

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

USO DEL GEL DE SÁBILA (*Aloe vera L.*) COMO AGLUTINANTE EN TABLETAS



Eva María Arreaza Córdón

Química Farmacéutica

Guatemala, noviembre de 2019

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

USO DEL GEL DE SÁBILA (*Aloe vera L.*) COMO AGLUTINANTE EN TABLETAS

Informe de Tesis

Presentado por

Eva María Arreaza Cordón

Para optar al título de

Química Farmacéutica

Guatemala, noviembre de 2019

JUNTA DIRECTIVA

M.A. Pablo Ernesto Oliva Soto	Decano
Licda. Miriam Roxana Marroquín Leiva	Secretaria
Dr. Juan Francisco Pérez Sabino	Vocal I
Dr. Roberto Enrique Flores Arzú	Vocal II
Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera	Vocal III
Br. Giovanni Rafael Funes Tovar	Vocal IV
Br. Carol Merarí Caceros Castañeda	Vocal V

ACTO QUE DEDICO

A **Dios**, por darme la vida, por ser mi guía y por todas las bendiciones que me da, permitiéndome cumplir con esta meta.

A la **Virgen María**, quien intercede por mí, brindándome una familia unida y que se preocupa por mí.

A mis Padres, **Jorge Arreaza y Lisseth Cordón**, este logro, se los dedico con todo mi amor. Gracias por brindarme la oportunidad de seguir estudiando la carrera que me apasionaba de darme siempre su amor, dedicación, paciencia, consejos y sacrificio que hicieron para que cumpliera mi sueño.

A mis hermanos, **Débora, David y Daniel** por ser parte de mi vida, por darme alegrías en todo este tiempo.

A mi demás familia, Abuelas, Tíos, Tías, Primos y Primas por estar al pendiente de mis logros, por sus consejos y sus ánimos cuando los necesité, ustedes son parte de este logro.

A **mis amigos** de la universidad y colegio, Dulce, Zucel, Jackeline, Javier, Rosa, Noelia, Leonel, y mis demás amigos que juntos hemos vivido esta experiencia que los hace muy importantes en mi vida los quiero y los aprecio.

AGRADECIMIENTOS

A la **Universidad de San Carlos de Guatemala**, mi alma mater, lugar donde se me brindaron todos los conocimientos para llegar a ser una profesional, siempre te llevaré en mi corazón.

A la **Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia**, por ser mi centro de formación donde se me brindó todos los conocimientos, nuevas amistades y experiencias que me serán de utilidad en el ejercicio de mi vida profesional.

A mis **catedráticos**, por transmitirme con paciencia, amor y dedicación todos los conocimientos que me ayudarán a ser una profesional de bien para desempeñarme en el ámbito laboral, muchas gracias.

A **mi Asesor, Lic. Julio Gerardo Chinchilla Vettorazzi**, por todo su apoyo y dedicación a lo largo del presente trabajo de investigación, por ser fuente de conocimientos en cada momento necesario.

A **mi Revisora, Lic. Raquel Azucena Pérez Obregón**, por su apoyo en la realización de este trabajo de investigación.

A **Lamfer S.A.**, que me brindaron el apoyo de las áreas específicas para poder realizar mi investigación.

ÍNDICE

1.	RESUMEN.....	1
2.	INTRODUCCIÓN.....	2
3.	ANTECEDENTES.....	3
4.	JUSTIFICACIÓN.....	15
5.	OBJETIVOS.....	16
5.1	OBJETIVO GENERAL.....	16
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
6.	HIPOTESIS.....	17
7.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	18
7.1	UNIVERSO.....	18
7.2	MUESTRA DE TRABAJO.....	18
7.3	RECURSOS HUMANOS.....	18
7.4	RECURSOS MATERIALES.....	18
7.4.1	Cristalería.....	18
7.4.2	Equipo.....	18
7.4.3	Reactivos.....	19
7.4.4	Materia Prima.....	19
7.4.5	Otros Materiales.....	19
7.5	MÉTODOLOGÍAS Y PROCEDIMIENTOS.....	19
7.5.1	Extracción del gel de Aloe vera.....	19
7.5.2	Determinación de inocuidad del gel.....	20
7.5.3	Curva de viscosidad contra concentración.....	20
7.5.4	Establecimiento de la fórmula de fabricación del granulado por vía húmeda ..	21
7.5.5	Evaluación de la fluidez del granulado.....	21
7.5.6	Evaluación de características físico-mecánicas de los comprimidos.....	22
8.	RESULTADOS.....	24
9.	DISCUSIÓN.....	30
10.	CONCLUSIONES.....	33
11.	RECOMENDACIONES.....	34
12.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35
13.	ANEXOS.....	37

1. RESUMEN

Esta investigación surge de la necesidad de aportar nuevos excipientes, principalmente de origen natural, que puedan ser utilizados en la formulación de comprimidos; confiriéndoles características físicas y químicas que faciliten el proceso de manufactura.

Por lo cual se pretendió evaluar el uso del gel de *Aloe vera* como excipiente aglutinante en la formulación de comprimidos sin recubrimiento, evaluando su influencia en los parámetros físico-mecánicos de dureza, desintegración y friabilidad.

Para lo cual se utilizaron, las hojas de sábila obtenidas en el departamento de Zacapa, se realizaron cortes manuales a las hojas, extrayendo el gel; utilizando una combinación de ácidos para evitar su oxidación. Posteriormente se sometió a un proceso de secado y tamizado.

Se fabricaron siete lotes de comprimidos, utilizando el gel extraído, como excipiente aglutinante; en concentraciones de 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5 y 5.0%. A las cuales se les determinó la viscosidad generada en cada concentración. En cada lote se evaluó una serie de parámetros establecidos en la USP NF40, siendo estos, la fluidez del granulado, la uniformidad de masa, dureza, desintegración y friabilidad en los comprimidos finales.

Para determinar la fluidez se realizaron las pruebas de humedad y ángulo de reposo, obteniendo una buena fluidez en todos los lotes fabricados. Posteriormente se evaluó la dureza y desintegración en cada uno de los lotes, obteniendo resultados dentro del rango establecido; seguidamente, al evaluar la friabilidad se obtuvieron dos lotes fuera de especificación por lo que se dictaminó que estos no cumplían según los criterios de aceptación establecidos.

Por último se realizó un análisis estadístico de distribución binomial obteniendo el total de lotes que cumplieron y el total de lotes que incumplieron en algún parámetro evaluado, obteniendo un nivel de confianza del 93.80%, ya que cinco de los siete lotes cumplieron satisfactoriamente. Por lo que se puede indicar que este nuevo excipiente aglutinante, puede ser empleado como tal, en comprimidos de uso farmacéutico.

2. INTRODUCCIÓN

Guatemala se caracteriza por una gran variabilidad natural; tanto en flora como en fauna, incluida en la región mesoamericana considerada megadiversa (Consejo nacional de áreas protegidas, 2008). Presenta una gran diversidad de vegetación, aunque muchas de las especies no han sido objeto de estudio. Se conocen algunas zonas áridas, dentro de las cuales se encuentra el monte espinoso comprendido por El Progreso, Zacapa y Chiquimula (Tórtola, 2015), en cuya vegetación se incluye la sábila (*Aloe vera* L.). Del género *Aloe* se han descrito aproximadamente 320 especies, entre las cuales destacan dentro de las más cultivadas y utilizadas, *A. vera* y *A. ferox* (Cruz & Pascual, 1994).

El parénquima, conocido comúnmente como pulpa o gel se localiza en la parte central de la hoja y un 99.4% de su peso es agua. Más del 60% de los sólidos totales son polisacáridos mucilaginosos ligados a azúcares simples. El mucílago está compuesto de diferentes polisacáridos, de los cuales destaca el glucomanano responsable de la gran capacidad que tiene la planta para retener agua lo cual le confiere propiedades aglutinantes al gel (Santana, 2007).

Se han realizado diversos estudios respecto a los usos de la sábila. En la industria alimentaria se utiliza el gel del *Aloe vera* en la formulación de bebidas, como un espesante natural, por su contenido en mucílagos capaces de captar agua (Hernández & Romagosa, 2015). En la industria cosmética se emplea como viscosante en la elaboración de cremas y champús (Cruz & Pascual, 1994). También se utiliza como antiinflamatorio, antiulceroso, cicatrizante y suplemento alimenticio por la estabilización del gel (Ministerio de Salud de Chile, 2013). Sin embargo no se han realizado estudios respecto al uso de la sábila como excipiente en formulaciones farmacéuticas.

Por lo anterior, esta investigación tuvo como propósito determinar si el gel de *Aloe vera* puede ser una nueva opción como excipiente aglutinante en procesos de granulación y compresión de tabletas, realizando para ello las pruebas de ángulo de reposo y humedad. Además de determinar la influencia del gel de *Aloe vera* en el comprimido evaluando los parámetros físico-mecánicos de friabilidad, dureza y desintegración, todo lo anterior según lo establecido en la Farmacopea de los Estados Unidos NF 40, 2017.

3. ANTECEDENTES

3.1 Sábila (*Aloe vera*)

El *Aloe vera*, es una planta con alrededor de 360 especies diferentes, pertenece a la familia de las asfodeláceas o liláceas. Es xerófila, o sea, se adapta a vivir en áreas de poca disponibilidad de agua y se caracteriza por poseer tejidos para el almacenamiento de agua (Domínguez, et.al., 2012).

Es una planta herbácea perenne, de tallo vegetativo reducido que produce grandes estolones y raíces fasciculadas. Las hojas son gruesas y carnosas, miden unos 50 cm de largo, 10 ó 20 cm de ancho y 5 cm de grueso, de color verde glauco, estrechamente lanceoladas, se agrupan formando roseta, son sésiles y envainadoras en la base, enteras y bordes con dientes espinados. Tallo florífero (escapo) que sobresale por encima de las hojas portando los racimos florales de 10-30 cm de largo, densos. Flores amarillas pequeñas o comúnmente alargadas y vistosas, perfectas, regulares. Perianto inferior y separado del ovario o raramente adherido en su base, sépalos libres o más o menos unidos, normalmente en dos series. Seis estambres hipogineos o adheridos al perianto y opuestos a los segmentos. Filamentos delgados, libíes o reunidos con anteras ditécicas basificadas de dehiscencia longitudinal. Ovario súpero trilocular con estilo más extenso que el perianto terminado en pequeño estigma, con numerosos óvulos en cada lóculo. El fruto es una cápsula coriácea con dehiscencia loculicida y las semillas numerosas y negras (Ramírez, 2003).

La propagación se realiza mediante hijuelos y por semilla botánica. Requiere de suelo aparente calcáreo, suelto y bien drenado, desarrollándose aceptablemente en suelo franco arenoso con buen aporte de materia orgánica. El distanciamiento de siembra es de 0,60 x 0,60 m. Se cosecha durante todo el año cortando las hojas más bajas (Ramírez, 2003).

En Guatemala el cultivo de sábila (*Aloe vera*) se realiza principalmente en zonas áridas, por su facilidad de adaptación y sus propiedades, la sábila ha despertado el interés como cultivo, habiéndose establecido plantaciones en 1752 hectáreas del país, sin embargo el uso es principalmente en exportación a Estados Unidos y Europa (Santana, 2007).

3.2 Estructura y composición química

La estructura de la planta está formada por:

- **Corteza:** La estructura de las hojas está formada por el exocarpio o corteza, la cual está cubierta de una cutícula delgada. La corteza representa aproximadamente del 20 al 30% del peso de toda la planta y dicha estructura es de color verde o verde azulado, dependiendo de diversos factores tales como: el lugar, clima o nutrición de la planta (Pineda, 2014).
- **Gel:** El parénquima, conocido comúnmente como pulpa o gel se localiza en la parte central de la hoja y representa del 65 al 80 % del peso total de la planta. El gel contiene grandes células mesofílicas, con una forma hexagonal o alargada, estas células llegan a tener un diámetro de más de 1000 μm y aparentemente no hay diferencia notoria entre el corte longitudinal y el corte transversal. En el estudio de microscopía electrónica de transmisión de las células del parénquima, lograron identificar la pared, membrana celular y algunos organelos celulares, núcleos, cloroplastos y mitocondrias, esto sólo se observó en el exocarpio y haces vasculares. Los autores mencionan que la principal función de las células del mesófilo en la pulpa es el almacenamiento de agua (Domínguez, et.al., 2012).

Químicamente el gel de *Aloe vera* se caracteriza por la presencia de constituyentes fenólicos que son generalmente clasificados en dos principales grupos: las cromonas, como la aloensina y las antraquinonas (libres y glicosiladas) como la barbaloina, isobarbaloina y la aloemodina; estos compuestos se encuentran en la capa interna de las células epidermales (Ferraro, 2009).

La siguiente tabla muestra la composición química del mucilago de la planta de *Aloe vera* la cual está constituida por una mezcla compleja de compuestos, de los cuales más de 20 de estas sustancias poseen actividades benéficas para la salud (Domínguez, et.al., 2012).

Tabla 1: Composición química del mucilago de la planta de Aloe vera

Composición	Compuestos	Características
Vitaminas	Ácido fólico, vitamina B1, colina, vitamina B2, vitamina C, vitamina B3, vitamina E, vitamina B6, betacaroteno.	Al igual que otros vegetales, el <i>Aloe vera</i> es rico en vitaminas y tiene un bajo contenido de grasa y alto en fibra, que son responsables de sus usos terapéuticos y propiedades funcionales como antioxidantes.
Minerales	Calcio, magnesio, potasio, zinc, sodio, cobre, hierro, manganeso, fósforo, cromo.	Actúan como biocatalizadores que permiten la transformación química de sustratos, a partir de los cuales se producen los diferentes componentes necesarios para los procesos vitales.
Enzimas	Amilasa, ciclooxidasas, carboxipeptidasa, lipasa, bradikinasa, catalasa, oxidasa, fosfatasa alcalina, ciclooxigenasa, superóxido dismutasa.	La catalasa integra parte del sistema antioxidante y es importante ya que su función es destruir el H ₂ O ₂ generado durante el metabolismo celular.

Aminoácidos	Alanina, ácido aspártico, ácido glicina, isoleucina, metionina, fenilalanina, tirosina, valina.	El <i>Aloe vera</i> proporciona 20 de los 22 aminoácidos requeridos por el cuerpo humano y 7 de los 8 aminoácidos esenciales que el cuerpo no sintetiza.	
Antraquinonas	Ácido aloético, antranol, ácido cinámico, barbaloína, ácido crisofánico, emodina, aloemodin, éster.		
Lípidos y compuestos orgánicos	Esteroides (campesterol, colesterol,-sitoesterol), ácido salicílico, sorbato de potasio, triglicéridos, lignina, ácido úrico, saponinas, giberelina, triterpenos, heteroxidos, taninos, antrácenicos.		
Compuestos fenólicos	Derivados hidroxiantracénicos	Aloína, <i>áloe</i> emodina, 4-Hidroxialoína, 5-hidroxialoína.	Ejercen una amplia gama de actividades biológicas como: antifúngico,
	Derivados cromónicos	Aloesina, aloeninas A y B, aloeresina A y B, 8-C-glucosil-7-o-metil(s) aloesil.	antimicrobiano, anticancerígeno y antioxidante.
Glúcidos	Polisacáridos	Acemanano, fructosa, glucomananos neutros, galactogalacturonanos, glucogalactomananos, Galactogluco-arabinomananos, aloérido, celulosa.	Funcionan como analgésicos y poseen potentes propiedades antibióticas, tanto para virus como para bacterias. Forman el 25% de la fracción sólida. Se ha demostrado que los polisacáridos, contribuyen a la actividad farmacológica en la estimulación de la proliferación celular y en actividades

	Monosacáridos Glucosa, manosa, xilosa, galactosa, ramnosa, arabinosa y ácidos urónicos.	biológicas como anti-inflamatorias, antivirales, inmunomoduladoras, anti-ulcerativas, desinfectante, cicatrizante y como anti-oxidante.
--	--	---

Fuente: (Estupiñan, 2012).

Como se destaca en la tabla anterior existen un conjunto de polisacáridos presentes en el gel de *Aloe vera* como el glucomanano. Este es un polisacárido lineal, constituido por D-glucosa y D-manosa (en una proporción 5:8, respectivamente), unidas por enlace β (1 \rightarrow 4). Además, en cada 50-60 unidades de monosacárido existen ramificaciones de la cadena principal, unidas a la misma mediante enlace β (1 \rightarrow 3) y formadas, cada una de ellas, por 11-16 monosacáridos, asimismo, existe un grupo acetilo cada 9-19 residuos de azúcar (González, et.al., 2004).

El glucomanano es una fibra muy soluble, que posee una excepcional capacidad de captar agua, proporcionando una elevada viscosidad a las soluciones que forma, lo que hace que se le confieran propiedades aglutinantes al gel (González, et.al., 2004).

3.3 Usos de la sábila (*Aloe vera*)

De acuerdo a la estructura del *Aloe vera* se le han atribuido diferentes usos tanto empíricamente como en la industria, se puede mencionar el uso del exudado seco, excretado desde las células de aloína presentes en la zona vascular, conocido por su efecto catártico y también utilizado como un agente amargo en bebidas alcohólicas.

El líquido concentrado de mucílagos presentes en el centro de las hojas, conocido como gel, es usado como un producto dermatológico y como un agente beneficioso para la piel, al aportar suavidad y tersura, propiedades que son aprovechadas en la industria cosmética y farmacéutica. Además éste gel es utilizado en varias bebidas como suplemento dietético.

El aceite, extraído mediante solventes orgánicos, es la fracción lipídica de las hojas y es utilizada solo en la industria cosmética como un transportador de pigmento y agente sedante. Muchas propiedades han sido atribuidas a esta planta, como su acción desinfectante, antiviral, antibacterial, laxante, protección contra la radiación, antiinflamatorio e inmunoestimulador. Se destaca su actividad contra enfermedades de

la piel, como dermatitis, psoriasis y contra los daños de la irradiación, también ayuda a las afecciones en los ojos. Por otra parte ayuda en los desórdenes intestinales, tales como estreñimiento atribuyéndole acción antidisentérica, antihemorroidal, cicatrizante, laxante y coletérica (Stevens, 2014).

Ruíz, Brito & Navarro presentan una recopilación de diversas aplicaciones terapéuticas del gel de sábila (*Aloe barbadensis Miller*) fundamentadas tanto en conocimiento empírico como en diversos estudios experimentales. Según ellos, se utiliza para la cicatrización de heridas, puesto que repone los fluidos sin evitar que el oxígeno llegue a la herida, esto ayuda a acelerar el proceso de curación, facilitando así la cicatrización. En otro trabajo, se estudió el efecto de un extracto etanólico al 70 % de la hoja completa de sábila en lesiones agudas de la mucosa gástrica, en el cual el gel presentó una actividad como agente gastro-protector (Domínguez, et.al., 2012).

En los Estados Unidos, el Dr. James Thompson presentó en 1993 un informe ante la Academia Americana de Alergias Otorrinolaringológicas en el que detallaba sus investigaciones sobre el acemanano integrado en un compuesto hidrocoloidal para ser utilizado como spray nasal, para la afección del asma, debido a las cualidades estimulantes del acemanano sobre diversos componentes del sistema inmunológico. Otras aplicaciones terapéuticas destacan el uso en artritis por sus propiedades antiinflamatorias, en acné, alopecia además de presentar actividad hipoglucémica e hipolipidémica (Ruíz, Brito & Navarro, 2012).

El acíbar obtenido del aloe se utiliza como laxante y está especialmente indicado en aquellos casos en los que, además, se observa fisura anal y hemorroides. Se comercializan diversos productos cosméticos y fitomedicamentos, así como cápsulas de acción laxante, antiulcerosa y cicatrizante. También existe en el comercio una presentación del gel estabilizado de aloe, con propiedades benéficas para la mucosa intestinal, que se expende como suplemento alimenticio (Ministerio de Salud de Chile, 2013). En la perfumería y cosmética se aprovechan sus cualidades emolientes, humectantes, hidratantes y desinfectantes, así como su contenido de saponinas, glucósidos y polisacáridos en la elaboración de cremas faciales, champú tonificante, jabones, lociones para la piel, filtros solares y otros (Cruz & Pascual, 1994).

En la industria alimentaria se utiliza el gel en la formulación de bebidas, en la manufactura de leches fermentadas y como un espesante natural, esto debido a que contiene mucílagos que se caracterizan por la presencia de ácidos galacturónicos, glucurónicos unidos a azúcares como glucosa, galactosa y arabinosa (Hernández & Romagosa, 2015). Otros polisacáridos presentes en el gel de *Aloe vera* son, glucomanano y acemanano. El glucomanano es una fibra muy soluble, que posee una excepcional capacidad de captar agua, formando soluciones muy viscosas. Además se utiliza como agente fortificante debido a la cantidad de nutrientes que presenta, como vitaminas y minerales (Domínguez, et.al., 2012).

En la industria farmacéutica se utiliza como sustituto de productos enzimáticos, ya que el acíbar funciona como catalizador de las células vivas, ya que influye en las reacciones metabólicas de los tejidos protéicos. En el área agronómica, el jugo de sábila se ha usado como repelente e insecticida en larvas presentes en algunas plantas tuberosas, obteniéndose muy buenos resultados (Cruz & Pascual, 1994).

3.4 Formas farmacéuticas orales

- **Tabletas o comprimidos:** Son preparadas por la por la aplicación de altas presiones con la ayuda de punzones y matrices a polvos o granulados solos o en combinación de cohesivos o aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, diluyentes y en muchos otros casos, colorantes (Invima, 2015).

3.5 Excipientes

Los excipientes son materiales que imparten características físicas deseables al comprimido.

Tabla 2: Tipos de excipientes utilizados en la formulación de tabletas y comprimidos.

Excipiente	Compuestos más usados
Deslizantes: Mejoran la fluidez de la mezcla de polvos.	Dióxido de titanio coloidal, talco (libre de amianto).
Desintegrantes: Sustancias o mezcla de sustancias que facilitan su disgregación.	Almidones, arcillas, celulosa, alginatos, gomas y polímeros con enlaces cruzados. Influyen en la disgregación y disolución.
Diluyentes: Sustancias inertes para aumentar el tamaño del comprimido.	Fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón, azúcar en polvo.
Lubricantes: Impiden la adhesión en las matrices, reducen la fricción entre partículas, mejoran la fluidez de la granulación.	Talco, estearato Mg, estearato Ca, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados. Son materiales hidrófobos, su mala elección o cantidades excesivas influyen en la disgregación, disolución y dureza.
Aglutinantes: para impartir cohesión al material.	Celulosa microcristalina, almidón, gelatina, sacarosa, glucosa, dextrosa, melaza, lactosa, acacia, alginato de sodio, extracto de musgo de Irlanda, goma guar, goma ghatti, mucílago de vainas de isapol,

	carboximetilcelulosa, metilcelulosa, PVP, veegum y arabogalactano de alerce. La cantidad de aglutinante agregado influye sobre disgregación y dureza.
Agentes Colorantes: Mejora el aspecto de la forma farmacéutica.	Hidrosolubles o liposolubles.
Agentes Sápidos: Para mejorar el sabor de los comprimidos.	Hidrosolubles o liposolubles.

(Universidad del Rosario, 2015).

3.6 Aglutinantes

Los aglutinantes son añadidos a las formulaciones de tabletas para darles cohesividad a los polvos, suministrando de este modo la suficiente coherencia para formar el granulado, el cual bajo forma compactada se transforma en una masa aglutinada previo a ser tableta y obtener así un comprimido más resistente.

La ubicación del aglutinante en el granulado puede afectar la calidad del granulado producido. La formación del granulado ayuda en la conversión de partículas de polvos a gran variedad de tamaños del granulado, el cual puede fluir más uniformemente desde la tolva a la matriz y llenar uniformemente la cavidad del punzón. El granulado también tiende a retener menos aire que el polvo utilizado en las fórmulas de compactación directa.

El primer criterio cuando se elige un aglutinante, es que éste sea compatible con los otros componentes de la tableta. Secundariamente, debe impartir suficiente cohesión a los polvos para permitir un normal proceso (ajustarse a las medidas, lubricación, compresión y empaquetado), permitiendo a la tableta desintegrarse y al fármaco disolverse luego de ser ingerido, liberando los principios activos para su absorción.

Los aglutinantes o cohesivos se usan en forma de solución y en forma seca según los componentes de la fórmula y el método de preparación. Se prefiere el uso de los aglutinantes en solución ya que son mucho más efectivos que el mismo aglutinante en estado seco. Las soluciones de aglutinantes se adicionan a los polvos con mucha precaución, evitando un exceso o una cantidad insuficiente, por esta razón es importante conocer la concentración adecuada a usarse para cada formulación.

Los aglutinantes deben cumplir las siguientes funciones como la de proporcionar un alto nivel de dureza, baja friabilidad, excelente cohesión y compresión (Borro, 2001).

3.6.1 Clasificación de los aglutinantes: Los aglutinantes se clasifican en polímeros naturales, polímeros sintéticos y azúcares.

- Entre los polímeros naturales se encuentran: el almidón de maíz; almidón pregelatinizado; gelatina; goma acacia; goma de tragacanto; alginato de sodio; y, ácido algínico.
- Constan entre los polímeros sintéticos: la polivinilpirrolidona (PVP,povidona); la metilcelulosa; la hidroxipropilcelulosa; carboximetilcelulosa sódica; etilcelulosa; y, alcohol polivinílico.
- Por último entre los azúcares, se encuentran: la glucosa (dextrosa); sucrosa y sorbitol.
- Otros agentes que pueden considerarse como aglutinantes en ciertas circunstancias son las ceras, agua y alcohol. El alcohol y el agua no son cohesivos en el verdadero sentido de la palabra, pero su acción disolvente sobre algunos componentes como lactosa, almidón y celulosa transforman la mezcla pulverizada en gránulos y la humedad residual retenida permite que los materiales se adhieran entre sí al comprimirlos (Borro, 2001).

3.7 Granulación

La granulación es una operación que tiene como fin la aglomeración de sustancias finamente divididas o pulverizadas mediante presión o mediante la adición de un aglutinante disperso en un líquido. El resultado perseguido es la obtención de un granulado que constituya una forma farmacéutica definitiva o un producto intermedio para la fabricación de comprimidos (Navascués & Hernández, 2002).

El granulado posee ciertas ventajas sobre el polvo: tiene buenas propiedades reológicas y de flujo; previene la segregación de los componentes en las mezclas de polvos; disminuye la fricción y los efectos de la carga eléctrica; facilita el llenado homogéneo de envases, cápsulas y matrices de las prensas o máquinas de comprimir; proporciona dureza a los comprimidos; fomenta la expulsión del aire interpuesto; reduce en grado significativo la producción de polvo, con el descenso consiguiente de los riesgos laborales; disminuye la higroscopicidad, y aumenta la velocidad de disolución y la densidad del producto (Navascués & Hernández, 2002).

3.7.1 Granulación húmeda: Se basa en la adición de un aglutinante disperso en un líquido para formar una disolución o una suspensión. Casi siempre se emplea agua; a veces, alcohol u otro disolvente orgánico. El método convencional sigue varios pasos:

- El primero consiste en el pesaje de los componentes.
- Después, se procede a la mezcla con un mezclador simple si se usa mucho más diluyente que fármaco o con un mezclador más complejo (con dispositivo de amasado o agitación) si las cantidades son similares.
- Después de mezclar, se puede tamizar el material, pero no es obligado.
- A continuación, viene el amasado o humectación; se añade entonces aglutinante para ligar y unir las partículas. En ocasiones, se utiliza un atomizador para este fin.
- En la etapa siguiente, se procede a la granulación propiamente dicha. Esta operación se basa en pasar mediante presión la mezcla amasada o humectada a través de tamices con una determinada abertura de malla. Se recomienda usar mallas de acero inoxidable. Se conocen varios tipos de granuladores o granuladoras: rotativo o de húmedos y oscilante. Este segundo tipo de granulador es el más utilizado. Dispone de una barra oscilante y de un tambor semicilíndrico.
- Después de granular el material, hay que secarlo. Esta operación persigue eliminar el líquido añadido para la humectación o el amasado. El grado óptimo de humedad corresponde al 2-3%.
- Por último, se granula y se tamiza de nuevo el material. Se puede lograr el tamaño deseado del granulado empleando varios tamices, de diámetro progresivamente menor (Navascués & Hernández, 2002).

3.8 Parámetros para evaluar la capacidad de flujo del granulado

3.8.1 Angulo de reposo: Uno de los requisitos que debe cumplir un material para que se pueda comprimir es el de tener muy buena fluidez. Uno de los parámetros para medir la capacidad de flujo de los materiales es el ángulo de reposo estático. Este es el ángulo de la pendiente formada por el cono producido respecto al plano horizontal cuando se le deja caer libremente un material desde un embudo de vidrio. Entre menor sea el ángulo de reposo, mayor será el flujo del material y viceversa. Este tipo de ángulo mide la capacidad de movimiento o flujo del polvo (Rojas, 2004).

En términos generales, el ángulo de reposo se utiliza para evaluar las propiedades de los excipientes y para caracterizar el flujo de los granulados:

Tabla 3: Angulo de reposo para evaluar propiedades de los excipientes

Angulo de reposo (°)	Caracterización de flujo
Mayor de 50	Sin flujo libre
30-50	Poco flujo
Menor de 30	Flujo fácil

(Rojas, 2004).

3.8.2 Humedad: En este ensayo se determina la pérdida de peso por desecación y se realiza utilizando una termobalanza de Infrarrojos (IR) (USP, 40, 2017).

3.9 Parámetros físico-mecánicos de los comprimidos

3.9.1 Dureza:

Es la medida de la resistencia a la ruptura por la carga radial mínima necesaria para romper el comprimido. La resistencia de la tableta a la picadura, abrasión o rotura en condiciones de almacenamiento, transporte o manipulación antes de su uso depende de la dureza. El principio de medición es colocar la tableta sobre un yunque por el perfil, en el otro extremo del diámetro se calza un punzón móvil, puesto a cero en el aparato se incrementa gradualmente la presión del punzón, en forma manual, neumática o mecánica. En el punto de ruptura el punzón se destraba automáticamente, leyéndose en dial o en un calibre el valor final de ruptura. Se mide en Kg/fuerza o en N. Un valor de 6 kg-F es un buen indicativo de dureza para una tableta no recubierta (USP 40, 2017).

3.9.2 Desintegración:

Es el proceso por el cual el comprimido se deshace en unidades menores cuando se pone en contacto con un fluido (agua, líquidos de la boca, estómago o intestino). A los efectos de esta prueba, la desintegración no implica la disolución completa de la unidad ni de su ingrediente activo. Se define como desintegración completa al estado en el cual los residuos de la unidad, excepto la cubierta insoluble de una cápsula o los fragmentos del recubrimiento insoluble, que permanezcan en el tamiz del aparato de prueba o se adhieran a la superficie inferior del disco, constituyen una masa blanda sin un núcleo firme y palpable. El requisito se cumple si se

desintegran no menos de 16 tabletas del total de 18 tabletas analizadas. Según la USP los comprimidos no recubiertos se pueden desintegrar en menos de 5 minutos, pero la mayoría tiene un máximo de 30 minutos (USP 40, 2017).

3.9.3 Friabilidad:

Una propiedad relacionada con la dureza es la friabilidad de la tableta. En vez de medir la fuerza requerida para aplastar una tableta, los instrumentos están diseñados para evaluar la capacidad de la tableta para soportar la abrasión durante el envasado, manipulación y transporte. Se pesan varias tabletas y se les coloca en el aparato volteador, donde están expuestas a rodadas y a choques reiterados por caídas libres dentro del aparato. Luego de una cantidad dada de rotaciones se pesan las tabletas y la pérdida de peso indica su capacidad para soportar este tipo de desgastes. La pérdida de sustancia se expresa en porcentaje, considerándose satisfactorio el ensayo si es igual o inferior al 8% la pérdida experimentada. Si ocurre decapado se inhabilita el ensayo y los comprimidos son declarados insatisfactorios en la comprobación de su friabilidad (Gennaro, 1998).

3.10 Farmacopea de los Estados Unidos USP

Según la Farmacopea de los Estado Unidos, se establecen una serie de pruebas a realizar a los comprimidos, entre las cuales se encuentran la friabilidad, dureza y desintegración (USP 40, 2017).

4. JUSTIFICACIÓN

La tecnología farmacéutica está orientada a la búsqueda de nuevos excipientes tales como diluyentes, aglutinantes y lubricantes, que son necesarios en la formulación de comprimidos para facilitar el proceso de manufactura y brindar propiedades mecánicas adecuadas en el comprimido.

Existen varios aglutinantes empleados en la formulación de estas formas farmacéuticas, algunos de origen natural dentro de los que debemos considerar principalmente almidones y celulosa, no obstante el uso actual de nuevos aglutinantes, principalmente sintéticos ha desplazado el uso de aglutinantes naturales. De acuerdo a lo anteriormente expuesto, se utilizará el gel de *Aloe vera* como una opción de excipiente aglutinante de origen natural. Ya que además de tratarse de una especie de fácil cultivo en la región guatemalteca y a pesar de que el *Aloe vera* es ampliamente conocido por sus múltiples beneficios farmacológicos, no se ha empleado en ningún estudio como un excipiente en la tecnología farmacéutica.

Se iniciará con la extracción del gel realizando cortes manuales a la hoja, además de la clarificación y estabilización del gel con carbón activado, ácido cítrico y ácido ascórbico respectivamente. Posteriormente se realizará un conteo microbiano con el fin de asegurar la inocuidad microbiológica del gel.

Se realizará una curva comparativa de viscosidades entre el gel de *Aloe vera* y un aglutinante a base de celulosa, con el fin de determinar una concentración que se encuentre dentro del rango establecido para aglutinantes a base de celulosa, que refiera la capacidad aglutinante del gel de *Aloe vera* en la formulación de comprimidos.

Seguidamente se realizará el granulado determinando su capacidad aglutinante mediante evaluación de las pruebas de capacidad de flujo y humedad.

Finalmente este granulado se comprimó y se realizaron pruebas físico-mecánicas, como friabilidad, dureza y desintegración a los comprimidos. Con lo que se pretende demostrar el uso del gel de *Aloe vera* como aglutinante en la elaboración de comprimidos, aportando una nueva opción de materia prima natural en este tipo de forma farmacéutica.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Comprobar el uso del gel de *Aloe vera* como opción de excipiente aglutinante en comprimidos sin recubrimiento.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la concentración idónea a utilizar de gel de *Aloe vera* mediante una curva de concentración versus viscosidad.
2. Evaluar la humedad del polvo a nivel del granulado mediante la prueba de humedad establecida en la farmacopea de los Estados Unidos NF40.
3. Analizar la fluidez del polvo a nivel del granulado mediante la prueba de ángulo de reposo establecida en la farmacopea de los Estados Unidos NF40.
4. Probar en la tableta comprimida la influencia del gel de *Aloe vera* a nivel de desintegración, basado en parámetros establecidos en la farmacopea de los Estados Unidos NF40.
5. Definir en la tableta comprimida la influencia del gel de *Aloe vera* a nivel de dureza, basado en parámetros establecidos en la farmacopea de los Estados Unidos NF40.
6. Determinar en la tableta comprimida la influencia del gel de *Aloe vera* mediante la prueba de friabilidad, basado en parámetros establecidos en la farmacopea de los Estados Unidos NF40.

6. HIPOTESIS

El gel de *Aloe vera* puede utilizarse como excipiente aglutinante en comprimidos de uso farmacéutico.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 UNIVERSO

Gel extraído de *Aloe vera*

7.2 MUESTRA DE TRABAJO

Gel extraído de *Aloe vera*, recolectado en el departamento de Zacapa, Guatemala.

7.3 RECURSOS HUMANOS

Autor: Eva María Arreaza Cordón

Asesor: Licenciado Julio Gerardo Chinchilla Vettorazzi

Revisor: Licenciada Raquel Azucena Pérez Obregón

7.4 RECURSOS MATERIALES

7.4.1 Cristalería

- 1 Cuchilla
- 1 tamiz #20, #100, #4
- 1 mortero con pistilo
- 1 Embudo de vidrio
- 10 Beackers
- 2 Probetas
- 3 Varilla de agitación
- 10 Pipetas serológicas
- 1 Asa de nicromo

7.4.2 Equipo

- Balanza analítica
- Balanza semi analítica
- Viscosímetro
- Potenciómetro
- Tableteadora
- Durómetro
- Desintegrador
- Friabilizador
- Balanza de humedad
- Horno de secado
- Incubadora

7.4.3 Reactivos

- Agua desmineralizada
- Ácido ascórbico
- Ácido cítrico
- Alcohol etílico al 95%
- Carbón activado
- Ácido Clorhídrico

7.4.4 Materia Prima

- Sábila (*Aloe vera*)
- Acetaminofén
- Lactosa monohidratada mesh 200
- Celulosa microcristalina tipo 101
- Hidropropilcelulosa
- Croscarmelosa sódica
- Estearato de Magnesio

7.4.5 Otros Materiales

- Papel filtro
- Cajas de Petri
- Mechero

7.5 MÉTODOLOGÍAS Y PROCEDIMIENTOS

7.5.1 Extracción del gel de Aloe vera

El proceso de extracción consiste en:

- Lavar las hojas de sábila recién cosechadas con abundante agua y jabón, tratarlas con carbón activado para decoloración y la expulsión de aloína.
- Seguido por el procesamiento de separar mecánicamente el parénquima del exocarpio mediante una técnica de fileteado en la cual se realizan cortes manuales a la hoja desde la base abarcando su extremo superior y las partes laterales retirando las espinas.
- Realizar cortes manuales al gel para obtener pequeños trozos y triturarlos para obtener mayor superficie de contacto que permita obtener mayor cantidad de mucilago.
- Al líquido viscoso resultante, añadir ácido ascórbico y ácido cítrico para evitar reacciones de oxidación y realizar la estabilización del gel, ajustando el pH entre 3.0-3.5.

- Agregar agua en relación 1:1 y realizar una hidrólisis ácida, calentando el gel con HCl a 40°C por 1 hora.
- Enfriar la solución y dejar reposar hasta que los sólidos sedimenten y decantar el líquido.
- Filtrar y al filtrado agregar alcohol al 95% en relación 1:2 respectivamente y agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos.
- Decantar y filtrar hasta obtener un sólido.
- Secar el precipitado a 40°C por 12 horas, este será el mucilago obtenido (Cerna, et.al., 2010).

7.5.2 Determinación de inocuidad del gel

La prueba de recuento microbiano, garantizará la inocuidad del gel para poder ser utilizado como excipiente aglutinante en tabletas sin recubrimiento.

- Realizar tres diluciones del extracto del gel 1:10, 1:100, 1:1000.
- Tomar tres cajas de Petri con Agar nutritivo, una para cada dilución.
- Inocular 0.1 ml de cada dilución en cada placa (utilizar una pipeta limpia para cada dilución).
- Con ayuda de un asa de micromo, previamente esterilizada (flameada), esparcir por toda la placa el contenido inoculado.
- Incubar a 37 grados centígrados durante 2-3 días.
- Realizar el recuento de microorganismos.
- Realizar la prueba por triplicado (Cerra, et.al., 2010).

7.5.3 Curva de viscosidad contra concentración

Se realizará una curva comparativa de viscosidades para determinar una concentración óptima del gel, que refiera su capacidad aglutinante y que se encuentre dentro del rango aceptable para aglutinantes a base de celulosa que comprende de 2 – 5%.

- Para realizar la curva de viscosidades se utilizaron 7 concentraciones diferentes: 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 y 5%.
- Determinar la viscosidad de cada una de las concentraciones anteriormente descritas tanto del aglutinante de referencia (Hidroxipropilcelulosa) como del gel de *Aloe vera*.
- Realizar una curva de calibración con los datos obtenidos de viscosidad vrs concentración. Obteniendo la concentración idónea del gel con la viscosidad que se asemeje a la viscosidad del aglutinante de referencia.

7.5.4 Establecimiento de la fórmula de fabricación del granulado por vía húmeda

Una vez establecida la concentración idónea a utilizar del gel como aglutinante, mediante la curva de viscosidad vrs concentración, se realizarán pruebas piloto para determinar la fórmula de fabricación del granulado por vía húmeda.

- Se elaborarán 7 lotes de comprimidos en base a la fórmula establecida.

7.5.5 Evaluación de la fluidez del granulado

Para esto se realizarán dos pruebas:

- **Ángulo de reposo:**
Formación del ángulo de reposo en una base fija con un borde que contenga una capa de polvo en la base. La base no debe estar sometida a ninguna vibración. Regular la altura del embudo para tomar cuidadosamente un cono de polvo simétrico. Tomar las precauciones necesarias para evitar vibraciones al mover el embudo. Para reducir al mínimo el impacto del polvo que cae sobre la punta del cono, a medida que se forma el cono, mantener el embudo a una altura de 2 y 4 cm del extremo superior del cono. El método no es apropiado si el cono de polvo obtenido es asimétrico o si no es posible reproducir el cono obtenido. Medir la altura del cono y calcular el ángulo de reposo, α , con la siguiente ecuación:

$$\operatorname{tg}(\alpha) = \frac{\text{altura}}{0.5 \text{ base}}$$

(Ecuación 1: Fórmula para determinar ángulo de reposo)

- **Humedad**
Para realizar el ensayo pesar de 1 a 3 gramos de los comprimidos previamente triturado (en un mortero) en un recipiente tarado y previamente desecado en las mismas condiciones que la sustancia a examinar. Se programa la temperatura en la termobalanza a la que debe realizarse el ensayo (100 °C) y el tiempo de lectura (15 minutos). El equipo da directamente el valor en %. El grado óptimo de humedad corresponde al 2-3% (USP 40, 2017).

7.5.6 Evaluación de características físico-mecánicas de los comprimidos

Para esto se realizarán tres pruebas:

- Determinación de dureza
 - Colocar la tableta en medio de las pinzas del durómetro para que el equipo de manera automática establezca el tamaño de la tableta.
 - Medir el diámetro de la tableta y colocarla en medio de las pinzas, a manera que la fuerza ejercida en las mandíbulas del durómetro rompan la tableta.
 - Tomar datos de la fuerza necesaria para romper cada tableta, hasta completar la cantidad de tabletas (USP 40, 2017).

- Determinación de desintegración
 - Colocar una tableta en cada uno de los seis tubos que se encuentran en una canastilla de malla no. 10 de acero inoxidable.
 - Colocar encima de cada tubo un pequeño disco plástico, perforado, que ayuda a simular el contacto del sólido con la mucosa como es el caso del comprimido en el estómago e impide que éste flote en el momento del descenso. Estos discos son livianos y de densidad cercana a la del agua.
 - Emplear agua como líquido de inmersión, este se coloca en un baño a 37 grados centígrados.
 - Sumergir la canastilla con un movimiento de arriba abajo en el baño a un ritmo de 30/min.
 - Al transcurrir el tiempo indicado se saca la canastilla fuera del agua y se observa el material en cada tubo, todos los comprimidos se deberán haber desintegrado completamente y los restos que hayan quedado en la rejilla constituirán una masa blanda, sin centro duro
 - Si no sucede así con uno o dos comprimidos repetir con doce comprimidos; de los 18 ensayados cuando menos 16 deben desintegrarse completamente.

- Determinación de friabilidad
 - Pesar con exactitud la muestra y colocarla en el tambor. Girar el tambor 100 veces y retirar las tabletas. Retirar el polvo suelto de las tabletas y pesar con exactitud.
 - Generalmente, la prueba se realiza una vez. Si se encuentran tabletas claramente agrietadas, laminadas, segmentadas o rotas en la muestra de tabletas, la muestra no ha pasado la prueba. Si los resultados son difíciles de interpretar o si la pérdida de peso es mayor que el valor esperado, debe repetirse la prueba dos veces y determinar la medida de las tres pruebas. La pérdida de sustancia se expresa en porcentaje, considerándose satisfactorio el ensayo si es igual o inferior al 8% la pérdida experimentada (Rosado, 2010).

7.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La inocuidad microbiológica se evaluó mediante una prueba binomial la cual es una distribución de probabilidades de una variable aleatoria discreta (aquella que toma valores no continuos, es decir, valores enteros) este tipo de distribución resulta de contar el número de éxitos al repetir un experimento n - veces, con la particularidad de que ese experimento solo tiene dos posibles resultados: éxito o fracaso, donde la probabilidad de que ocurra éxito está dada por (p) y a la probabilidad de fracaso se denominara (q) . Por tanto según los resultados de crecimiento o no crecimiento, realizando mínimo 3 repeticiones para un nivel de significancia de 0.05 se valorará una prueba de hipótesis binomial en donde si $p=0.05$ se refiere al éxito un evento aleatorio y si $p > 0.05$ indica la calidad de la muestra evaluada.

La función de probabilidad es la siguiente: $P_k = P(x = k) = \binom{n}{k} p^k p^{n-k}$

$x = variable, k = valor\ cualquiera\ 1,2,3, \dots etc$ y $n = numero\ de\ repeticiones$

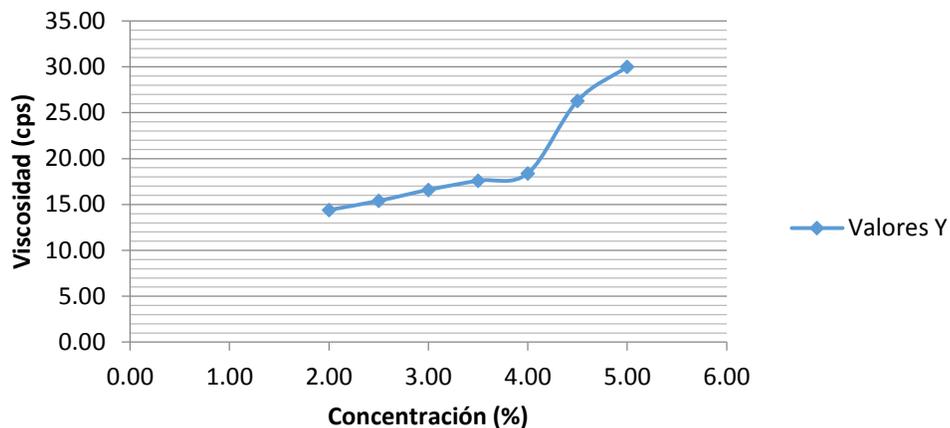
Para la curva de viscosidad contra concentración se realizará un análisis de regresión lineal a 6 diferentes concentraciones para establecer el modelo matemático que más se ajuste a los datos, luego se evaluará estadísticamente mediante prueba de significación y coeficiente de determinación r^2 .

Para determinar la confiabilidad del estudio se realizaron 7 lotes de comprimidos, cuyo análisis estadístico será mediante una prueba binomial utilizando la tabla universal, en el cual si cumple un mínimo de 5 muestras de 7 en total representa un 93.8% de confiabilidad.

8. RESULTADOS

Gráfica no. 1

Curva de viscosidad versus concentración de *Aloe vera*



Los datos anteriores corresponden a las viscosidades obtenidas entre el rango de concentraciones de 2% a 5% de *Aloe vera*, la medición se realizó a temperatura de 25°C utilizando la aguja LV-01 a 30 rpm, en un tiempo constante. No se observó un comportamiento lineal, sin embargo la viscosidad fue directamente proporcional a la concentración de *Aloe vera*, es decir, mientras se vio aumentada la concentración utilizada también se vio aumentada la viscosidad generada.

Tabla no. 1

Determinación de la fluidez del granulado mediante las pruebas de ángulo de reposo y humedad

[]	R	(α)	PROMEDIO	FLUIDEZ	HUMEDAD %	DICTAMEN
2.0%	1	24.47	24.41 ± 0.3045	BUENA	2.34	Cumple
	2	24.08				
	3	24.68				
2.5%	1	23.29	23.29 ± 0.3050	BUENA	2.12	Cumple
	2	22.98				
	3	23.59				
3.0%	1	26.73	26.37 ± 0.6615	BUENA	2.97	Cumple
	2	26.78				
	3	25.61				
3.5%	1	24.47	24.66 ± 0.2730	BUENA	2.53	Cumple
	2	24.97				
	3	24.53				
4.0%	1	28.86	29.07 ± 0.7419	BUENA	2.02	Cumple
	2	29.89				
	3	28.45				
4.5%	1	24.18	24.40 ± 0.1909	BUENA	2.85	Cumple
	2	24.47				
	3	24.54				
5.0%	1	27.75	27.23 ± 0.6090	BUENA	2.44	Cumple
	2	26.56				
	3	27.38				

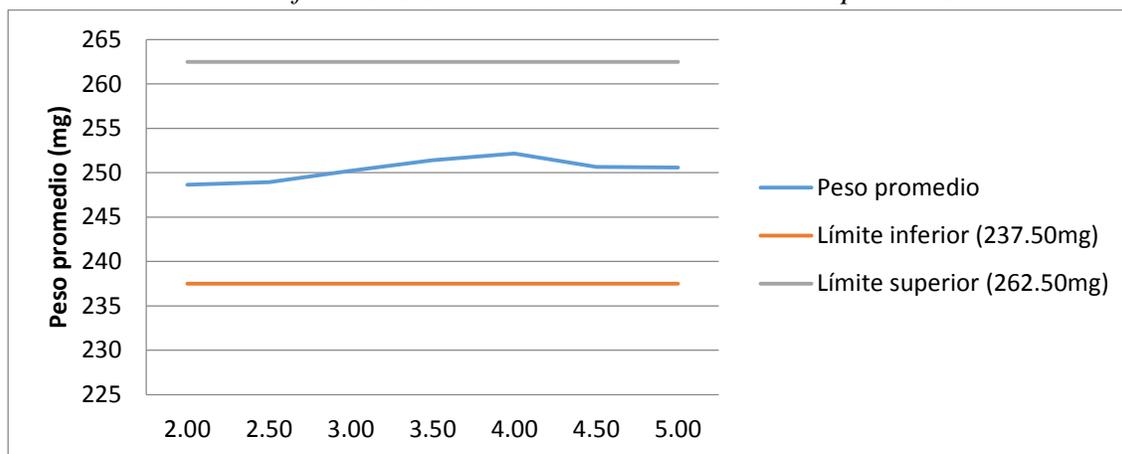
*[]: Concentración; *R: Número de repetición; *(α): Ángulo de reposo

Los datos anteriores representan por promedios \pm desviación estándar, los resultados obtenidos en las pruebas del ángulo de reposo y humedad, para determinar la fluidez del granulado, observando que los siete lotes fabricados cumplieron satisfactoriamente con los parámetros establecidos según los criterios de aceptación de la farmacopea de los Estados Unidos NF40 (ver anexo no. 2).

Para la evaluación de las características físico-mecánicas de los siete lotes de comprimidos se determinó la uniformidad de masa, dureza, desintegración y friabilidad de cada lote, acorde a las diferentes concentraciones utilizadas de *Aloe vera*, las gráficas siguientes representan los resultados obtenidos en cada una de estas pruebas.

Gráfica no. 2

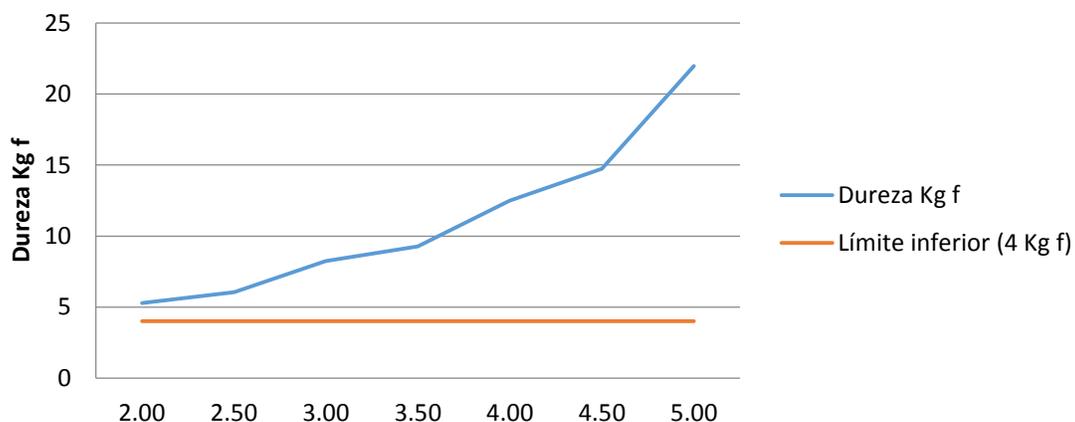
Determinación de la uniformidad de masa en los siete lotes de comprimidos



El peso promedio de los comprimidos se estableció según la fórmula cuali-cuantitativa base utilizada (anexo no. 1), siendo el valor medio de 250.00 mg estableciendo un porcentaje de desviación de 5.0% según la farmacopea de los Estados Unidos NF40 (ver anexo no. 2). Como se determinó, el peso fue constante en los siete lotes fabricados, obteniendo valores dentro de los límites, por lo que se estableció que los siete lotes fabricados cumplieron satisfactoriamente con el criterio establecido (ver anexo no. 3).

Gráfica no. 3

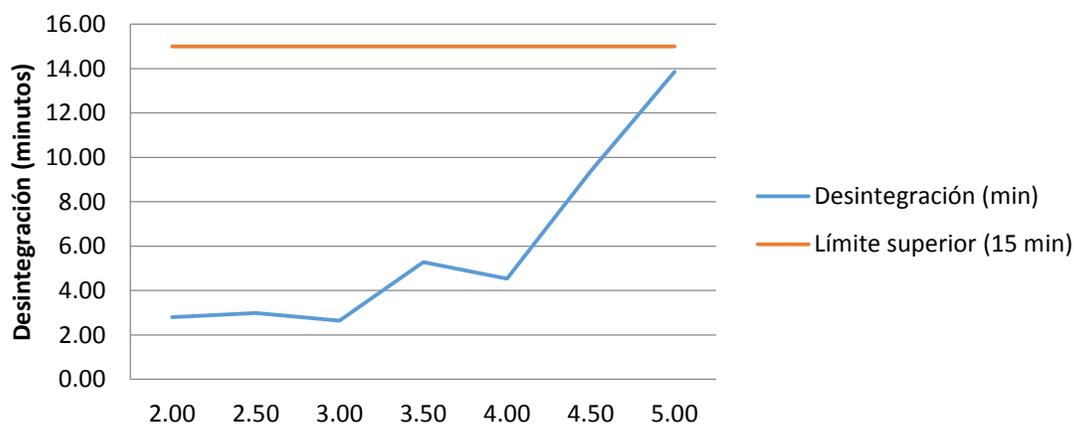
Determinación de la prueba de dureza en los siete lotes de comprimidos



Para utilizar el gel de *Aloe vera* como excipiente aglutinante se determinó su influencia en los comprimidos, evaluando el parámetro físico-mecánico de dureza, cuyo criterio de aceptación, es que, los resultados obtenidos experimentalmente deben ser mayor a 4 Kg f según la tabla de criterios aceptados por la farmacopea de los Estados Unidos NF40, dichos valores se pueden observar en el anexo no. 2. Los resultados obtenidos mostraron un comportamiento ascendente, encontrándose todos por encima del límite inferior. Por lo que los siete lotes fabricados cumplieron satisfactoriamente con el criterio establecido (ver anexo no. 4).

Gráfica no. 4

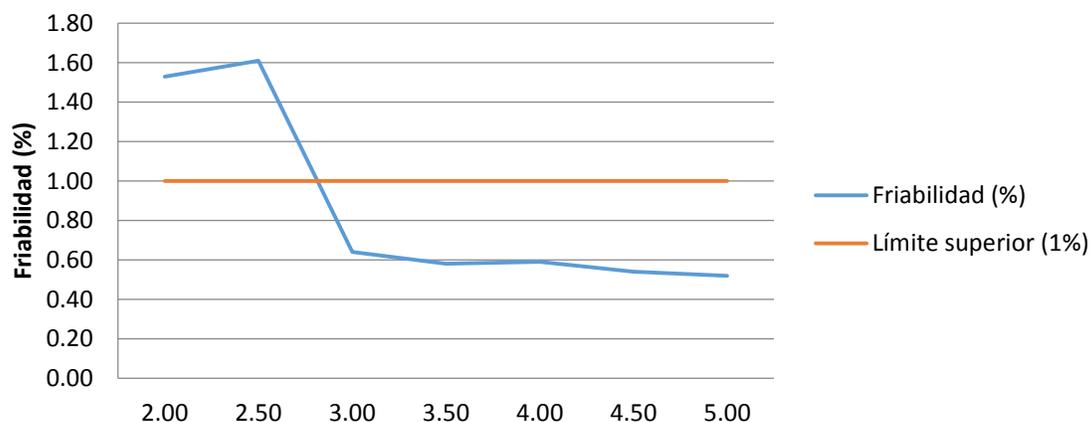
Determinación de la prueba de desintegración en los siete lotes de comprimidos



En la prueba de desintegración, para evaluar la influencia del gel de *Aloe vera* como excipiente aglutinante, se pudo observar que conforme aumentó la concentración utilizada de *Aloe vera*, aumentó el tiempo de desintegración, mostrando una disminución entre los lotes del 3.5% y el 4%. Sin embargo se obtuvieron resultados en todos los lotes por debajo del límite superior, cuyo valor de aceptación se puede observar en la tabla de criterios de aceptación según la farmacopea de los Estados Unidos NF40 en el anexo no. 2. Por lo que los siete lotes fabricados cumplieron satisfactoriamente con el criterio establecido (ver anexo no. 5).

Gráfica no. 5

Determinación de la prueba de friabilidad en los siete lotes de comprimidos



Los resultados obtenidos en la prueba de friabilidad, mostraron dos datos fuera de especificación (ver anexo no. 2). Por lo que cinco de los siete lotes fabricados cumplieron satisfactoriamente con el criterio establecido (ver anexo no. 6).

Tabla no. 2

Análisis estadístico de probabilidad basado en una curva normal de los parámetros físico-mecánicos (peso promedio, dureza, friabilidad y desintegración)

[]	2.0%	2.5%	3.0%	3.5%	4.0%	4.5%	5.0%
Peso promedio	$p=0.9908$	$p=0.9879$	$p=1.0000$	$p=0.9920$	$p=0.9987$	$p=0.9937$	$p=0.9905$
Dureza	$p=1.0000$						
Friabilidad	$p=0.2053$	$p=0.0623$	$p=0.8792$	$p=0.9995$	$p=0.9994$	$p=0.8046$	$p=0.8978$
Desintegración	$p=1.0000$						

*[]: Concentración

Por objeto de estudio se estableció un nivel de confianza del 90.00%. El peso promedio se trabajó en una curva de dos colas y los parámetros restantes a una cola.

Tabla no. 3

Dictamen de los siete lotes acorde a los criterios de aceptación de los parámetros físico-mecánicos evaluados

Parámetro físico-mecánico evaluado	CONCENTRACIÓN						
	2.0%	2.5%	3.0%	3.5%	4.0%	4.5%	5.0%
Fluidez	Buena						
Humedad (%)	2.34	2.12	2.97	2.53	2.02	2.85	2.44
Peso Promedio (mg)	248.63 ±2.5868	248.95 ±2.8117	250.24 ±1.6703	251.42 ±2.5142	252.15 ±1.7754	250.66 ±2.6727	250.60 ±2.8290
Dureza (Kg f)	5.29 ±0.1377	6.04 ±0.2299	8.25 ±0.0766	9.28 ±0.2661	12.51 ±0.1276	14.74 ±0.2001	21.97 ±0.3462
Friabilidad (%)	1.53 ±0.6440	1.61 ±0.3970	0.64 ±0.3074	0.58 ±0.1273	0.59 ±0.1268	0.54 ±0.5364	0.52 ±0.3782
Desintegración (min)	2.80 ±0.6735	2.98 ±0.4562	2.64 ±0.6565	5.28 ±0.1442	4.54 ±0.5967	9.38 ±0.2338	13.85 ±0.4450
Dictamen (C/NC)*	NC	NC	C	C	C	C	C

*C: Cumple, *NC: No cumple

Tabla no. 4

Análisis estadístico de distribución binomial

N	k											
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
4	062	312	688	938	1.0							
5	031	188	500	812	969	1.0						
6	016	109	344	656	891	984	1.0					
7	008	062	227	500	773	938	992	1.0				
8	004	035	145	363	637	855	965	996	1.0			
9	002	020	090	254	500	746	910	980	998	1.0		
10	001	011	055	172	377	623	828	945	989	999	1.0	

*Puntos decimales y valores menores a .0005 se omiten *N: Número de ensayos *k: Valor

Se obtuvo un nivel de confianza del 93.80%, ya que cinco de los siete lotes cumplieron satisfactoriamente.

9. DISCUSIÓN

La presente investigación se basó en el uso del gel de *Aloe vera* como excipiente aglutinante en la formulación de comprimidos, evaluando su influencia en los parámetros físico-mecánicos de fluidez, uniformidad de masa, dureza, desintegración y friabilidad.

La extracción del mucilago del *Aloe vera* como aglutinante, presentó un tono café oscuro (ver anexo 8), lo cual sugiere que el uso de carbón activado en el proceso de clarificación no fue eficiente para remover impurezas, sin embargo también pudo deberse a procesos de oxidación ocurridos durante la extracción, por lo que se podría decir que, los ácidos no estabilizaron todos los metabolitos causantes de la oxidación o bien pudo deberse al secado de la muestra, el cual se realizó a temperatura muy elevada (85°C), lo que causó la excesiva desecación del mucilago, confiriéndole esa tonalidad tanto al extracto como a las soluciones formadas para determinar la viscosidad.

Según Rowe, Sheskey & Owen, en el Handbook de excipientes, los aglutinantes a base de celulosa se emplean dentro de un rango de concentración de 2 – 5 %. Las mediciones de viscosidad, de las siete soluciones dentro de este rango de concentración, permitieron realizar una curva de viscosidad versus concentración. En la gráfica 1 se observó que las viscosidades obtenidas fueron extremadamente bajas. En este estudio se humectaron las soluciones por 15 minutos, el poco tiempo de humectación pudo influir a manera de obtener valores de viscosidad bajos.

Se pudo determinar también que el resultado de viscosidad de las concentraciones del 2% al 4% presentó valores constantes entre ellos, no obstante se observó un incremento en la viscosidad de la concentración 4.5% y 5%, como se pudo observar en la gráfica 1. Por lo que al interpretar la gráfica se identificó que en las concentraciones analizadas, el *Aloe vera* posee un comportamiento reológico no newtoniano, ya que la viscosidad no presentó un comportamiento definido ni constante, además presentó propiedades de flujo dilatantes, porque se observó que con el incremento de la concentración aumentó la viscosidad. El parámetro de viscosidad permitió evaluar el comportamiento del *Aloe vera* en el rango de concentración del 2% al 5%; por lo que se fabricaron los siete lotes de comprimidos dentro de este rango de concentración, con la finalidad de determinar su influencia en los demás parámetros físico-mecánicos evaluados.

La fórmula cuali-cuantitativa base, para la fabricación de los siete lotes de comprimidos, se realizó por granulación húmeda, variando el porcentaje de *Aloe vera* agregado; utilizando la lactosa monohidratada como excipiente de balance, para establecer el peso promedio de todos los comprimidos en un valor equitativo (ver anexo 1). El *Aloe vera* como excipiente aglutinante; aumentó la fuerza de unión entre las partículas favoreciendo el proceso de la granulación, mejorando la falta de homogeneidad de la mezcla y de propiedades reológicas

deficientes (ver anexo 7). Además, en la formulación se utilizaron una serie de excipientes que le confirieron propiedades físicas deseables a los comprimidos, entre estos se utilizó la croscarmelosa sódica como desintegrante, la celulosa microcristalina pH 101 y la lactosa monohidratada, se emplearon como diluyentes de carácter soluble; proporcionando una mejor humectación a la mezcla, dando lugar a un aumento de la velocidad de desintegración. El estearato de magnesio, como lubricante impidió la adhesión en las matrices, reduciendo la fricción entre partículas, además de mejorar la fluidez del granulado y como principio activo se utilizó el acetaminofén confiriéndole propiedades terapéuticas al comprimido (ver anexo 1).

La evaluación de la fluidez del granulado mediante las pruebas de humedad y ángulo de reposo, mostraron, en la tabla 1, que todos los lotes presentaron buena fluidez, independientemente de la concentración de *Aloe vera* utilizada, en todas las concentraciones se obtuvieron ángulos de reposo por debajo de 30, así como valores de humedad dentro del rango de criterios establecidos por la USP NF40, evitando así la formación de aglomerados no fluentes y garantizando la buena fluidez del polvo.

Es importante destacar como se observa en la gráfica 3 que los valores de uniformidad de masa en todos los lotes se encontraron dentro de los límites permitidos. La reproducibilidad de estos valores mediante cada formulación demostró que se mantuvo la presión de compresión prácticamente invariable.

De acuerdo con los resultados de dureza obtenidos, en la gráfica 4 se pudo observar un aumento de la dureza directamente proporcional a la concentración de *Aloe vera* utilizada en cada uno de los lotes; se observa también que tanto los valores obtenidos en los lotes del 2% y 2.5% como en los lotes del 4.5% y 5% a pesar que se encuentran dentro del límite establecido, se consideran valores de alerta, ya que puede que afecten otros parámetros como la friabilidad y desintegración respectivamente; como se discutirá más adelante, los lotes del 3% al 4%, presentan valores de dureza adecuados, lo que les confirió propiedades de resistencia a la friabilidad y mejores tiempos de desintegración.

Cabe mencionar que los comprimidos mantuvieron muy buenas propiedades de resistencia a la rotura mecánica, demostrado por los valores obtenidos; ya que ningún valor estuvo por debajo del límite establecido. Sin embargo este parámetro influyó también en el parámetro de desintegración, cuyos resultados se pueden observar en la gráfica 5, notando una relación directa entre ambos parámetros evaluados, ya que se vieron aumentados ligeramente los tiempos de desintegración, al verse aumentada la dureza y por ende la concentración de aglutinante empleada. No obstante todos los resultados se encontraron por debajo del límite establecido según la USP NF40. En el análisis estadístico, tabla no. 2, se observa que ambos parámetros cumplen significativamente ($p=0.100$) según la probabilidad normal a una cola.

Los resultados del porcentaje de pérdida de masa por friabilidad se pueden observar en la gráfica 6; obteniendo dos resultados fuera de especificación, de los lotes de concentración de *Aloe vera* al 2.0% ($p=0.2053$) y 2.5% ($p=0.0623$) respectivamente. Este fenómeno pudo deberse a la influencia de los parámetros anteriormente evaluados, ya que a pesar que los comprimidos de estos lotes presentaron valores de dureza por encima del límite, puede que los valores fueran muy bajos; por lo que cabe destacar que se observó decaído de los comprimidos en estos dos lotes, razón por la cual el valor de friabilidad en ambos se vio aumentado. Además, como se mencionó anteriormente se empleó la lactosa monohidratada como excipiente de balance, es decir, que en la formulación de estas dos concentraciones se utilizó mayor cantidad de este excipiente (ver anexo 1), el cual genera una alta friabilidad en los comprimidos finales (Niazi, 2009). Sin embargo es importante destacar que los lotes con concentraciones del 3% al 5% presentaron valores dentro del límite establecido, por lo que los resultados fueron satisfactorios.

En la tabla 3, acorde a los parámetros evaluados en cada uno de los lotes se determinó que los lotes al 2% y 2.5% no cumplen con el criterio de friabilidad establecido según la USP NF40 por lo que estos lotes se dictaminan como “no cumple”, a pesar de que los demás parámetros se encuentren dentro de los criterios establecidos. Por lo que, al obtener un total de cinco lotes satisfactorios de siete lotes fabricados, se pueden determinar los resultados del análisis estadístico con un nivel de confianza del 93.80% los cuales se muestran en la tabla 4, indicando que el gel de *Aloe vera* se puede emplear como excipiente aglutinante en comprimidos sin recubrimiento, influyendo de manera positiva en los parámetros físico-mecánicos evaluados preferiblemente en concentraciones por arriba de 2.5%.

10. CONCLUSIONES

1. El gel de *Aloe vera* es una opción de excipiente aglutinante en comprimidos sin recubrimiento, influyendo de manera positiva en los parámetros físico-mecánicos evaluados.
2. Las concentraciones del 2% al 4% presentan valores idóneos de viscosidad, presentando valores constantes los cuales aumentan directamente proporcional al aumentar la concentración de *Aloe vera*.
3. Los siete lotes fabricados cumplen satisfactoriamente con el criterio de humedad (2-3%) según la USP NF40.
4. El gel de *Aloe vera* como excipiente aglutinante aporta características de fluidez deseables al granulado.
5. Los lotes del 3% al 4%, cumplen satisfactoriamente con valores óptimos de dureza, desintegración y friabilidad, según parámetros establecidos en la USP NF40.
6. Los parámetros de dureza y desintegración presentan un comportamiento directamente proporcional a la concentración de *Aloe vera* empleada.

11. RECOMENDACIONES

1. Realizar otras investigaciones sobre el uso del gel de *Aloe vera*, en cuanto a sus propiedades como excipiente en formulaciones farmacéuticas, ya sea como espesante en formas farmacéuticas líquidas o como excipiente disgregante, diluyente o lubricante en formas farmacéuticas sólidas.
2. Realizar un análisis de factibilidad en cuanto al costo beneficio de emplear el *Aloe vera* como aglutinante en formulaciones industriales.
3. Realizar estudios de estabilidad acelerada y controlada a los comprimidos para evaluar si conservan sus propiedades físicas y químicas con el tiempo.
4. Determinar el contenido de principio activo por medio de HPLC y disolución, para determinar, si existe alguna interferencia del excipiente aglutinante que afecte la liberación del activo.
5. Realizar estudios para evaluar su aceptación en cuanto a su consumo humano a pesar de presentar *Aloe vera* en la formulación.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andueza, (2000). Caracterización física de hidroxipropilmetilcelulosa con potencial aplicación oftalmológica: pH, tensión superficial, característica de la película. *Revista de la Sociedad Química de México*. 44(3), 12-13.
- Borro, M. (2001). Aglutinantes. *Bioquímica y farmacia*. 1(1), 11-28.
- Cerra, et.al. (2010). *Manual de microbiología aplicada a la industria farmacéutica, cosmética y de productos médicos*. Argentina: AAM.
- Consejo Nacional de Áreas Protegidas CONAP. (2008). *Informe Nacional de Áreas Protegidas de Guatemala*. Recuperado de http://www.tarrales.com/reporte_areas_protegidas.pdf
- Cruz, J. & Pascual, L. (1994). Cultivo alternativo para las zonas áridas y semiáridas de México. Comisión nacional de las zonas áridas. *Instituto nacional de ecología: México*.
- Domínguez, et.al. (2012). El gel de Aloe vera: Estructura, composición química, procesamiento, actividad biológica e importancia en la industria farmacéutica y alimentaria. *Revista de Ingeniería Química*. 11(1), 23-43.
- Estupiñan, C. (2012). *Estudio comparativo del contenido de ácido ascórbico del mucílago de Aloe vera, (Aloe barbadensis Miller.) entre diferentes cultivos del departamento de Risaralda, Colombia. Por cromatografía líquida de alta eficiencia (CLAE)*. Colombia: Universidad Tecnológica de Pereira.
- Farmacopea de los Estados Unidos, USP. (2017). Generalidades y *Parámetros de calidad de los comprimidos*. 40NF.
- Gallardo, C. et. Al. (2013). Extracción y caracterización reológica del mucílago de *Malvaviscus penduliflorus* (San Joaquín). *Revista de Universidad de La Habana, Instituto de Plantas Medicinales*. 18(4), 1-5.
- Gennaro, R. et al. (1998). *Remington Farmacia*. 18ª Edición. Editorial Panamericana. España.
- Gibson, M. (2009). *Pharmaceutical preformulation & formulation*. USA: AstraZeneca R&D.
- Gonzales, et.al. (2002). Diseño y evaluación de nuevas formulaciones de tabletas de acetato de cortisona (25 mg). *Revista de Universidad de La Habana, Instituto de Farmacia y Alimentos*. 36(1), 1-3.
- González, A. et al. (2004). Glucomanano: propiedades y aplicaciones terapéuticas. Departamento de Farmacología, Toxicología, Enfermería y Fisioterapia. Facultad de Veterinaria. Universidad de León. *Nutrición Hospitalaria*, 14(1), 45-50.
- Hernández, A. & Romagosa, S. (2015). Desarrollo de una leche fermentada probiótica con jugo de Aloe vera. *Revista de Universidad de La Habana, Instituto de Farmacia y Alimentos*. 35(1), 5-11.
- Invima. (2015). Guía de definiciones de formas farmacéuticas. *Registros sanitarios*. 1-11.

- Ministerio de Salud de Chile. (2013). *Sábila*. Recuperado de http://www.saludarica.cl/docs/vademecum_de_hierbas_medicinales.pdf
- Navascués, I. & Hernández, F. (2002). Notas galénicas: Operaciones farmacéuticas con los comprimidos (mezcla, granulación, compresión). *Laboratorios Roche, Basilea (Suiza)*, 3(8), 1-8.
- Niazi, S. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations*. USA: Healthcare.
- Pineda, B. (2014). Producción y aprovechamiento de la sábila (*Aloe vera*) como planta medicinal y sus beneficios. *Tesis de Licenciatura en Pedagogía y Administración*. Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Rodríguez, R. (2008). Estudio de las plantas medicinales conocidas por la población de la comunidad primavera, del municipio de Ixcán, Quiché, utilizando técnicas etnobotánicas. (*Tesis licenciatura*). Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Agronomía. Guatemala.
- Rojas, J. (2004). *Parámetros de Calidad de los Comprimidos*. Farmacotecnia I. Facultad de Química Farmacéutica. Universidad de Antioquia. Colombia. Recuperado de <http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/10/intro.html>.
- Rosado, M. (2010). *Evaluación del tartrato ácido de potasio (Cremor Tártaro) como lubricante en granulados y comprimidos y su influencia en la desintegración, dureza y friabilidad*. *Tesis de Licenciatura en Química Farmacéutica*. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.
- Rowe, R.; Sheskey, P. & Owen, S. (2006). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Gran Bretaña: Butler & Tanner.
- Ruíz, A.; Brito, E. & Navarro, R. (2012). *Aplicaciones terapéuticas del Aloe Vera*. Departamentos de Educación Física y Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.
- Sánchez, H. & Corella, L. (2002). Pruebas microbiológicas.
- Santana, T. (2007). Caracterización del gremio sabilero colombiano. Colombia.
- Stevens, N. (2014). *Características botánicas del Aloe vera*. México: Editorial Sino S.A.
- Tórtola, L. (2015). El ecosistema en el corredor seco de Guatemala. (*Tesis licenciatura*). Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ingeniería. Guatemala.
- Universidad del Rosario. (2015). *Parámetros de calidad de los comprimidos*. Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Argentina.
- Villar, J. (2017). Factores que afectan a la compresión de comprimidos. (*Tesis licenciatura*). Universidad de Sevilla. España.

13. ANEXOS

Anexo no. 1

Fórmula cuali-cuantitativa de los siete lotes de comprimidos basada en el rango de concentraciones de Aloe vera

Fórmula Unitaria																							
CAS	Materia Prima	%	L1		L2		L3		L4		L5		L6		L7		Función						
			2.00%	5.00%	2.50%	5.00%	3.00%	7.50%	3.50%	8.75%	4.00%	10.00%	4.50%	11.25%	5.00%	12.50%							
103-90-2	Acetaminofén USP	50.00	50.00	mg	20.00	50.00	mg	20.00	50.00	mg	20.00	50.00	mg	Principio Activo									
74811-65-7	Croscarmelosa Sódica	4.00	10.00	mg	4.00	10.00	mg	4.00	10.00	mg	4.00	10.00	mg	Desintegrante									
9004-34-6	Celulosa microcristalina pH 101	12.00	30.00	mg	12.00	30.00	mg	12.00	30.00	mg	12.00	30.00	mg	Diluyente									
10039-26-6	Lactosa monohidratada	61.28	153.20	mg	60.78	151.95	mg	60.28	150.70	mg	59.78	149.45	mg	59.28	148.20	mg	58.78	146.95	mg	58.28	145.70	mg	Diluyente
-----	Aloe vera	2.00	5.00	mg	2.50	6.25	mg	3.00	7.50	mg	3.50	8.75	mg	4.00	10.00	mg	4.50	11.25	mg	5.00	12.50	mg	Aglutinante
557-04-0	Estearato de Magnesio USP	0.72	1.80	mg	0.72	1.80	mg	0.72	1.80	mg	0.72	1.80	mg	Lubricante									
	PESO TOTAL	100	250.00	mg	100	250.00	mg	100	250.00	mg	100	250.00	mg										

*(L): Número de lote

Anexo no. 2

Criterios de aceptación de los parámetros físico-mecánicos evaluados tanto al granulado como a los comprimidos según farmacopea de los Estados Unidos NF40

Parámetro físico-mecánico evaluado	Criterios de aceptación
Fluidez	Mayor a 50, Mala
	30-50, Regular
	Menor a 30, Buena
Humedad (%)	2% - 3%
Peso Promedio (mg)	Menor a 80.00 mg, $\pm 10\%$
	>80.00 mg y <250.00 mg, $\pm 7.5\%$
	250.00mg o más $\pm 5\%$, (237.50 mg – 262.50 mg)
Dureza (Kg f)	Mayor a 4 Kg f
Friabilidad (%)	Menor a 1%
Desintegración (min)	Menor a 15 Minutos

(USP 40, 2017)

Anexo no. 3

Uniformidad de masa obtenida en los siete lotes de comprimidos

Tableta	CONCENTRACIÓN						
	2.0%	2.5%	3.0%	3.5%	4.0%	4.5%	5.0%
1	251.30	245.50	250.60	253.30	254.40	251.80	252.10
2	246.70	249.30	250.60	253.40	250.30	251.30	254.50
3	248.00	245.80	250.90	252.50	253.30	249.10	251.70
4	248.70	252.70	252.10	251.80	252.20	249.40	250.80
5	249.20	249.40	251.40	251.40	255.20	246.30	255.30
6	249.60	256.70	250.80	254.20	253.40	249.70	248.70
7	248.70	250.40	250.00	254.10	251.60	246.80	249.70
8	246.10	248.00	250.30	250.90	252.70	248.90	254.90
9	246.90	246.70	248.10	252.80	252.90	247.60	246.60
10	248.30	249.20	249.60	245.70	253.80	250.20	247.80
11	245.60	245.20	248.50	250.70	249.00	255.50	249.50
12	256.20	246.70	248.60	253.90	252.00	249.80	247.70
13	249.00	248.90	249.40	250.50	252.00	249.40	252.30
14	246.30	247.70	248.90	249.40	249.30	249.00	247.80
15	246.60	247.60	248.80	249.90	252.30	250.40	249.70
16	252.10	246.90	250.80	253.00	251.40	254.20	251.50
17	249.20	250.70	248.20	251.00	253.60	255.10	245.40
18	251.20	252.00	252.90	245.30	254.00	254.00	249.60
19	246.30	251.40	249.60	250.50	250.00	253.90	252.50
20	246.50	248.10	254.70	254.00	249.60	250.80	253.90
PROMEDIO	248.63	248.95	250.24	251.42	252.15	250.66	250.60
DESV. STD (σ)	2.5868	2.8117	1.6703	2.5142	1.7754	2.6727	2.8290

Anexo no. 4

Dureza obtenida en los siete lotes de comprimidos

Tableta	CONCENTRACIÓN																				
	2.0%			2.5%			3.0%			3.5%			4.0%			4.5%			5.0%		
	R1	R2	R3																		
1	5.38	4.10	4.83	6.97	6.12	4.41	7.58	6.93	9.04	9.23	9.87	9.14	10.86	13.44	12.76	15.89	15.24	15.66	25.10	18.56	21.46
2	5.75	4.89	4.10	7.20	3.98	5.20	9.37	8.30	9.13	9.12	9.67	9.45	13.24	11.85	12.98	15.45	14.27	14.32	22.21	19.43	22.69
3	4.77	5.38	4.89	6.43	5.02	7.22	6.92	8.93	8.17	9.54	9.88	9.16	11.57	11.89	11.27	14.15	16.55	14.01	24.50	23.96	23.12
4	5.63	4.46	5.93	5.63	6.73	7.35	7.21	8.97	8.33	9.05	9.94	9.76	12.36	13.51	10.98	16.85	14.39	14.57	21.97	23.95	22.16
5	6.06	6.67	5.75	3.31	6.00	7.71	7.14	8.01	8.76	9.76	9.12	9.23	13.02	14.56	12.22	14.23	13.90	14.76	21.60	22.14	22.00
6	6.00	5.02	5.02	5.33	5.98	6.30	8.20	9.16	8.99	9.90	9.03	9.44	10.56	11.23	14.54	17.36	14.56	14.90	22.30	19.19	23.55
7	5.20	6.18	5.63	7.02	6.61	6.43	7.54	8.22	9.19	8.90	9.04	9.23	11.97	12.84	13.67	14.37	14.88	14.09	22.56	21.00	21.98
8	4.53	4.95	6.55	7.41	7.16	5.14	8.23	8.54	9.10	8.87	8.56	9.54	12.35	12.87	13.56	14.23	14.02	15.67	22.43	21.39	18.96
9	6.42	4.95	3.79	3.98	6.73	6.45	8.90	7.89	7.11	7.65	8.01	9.32	12.07	12.90	13.22	14.29	14.13	13.29	21.12	21.65	21.36
10	5.26	4.83	5.81	6.87	5.08	5.33	7.65	7.55	8.55	9.90	9.76	9.19	12.09	12.55	12.23	15.25	13.45	13.55	22.67	21.67	22.34
PROMEDIO	5.50	5.14	5.23	6.02	5.94	6.15	7.87	8.25	8.64	9.19	9.29	9.35	12.01	12.76	12.74	15.21	14.54	14.48	22.65	21.29	21.96
	5.29			6.04			8.25			9.28			12.51			14.74			21.97		
DESV. STD (σ)	0.589	0.765	0.861	1.424	0.980	1.097	0.793	0.692	0.643	0.670	0.650	0.199	0.843	0.959	1.098	1.175	0.868	0.799	1.234	1.844	1.256
	0.13774			0.22998			0.07666			0.26614			0.12762			0.20018			0.34621		

*R: Repetición

Anexo no. 5

Desintegración obtenida en los siete lotes de comprimidos

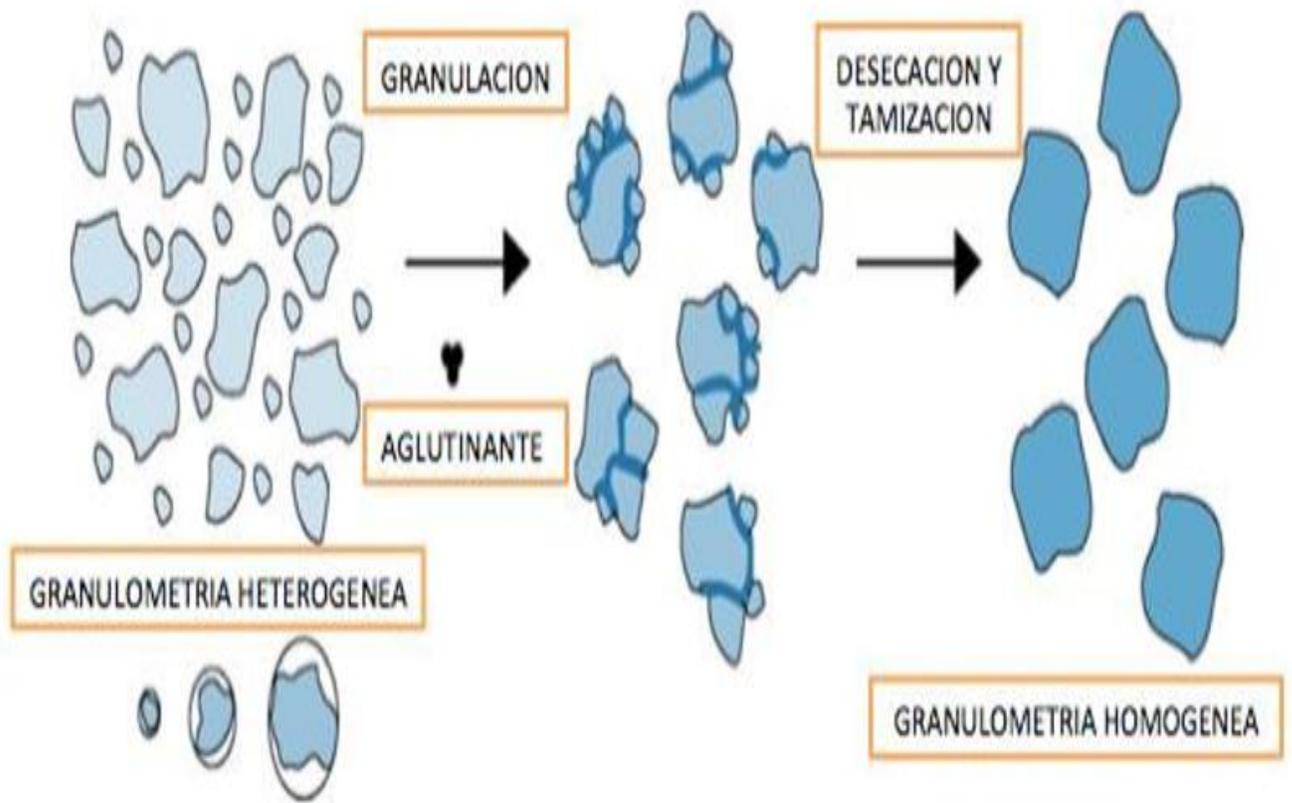
CONCENTRACIÓN							
Repetición	2.0%	2.5%	3.0%	3.5%	4.0%	4.5%	5.0%
1	2.32	3.23	2.12	5.32	4.25	9.11	13.34
2	2.51	2.45	2.43	5.40	4.15	9.52	14.09
3	3.57	3.25	3.38	5.12	5.23	9.51	14.13
PROMEDIO	2.80	2.98	2.64	5.28	4.54	9.38	13.85
DESV. STD (σ)	0.67357	0.45622	0.65653	0.14422	0.59677	0.23388	0.44501

Anexo no. 6

Friabilidad obtenida en los siete lotes de comprimidos

CONCENTRACIÓN	REPETICIÓN	PESO INICIAL	PESO FINAL	% PÉRDIDA	% PROMEDIO	DESV. STD (σ)
2.0%	1	2.4709	2.4203	2.05	1.53	0.64404
	2	2.4724	2.4296	1.73		
	3	2.4622	2.4423	0.81		
2.5%	1	2.4689	2.4256	1.75	1.61	0.39709
	2	2.4806	2.433	1.92		
	3	2.4751	2.4463	1.16		
3.0%	1	2.4748	2.4507	0.97	0.64	0.30746
	2	2.4925	2.4832	0.37		
	3	2.466	2.4522	0.56		
3.5%	1	2.5189	2.5008	0.72	0.58	0.12732
	2	2.461	2.4471	0.56		
	3	2.4683	2.4568	0.47		
4.0%	1	2.4852	2.4702	0.60	0.59	0.12687
	2	2.4856	2.4741	0.46		
	3	2.5005	2.4826	0.72		
4.5%	1	2.4912	2.4625	1.15	0.54	0.53642
	2	2.5012	2.4939	0.29		
	3	2.5193	2.5151	0.17		
5.0%	1	2.4869	2.4842	0.11	0.52	0.37827
	2	2.4481	2.4272	0.85		
	3	2.5067	2.4918	0.59		

Anexo no. 7
Mecanismo de acción de los aglutinantes



(Villar, 2017).

*Anexo no. 8**a. Extracción del gel de Aloe vera*

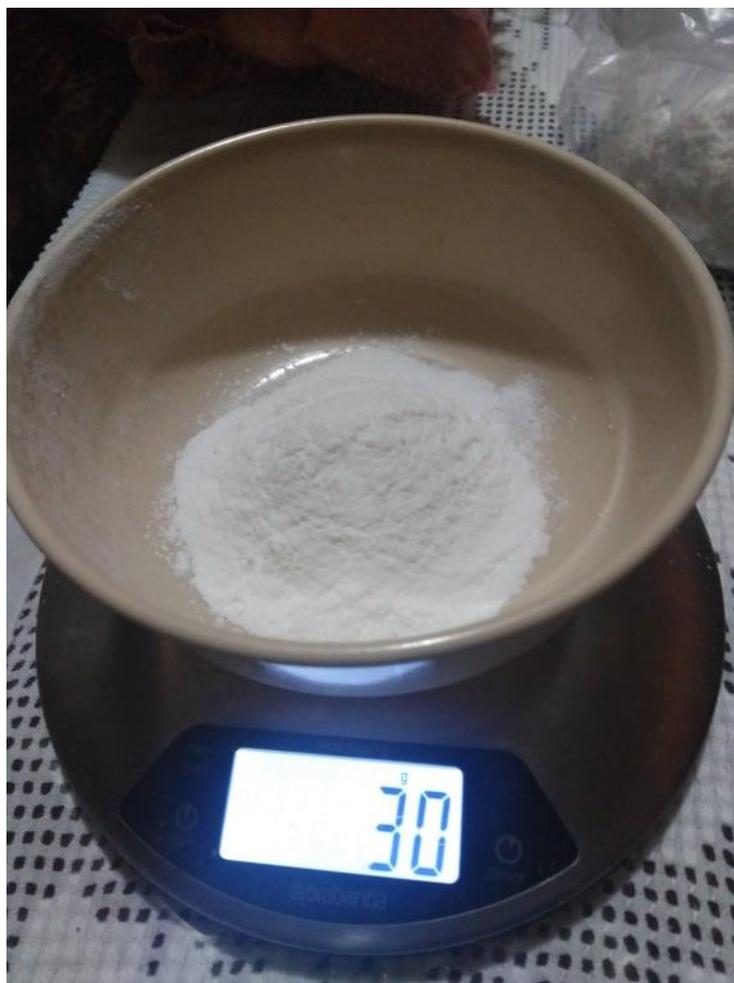
b. Secado y tamizado del gel de Aloe vera



Anexo no. 9

Proceso de fabricación de los granulados por granulación húmeda

a. Pesaje de materias primas



b. Adición del aglutinante



c. *Secado y tamizado*



Anexo no. 10
Proceso de compresión y obtención de comprimidos finales



Anexo no. 11

Determinación de pruebas físico-mecánicas (Dureza, desintegración, friabilidad, Uniformidad de masa) en los comprimidos

Dureza



Friabilidad



Desintegración



Uniformidad de masa



Br. Eva María Arreaza Córdón
Autor

Lic. Julio Gerardo Chinchilla Vettorazzi
Asesor

Licda. Raquel Azucena Pérez Obregón
Revisor

Licda. Lucrecia Martínez de Haase, M.A.
Directora de Escuela de Química Farmacéutica

M.A. Pablo Ernesto Oliva Soto
Decano