. Editorial Médica Panamericana. Madrid, España.
16. Liu F., Kim J-K., Li Y., Liu X-Q., Chen X., (2001). *An extract of Lagerstroemia speciosa L. Has insulin-like glucose transport up-take-stimulatory and adipocyte differentiation-inhibitory activities in 3T3-Li cells. Journal of Nutrition* 131, 2242 - 2247
17. Manger F., (1976). *Química orgánica.* Fondo Educativo Interamericano, México, 403 - 408.
18. Montejo V., (1979). *Comprimidos En: Tecnología Farmacéutica.* Cuarta Edición. Acribia, España. 293 - 317.
19. Mezquita M., (2000). *Control de Calidad y Formulación de Tabletas de Tanacetum parthenium por Compresión Directa.* Tesis maestría en Ciencias Químicas. U.N.A.M, Facultad de Química.
20. Matsuyama F., (2001). *Composition for inhibiting increase of blood sugar lever or lowering blood sugar level.* United States Patent Application No. 09/730, 741; filed December 7 (2000).
21. Méndez R., (2001). *Preformulación y Formulación de una Suspensión Oral Antiviral de Aciclovir.* Tesis Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo. U.N.A.M. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.
22. Murakami C., Myoga K., Kassai R., Otan K., Kurokawa T., Ishibashi S., Dayrit F., Padolina WG., Yamasaki K., (1993). *Screening of plant constituents for effect on glucose transport activity in Ehrlich ascites tumour cells, Chem.Pharm.Bull.* 41(12) 2129 - 2131.



23. Palmiotto G., (2003). *Lagerstroemia speciosa: Dalla Natura la "Fito-insulina"*, 1-10 [consultado 08/09/ 2004]  
[http://www.eposrl.com/pdf%5CLAGERSTROEMIA\\_SPECIOSA.pdf](http://www.eposrl.com/pdf%5CLAGERSTROEMIA_SPECIOSA.pdf).
24. Rodríguez N., (1996). *Desarrollo de una Formulación para Tabletas de Melatonina por Compresión Directa*. Tesis Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo. U.N.A.M. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.
25. Suzuki Y., Unno T., Ushitani M., Hayashi K., Kakuda T., (1999). *Antiobesity activity of extracts from Lagerstroemia speciosa L. leaves on female KK-Ay mice*. *J Nutr Sci Vitaminol* (Tokyo). Dec: 45(6): 791 -795.
26. Sánchez E., (2001). *Estudio de Interacción por Calorimetría Diferencial de Barrido entre Excipientes y Polvos Vegetales para Elaborar Medicamentos Herbolarios*. Tesis Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo. U.N.A.M. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.
27. Sánchez M., (2003). *Diseño de una Formulación de Tabletas de Paracetamol Utilizando como Factor de Referencia Estudios de Perfil de Disolución*. Tesis Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo. U.N.A.M. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.
28. Solomon G., (2000). *Química orgánica*. Segunda Edición. Limusa. México, 1256 -1260.
29. Secretaria de Salud, (1984). *Ley general de salud*. Capitulo IV Medicamentos. México, 59.
30. Secretaria de Salud, (1993). *Norma oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos, establecer los requisitos de los estudios de estabilidad que deben de efectuarse a los medicamentos nacionales o importados que se comercialicen en México*.
31. Vohora SB., Khan M., (1982). *Pharmacological studies on Lagerstroemia speciosa (L)*. *Pers. J Resp. Ayur Siddha*, 3 (1): 23 - 27.
32. Vito-De-Vera F., (1992). *Development of an antidiabetic drug from Lagerstroemia speciosa (Banaba), Biological studies*. 7<sup>th</sup> Asian Symposium on *Med. Plants. Spices and other Natural Prod. (AOMPS VII)*, Manila, 2 - 7.
33. Yoshio I., Jui-Tung C., Takemi M., (1999). *Effectiveness and Safety of Banabamin Tablet Containing Extract from Banaba in Patients with Mild Type 2 Diabetes*. *Japan Pharmacology & Therapeutics* 27 829.

## XII. REFERENCIAS ELECTRÓNICAS

1. Asian herbal, 2003.  
<http://www.akitaherbalmedicine.com>  
Buscador: Google. Fecha: 15/08/05, 20:45 pm.
2. Banaba, 1998.  
[http://www.elephant.com.yu/html\\_eng/banaba\\_eng.htm](http://www.elephant.com.yu/html_eng/banaba_eng.htm)  
Buscador: Google. Fecha: 11/07/05, 21:13 pm.
3. Banaba, *Lagerstroemia speciosa*.  
<http://www.stuartxchanges.com/Banaba.html>  
Buscador: Google. Fecha: 09/03/05, 12:28 pm.
4. Banaba leaf, 2003.  
<http://www.iherb.com/banabaleaf.html>  
Buscador: Google. Fecha: 15/08/05, 19:30 pm.
5. Banaba, 2003. dalla medicina orientale contro l'iperglicemia e l'obesità  
[http://www.progettodiabete.org/indice\\_ie1000.html?clinica/d10\\_1\\_13.html](http://www.progettodiabete.org/indice_ie1000.html?clinica/d10_1_13.html)  
Buscador: Google. Fecha : 15/08/05, 22:03 pm.
6. Blood Sugar Formula, 2003.  
<http://www.yourvitalhealth.com/products/prod-glucoright.cfm>  
Buscador: Google. Fecha: 15/08/05, 23:25 pm.
7. Discovery of organic Insulin from the Philippine. Banaba: A medical breakthrough. Banaba Industry, 2002.  
<http://www.stii.dost.gov.ph/sntpost/NovPostWeb/Jul2k1/pg4b.htm>  
Buscador: Google. Fecha: 20/08/05, 18:34 pm.
8. Familia Lythraceae.  
<http://www.arbolesornamentales.com/Lythraceae.htm>  
Buscador: Google. Fecha: 25/08/05, 21:40 pm.
9. Gluco Trim, 2003.  
<http://www.nutricology.com/proddesc/discuss/glucosolbloodsugarregulation.htm>  
Buscador: Google. Fecha: 25/08/05, 22:05 pm.
10. Herbolarios y fitofármacos, 2002.  
<http://salud.terra.com.ar/canales/salud/66/66602.html>  
Buscador: Terra. Fecha: 23/05/05, 17:05 pm.

11. Healthcare Plans, 2004.  
<http://www.healthtradition.com>  
Buscador: Google. Fecha: 07/06/05, 17:48 pm.
12. Herbolaria, 2005.  
<http://www.natura.com.mx/fichas/aloe.html>  
Buscador: Google. Fecha: 25/08/05, 22:45 pm.
13. La Revolución de los Fitofármacos, 2004.  
<http://farmafitolab.med.uchile.cl/fitofarmacologia/fitorev.html#QUESON>  
Buscador: Google. Fecha: 15/08/05, 23:45 pm.
14. Life Extentsion. LE Magazine. November, 2000.  
[http://www.leg.org/magazine/mag2000/nov2000\\_abs.tm](http://www.leg.org/magazine/mag2000/nov2000_abs.tm)  
Buscador: Google. Fecha: 24/02/05, 10:30 am.
15. Philippine Herbs: Banaba, 2002.  
<http://www.tropicaltraditions.com/banaba.htm>  
Buscador: Google. Fecha: 29/01/05, 16:26 pm.
16. Plantas medicinales, (2001).  
<http://www.ondasalud.com/edicion/noticia/0,2458,48119,00.html>  
Buscador: Google. Fecha: 29/01/05, 18:45 pm.
17. Tabletas, (2003).  
[http://www.quiminet.com.mx/detalles\\_articulo.php?id=20&Titulo=TABLETAS%3A+LA+FORMA+DE+DOSIFICACI%F3N+M%E1S+POPULAR](http://www.quiminet.com.mx/detalles_articulo.php?id=20&Titulo=TABLETAS%3A+LA+FORMA+DE+DOSIFICACI%F3N+M%E1S+POPULAR)  
Buscador: Google. Fecha: 13/04/05, 09 :17 am.
18. Tropilab® Inc. Exporter & wholesale of medicinal plants, herbs & tropical seeds.  
<http://www.tropilab.com/queen-flow.html>  
Buscador: Google. Fecha: 15/08/05, 23:31 pm.
19. Shop Banaba, (2003).  
<http://www.utcbanaba.com/shop/>  
Buscador: Google. Fecha: 15/08/05, 22:39 pm.
20. Soft Gel Technologies, (2003).  
[www.healthyherbs.about.com/gi/dynamic/offsite.htm](http://www.healthyherbs.about.com/gi/dynamic/offsite.htm)  
Buscador: Google. Fecha: 19/06/05, 19:14 pm.
21. Use Techo Corpoation, (2003).  
<http://www.utcbanaba.com/archives/banaba/ebanaba1.html>  
Buscador: Google. Fecha: 29/01/05, 17:13 pm.

## ANEXO 1

### PROPIEDADES DE LOS EXCIPIENTES UTILIZADOS EN LA FORMULACIÓN SELECCIONADA.

Handbook of Pharmaceutical Excipients.

#### Fosfato de calcio dibásico dihidratado

---

Sinónimos	Ditab, Dicafos, Calipharm, Dicalcio Ortofosfato, Fosfato de calcio monohidrógeno dihidratado
Peso molecular	172.09 g/mol.
Fórmula estructural	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Apariencia	Polvo y cristales blancos
Función	Diluyente de cápsulas y tabletas

---

Tabla XXII. Propiedades del fosfato de calcio dibásico dihidratado.

#### Celulosa microcristalina

---

Sinónimos	Avicel, Hemcel, Gel celulosa, Emcocel, Fibrocel, Tabulose, Vivacel.
Peso molecular	~36000 g/mol.
Fórmula estructural	$(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_n$
Apariencia	Polvo Cristalino Blanco
Función	Diluyente y desintegrante de cápsulas y tabletas

---

Tabla XXIII. Propiedades de la celulosa microcristalina.

### Croscarmelosa sódica

Sinónimos	CDiSol, Carboximetil celulsa de sodio, Goma de celulosa, Nymcel, Pharmacel XL, Primellose, Solutab.
Peso molecular	90000 - 700000 g/mol.
Fórmula estructural	-----
Apariencia	Polvo blanco
Función	Desintegrantes de cápsulas y tabletas

**Tabla XXIV. Propiedades de la croscarmelosa sódica.**

### PVP

Sinónimos	Kollodon, Plasdone, Polividone, Polivinilpirrolidona, Povidone.
Peso molecular	500-3000000 g/mol.
Fórmula estructural	$(C_6H_9NO)_n$
Apariencia	Polvo fino de color crema a blanco
Función	Aglutinante en cápsulas y tabletas,

**Tabla XXV. Propiedades del PVP.**

### Estearato de magnesio

---

Sinónimos	Octadecanato de magnesio, Ácido esteárico de magnesio, Sal de magnesio, Ácido octadecanoico.
Peso molecular	591.34 g/mol.
Fórmula estructural	$C_{36}H_{70}MgO_4$
Apariencia	Polvo fino blanco
Función	Lubricante en cápsulas y tabletas

---

Tabla XXVI. Propiedades del estearato de magnesio.

### Carbonato de calcio

---

Sinónimos	Carbonato de calcio
Peso molecular	100.09 g/mol.
Fórmula estructural	$CaCO_3$
Apariencia	Polvo cristales o fino blanco
Función	Lubricante en cápsulas y tabletas

---

Tabla XXVII. Propiedades del carbonato de calcio.

## ANEXO 2

### MÉTODOS GENERALES DE ANÁLISIS FEUM 7ª Ed.

#### pH MGA 701

Preparación de soluciones reguladoras:

-Solución de Biftalato de potasio 0.05M, pH 4.0

Disolver 0.506 g de biftalato de potasio en agua hasta obtener 50 mL.

-Solución de fosfato Equimolar 0.05 M, pH 6.86–7

Disolver 0.1765 g de fosfato dibásico de sodio y 0.1695 de fosfato monobásico de potasio en agua hasta obtener 50 mL.

Calibrar el potenciómetro con soluciones amortiguadoras de pH 4 y 7, llenar un vaso de precipitados de 50 mL con una de las soluciones reguladoras para la calibración introducir los electrodos en ésta y ajustar con el botón de calibración hasta que los valores de pH observados sean idénticos a los marcados por la solución reguladora. Enjuagar los electrodos, en otro vaso de precipitados colocar la segunda solución reguladora, de nuevo introducir los electrodos en la solución ajustar con el botón de calibración para hacer que el valor de pH observado sea igual a los marcados por la solución reguladora.

#### Cenizas MGA 751

Crisoles a peso constante:

En la mufla colocar tres crisoles limpios a 800 °C por 2 h. Dejar que se enfríen y pesar registrando los valores obtenidos como P<sub>1</sub>, repetir este procedimiento hasta que el peso de los crisoles no varíe más 0.05 después mantener los crisoles dentro de un desecador.

Preparación de la muestra:

Una vez tenidos los crisoles a peso constante adicionar 1 g de Banaba a cada crisol. Tomar el crisol con pinzas y proceder a calcinar la muestra trabajando todo esto dentro de una campana, una vez calcinada la muestra, adicionar 1 mL de ácido sulfúrico, seguir calentando hasta la desaparición de vapores, hacer esto con los dos crisoles restantes, ya teniendo los crisoles con las muestras calcinadas, colocarlos en la mufla a 800 °C por 2 h, dejar enfriar y pesar registrando los valores obtenidos como P<sub>2</sub>.

Cantidad de cenizas obtenidas:

$$\text{Cenizas} = P_2 - P_1 \dots\dots\dots (\text{Ec. 8})$$

**Metales pesados MGA 561**

Reactivos:

-Solución saturada de Sulfuro de hidrógeno.  
Burbujear ácido sulfhídrico en agua fría.

-Solución de referencia de nitrato de plomo.  
Disolver 15.98 mg en 10 mL de agua a la cual se le ha agregado 1 mL de ácido nítrico, luego diluir con agua a 100 mL.

-Solución estándar de plomo.  
Diluir 10 mL de solución de referencia de nitrato de plomo con agua a 10 mL, cada mL de solución estándar de plomo contiene 10 µg de plomo.

Preparación de la muestra:

Transferir las cenizas obtenidas en la prueba de residuos de ignición a un matraz Kjeldahl seco de 300 mL, sujetar el matraz formando un ángulo de 45° y agregar cuidadosamente un pequeño volumen de una mezcla de 8 mL de ácido sulfúrico y 10 mL de ácido nítrico para humedecer la sustancia completamente.

---



Calentar suavemente al principio hasta que la reacción disminuya, agregar porciones adicionales de la misma mezcla ácida, calentar después de cada adición hasta adicionar un total de 18 mL. Incrementar la temperatura y hervir suavemente hasta que la solución oscurezca.

En un tubo Nessler de 50 mL colocar 25 mL de la solución preparada, o bien empleando el volumen de ácido designado, disolver y diluir en agua a 25 mL. Ajustar con ácido acético 1N o hidróxido de amonio 6N a pH entre 3.0 y 4.0 empleando papel indicador. Diluir a 40 mL de agua y mezclar.

Procedimiento:

A cada uno de los dos tubos Nessler que contienen la muestra y la preparación de referencia, agregar 10 mL de solución de referencia de sulfuro de hidrógeno; mezclar, dejar reposar 5 minutos y hacer la comparación observando los tubos de arriba hacia abajo sobre un fondo blanco. Realizar esta prueba por duplicado. (FEUM, 2000).

### **Límites microbianos. MGA 571**

Dilución de la muestra en función del grado de contaminación del producto efectuar las diluciones decimales que se estimen convenientes. Cuando no se tienen antecedentes al respecto, es conveniente efectuar hasta diluciones  $10^{-3}$  y ampliar o reducir el número de diluciones con base a la experiencia. Para obtener la segunda dilución transferir 1 mL de la primera dilución a un tubo conteniendo 9 mL de solución diluida de fosfatos de pH 7.2. Proseguir de igual forma para las siguientes diluciones, utilizando una pipeta graduada para cada dilución e inoculando simultáneamente las placas o tubos con la dilución correspondiente.

Esterilizar 4 cajas petri y 6 pipetas graduadas de 1 mL a 121 °C durante 15 min.

-Solución reguladora de fosfatos pH 7.2

En un matraz volumétrico, disolver 17 g de fosfato monobásico de potasio en 250 mL de agua destilada ajustar el pH a 7.2 con una solución de hidróxido de sodio 1N llevar a volumen y mezclar. Colocar en 6 tubos de ensayo 10 mL de la solución de fosfatos y 90 mL de esta en un matraz y esterilizar a 121 °C durante 15 min.

En un matraz Erlenmeyer preparar 100 mL de agar soya tripticaseína tapar y esterilizar a 121 °C durante 15 min.

Preparación de la muestra:

Pesar 10 g de Banaba y diluir en 90 mL de solución de fosfatos previamente esterilizada.

Con los tubos de ensayo que contienen la solución de fosfatos efectuar diluciones decimales necesarias para que 1 mL contenga entre 30 y 300 UFC/mL.

En tres cajas petri esterilizadas agregar a cada una 1 mL de la disolución que contenga entre 30 y 300 UFC/mL

Posteriormente proceder al llenado de las cajas de petri con aproximadamente 20 mL de agar soya tripticaseína, efectuando movimientos suaves rotatorios, para mezclar la alícuota de la muestra con el medio de cultivo, la cuarta caja se llena solamente con el medio de cultivo ya que servirá de blanco de referencia, dejar que el medio de cultivo solidifique e incubar las placas a 35 °C durante 48-72 horas.

Después del periodo de incubación contar el número de UFC y determinar el número de UFC por g de Banaba. (FEUM, 2000)

### **Total de hongos y levaduras MGA 571**

Realizar el procedimiento planteado para límites microbianos, modificando el medio de cultivo, en este caso se utilizará el agar sabouraud y se cambiarán las condiciones de incubación, será a temperatura ambiente por un periodo de 5 a 7 días.

### **E. coli MGA 571**

Esterilizar 4 cajas petri y una pipeta graduada de 10 mL a 121 °C durante 15 min. En un matraz volumétrico de 125 mL, disolver 4.25 g de fosfato monobásico de potasio en 62 mL de agua destilada ajustar el pH a 7.2 con una solución de hidróxido de sodio 1N llevar a volumen y mezclar. Colocar 90 mL de ésta en un matraz Erlenmeyer y esterilizar a 121 °C durante 15 min.

En un matraz Erlenmeyer preparar 100 mL de agar EMB esterilizar a 121 °C durante 15 min.

Preparación de la muestra:

Pesar 10 g de Banaba y diluir en 90 mL de solución de fosfatos previamente esterilizada.

---

Posteriormente proceder al llenado de las cajas de petri con aproximadamente 25 mL de agar EMB, una vez solidificado el medio agregar a tres cajas 5 mL de la solución preparada de Banaba , la cuarta caja se llena solamente con el medio de cultivo ya que servirá de blanco de referencia, incubar las placas a 35 °C durante 48-72 horas.

### **Salmonella MGA 571**

Esterilizar 4 cajas petri y una pipeta graduada de 10 mL a 121 °C durante 15 min. En un matraz volumétrico de 125 mL, disolver 4.25 g de fosfato monobásico de potasio en 62 mL de agua destilada ajustar el pH a 7.2 con una solución de hidróxido de sodio 1N llevar a volumen y mezclar. Colocar 90 mL de ésta en un matraz Erlenmeyer y esterilizar a 121 °C durante 15 min.

En un matraz Erlenmeyer preparar 100 mL de agar Salmonella y Shigella SS esterilizar a 121 °C durante 15 min.

Preparación de la muestra:

Pesar 10 g de Banaba y diluir en 90 mL de solución de fosfatos previamente esterilizada.

Posteriormente proceder a llenado de las cajas de petri con aproximadamente 25 mL de agar Salmonella y Shigella SS, una vez solidificado el medio agregar a tres cajas 5 mL de la solución preparada de BANABA, la cuarta caja se llena solamente con el medio de cultivo ya que servirá de blanco de referencia, incubar las placas a 35 °C durante 48-72 horas.

### **Staphylococcus MGA 571**

Esterilizar 4 cajas petri y una pipeta graduada de 10 mL a 121 °C durante 15 min. En un matraz volumétrico de 125 mL, disolver 4.25 g de fosfato monobásico de potasio en 62 mL de agua destilada ajustar el pH a 7.2 con una solución de hidróxido de sodio 1N llevar a volumen y mezclar. Colocar 90 mL de ésta en un matraz Erlenmeyer y esterilizar a 121 °C durante 15 min.

En un matraz Erlenmeyer preparar 100 mL de agar S-110 esterilizar a 121 °C durante 15 min.

Preparación de la muestra:

Pesar 10 g de Banaba y diluir en 90 mL de solución de fosfatos previamente esterilizada.

Posteriormente proceder al llenado de las cajas de petri con aproximadamente 25 mL de agar S-110, una vez solidificado el medio agregar a tres cajas 5 mL de la solución preparada de Banaba , la cuarta caja se llena solamente con el medio de cultivo ya que servirá de blanco de referencia, incubar las placas a 35 °C durante 48-72 horas.