



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN DE PROPÓLEO PARA EL DISEÑO DE
UNA FORMA FARMACÉUTICA SÓLIDA

ESPINOSA ROMERO JUAN DIEGO
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

MACHALA
2023



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN DE PROPÓLEO PARA EL
DISEÑO DE UNA FORMA FARMACÉUTICA SÓLIDA

ESPINOSA ROMERO JUAN DIEGO
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

MACHALA
2023



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN DE PROPÓLEO PARA EL DISEÑO DE UNA
FORMA FARMACÉUTICA SÓLIDA

ESPINOSA ROMERO JUAN DIEGO
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

GARCIA MIR VIVIANA

MACHALA, 05 DE SEPTIEMBRE DE 2023

MACHALA
05 de septiembre de 2023

ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN DE PROPÓLEO PARA EL DISEÑO DE UNA FORMA FARMACÉUTICA SÓLIDA

por Juan Diego Espinosa Romero

Fecha de entrega: 24-ago-2023 02:42p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 2150697971

Nombre del archivo: ESPINOSA_ROMERO_JUAN_DIEGO.docx (152.32K)

Total de palabras: 2688

Total de caracteres: 15430

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

El que suscribe, ESPINOSA ROMERO JUAN DIEGO, en calidad de autor del siguiente trabajo escrito titulado ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN DE PROPÓLEO PARA EL DISEÑO DE UNA FORMA FARMACÉUTICA SÓLIDA, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

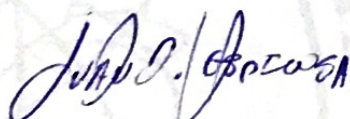
El autor declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

El autor como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 05 de septiembre de 2023



ESPINOSA ROMERO JUAN DIEGO
0703366930

RESUMEN

Introducción: Los resultados de esta investigación bibliográfica se enfocan en destacar la importancia de los estudios de preformulación en base al uso de propóleos, para diseñar una forma farmacéutica sólida que genere un impacto significativo en beneficio de la salud, y resulte de gran interés en la comunidad científica y social. **Objetivo:** Indagar sobre los estudios de preformulación de formas farmacéuticas sólidas a base de propóleos, mediante revisión bibliográfica, para conocer el uso racional de este medicamento. **Metodología:** La presente investigación consiste en un método no experimental, de tipo descriptiva y retrospectiva, utilizando metodología analítica y recopilación de información, en referencia a los estudios de preformulación abarcando conceptos sobre preformulación, propiedades físicas, químicas, y biofarmacéuticas de propóleos. **Resultados:** Según la literatura investigada el método de extracción de maceración con alcohol al 96% se consigue de forma idónea un extracto blando de propóleos, la glicerina y el propilenglicol mejoran la solubilidad de los extractos blandos en agua. El contenido de humedad es determinante en la preservación de los propóleos, ya que el exceso de agua puede favorecer el crecimiento de microorganismos. El valor medio de la temperatura de fusión se encuentra entre 60 – 80 °C. **Conclusión:** Los principales componentes de la actividad biológica y terapéutica dada por la concentración de fenoles y flavonoides, las características fisicoquímicas como la cristalinidad y polimorfismo están íntimamente ligadas con las propiedades de flujo, la biodisponibilidad continua en fase de investigación.

PALABRAS CLAVE: pre-formulación, propóleos, identificación de propóleos.

ABSTRACT

Introduction: The results of this bibliographical research focus on highlighting the importance of preformulation studies based on the use of propolis, to design a solid pharmaceutical form that generates a significant impact on health benefits, and is of great interest in the scientific and social community. **Objective:** To inquire about the studies of preformulation of solid pharmaceutical forms based on propolis, by means of a bibliographic review, to know the rational use of this medicine. **Methodology:** This research consists of a non-experimental, descriptive and retrospective method, using analytical methodology and information gathering, referring to preformulation studies covering concepts of preformulation, physical, chemical, and biopharmaceutical properties of propolis. **Results:** According to the researched literature, the extraction method of maceration with 96% alcohol is ideally obtained a soft extract of propolis, glycerin and propylene glycol improve the solubility of the soft extracts in water. The moisture content is decisive in the preservation of propolis, since excess water can favor the growth of microorganisms. The average value of the melting $T^{\circ}C$ is between 60 – 80 $^{\circ}C$. **Conclusion:** The main components of the biological and therapeutic activity given by the concentration of phenols and flavonoids, the physicochemical characteristics such as crystallinity and polymorphism, are closely linked to the flow properties, the continuous bioavailability in the research phase.

KEY WORDS: preformulation, propolis, identification of propolis.

Índice de Contenido

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
1. INTRODUCCIÓN	4
2. DESARROLLO	5
2.1. Pre-formulación.	5
2.2. Características fisicoquímicas y farmacotécnicas de pre-formulación en sólidos orales.	5
2.3. Propóleo	6
2.4. Composición química del propóleos	6
2.5. Propiedad terapéutica del propóleos	6
2.6. Metodología	7
2.7. Método de extracción de materia prima de propóleo.....	7
2.8. Determinación de materia seca	7
2.9. Características fisicoquímicas.....	8
2.9.2. Punto de fusión.....	8
2.9.3. Índice de oxidación, compuestos fenólicos y flavonoides	8
2.9.4. Impurezas mecánicas, cera y resinas.....	9
2.9.5. Propiedades de flujo	9
2.9.6. Influencia del tamaño de partícula y solubilidad	9
2.9.7. Perfil de solubilidad en función del pH.....	9
2.10. Biodisponibilidad.....	10
2.11. Estabilidad.....	10
2.12. Propuesta de elaboración de comprimidos a base de propóleos	11
3. CONCLUSION	12
4. BIBLIOGRAFÍAS	13
5. ANEXOS	19

1. INTRODUCCIÓN

Los propóleos contienen una variedad de componentes recolectados por las abejas, como resinas y sustancias orgánicas a base de una variedad de vegetación de distintas regiones geográficas.¹ Además cuenta con múltiples beneficios terapéuticos, actúa como hepatoprotector, antiinflamatorio y antimicrobiano, por lo que es utilizado en actualidad en la fabricación de productos naturales, aplicándolo en tratamientos medicinales.²

Por otro lado, se comercializa bajo una amplia gama de preparados galénicos que permiten aprovechar al máximo su actividad farmacológica en diversas formas farmacéuticas como tinturas, extractos, cápsulas, comprimidos, jarabes, aerosoles entre otros.³ Entre los diversos tipos de formulaciones que se pueden adaptar para una sustancia farmacológica, la vía de administración oral continúa siendo la más utilizada hasta la actualidad.

La etapa de preformulación del desarrollo de fármacos según Chambi et al., abarca la caracterización fisicoquímica de los ingredientes activos, estudios de compatibilidad entre fármacos y excipientes, biodisponibilidad, propiedades farmacotécnicas, entre otros.⁴ Por lo tanto, es de vital importancia la investigación en la etapa previa a la formulación, para generar información relevante y útil para el desarrollo de formas de dosificación estables y biodisponibles, y que se pueden generar en masa, y sea debidamente aceptado por la colectividad⁵

El objetivo de la presente investigación se enfoca en abordar los estudios de preformulación de formas farmacéuticas sólidas (FFS), mediante revisión bibliográfica, para profundizar la información de este ingrediente activo de origen natural, debido a su potencial uso como coadyuvante en muchos tratamientos farmacológicos actuales, lo que amerita conocer su proceso previo a la elaboración y posterior aplicación en el campo de la salud.⁶ Caso práctico: Se desea realizar una propuesta para el diseño de una forma farmacéutica sólida de un ingrediente activo de origen natural partiendo de un estudio de pre- formulación donde se evalúe algunas de las características fisicoquímicas y biofarmacéuticas del ingrediente activo. Con el objetivo de garantizar el desarrollo racional de este nuevo medicamento, se propone primeramente investigar sobre los estudios de preformulación de los sólidos orales, seleccionando un ingrediente activo de origen natural.

2. DESARROLLO

2.1. Pre-formulación.

Según Olaya la pre-formulación, se basa en los procesos de la etapa previa al desarrollo de medicamentos, lo cual incluye estudios las propiedades físicas y químicas de los principios activos y excipientes, abordando el conocimiento de las propiedades farmacodinámicas y biofarmacéuticas de los mismos y su influencia en los procesos previos a la formulación del fármaco.¹ Tomando en cuenta las propiedades farmacotécnicas, finalidad terapéutica, reacciones adversas a los medicamentos (RAM), posología, toxicidad, frecuencia de administración, aceptación y costo del medicamento.²

2.2. Características fisicoquímicas y farmacotécnicas de pre-formulación en sólidos orales.

Las propiedades de los sólidos para administración oral se estudian a través de diferentes parámetros, que incluyen las características físicas y químicas del principio activo, los cuales se describen en la Tabla 1.

Tabla 1: Parámetros fisicoquímicos y farmacotécnicas que se estudian en preformulación de formas farmacéuticas sólidas

Parámetros	Descripción
<i>Dureza</i>	La dureza es la cantidad de fuerza o resistencia de una partícula para soportar choques mecánicos. ⁹
<i>Tamaño de la partícula</i>	La morfología de las partículas está íntimamente ligadas al tamaño de la misma por lo cual, la homogeneidad de la sustancia o partícula depende del grado de disolución, propiedades de flujo y las reacciones químicas entre los componentes. ¹⁰
<i>Compactación y compresibilidad</i>	Villafuerte expone que la compactación en la formulación se determina mediante la relación entre la fuerza aplicada a la partícula sólida y su volumen, y está estrechamente ligada al concepto de compresibilidad, que asocia la masa, con la propiedad de flujo de la partícula del principio activo (PA). ¹¹
<i>Índice de adhesión</i>	Isla explica que la tendencia de las partículas para adherirse a las paredes en las que existe colisión, y como resultado surge una variación de peso y se dificulta la extracción residual es originada por el índice de adhesión. ^{9,11}
<i>Velocidad de disolución</i>	Midha expresa que este parámetro está íntimamente relacionado con ciertas propiedades de las moléculas como su forma, cristalinidad, superficie, y el tiempo en el cual se tarda en disolverse en contacto con el medio circundante.

Forma y textura de las partículas	Estas propiedades se vinculan a la forma de la partícula y su medio acuoso, que juega un rol importante en la estabilidad de la mezcla, en relación a su segregación.
Cristalinidad y Polimorfismo	Adeyeye y otros colaboradores mencionan que la propiedad de una moléculas o sustancia puede suceder en múltiples formas cristalinas definida como polimorfismo. Palma et al., explica que la cristalinidad hace referencia en base al estado y forma cristalina de la materia químicamente idéntica, pero tiene variabilidad considerable en su estado físico.

Fuente: Elaborado por el autor en base con artículos científicos (12, 13, 14,15)

2.3. Propóleo

La palabra propóleos deriva del griego propolis, que hace mención a *Pro* que quiere decir “en defensa de” y *Polis* hace referencia a “ciudad”; lo cual en el caso de las abejas (*Apis mellífera*), se entiende como la protección de la colmena¹². El propóleos es reconocido a nivel mundial, como un producto de origen natural, elaborado por distintos géneros de abejas, a partir de exudados mucilaginosos, materiales lipofílicos, material resinoso, gomas, látex de múltiple vegetación, que arriban a su colmena y realizan una mezcla con secreciones glandulares y cereras de la hipofaringe de las abejas.¹³

2.4. Composición química del propóleos

Se conocen mediante investigaciones realizadas por Fuentes & Toraño entre otros colaboradores, la presencia de más de 400 compuestos químicos en diversas muestras de propóleos en diferentes sitios a nivel global, entre los cuales se destacan, compuestos fenólicos, principalmente flavonoides los cuales podemos apreciar en el anexo A, donde se detallan los principales encontrados en los análisis de propóleos. Sin embargo, se destaca otros compuestos como cetonas, terpenos, ácidos benzoicos, ésteres, aminoácidos, aldehídos aromáticos, xantonas, ácidos orgánicos, alcoholes, cumarinas, esteroides, lignanos, minerales, vitaminas, azúcares, ácidos grasos, estilbenos, entre otros.¹⁸

2.5. Propiedad terapéutica del propóleos

Según investigaciones realizadas por Delgado y otros colaboradores, mencionan que la actividad bacteriostática del propóleos se basa en mecanismos de inhibición de ácidos nucleicos y degradación de la membrana citoplasmática bacteriana, debido a las reacciones químicas de desfosforilación producidas por los flavonoides sobre los canales

iónicos de célula bacteriana ocasionando una disminución en la motilidad y actividad virulenta de la misma.¹⁹

2.6. Metodología

La presente investigación consiste en un método no experimental, de forma descriptiva y retrospectiva, conformada por una base sistematizada, organizada y estructurada, utilizando metodología analítica y recopilación de información enfocada en la búsqueda de fuentes basadas en bibliografía científica, en referencia a los estudios de preformulación, y propóleo utilizando fuentes de páginas web como Google Scholar, Scopus, Scielo, Pubmed, Elsevier, entre otras, con el objetivo de resolver el caso práctico basado en el estudio de preformulación de formas farmacéuticas sólidas a base de propóleos.

2.7. Método de extracción de materia prima de propóleo

Según Ramírez & Martínez (2016), en colaboración con otros investigadores, explican el procedimiento para extraer la materia prima en bruto rica en propóleos de las colmenas sobre los apiarios seleccionados en distintas regiones, haciéndolo herméticamente, evitando los efectos elevados de temperatura y contaminación.¹⁶

En estudios realizados por Sosa López et al., las muestras de propóleos seleccionadas son sometidas en el laboratorio a menos 10 grados Celsius durante 60 minutos, para endurecer la materia prima y de esta manera, eliminar restos de impurezas y ceras.¹⁶ Una vez realizado este proceso, se procede a pesar y seleccionar muestras representativas que contengan la mejor calidad del producto y menos porcentaje de impurezas.¹⁷

2.8. Determinación de materia seca

En cuanto la determinación de materia seca, Guanche et al., (2022), en concordancia con otros autores que aplican métodos similares, que consisten primeramente en pesar una cantidad de cada extracto de muestra, luego se lleva a estufa a 120 °C por 1 hora, para eliminar completamente el solvente. Después se colocan en un desecador hasta alcanzar la temperatura ambiente, y se procede de nuevo. El resultado se expresa como porcentaje de extracto seco, y de esta manera continuar con los estudios de preformulación.¹⁸

2.9. Características fisicoquímicas

En base a las características físicas y químicas del propóleo y sus componentes, la literatura indica que pueden diferir, según el método de recolección, clima y región, así como la fuente vegetal de la cual se originan. En el Anexo B se puede apreciar las propiedades organolépticas acorde a la vegetación circundante, sobre las colmenas de distintas localidades y distritos de México D.F., donde se obtuvieron las muestras de propóleos para su respectivo análisis¹⁹

2.9.1. Evaluación de las propiedades organolépticas del propóleo

Según estudios realizados por Marylenlid & Brito reportan que es esencial tomar en cuenta las características organolépticas principalmente si la forma farmacéutica que se propone investigar es de administración oral, por lo tanto, el sabor, consistencia, color, aroma e impurezas son sujetas a revisión sensorial por parte de personas calificadas.²⁰ En concordancia con las investigaciones realizadas por Grajales y otros autores, como primer paso se toman muestras previamente seleccionadas y se colocan en recipientes, debidamente rotulados en condiciones adecuadas de temperatura a 24 ± 3 ° Celsius durante las 72 horas previas a la evaluación sensorial, los resultados se pueden apreciar en el anexo B, donde se muestra la variabilidad de las características mencionadas.²¹

2.9.2. Punto de fusión

Acorde a la literatura investigada y presentada por Aloma Chávez, se determina el punto de fusión de las muestras de propóleos previamente recolectadas, utilizando un tubo capilar, sujeto a un termómetro, que se somete a calentamiento y sumersión en glicerina. Registrando la temperatura inicial y final de la fusión, para luego sacar los promedios de ambas temperaturas.²² En concordancia con la investigación realizada por Challou y Herrera, en el departamento de Robles, Banda y Capital, en Argentina tuvieron una aproximación de 73°, 71°C y 68 grados Celsius respectivamente, los resultados se muestran en el Anexo C.²³

2.9.3. Índice de oxidación, compuestos fenólicos y flavonoides

En base a la investigación realizada por Rodríguez Pérez y otros investigadores en 2020, en base al parámetro de oxidación, se tomó el tiempo, por medio del cual surge una decoloración, según las reacciones que se presenten en las muestras de propóleos, por sometimiento a los respectivos procedimientos en el laboratorio.²⁴ En relación a la literatura descrita por Cibanal & Fernández demuestran el parámetro de oxidación en 3

localidades de Argentina y es notable la diferencia de los valores reportados en el Anexo D. En mención a la bibliografía del mismo estudio, sobre el contenido de fenoles y flavonoides surgen variaciones originadas por el contenido de impurezas y ceras en los mismos distritos, pero en distintas regiones, de los departamentos mencionados en el Anexo D.²⁵

2.9.4. Impurezas mecánicas, cera y resinas

Según la literatura presentada por Pérez et.al. reportan los estudios realizados en los distritos de los distintos departamentos tanto de Banda, Capital y Robles en Argentina, determinan que el contenido de impurezas, se debe a la vegetación circundante de la región donde fueron recolectadas las muestras.²⁶ En relación a las ceras y resinas en concordancia con los estudios realizados por Graciela y Sosa demuestran que las distintas especies vegetales pueden brindar proporciones muy variadas de estos componentes del propóleo, lo cual se puede apreciar en el Anexo E.²⁷

2.9.5. Propiedades de flujo

En mención a la bibliografía reportada por Lisbona haciendo mención de las propiedades de flujo, se recalca que esta característica está relacionada al tamaño y polimorfismo de las partículas, así como de su distribución, dónde interviene también el ángulo de reposo, la densidad, y con ello influye en la velocidad de flujo de las partículas en cuestión.

2.9.6. Influencia del tamaño de partícula y solubilidad

En mención a la bibliografía reportada por Lisbona haciendo mención a las propiedades de flujo, se recalca que esta característica está relacionada al tamaño y polimorfismo de las partículas así como de su distribución, dónde interviene también el ángulo de reposo, la densidad, y con ello influye en la velocidad de flujo de las partículas en cuestión.²⁸ Lo cual tiene concordancia en las investigaciones realizadas por Starkloff & Palma, explican que el tamaño de la partícula está íntimamente relacionada con la solubilidad de la misma, al igual que la forma y textura intervienen en la velocidad de flujo de dicha partícula, debido al grado de fuerzas cohesivas que se presenten. A menor grado de polimorfismo y tamaño de partícula mayor será su velocidad de disolverse en el medio²⁹

2.9.7. Perfil de solubilidad en función del pH

Según la literatura expuesta por Cruz; las sustancias ácidas o básicas tiene relación con el grado de ionización de las partículas, y es bien conocido según la revisión bibliográfica que las formas no ionizadas de un fármaco en particular, se absorben mucho más rápidos

a través de la membrana celular.³⁰ Lo cual concuerda con Rodríguez Saavedra que reporta de forma general, sobre el pH del medio donde se lleva a cabo la disolución, la cual condiciona la solubilidad de las sustancias de carácter ácido y básico débil.¹¹ La solubilidad total será en función de la solubilidad de la forma no ionizada y también de la forma ionizada, es decir, que sólo las formas no ionizadas son mucho más susceptibles, en cuanto a la absorción a través de membrana.³¹

2.10. Biodisponibilidad

Según la literatura expuesta por Palma & González definen, la biodisponibilidad como la cantidad, en la cual un principio activo logra alcanzar y distribuirse en la circulación sanguínea, tomando en cuenta la velocidad en la que alcanza el sitio diana en el organismo, dónde ejecuta su acción terapéutica.³⁴ En correlación a las investigaciones realizadas por Grajales, reporta, que la mayor parte de la actividad terapéutica está dada por las formas libres y la conjugación de los compuestos del propóleo, resultando complejo demostrar la actividad, y la biodisponibilidad, que según Fernández et al., está directamente relacionada con la sensibilidad a la conjugación cuando los componentes se integran a través de los intestinos, los últimos hallazgos indicaron que la galangina presente en el propóleo puede adsorberse y glucoronizarse rápidamente.³⁵

2.11. Estabilidad

En cuanto a la conservación de los principios activos y su estabilidad, hay que tomar en cuenta algunos procesos como la temperatura, pH, y su comportamiento ante niveles elevados de estos parámetros. Lo que funciona para corroborar la especificidad del método analítico y estimar la velocidad máxima de degradación. 36Las reacciones en soluciones acuosas suelen catalizarse por el pH. Este parámetro se puede determinar midiendo la velocidad de degradación a distintos pH, manteniendo la temperatura constante al igual que la concentración de solvente. La mayoría de las muestras pasan al estado líquido entre los 60 y 70 °C.³⁶ Por otro lado, las pérdidas por calentamiento cuantifican fundamentalmente la evaporación de agua. El contenido de humedad es determinante en la preservación de los propóleos, ya que el exceso de agua puede conducir a reacciones de hidrólisis de las moléculas bioactivas y favorecer el crecimiento de microorganismos³⁷

2.12. Propuesta de elaboración de comprimidos a base de propóleos

Según el estudio realizado por Chambi et.al, 2020, basado en la elaboración de sólidos orales, explica que una vez determinadas las características farmacotécnicas de los principios activos. Se consideró que la vía húmeda era la más adecuada para la preparación del comprimido en estudio a base de propóleos. Por ello, en el estudio de compatibilidad se incluyó en el diseño experimental al solvente de granulación adicionándolo a las mezclas en un 5 %, además este podría, facilitar la degradación de los principios activos. Los porcentajes del aglutinante, el disgregante y el agente antifricción fueron elegidos de acuerdo con valores propuestos por la bibliografía para este tipo de excipientes, la cantidad de diluyente correspondía a aquella restante para alcanzar el 100 % de la composición. La elaboración del comprimido se realizó en base a la metodología de García y Buelga (2007). Del extracto adsorbido, se utilizó un tamiz de disco giratorio, obteniendo un tamaño de partículas finas, las cuales se agregaron junto con los excipientes en la mezcla para comprimir, la formulación utilizada se observa en la Tabla 2. Esta mezcla final, se dejó por 5 minutos en un mezclador en “V” de acero inoxidable. Por último, se obtuvieron comprimidos, añadiendo esta mezcla para comprimir a una máquina tableteadora de mono-punzón excéntrica.

TABLA 2. FORMULA CUANTITATIVA PROPUESTA DE COMPRIMIDOS A BASE DE PROPOLEOS	
Compuesto(% formula)	Gramos
Propóleo adsorbido	100 g
Aerosil (0.5%)	2g
Talco (3%)	12 g
Estearato de magnesio (2%)	8 g
Carboximetilcelulosa sódica (2%)	8 g
Lauril Sulfato de Sodio (0.5%)	2 g
Granulado inactivo	268 g

Fuente: Elaborado por el autor en base con artículos científicos (16, 17, 18,19)

3. CONCLUSION

La investigación de preformulación es el paso necesario que tiene lugar entre el fármaco descubrimiento y desarrollo clínico. En esta fase vital del desarrollo de fármacos, los parámetros fisicoquímicos del ingrediente farmacéutico activo son determinados y luego utilizados para planificar el curso de los procesos de formulación. Una actividad importante es planificar un programa de condiciones de cristalización para maximizar la probabilidad de encontrar polimorfos, ya que diferentes formas de cristal probablemente exhibirán diferentes características de disolución, y que puede ser perjudicial o útil para una formulación particular. Acorde a la biodisponibilidad de fármacos, es una de las principales propiedades relacionadas con la calidad biofarmacéutica de los medicamentos. La liberación del ingrediente activo desde su forma farmacéutica, permeabilidad a través de las membranas y disolución bajo condiciones fisiológicas normales. En la literatura se menciona sobre los compuestos fenólicos y flavonoides del propóleos, principales componentes de la actividad terapéutica y biológica. En consecuencia, la propuesta de un modelo para la realización de los estudios previos a la formulación de formas farmacéuticas sólidas es indispensable evaluar las características biofarmacéuticas, físicas, químicas y mecánicas del ingrediente activo y su interacción con los excipientes. Para proponer una formulación adecuada y segura, para su uso racional a base de propóleo. Se indagó la estabilidad, y propuesta de una formulación por vía húmeda para dar una mayor estabilidad al principio activo y excipientes.

4. BIBLIOGRAFIAS

- (1) Duran Merino, D.; Cruz-Ávila, J.; Castañeda-Castaneira, E.; Robles-Pinto, G.; Molina-Frechero, N.; Duran-Merino, D.; Cruz-Ávila, J.; Castañeda-Castaneira, E.; Robles-Pinto, G.; Molina-Frechero, N. Propiedades y Usos Del Propóleo En Odontología: Una Revisión. *Odontoestomatologia* **2023**, *24* (40). <https://doi.org/10.22592/ode2022n40e321>.
- (2) Gonzalez, C.; Contreras Ana. *Actividad Antibacteriana de Comprimidos Elaborados Con Propóleo Originario Del Estado Mérida Contra Staphylococcus Aureus y Escherichia Coli*; Mérida, **2013**.
- (3) Badillo-García, M. L.; Arias, J. L.; Badillo-García, M. L.; Arias, J. L. Primeros Estudios de Preformulación En El Desarrollo de Una Suspensión Farmacéutica de Micropartículas de Praziquantel Destinada a La Vía de Administración Oral. *Ars Pharmaceutica (Internet)* **2019**, *60* (4), 219–225. <https://doi.org/10.30827/ars.v60i4.9996>.
- (4) Chambi Gutierrez, B. Estudios de Preformulación Para El Desarrollo de Un Comprimido: Caso de Estudio, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, **2022**.
- (5) Nacimba, L. Actividad Terapéutica Presente En Derivados Apícolas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Central del Ecuador, **2022**.
- (6) García, M. Efecto Adyuvante Del Propóleo a La Terapia Periodontal Para El Tratamiento de La Enfermedad Periodontal: Revisión Sistemática. ESCUELA PROFESIONAL DE ESTOMATOLOGÍA, UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAUTISTA, Lima, **2021**.
- (7) Olaya, E.; García, R.; Torres, N.; Ferro, D.; Torres, S. Caracterización Del Proceso Productivo, Logístico y Regulatorio de Los Medicamentos Characterization of Manufacture, Logistic and Regulatory Process of Medicines. *REVISTA DE LA FACULTAD DE QUÍMICA FARMACÉUTICA* **2006**, *13* (2), 69–82.
- (8) SEFH; Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, S. Manual de Farmacotecnia; Grupo de trabajo de Farmacotecnia de la SEFH, Ed.; Fundación española de farmacia hospitalaria: Madrid, 2023.

- (9) Midha, K. K.; McKay, G. Editorial: Bioequivalence; Its History, Practice, and Future. *AAPS Journal* **2009**, *11* (4), 664–670. <https://doi.org/10.1208/S12248-009-9142-Z/METRICS>.
- (10) Muñoz, L.; Villalba, S.; Narváez, W. Propiedades Del Propóleo Como Aditivo Natural Funcional En La Nutrición Animal. *Biosalud* **2011**, *10* (2), 101–111.
- (11) Villafuerte Robles, L. *Los Excipientes y Su Funcionalidad En Productos Farmacéuticos Sólidos*; **2011**.
- (12) Isla, M.; Vit, P.; Brito, R.; Mejía, A.; Molina, E.; Isla, J. L. Caramelos a Base de Propóleos y Su Posible Aceptación En La Ciudad de Mérida. *Revista del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel* **2005**, *36* (1), 6–12.
- (13) Adeyeye, M. Christianah.; Brittain, H. G. *Preformulation in Solid Dosage Form Development*; Informa Healthcare, **2008**.
- (14) Fabara, R. Diseño de Un Producto Natural Con Extracto de Propóleo y Extracto de Matico (Piper Aduncum) Con Actividad Antibiótica Frente a Streptococcus Pyogenes, UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR , QUITO, **2021**.
- (15) Asociación Farmacéutica Mexicana., W. J.; Palma, S. D.; Gonzalez-Vidal, N. L. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*.; Asociación Farmacéutica Mexicana, **2013**; Vol. 44.
- (16) Palomino, Lady; García, C.; Gil, J.; Rojano, B.; Durango, D. Determinación Del Contenido de Fenoles y Evaluación de La Actividad Antioxidante de Propóleos Recolectados En El Departamento de Antioquia (Colombia). *Vitae, Revista de la facultad de química farmacéutica* **2009**, *16* (3), 388–395.
- (17) Alba de Armas, M. Á.; Saucedo Hernández, Y.; Sotolongo Moya, L.; Norman Montenegro, O.; Gómez Saucedo, M. L.; Jorge Rodríguez, M. E.; Alba de Armas, M. Á.; Saucedo Hernández, Y.; Sotolongo Moya, L.; Norman Montenegro, O.; Gómez Saucedo, M. L.; Jorge Rodríguez, M. E. OPTIMIZACIÓN DE LA TECNOLOGÍA DE ELABORACIÓN DE LA TINTURA DE PROPÓLEO. *Centro Azúcar* **2022**, *49* (3), 69–77.

- (18) Fuentes, E.; Toraño, G.; Velar, R.; Rodríguez, L.; Barreto, B.; Baly, A. Actividad Antimicrobiana Del Propol-5, Un Extracto Etanólico de Propóleos. *Revista Cubana de Farmacia*. April 24, **2021**.
- (19) Lourdes Delgado; Ortega, J.; Ramírez Barragán, C. Caracterización Físicoquímica de Propóleos Colectados En El Physical-Chemical Description of Propolis Collected in La Primavera Forest, Zapopan, Jalisco State. *Rev Mex Cienc For* **2015**, 6 (28), 74–87.
- (20) Ramírez Arriaga, E.; Martínez-Bernal, A.; Ramírez-Maldonado, N.; Martínez-Hernández, E.; Ramírez-Arriaga, E.; Martínez-Bernal, A.; Ramírez Maldonado, N.; Martínez-Hernández, E. Análisis Palinológico de Mieles y Cargas de Polen de *Apis Mellifera* (Apidae) de La Región Centro y Norte Del Estado de Guerrero, México. *Bot Sci* **2016**, 94 (1), 141–156. <https://doi.org/10.17129/botsci.217>.
- (21) Sosa-López Ángela Antonia, A.; María Graciela, C.; Mayra Yanet, Á.; del Artículo Resumen, D.; Antonia Sosa-López, Á. *Parámetros Físicos y Características Organolépticas de Propóleos Provenientes de La Provincia de Misiones, Argentina Physical Parameters and Organoleptic Characteristics of Propolis from the Province of Misiones, Editado Por: Selva Andina Research Society; 2017*.
- (22) Guancho Gallardo, D.; Guancho Gallardo, D. Evaluación de Diferentes Extractos de Propóleos. *Revista CENIC Ciencias Biológicas* **2022**, 53 (3), 243–251.
- (23) Cibanal, I. L.; Fernández, L. A.; Krepper, G.; Pellegrini, C. N.; Gallez, L. M.; Cibanal, I.; Fernández, L.; Krepper, G.; Pellegrini, C.; Gallez, L. Avances En El Desarrollo de Un Biofungicida: Caracterización Físico-Química y Actividad Antifúngica de Propóleos. *Agrociencia* **2019**, 23 (2), 99–108. <https://doi.org/10.31285/AGRO.23.83>.
- (24) Marylenlid Vit; Patricia Brito; Romirlú Mejía Alexander; Molina, E.; Isla, J. Caramelos a Base de Propóleos y Su Posible Aceptación En La Ciudad de Mérida. *Revista del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel* **2005**, 36 (1), 6–12.
- (25) Alomá Chávez, E.; Malaver, M. *Los Conceptos de Calor, Trabajo, Energía y Teorema de Carnot En Textos Universitarios de Termodinámica*; Universidad de los Andes: Caracas, **2007**; Vol. 11.

http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1316-49102007000300014&lng=es&nrm=iso&tlng=es (accessed 2023-08-22).

- (26) Chaillou, L.; Herrera, H.; Maidana, J. Estudio Del Propóleos de Santiago Del Estero, Argentina. *Centro de Investigaciones Apícolas "Prof. Dr. Eduardo M. Bianchi". Facultad de Agronomía y Agroindustrias. Universidad Nacional de Sgo. del Estero.* **2004**, 24 (1), 11–015.
- (27) Rodríguez Pérez, B.; Canales Martínez, M.; Guillermo, J.; Carrillo, P.; Cruz Sánchez, A. *Composición Química, Propiedades Antioxidantes y Actividad Antimicrobiana de Propóleos Mexicanos Chemical Composition, Antioxidant Properties and Antimicrobial Activity of Mexican Propolis.* <http://doi.org/10.15174.au.2020.2435>.
- (28) Fernández-León, K. J.; Rodríguez-Díaz, J. A.; Reyes-Espinosa, L.; Duquesne-Alderete, A.; Solenzal-Valdivia, Y. O.; Rives-Quintero, A.; Hernández-García, J. E.; Fernández-León, K. J.; Rodríguez-Díaz, J. A.; Reyes-Espinosa, L.; Duquesne-Alderete, A.; Solenzal-Valdivia, Y. O.; Rives-Quintero, A.; Hernández-García, J. E. Comparación de Actividad in Vitro Anti Staphylococcus Aureus de Ocho Antibióticos y Cuatro Diluciones de Propóleos. *Journal of the Selva Andina Research Society* **2022**, 13 (1), 35–48. <https://doi.org/10.36610/j.jsars.2022.130100035>.
- (29) Delgado Aceves, M. de L.; Andrade Ortega, J. Á.; Ramírez Barragán, C. A. Caracterización Físicoquímica de Propóleos Colectados En El Bosque La Primavera Zapopan, Jalisco. *Rev Mex Cienc For* **2015**, 6 (28), 74–87.
- (30) Grajales Conesa, J.; Elías Chirino, J.; Lozano Guzmán, E.; Moreno Cruz, F.; Albores Flores, V.; López García, A.; Grajales-Conesa, J.; Elías-Chirino, J.; Lozano-Guzmán, E.; Moreno-Cruz, F.; Albores-Flores, V.; López-García, A. Actividad Antimicrobiana de Propóleos de Abejas Sin Aguijón En Combinación Con Ajo, Allium Sativum (Amaryllidaceae). *Rev Biol Trop* **2020**, 69 (1), 22–35. <https://doi.org/10.15517/rbt.v69i1.41241>.
- (31) Starkloff, W. J.; Palma, S. D.; Gonzalez-Vidal, N. L. Nanosuspensiones: Disminución Del Tamaño de Partícula Como Herramienta Para Mejorar La

Biodisponibilidad de Fármacos Liposolubles. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas* **2013**, 44 (4), 7–16.

- (32) Lisbona González, M. J.; Reyes Botella, C.; Muñoz Soto, E.; Olmedo Gaya, M. V.; Moreno Fernández, J.; Díaz Castro, J.; Lisbona González, M. J.; Reyes Botella, C.; Muñoz Soto, E.; Olmedo Gaya, M. V.; Moreno Fernández, J.; Díaz Castro, J. Body Composition, Mineral Metabolism, and Endocrine Function of Adipose Tissue: Influence of a Nutritional Supplement of Propolis. *Nutr Hosp* **2021**, 38 (3), 585–591. <https://doi.org/10.20960/nh.03438>.
- (33) Samayoa-Sandoval, L.; Villafuerte-Robles, L. Compactabilidad Como Un Parámetro de Funcionalidad Del Excipiente GalenIQ 720. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas* **2013**, 44 (3), 34–45.
- (34) Lisbona-González, M. J.; Reyes-Botella, C.; Muñoz-Soto, E.; Vallecillo-Rivas, M.; Moreno Fernandez, J.; Díaz Castro, J.; Lisbona-González, M. J.; Reyes-Botella, C.; Muñoz-Soto, E.; Vallecillo-Rivas, M.; Moreno-Fernández, J.; Díaz-Castro, J. Positive Effect of a Propolis Supplement on Lipid Profile, Glycemia, and Hepatic Antioxidant Status in an Experimental Animal Model. *Nutr Hosp* **2020**, 37 (4), 770–775. <https://doi.org/10.20960/nh.03060>.
- (35) Anjum, S. I.; Ullah, A.; Khan, K. A.; Attaullah, M.; Khan, H.; Ali, H.; Bashir, M. A.; Tahir, M.; Ansari, M. J.; Ghramh, H. A.; Adgaba, N.; Dash, C. K. Composition and Functional Properties of Propolis (Bee Glue): A Review. *Saudi J Biol Sci* **2019**, 26 (7), 1695–1703. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.08.013>.
- (36) Bracho, J.; Rodriguez, C.; Llanes, F. Triterpenos Pentacíclicos En Propóleo. *Revista de la Sociedad Química del Perú* **2009**, 75 (4), 439–452.
- (37) Villafuerte Robles, L. Los Excipientes y Su Funcionalidad En Productos Farmacéuticos Sólidos. *Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas* **2011**, 42 (1).
- (38) Madrigal Redondo, G. L.; Vargas Zúñiga, R.; Carazo Berrocal, G.; Ramírez Arguedas, N. Identificación de Dos Formas Polimórficas Cristalinas de Clopidogrel Bisulfato En Materia Prima Farmacéutica. *Revista Cubana de Farmacia* **2014**, 48 (2), 168–183.
- (39) Adeyeye, M. Christianah.; Brittain, H. G. *Preformulation in Solid Dosage Form Development*; Informa Healthcare, 2008.

- (40) Peña, R. C. Estandarización En Propóleos: Antecedentes Químicos y Biológicos. *Cienc Investig Agrar* **2008**, *35* (1), 17–26. <https://doi.org/10.4067/s0718-16202008000100002>.
- (41) Mexicana, A. F.; Starkloff, A. C. M.; Javier, W.; Palma, ; Daniel, S.; Gonzalez-Vidal, ;; Luján, N. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* **2013**, *44*, 7–16.
- (42) Rodríguez Amado, J. R.; Lafourcade Prada, A.; Escalona Arranz, J. C.; Iraizoz Colarte, A. Preformulación de Tabletas de Tamarindus Indica L. *Revista Cubana de Farmacia* **2011**, *45* (4), 553–562.

5. ANEXOS

ANEXO A. Principales flavonoides encontrados en muestras de propóleos

Composición química de propóleos	Bibliografías
<p>Flavonoides: Kaempferol, Crisina, Galangina, Ramnocitrina, Ramnacina, Isalpinin, Betuletol, Tectocrisina, Acacetina, Apigenina, Luteolina, Fisetina, 4-dimetoxiflavona</p> <p>Morina, Genkwanina, Hispidulina, Flavonoles, Kaempferido</p> <p>Butelenol, Rhamnacina, Isorhamnetina, Ermanina, Quercetina, Flavanonas, Naringenina, Pinocembrina, Pinostrobina, Sakuranetina, Isosakuranetina, Hesperidina, 4-dimetoxiflavonona</p> <p>Pinobanskina (3,5,7-trihidroxiflavanona), Pectolinaringenina</p> <p>Isoflavonoides, Pterocarpanos, Neoflavonoides</p>	15,31,40–42

Anexo B. Vegetación circundante a las colmenas donde se extrajeron las muestras de propóleos analizadas y las características físicas y organolépticas de cada muestra

Regiones de recolección	Especies de plantas predominantes	Nombre común	Color	Aroma	Sabor	Consistencia
Cautitlán Izcalli, Estado de México	<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.	Eucalipto	Marrón verdoso, tintes amarillos	Resinoso	Amargo	Maleable
	<i>Ricinus communis</i> L.	Higuerilla				
	<i>Callistemon citrinus</i> (Curtis) Skeels	Cepillo o escobillón rojo				
El Oro y Villa del Carbón, Estado de México	<i>Pinus</i> sp	Pino	Marrón con tintes amarillos	Balsámico	Amargo	Maleable
	<i>Pinus teocote</i> Schltld.	Ocote				
	<i>Quercus rugosa</i> Née	Encino				
	<i>Fraxinus excelsior</i> L.	Fresno				
Tlalpujahua-Senguio, Michoacán	<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.	Eucalipto	Marrón verdoso, tintes amarillos	Balsámico	Amargo	Maleable
	<i>Pinus pseudostrubus</i> Lindl.	Pino				
Tlanguismanalco, Puebla	<i>Pinus</i> sp	Pino	Marrón verdoso, tintes amarillos	Balsámico	Amargo	Rígida
	<i>Quercus rugosa</i> Née	Encino				
	<i>Opuntia ficus-indica</i> L.	Nopal				
San José Iturbide, Guanajuato	<i>Acacia farnesiana</i> (L.) Willd.	Huizache	Marrón verdoso, tintes amarillos	Resinoso	Amargo	Maleable
	<i>Prosopis glandulosa</i> Torr.	Mezquite				
	<i>Schinus molle</i> L.	Pirul				
	<i>Quercus rugosa</i> Née	Encino				
	<i>Fraxinus excelsior</i> L.	Fresno				
Tlacotalpan, Veracruz	<i>Salix alba</i> L.	Sauce	Marrón verdoso, tintes amarillos	Resinoso	Amargo	Rígida
	<i>Populus alba</i> L.	Álamo				
	<i>Citrus sinensis</i> (L.) Osbeck	Naranja				
	<i>Citrus limonum</i> Risso	Limón				

Fuente: Elaboración propia en base a artículo científico (23)

Anexo C. Temperatura media de fusión de las diferentes muestras de propóleo de las distintas regiones de Argentina

Departamento	Localidad	Temperatura media de fusión (°C)
CAPITAL	Maco	69.5
	San Benito	74.5
	San Pedro	64.0
	Sgo. del Estero	64.0
	Vuelta de la Barranca	66.0
	Yanda	68.0
BANDA	Antajé	74.5
	Clodomira	66.0
	Colonia Gamara	73.0
	El Simbolar	69.5
	Guaycurú	69.5
	Jumi Pozo	70.0
	La Banda	68.5
	San Isidro	80.5
	Tramo 16	72.5
ROBLES	Beltrán	73.0
	Colonia	75.5
	El Simbolar	75.5
	Forres	72.0
	El Barrial	72.0
	Los Romanos	70.0

Fuente: Elaboración propia en base a artículo científico (21, 23)

Anexo D: Especificaciones químicas de propóleos de distintas localidades de la República Mexicana

Muestra	Rendimiento (%)	Fenoles (%)	Flavonoides (%)	Índice de oxidación (s)	Capacidad antioxidante (µg/mL)
Cuautitlán Izcalli, Estado de México	50.9	19.1 ± 2.90a	4.04 ± 2.7a	168 ± 1.8a	86.6 ± 0.003a
Villa del Carbón, Estado de México	30.9	6.9 ± 0.001b	0.67 ± 1.8b	283 ± 0.0016b	52.6 ± 0.01b
El Oro, Estado de México	38.5	6.4 ± 0.003b	1.94 ± 2.4c	70 ± 0.0013c	48.0 ± 0.015b
Tlalpujahua-Senguio, Michoacán	43.2	18.3 ± 0.003a	2.87 ± 2.6d	377 ± 0.0029d	26.0 ± 0.02c
Tianguismanalco 2010, Puebla	39.4	5.0 ± 0.001c	0.34 ± 0.5e	2975 ± 2.4e	189.3 ± 0.24d
Tianguismanalco 2012, Puebla	34.2	4.0 ± 0.002c	0.29 ± 0.4e	3347 ± 1.4f	277.9 ± 1.04e
San José Iturbide, Guanajuato	25.5	5.2 ± 0.001c	0.99 ± 0.7b	1479 ± 0.0002g	83.5 ± 0.03a
Tlacotalpan, Veracruz	39.4	1.2 ± 0.0002d	0.51 ± 0.5b	2894 ± 1.24e	950.4 ± 1.09f
Parámetro establecido en la NOM	No establecido en la NOM	Mínimo 5%	Mínimo 0.5%	Mínimo 22 s	Hasta 100 µg/mL

Fuente: Elaboración propia en base a artículo científico (22)

ANEXO E. Contenidos de impurezas mecánicas, cera y resinas en los departamentos pertenecientes a Argentina

Departamento	Localidad	Cera (%)	Impurezas mecánicas (%)	Resinas (%)
CAPITAL	Maco	37.480	17.165	45.530
	San Benito	23.077	38.963	36.932
	San Pedro	18.819	37.139	44.030
	Sgo. del Estero	36.170	15.561	48.271
	Vuelta de la Barranca	33.683	16.529	41.659
	Yanda	38.807	21.362	39.831
BANDA	Antajé	20.031	26.179	53.410
	Clodomira	33.801	23.412	42.779
	Colonia Gamara	34.299	22.757	42.930
	El Simbolar	17.042	30.001	41.046
	Guaycurú	20.975	20.975	56.719
	Jumi Pozo	36.675	14.933	48.062
	La Banda	38.420	26.536	35.050
	San Isidro	19.800	37.305	41.354
	Tramo 16	36.349	12.499	54.144
ROBLES	Beltrán	30.560	20.188	49.251
	Colonia	49.083	9.979	40.605
	El Simbolar	27.492	27.675	44.820
	Forres	19.345	31.421	48.871
	El Barrial	29.045	30.673	40.272
	Los Romanos			

Fuente: Elaboración propia en base a artículo científico (4)