

Preformulación de tabletas de *Tamarindus indica* L.

Preformulation of tablets from *Tamarindus indica* L.

Jesús Rafael Rodríguez Amado,^I Ariadna Lafourcade Prada,^{II} Julio César Escalona Arranz,^{III} Antonio Iraizoz Colarte^{IV}

^I Licenciado en Ciencias Farmacéuticas. Profesor Auxiliar. Universidad de Oriente. Santiago de Cuba, Cuba.

^{II} Licenciado en Ciencias Farmacéuticas. Instructora. Universidad de Oriente. Santiago de Cuba, Cuba.

^{III} Licenciado en Ciencias Farmacéuticas. Asistente. Universidad de Oriente. Santiago de Cuba, Cuba.

^{IV} Licenciado en Ciencias Farmacéuticas. Profesor Titular. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se realizó un estudio de preformulación de tabletas partiendo del extracto blando de las hojas de la especie *Tamarindus indica* L. Se estudiaron posibles interacciones en mezclas binarias del extracto blando con los excipientes en relación 1:3 que puedan afectar la cantidad de polifenoles en la mezcla a temperaturas 30, 45 y 60 °C. Se diseñaron 3 formulaciones preliminares de tabletas y se estudió en todos los casos la calidad de los granulados y de las tabletas. En conclusión, no se producen interacciones que afecten el color, el olor ni la concentración de polifenoles en las mezclas binarias extracto blando de tamarindo-excipientes a 30 °C, y a temperaturas mayores se reduce la cantidad de polifenoles en las mezclas. La formulación preliminar número tres produce tabletas de calidad tecnológica y resulta adecuada para los subsecuentes estudios de formulación y optimización de tabletas de tamarindo.

Palabras clave: preformulación, tamarindo, mezclas binarias, tabletas, polifenoles.

ABSTRACT

A pre-formulation study for tablet preparation using soft extract from *Tamarindus indica* L. leaves was conducted. Possible interactions in binary mixtures of *Tamarindus indica* L. soft extract and selected excipients in a 1:3 ratio, which may affect the amount of polyphenols in the mixture at 30°, 45° and 60 °C temperatures, were analyzed. Three preliminary tablet formulations were designed and then the quality of granules and tables were researched in all the cases. It was concluded that there were no interactions affecting the color, the smell and the polyphenol concentration in the evaluated binary mixtures at 30°. At higher temperatures, the amount of polyphenols decreased. Pre-formulation number 3 yielded the best technological quality in tablet production and thus can be used for future formulation and optimization studies of Tamarind tables.

Key words: preformulation, Tamarind, binary mixtures, tablets, polyphenols.

INTRODUCCIÓN

Las hojas de la especie *Tamarindus indica* L. o tamarindo como se conoce comúnmente, ha sido estudiada por varios años en el Departamento de Farmacia de la Universidad de Oriente, acumulándose una gran cantidad de información acerca de las características de la especie que crece en esta región de Cuba y de las propiedades antioxidantes, antimicrobianas¹ y hepatoprotectoras² de los extractos fluidos y blando de las hojas de esta planta.

El tamarindo pertenece a la familia Caesalpinaceae, es un árbol siempre verde que se cultiva ampliamente en Asia, África, América y en muchas islas del Caribe. El tamarindo es la planta que más utiliza la población cubana en el tratamiento de las afecciones hepáticas.³ Se han realizado estudios con extracto fluido de las hojas y se ha comprobado la presencia de polifenoles, flavonoides^{4,5} y micro elementos como hierro cobre, cinc y selenio. Se ha comprobado en los extractos de las hojas una fuerte actividad antioxidante y hepatoprotectora. Los extractos de las hojas de tamarindo poseen además efecto diurético similar al de la furosemida⁶ y efecto analgésico y antiinflamatorio.⁷

La necesidad de desarrollar productos naturales como una alternativa ecológica, segura y viable para los países del tercer mundo, hacen que el desarrollo de medicamentos a partir de estas fuentes se encuentre en las estrategias primarias de los sistemas de salud de dichos países. Teniendo en cuenta estos elementos y la necesidad en el Sistema de Salud de Cuba de un medicamento con actividad hepatoprotectora, en este trabajo se realiza un estudio de preformulación de tabletas de tamarindo partiendo del extracto blando de las hojas de esta especie.

MÉTODOS

Material vegetal

Las hojas de la planta se recogieron siempre en el horario de la mañana, en una población adulta de la especie, que se encuentra localizada en el Caney, Santiago de Cuba, en sitio alejado de las carreteras. La especie se identificó taxonómicamente con el número 052216 y un ejemplar de esta se encuentra depositado en el Herbario "Dr. Jorge Sierra Calzado" del Departamento de Biología de la Facultad de Ciencias Naturales de la Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, Cuba.

Preparación del extracto blando de tamarindo

Para la preparación del extracto blando de tamarindo (EBT) se realiza la concentración a vacío del extracto fluido preparado por percolación, utilizando como menstruo una solución hidroalcohólica al 72 %, un tiempo de humectación de 90 min y realizando la extracción durante 3 días consecutivos. Este método fue optimizado y estandarizado para esta investigación. En un rotoevaporador (KIKA WERKE GMBH & Co. Alemania) con capacidad de 1 000 mL, se colocaron 750 mL del extracto fluido, se ajustó el baño de agua a 40 ± 2 °C, y se aplicó un vacío de aproximadamente -101 kPa. Se concentró el extracto hasta aproximadamente un cuarto del volumen inicial. Para evaluar la calidad del EBT obtenido, se evaluó la calidad del extracto blando según la Farmacopea británica⁸ (La data no se reporta)

Selección de los excipientes

Para el desarrollo de la formulación se escogieron 6 excipientes de los más utilizados en la literatura⁹ para la preparación de formas farmacéuticas sólidas con extractos vegetales:

- *Celulosa microcristalina*: (MCC) (Microcell, MC 101, USP 28 Blanver, Brazil) se utiliza como relleno y resulta útil además en la formulación por sus propiedades desintegrantes.
- *Lactosa monohidratada*: (Lac) (Contero Excipients, Nueva Zelanda) se utiliza como relleno.
- *Polivinilpirrolidona*: (PVP) (Kolidón 25, Basf, Alemania) se utiliza como aglutinante
- *Dióxido de silicio coloidal*: (Aerosil® V-200 Degusa, Bélgica) se utiliza como agente mejorador de flujo de los granulados, tiene especial función como absorbente para estas formulaciones
- *Almidón de maíz (AM)* (C*Pharmagel, Francia) se utiliza por sus propiedades absorbentes, como aglutinante y desintegrante extra granular.
- *Croscarmelosa sódica*: (CCNa) (AcDiSol, Blanver, Brasil) se utiliza como agente desintegrante en la formulación.
- *Estearato de magnesio*: (EMg) (Derive SA, Alemania) se utiliza como agente lubricante del granulado durante el proceso de compresión de tabletas.

Estudio de las posibles interacciones

Para estudiar posibles interacciones entre el EBT con los excipientes seleccionados, se prepararon mezclas binarias del extracto con cada uno de los excipientes en una relación de 1,0 g de extracto blando con 3,0 g de cada excipiente, se mezclaron íntimamente, se pasaron por una maya de 250 μm , se secaron en una estufa de vacío (MLW, Alemania) aplicando un vacío de aproximadamente -101 KPa a 30 °C durante 48 h hasta una humedad residual de 3 %. Las mezclas secas se pasaron de nuevo por una maya de 250 μm para homogeneizar el tamaño de partícula, se tomaron 15 g de cada una y se envasaron en frascos ámbar con tapa esmerilada. Se evaluó la posible interacción EBT-excipiente a 30, 45 y 60 °C, manteniendo las mezclas en una estufa (MLW, Alemania) durante 30 días.

Se evaluaron posibles diferencias en el color y el olor, utilizando para ello los órganos sensoriales. Se determinó la cantidad de polifenoles en el EBT tratado individualmente y en cada una de las mezclas binarias utilizando el método de Folin Ciocalteu⁸ a tiempo 0, 7, 15, 21 y 30 días de tratamiento.

Evaluación de preformulaciones de tabletas de tamarindo

Se diseñaron 3 formulaciones preliminares en las que se utilizaron diferentes combinaciones de los excipientes seleccionados. La tabla 1 muestra las diferentes composiciones utilizadas para este estudio.

Tabla 1. Formulaciones preliminares diseñadas

Excipientes	UM	1	2	3
Celulosa microcristalina	%	67,5	-	33
Lactosa monohidratada	%		69,5	35,5
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil®)	%	1	-	1
Croscarmelosa sódica	%	5		5
Polivinilpirrolidona	%	-	4	4
Almidón de maíz	%	5	5	
Estearato de magnesio	%	1,5	1,5	1,5
Extracto blando de tamarindo (como sólidos totales)	%	20	20	20

Preparación y evaluación tecnológica de granulados y tabletas

Se elaboraron las tabletas siguiendo el método de granulación húmeda, secando los granulados a 40 ± 2 °C, en una estufa de vacío según *Iraizoz* y otros.¹⁰ Se evaluó la calidad de los granulados obtenidos en cada caso utilizando las propiedades densidad de vertido y asentamiento, índice de Carr y de Hausner y velocidad de flujo; todas se determinaron según la *Iraizoz* y otros,¹⁰ y se evaluó la normalidad del tamaño de partícula utilizando los valores de curtosis y asimetría estandarizadas, siendo normal la distribución cuando ambos estadígrafos se encontraban entre ± 2 .

Se comprimieron las tabletas a 150 MPa para obtener un compacto de 600 mg, en una prensa hidráulica utilizando punzones planos, biselados de 12,7 mm de diámetro. Se evaluó la uniformidad de masa, altura, dureza y el tiempo de desintegración según Iraizoz y otros¹⁰ y la cantidad de polifenoles en las tabletas utilizando el método de Folin Ciocalteu.

RESULTADOS

Durante el estudio todas las mezclas binarias mostraron, a la temperatura de 30 °C, una coloración marrón uniforme con un olor agradable a la fruta madura característico del extracto blando. En las mezclas estudiadas a las temperaturas de 45 y 60 °C respectivamente se observó un oscurecimiento del color marrón y el olor se tornó ácido. Así mismo la cantidad de polifenoles a 30 °C se mantuvieron entre 96,03 y 100,56 % durante los 30 días de estudio (Fig. 1). A 45 y 60 °C se observó una sensible disminución de la concentración de polifenoles que es mucho mayor a la temperatura de 60 °C (Fig. 2 y 3).

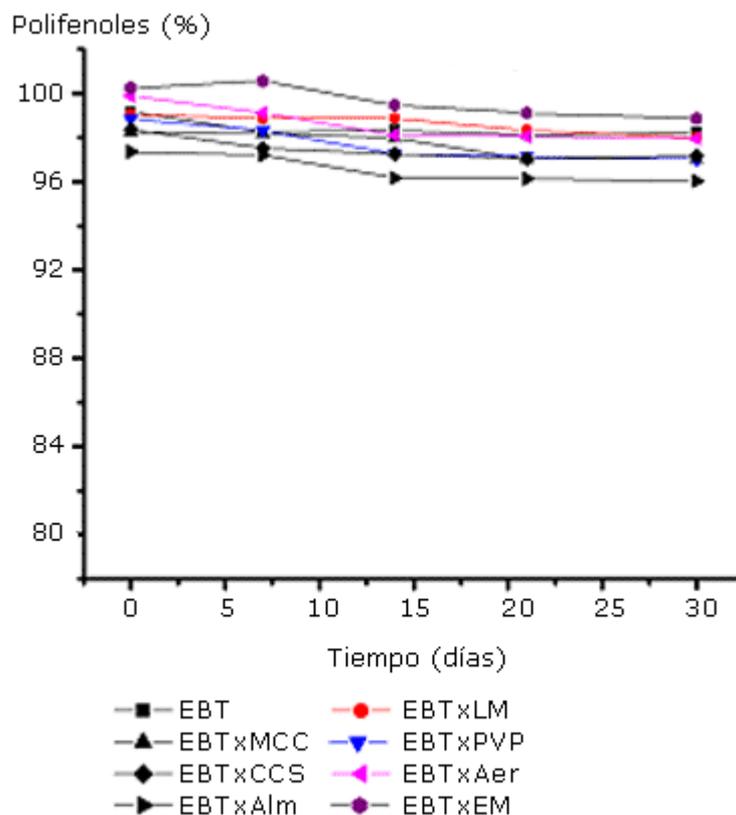


Fig. 1. Concentración de polifenoles en las mezclas a 30 °C.

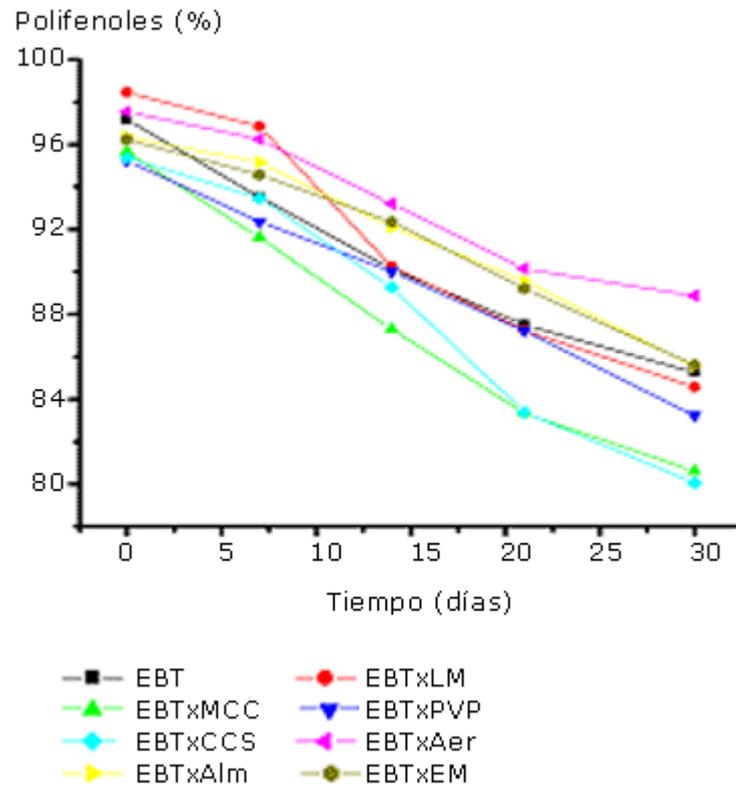


Fig. 2. Concentración de polifenoles en las mezclas a 45 °C.

En la tabla 2 se presentan los resultados de la evaluación de las propiedades reológicas de los granulados obtenidos y en la tabla 3 los resultados de la evaluación de las propiedades tecnológicas de las tabletas preformuladas.

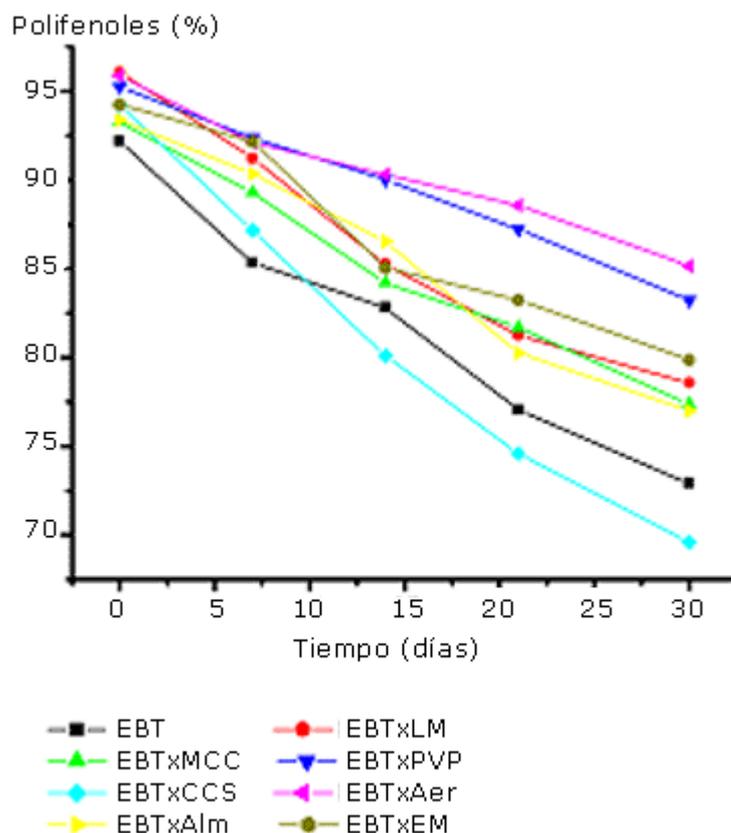


Fig. 3. Concentración de polifenoles en las mezclas a 60 °C.

Tabla 2. Propiedades físico-mecánicas de los granulados preformulados

	Dv	Da	IC	IH	Ar	Vf	N _{TP}
1	0,476 (0,006)	0,775 (0,004)	38,65 (0,87)	1,63 (0,02)	38,72 (0,47)	5,12 (0,02)	No
2	0,451 (0,018)	0,748 (0,004)	39,67 (2,5)	1,66 (0,07)	40,59 (0,61)	4,96 (0,07)	No
3	0,491 (0,005)	0,685 (0,007)	28,27 (1,10)	1,39 (0,02)	35,22 (0,23)	6,91 (0,05)	Sí

Dv y Da: densidades de vertido y asentamiento (g/cm³); IC: índice de Carr (%);
 IH: relación de Hausner; Ar: ángulo de reposo en grados; Vf: velocidad
 de flujo en (g/cm².s); N_{TP}: normalidad del tamaño de partícula.
 La desviación estándar se presenta entre paréntesis (n= 3).

Tabla 3. Parámetros tecnológicos evaluados a las tabletas de tamarindo preformuladas

	Uniformidad de masa (mg)	Altura (mm)	Dureza (kg/F. Monsanto)	Tiempo de desintegración (min)	Polifenoles totales (%)
1	No cumple	5,41 (0,43)	4,34 (0,17)	< 1	96,60 (1,28)
2	No cumple	5,36 (0,62)	6,53 (0,14)	12,1 (0,3)	97,61 (2,76)
3	Cumple	5,61 (0,22)	5,62 (0,26)	4,5 (0,5)	99,75 (0,52)

La desviación estándar se presenta entre paréntesis (n= 3).

DISCUSIÓN

En esta etapa resulta determinante conocer si alguno de los excipientes utilizados en las formulaciones preliminares es capaz de interactuar con el EBT y provocar una degradación o afectar las propiedades organolépticas o el marcador seleccionado como indicador de la calidad química.

Efecto de la temperatura en las mezclas

Propiedades organolépticas

El color y el olor de cada una de las mezclas binarias luego de 30 días de tratamiento a 30 °C, se mantienen con la misma frescura del extracto blando tratado individualmente a esta temperatura. Se conserva una coloración marrón uniforme, con un olor agradable a la fruta madura, característico del extracto blando recién preparado, lo que puede interpretarse como un indicador de la estabilidad de cada una de las mezclas ensayadas a esta temperatura. En las mezclas estudiadas a las temperaturas de 45 y 60 °C se observó un oscurecimiento del color marrón, que también se observó en el EBT tratado individualmente a estos valores de temperatura, lo que sugiere que está ocurriendo un proceso de oxidación atribuible probablemente, a la oxidación de los polifenoles a quinolonas.

Efecto sobre la concentración de polifenoles

Se obtuvo para las siete mezclas excipientes-EBT ensayadas, a la temperatura de 30 °C valores de concentración de polifenoles entre 96,03 y 100,56 %, a los 30 días de estar mezclados íntimamente. Este resultado muestra muy poca variabilidad en la concentración de polifenoles a este valor de temperatura; la diferencia de concentración de polifenoles es muy baja, y puede atribuirse a la sensibilidad del método espectrofotométrico, teniendo en cuenta que en el EBT 0,95 mg de polifenoles equivale al 1 %, por lo que puede asegurarse que la concentración de polifenoles se mantiene muy estable.

A temperaturas de 45 y 60 °C, se observó una importante disminución de las concentraciones de polifenoles en todas las mezclas y en el EBT tratado individualmente, hecho que corrobora el oscurecimiento de las mezclas y hace que ese efecto sea atribuible a la oxidación de polifenoles a quinolonas, que no reaccionan

con el reactivo de Folin Ciocalteu. Este efecto es mucho más marcado en la medida que aumenta la temperatura de 45 a 60 °C. No se puede descartar a estos valores de temperatura posibles interacciones entre los excipientes y el extracto blando, que deberán elucidarse por un método más sensible.

Evaluación de la calidad de las tabletas

De las 3 formulaciones preliminares, la número 3 proporcionó los granulados con mejores propiedades reológicas, lo que sugiere que la modificación adecuada de las cantidades de excipientes utilizados en ella; siguiendo un diseño de experimento adecuado, puede llevar al mejoramiento de estas propiedades en función del desarrollo de un proceso de formulación por granulación húmeda.

Al evaluar las propiedades de las tabletas obtenidas, las formulaciones 1 y 2 produjeron tabletas de masa no uniforme, a esto contribuyó la irregularidad de la distribución del tamaño de partícula y las deficientes propiedades reológicas que no permiten un llenado homogéneo de la matriz, elemento que también afectó la altura de las tabletas. En este sentido, y aun cuando las propiedades reológicas de los granulados no son las más adecuadas,^{10,11} la formulación 3 presentó una buena uniformidad de masa y mucho menor variabilidad en la altura (0.22mm) en comparación con las formulaciones 1 y 2 (0,43 y 0,62 mm respectivamente).

Las tabletas presentaron una marcada diferencia de dureza entre las 3 formulaciones; la número 3 mostró un valor intermedio entre la 1 y la 2; sin embargo, el tiempo de desintegración en todas la formulaciones preliminares resulta adecuado para tabletas sin cubierta.^{10,11}

Se determinó adecuadamente la cantidad de polifenoles en las 3 formulaciones preliminares estudiadas, por lo que puede asegurarse que el método de Folin Ciocalteu puede utilizarse, una vez que se valide, como método de control de la calidad química de las tabletas de tamarindo, utilizando los excipientes estudiados y el EBT.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Escalona JC, Pérez R, Urdaneta I, Camacho MI, Rodríguez JR, Licea I. Antimicrobial activity of extracts from *Tamarindus indica* L. leaves. Pharmacog Mag. 2010;6:242-7.
2. Escalona JC, Dehesa MA, Boizzan ML. Evaluación preclínica del efecto hepatoprotector de extractos flavonólicos de las hojas de *Tamarindus indica* L. Rev Cubana Farm. 1995; 30(1):292.
3. Roig JT. Plantas medicinales aromáticas o venenosas de Cuba. La Habana: Ed. Científico-Técnica; 1988. p. 889.
4. Dehesa M, Jauregui O, Cañigüeral S. Estudio por HPLC-MS/MS de compuestos fenólicos presentes en las hojas de *Tamarindus indica* L. Fitoterapia 2006;6. [citado 3 Oct 2008]. Disponible en: <http://www.fitoterapia.net>
5. Escalona JC, Villalón RC. Estudio de la acumulación de flavonoides en las hojas de una población de *Tamarindus indica* L. Rev Cubana Quim. 2001;22(3):3-8.

6. Martínez NY. Efecto diurético del *Tamarindus indica* L. en ratas. Rev Cubana Farm. 2007; 41(2): 179.
7. Ajith T, Gangadharan R, Amma V. Anti-inflammatory and analgesic properties of the leaves of *Tamarindus indica*. Ancient Sci Life. 1998; 18(2): 120-6.
8. British Pharmacopoeia (BP). London: Stationery Office; 2009.
9. Souza CRF, Oliveira WP. Powder Properties and System Behavior during Spray Drying of Bauhinia forficata Link Extract, Drying Technol. 2006; 24: 735-49.
10. Iraizoz A, Bilbao RO, Barrios MA. Conferencias de Tecnología Farmacéutica II. La Habana: IFAL, Universidad de La Habana, ENPES; 1992.
11. United States Pharmacopoeial Convention. USP XXX. United States Pharmacopoeia Convention. 30 ed. Rockville: Mack Printing; 2007.

Recibido: 25 de mayo de 2011.

Aprobado: 30 de junio de 2011.

MSc. *Jesús Rafael Rodríguez Amado*. Facultad de Ciencias Naturales. Universidad de Oriente. Patricio Lumumba s/n. Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: jimmy@cnt.uo.edu.cu