

105
2er



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE QUÍMICA

EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUÍMICA

“LA GOMA DE MEZQUITE COMO SUSTITUTO DE LA
GOMA ARÁBIGA EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A :

ISABEL RICO LICONA



MÉXICO, D.F.

1998

260420

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

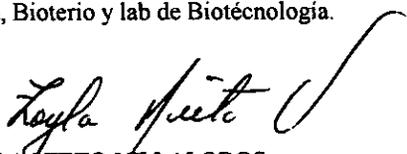
JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE	prof. NIETO VILLALOBOS ZOILA
VOCAL	prof. CAÑIZO SUAREZ MARÍA ELENA
SECRETARIO	prof. CARDENAS GUTIÉRREZ JOSÉ MANUEL
1er. SUPLENTE	prof. FERNÁNDEZ LUIS FRANCISCO
2do. SUPLENTE	prof. JIMÉNEZ ARELLANES MARÍA ADELINA

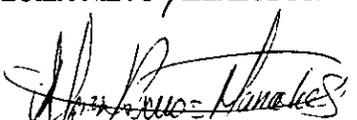
SITIO DONDE SE DESARROLLO
EL TEMA:

FACULTAD DE QUÍMICA: Lab de Tecnología
Farmacéutica, Bioterio y lab de Biotecnología.

ASESOR DEL TEMA


M.en C. ZOILA NIETO VILLALOBOS.

SUPERVISOR TÉCNICO


Q.F.B. Ma. DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS.

SUSTENTANTE:


ISABEL RICO LICONA.

A mis padres

Lic. Irene Isabel Licona Vargas y Lic. Carlos Rico Zamorategui

Fundadores de mi espíritu

Guías de mi vida y ejemplo de caridad.

A mis hermanos

Cinthy, Carlos y Aldo

Con cariño, por su gran inquietud y valor

Hacia todas las cosas de la vida.

A mi sobrino

Rodrigo Baruch

Con ternura

Esperanzas presentes y futuras.

A Luis Enrique Rivera Fregoso

Ejemplo de entusiasmo

A mi maestra
M en C. Zoila Nieto Villalobos
Directora de la presente tesis
Le manifiesto mi gratitud, por colaborar
Incondicionalmente conmigo ya que con su ayuda he
Podido alcanzar esta meta.

A mi maestra
Q.F.B. Ma del Socorro Alpizar Ramos
Quiero hacerle patente en forma muy especial
Por la generosa asistencia que me ha brindado
Para la realización de este trabajo.

Al Dr Jaime Vernon Carter
Director global del proyecto CONACYT
Por el financiamiento y apoyo brindado
Para la realización de esta tesis

A mi honorable jurado examinador
Gracias, porque al final de mi carrera
Siguen despejando mi camino
Para alcanzar mi meta.

Parte de este proyecto fué financiado
por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología CONACYT
clave I609A920893-93

ÍNDICE

	PÁGINAS
Resumen _____	7
Capítulo 1.- Introducción _____	9
1.1.-Objetivos _____	11
1.2.-Hipótesis _____	12
Capítulo 2.- Antecedentes	
2.1 Características Generales _____	13
2.2 Características del Árbol de Mezquite _____	14
2.3 Cultivo del Árbol de Mezquite _____	15
2.4 Aprovechamiento y Utilidad _____	21
2.5 Importancia Económica de la Goma Arábica _____	22
2.6 Características Químicas _____	23
2.7 Características de la Goma de Mezquite _____	26
2.8 Extracción y Purificación _____	28
2.9 Usos de la Goma de Mezquite _____	29
2.10 Tabletas _____	30
A.- Componentes de las tabletas _____	32
B.- Características de las Tabletas _____	35
2.12 Métodos de Proceso de Tableteado _____	36
A.- Granulación Húmeda _____	36
B.- Compresión Directa _____	37
C.- Granulación vía seca _____	38
2.13 Suspensiones _____	38
2.14 Determinación de la Dosis Letal Media _____	39
Capítulo 3.- Diseño Experimental _____	44
3.1 Caracterización Físicoquímica de la goma de mezquite _____	45
3.2 Determinación de la Dosis Letal Media _____	46
3.3 Pruebas reológicas _____	49
3.4 Formulaciones _____	52
Capítulo 4.-Resultados y Discusión _____	59
Capítulo 5.-Conclusiones _____	72
Capítulo 6.- Bibliografía _____	74

RESUMEN

Las gomas son ampliamente utilizadas en la industria alimentaria como estabilizantes y en la industria farmacéutica como aglutinantes, tal es el caso de la goma arábica. Esta goma se obtiene de la acacia senegal, del Sudan, es un producto de importación y representa una fuente de erogación de dinero para nuestro país.

Existe en México un árbol, (Prosopis juliflora) el cual esta ampliamente diseminado en nuestro territorio nacional del cual se obtiene una goma cuya composición y características son semejantes a la goma arábica la cual se pretende sustituir.

Para poder sustituir la goma arábica por la goma del árbol de mezquite es necesario realizar una serie de estudios que demuestren su inocuidad y sus propiedades.

En este estudio que forma parte de un estudio multidisciplinario se analizó a ambas gomas y se pretendió determinar su DL50 y después comprobar si puede sustituir a la goma arábica en formulaciones farmacéuticas.

De los resultados del estudio multidisciplinario y de lo aquí presentado, se tiene que:

Las gomas estudiadas fueron identificadas como goma arábica y goma de mezquite, fisicoquímicamente son similares y tienen un alto grado de pureza.

Estas gomas no inducen mutagenicidad, ni son carcinogenicas (27), no presenta signos de toxicidad, ni se presentan efectos secundarios hasta la 3ª generación de

ratas bajo estudio (26), no se pudo determinar la DL50 aún a concentraciones 10 veces mayores de una ingesta máxima probable, la goma de mezquite tiene un alto contenido de fibra dietética lo cual es benéfico para la salud de los individuos.

Al demostrar su inocuidad se le realizaron pruebas reológicas tanto a las gomas solas, como al granulado y al observar que no presentaba problemas para comprimir se sustituyó en formulaciones farmacéuticas como aglutinante en tabletas de metronidazol y en tabletas de vitamina "C" obteniéndose tabletas de buena calidad.

Se utilizó como agente suspensor en suspensiones antiácida, obteniéndose una suspensión agradable a la vista y fácil de resuspender.

INTRODUCCIÓN

La importancia de las gomas en los productos alimenticios y farmacéuticos, esta basado en las propiedades hidrofílicas de las gomas, las cuales afectan el aspecto, la estructura, textura y propiedades funcionales tanto de alimentos como de los productos farmacéuticos.

Las gomas se han usado en la industria alimentaria y farmacéutica durante muchos años, tal es el caso de la goma de tragacanto, goma guaro, goma carob y la goma acacia (conocida comercialmente como goma arábica).

La goma de mezquite es una secreción gomosa desecada, obtenida de los troncos y ramas del mezquite *Prosopis juliflora D.C.*, leguminosa.

El rendimiento de goma obtenida por árbol es mayor en el caso del mezquite comparado con el de acacia, originando un costo menor.

Obtención anual por árbol de las gomas



El mezquite es un árbol silvestre que crece en lugares altos, áridos y arenosos del norte de México como: Sonora, Chihuahua, Durango, San Luis Potosí y Coahuila, del árbol de mezquite se extraen dos tipos de gomas:

La primera se exuda de la corteza, es de color ámbar vermiforme y es muy parecida a la goma arábica. Esta goma debido a su semejanza con la goma arábica es la que evaluamos para los estudios toxicológicos y la usamos en formulaciones de tabletas y suspensiones antiácidas.

El segundo tipo de goma obtenida del árbol del mezquite, se exuda de la parte superior de las grietas que presentan los árboles, es de color negro y tiene sabor astringente debido a que contiene una gran cantidad de taninos, esta goma es la que se emplea en la formulación de tintas, adhesivos y estampados textiles.

Dicha goma posee propiedades físicas, químicas y fisicoquímicas semejantes a la goma arábica, motivo por el cual se pretende su sustitución.

La secretaría de salud exige estudios que demuestren la inocuidad de la goma de mezquite para poder usarse como aditivo tanto en la industria farmacéutica como en la industria alimentaria y la Food and Drug Administration (FDA) establece que para poder utilizarse una nueva materia prima debe de ser sometida a estudios que avalen su seguridad, los cuales son:

Toxicidad aguda	Dosis Letal media
Toxicidad subcrónica	Realizar en dos especies de animales durante 3 a 6 semanas
Toxicidad crónica.	Realizar en dos especies de animales con tres niveles de dosis
Carcinogenicidad	<i>in vitro</i> y/o <i>in vivo</i>
Mutagenicidad	<i>in vitro</i>
Toxicidad reproductiva	Efecto en fecundidad y fertilidad realizar en una especie animal, <i>in vivo</i>
Teratogenicidad	Evaluar la capacidad de la goma para causar anomalía en embrión

Debido a que no existe literatura científica que reporte evaluaciones toxicológicas de la goma de mezquite es que se procedió a realizar estos estudios que abarcan la prueba de Ames, estudios multigeneracionales y Dosis letal media.

El estudio de la Dosis Letal Media (DL50) consiste en determinar la concentración mínima de goma de mezquite que causa la muerte a la mitad de un lote de animales susceptibles.

Una vez realizados los estudios toxicológicos mencionados en el párrafo anterior, y si resultasen sin efecto tóxico, se procedería a la formulación de tabletas de metronidazol, tabletas de vitamina "C" masticables y suspensiones antiácidas, por lo tanto:

El presente trabajo se enfoca al análisis de algunas de las investigaciones realizadas a la goma de mezquite mostrando la similitud con la goma arábica así como las grandes posibilidades de explotación en beneficio de varias ramas industriales, en el caso especial de este estudio, para la industria farmacéutica.

OBJETIVOS

- Realizar estudios de pureza y de identidad de la goma de mezquite y realizar estudio comparativo con la goma arábica.
- Determinar la concentración de carbohidratos y Proteínas de la goma de mezquite para realizar estudio comparativo con la goma arábica
- Tratar de determinar la Dosis Letal Media de la goma de mezquite en lotes de animales de laboratorio, rata Wistar macho.
- Observar e identificar los posibles efectos secundarios que puedan existir al momento de inocular la solución acuosa de la goma de mezquite.

- Evaluar las propiedades reológicas de la goma de mezquite y la goma arábica así como de la formulación del granulado de tabletas de metronidazol.
- Utilizar la goma de mezquite como aglutinante en tabletas de metronidazol y en las tabletas de vitamina "C" y como agente suspensor en las suspensiones antiácidas.
- Sustituir la goma arábica por la goma de mezquite en formulaciones farmacéuticas como en tabletas y suspensiones.
- Realizar el control farmacéutico al producto terminado.

HIPÓTESIS

La goma de mezquite usada a una dosis 10 veces mayor que la calculada por Lehman(31), como la cantidad ingerida por un hombre de 60 Kg por día consumiendo una dieta procesada e hipotética no presenta DL50, su toxicidad es muy baja y no presenta efectos secundarios.

Las propiedades reológicas de la goma de mezquite son las adecuadas y no presentará problemas al momento de comprimir, la goma de mezquite sirve como aglutinante en la formulación de tabletas de metronidazol y tabletas masticables de vitamina "C".

La goma de mezquite sirve como agente suspensor y puede usarse en la formulación de suspensiones antiácidas.

ANTECEDENTES

2.0 EL ÁRBOL DE MEZQUITE

2.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES.

El árbol de mezquite es una planta originaria de México y crece en las zonas áridas del norte de América, aunque su distribución se ha extendido hasta algunas regiones áridas y semiáridas de centro y Sudamérica. En México es abundante en los estados del norte y centro de la República Mexicana como Chihuahua, Sonora, Durango, San Luis Potosí y Coahuila, así como en las planicies costeras en donde se establecen condiciones áridas y semiáridas.

Entre las plantas cuya zona de vegetación es más extensa en la región septentrional de la República Mexicana, tenemos el guamiz o gobernadora como se le llama en Durango y Coahuila, el hojasén y el mezquite. Estas tres plantas crecen en lugares áridos donde las lluvias no abundan y pueden indicar la naturaleza del suelo.

El árbol de mezquite tiene grandes posibilidades de explotación en beneficio de varias ramas industriales.

El mezquite pertenece a la familia de las leguminosas a la especie de prosopis sp. constituye un complejo taxonómico del que se reconocen aproximadamente cinco especies y dos variedades siendo la especie más abundante y la más conocida *Prosopis juliflora*, en ocasiones llegan a cubrir extensas zonas formando una especie de bosques conocidos como mezquitales (14).

El nombre de mezquite deriva del nahuatl "mizquitl" que significa "corteza que curte", recibe otros nombres en diferentes partes de la República Mexicana como por ejemplo: chachaca, chúcate, tziritzeque, tahi y algarrobo(15).

Las raíces del árbol de mezquite tienen un desarrollo mayor comparado con la parte aérea. Cuando el mezquite esta joven tiene un sistema radicular superficial y un pivote colosal, su sistema radical superficial absorbe el agua a medida que cae. Con esa agua y las sales disueltas, forma hojas nuevas y savia; el árbol crece formando un matorral espeso y corto, por abajo clava más su enorme pivote. Después de la época de lluvia, las raíces rastreras se duermen, las hojas se caen o endurecen; la savia, para no secarse busca refugio en el pivote. Así sucede cada año la parte aérea visible, crece muy despacio y la parte vertical subterránea invisible toma, al contrario un desarrollo que sólo los habitantes del desierto conocen. Después de unos años muy variables el pivote alcanza la capa acuífera y de puro depósito de provisiones se ha transformado en raíz absorbente, y del centro del árbol de mezquite sale un brote vigoroso que forma el tronco, las hojas se hacen más abundantes, más tiernas y no se caen en tiempo de secas(16).

Bravo (1936) menciona que en el valle del mezquital, la sequía no es el único factor que interviene en el carácter de la vegetación sino también la temperatura y la intensa insolación que retardan el crecimiento, además de que los tiempos de temperatura entre el día y la noche son muy amplios por lo tanto algunas plantas se adaptan a este fenómeno, mediante la elaboración de aceites, resinas y excreciones cerosas.

2.2 CARACTERÍSTICAS DEL ÁRBOL DE MEZQUITE

La talla y forma de esta planta es variable, ya que en algunos terrenos tiene el aspecto de un gran árbol con ramas gruesas que se ramifican mucho, mientras que en otros es un arbusto de poca altura y ramas muy delgadas teniendo en la parte exterior

de cada ángulo, haces de hojas, inflorescencias y espinas. Las yemas de invierno son obtusas y están cubiertas con escamas agudas de color moreno oscuro; las ramas están provistas en las axilas de hojas nuevas, de pequeñas acrecencias cubiertas por delgadas escamas y generalmente con dos espinas fuertes, rectas, de sección redondas y de dos centímetros hasta cuatro centímetros de largo.

Las hojas son estipuladas, paripinadas, fasciculadas y llevan generalmente dos pinas que son lampiñas y caducas. *Figura 1*

Las flores están agrupadas en varios racimos de varios centímetros de longitud son de color verdoso, aromáticos y crecen sobre cortos piecitos nacidos en las axilas de pequeñas brácteas. Las antenas son biloculares; el pistilo tiene forma de uma y el estilo de cilindro, el ovario es supero y de placentación parietal. Cada pétalo tiene pelos justo por debajo del ápice hacia la región interna. Cuando la flor es joven se expande primero el estigma y cuando está madura los estambres pierden su glándula apical.

Figura 2

La época de floración de esta planta empieza en los meses de marzo y abril; el fruto principia a madurar en junio y se le ve agrupado en racimos conteniendo cada uno un número variable de frutos que son de un color amarillento o rojizo; estos contienen dentro las semillas de forma cuadrada un poco más gruesas del centro, aplastadas en los bordes y que están separadas entre sí cuando el fruto esta seco. *Figura 3*

2.3 CULTIVO DEL ÁRBOL DE MEZQUITE

El mezquite crece en la tierra baja y fértil de los ríos y también en los lugares altos, áridos, arenosos, llanuras salinas y en las dunas. Se reproduce por semillas y generalmente en estado silvestre.



FIGURA 1. Rama de mezquite mostrando hojas bipinnadas, inflo - rescencias en espiga y disposición de las espinas.

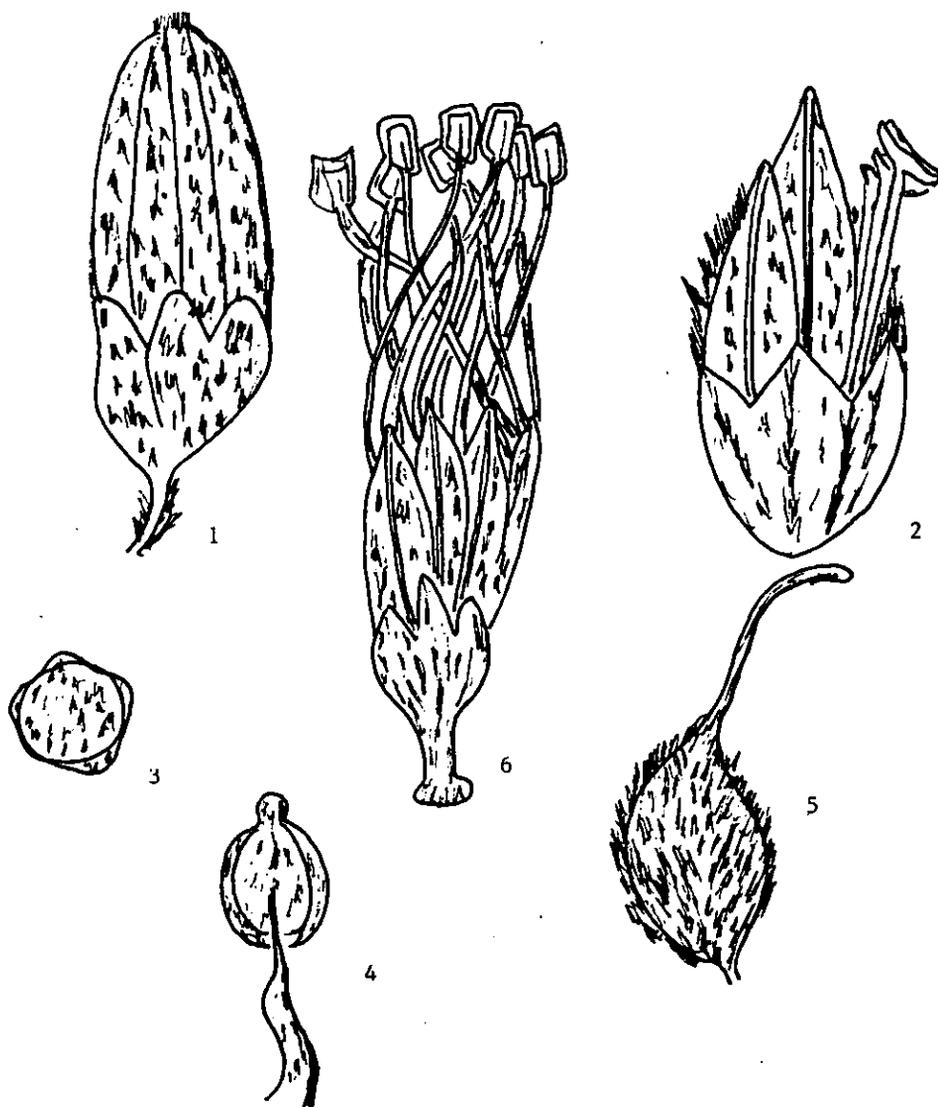


FIGURA 2. Características morfológicas de la flor del mezquite. 1.-Flor en botón, 2.-Flor joven, - 3.-Grano de polén, 4.-Estambre de la flor joven 5.-Gineceo de la flor joven, 6.-Flor adulta.

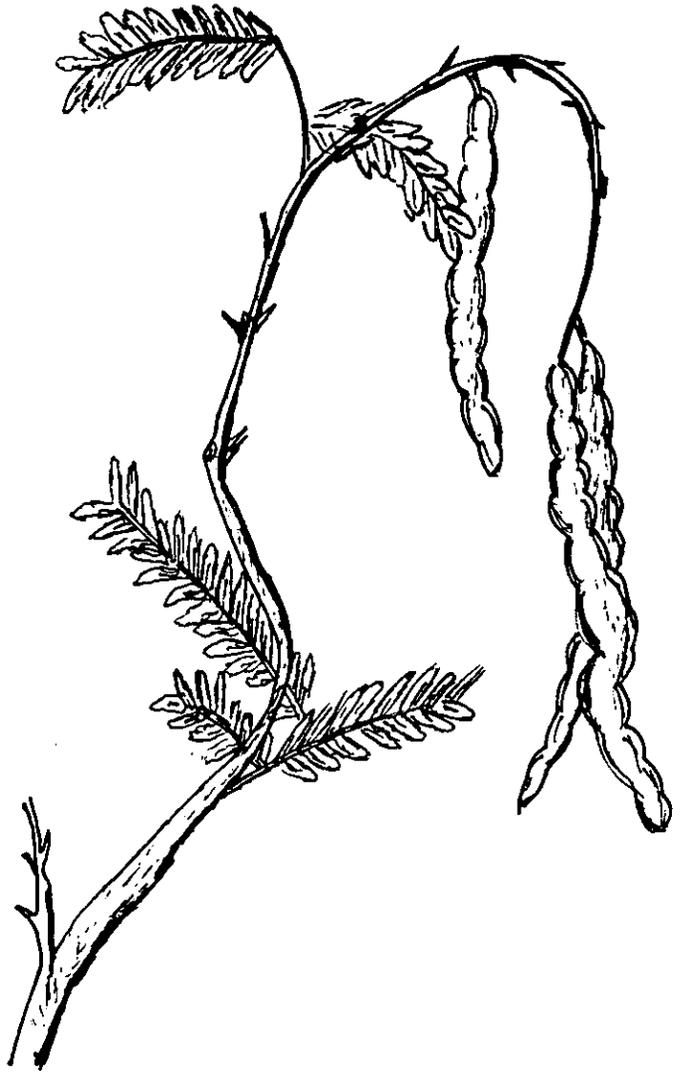


FIGURA 3. Forma y características del fruto y número, disposición y tamaño de los folíolos en una pinna.

El terreno propio para el cultivo del árbol de mezquite son los valles, con suelos profundos y abundantes mantos freáticos, ya que se observa el árbol de mezquite más grande y frondoso, mientras que en las partes más elevadas presenta el aspecto de un arbusto muy pequeño. En los sitios donde las condiciones son favorables por ejemplo a orillas del río Tula, de los arroyos o en los lugares en donde el suelo es más profundo, puede alcanzar la talla de un árbol de 6 a 8 m de altura, pero generalmente no llega a los 3 m.

El tamaño del árbol de mezquite es muy variable, según los suelos donde crece; ya sea que adquiera la forma de arbusto o llegue a desarrollarse hasta 10 metros de altura.

Esta planta alcanza en algunos terrenos una altura de 5 a 7 metros; su tronco hasta de 30 cm a 50 cm de diámetro está cubierto con una corteza oscura gruesa y tiene partiduras longitudinales. Las raíces están sumamente profundas.

Debido a la naturaleza de la raíz del árbol de mezquite que crece a profundidad, no es de preocuparse encontrarlo en tierras de cultivo, ya que éste no afectará el crecimiento de la siembra.

El principal agente que contribuye de una manera indirecta para su propagación es el ganado. El mejor modo para propagar el árbol de mezquite es dar a comer el fruto a las reses, como las semillas son duras, pasan por las diferentes secciones del tubo digestivo sin sufrir transformación, antes bien, les sirve el paso para humedecerlas y hacer más blando el episperma y así facilitar el desarrollo del embrión, para después extender el estiércol en los arroyos y lugares más propicios de la zona donde quiera propagarse. No obstante pueden transplantarse las semillas.

Cuando el árbol de mezquite ha adquirido cierto desarrollo conviene cortarle las ramas bajas con objeto de fomentar el desarrollo en altura y vigorización del tronco principal.

El clima de la región en la que crece el mezquite es templado seco, con vegetación escasa, con una temperatura media anual de 18°C. El clima, por ser en la comarca árida, es extremoso en las estaciones de primavera y de invierno, registrándose en la primavera los mayores calores (mayo y Junio) y en el invierno las ondas frías (diciembre y enero). La precipitación pluvial es sumamente escasa e irregular, no rebasando casi nunca los 400 mm al año debido a que el macizo montañoso de la Sierra Madre Oriental provoca únicamente una sombra de lluvia.

El mezquite dentro del valle, es un arbusto espinoso con hojas compuestas con folíolos pequeños y que crece prácticamente en todo el valle a excepción de las partes altas de los cerros o lomeríos en donde no puede prosperar debido a la escasez del suelo ya que se desarrollan en los fondos de los valles y las planicies en las que, gracias a su sistema radical, es capaz de aprovechar las aguas del subsuelo. La copa es redonda y más o menos simétrica.

Debido a que el mezquite es una planta característica de zonas áridas y semiáridas, con hojas pequeñas, polinización, zoograma, ramificación abundante, formación de espinas, caducifolio, baja proporción de transpiración y enormes raíces, su factor limitante por lo tanto no será el agua, sino las condiciones del suelo, como son la escasez del mismo y la alcalinidad o salinidad en algunos sitios.

2.4 APROVECHAMIENTO Y UTILIDAD

El mezquite al crecer silvestre en nuestros valles ayuda a la manutención del ganado, ya que el fruto del mezquite es un factor importante de su alimentación en regiones en donde las gramíneas no se mantienen verdes durante todo el año.

La madera se emplea casi exclusivamente para el fuego hogareño. La madera es compacta y pesada y se puede utilizar para fabricar postes, durmientes, mangos de herramientas, muebles, pisos de parquet, arados, carreteras y es fuente de carbón vegetal. En el estado de Guanajuato se utiliza para la fabricación de hormas de zapato. La madera es un excelente combustible, ya que tiene un valor calórico de 17,000J/kg.

La vaina contribuye a reducir el costo de la alimentación del ganado vacuno y porcino, sirviendo para su engorda gracias al alto contenido de azúcares que es un 47% del peso del fruto; también se utiliza como sustituto de golosinas por los indígenas ya que su sabor es agradable. De los frutos molidos se obtiene una harina alimenticia y una bebida agradable y nutritiva. También semillas tostadas y molidas que se mezclan con el café. Las hojas y los frutos constituyen un excelente forraje principalmente para las reses flacas, que se salvan gracias a este producto.

Los retoños del mezquite son empleados para curar afecciones de los ojos, se utilizan molidos en crudo y para malestares estomacales en forma de té o infusión.

Del tronco exudan dos clases de goma: La primera se exuda de la corteza y es de un color ámbar vermiforme y se parece mucho a la goma arábica.

La otra es negra, la exuda el tronco del árbol en las grietas que tiene en la parte superior y su sabor es astringente por el tanino que contiene, esta goma se utiliza para hacer tintas.

Esta última goma es colectada por los indígenas dándole varios usos, entre los que podemos mencionar los medicinales en afecciones faríngeas, como pegamento en trabajos de madera y en la manufactura de cerillos.

El extracto de las frutas y el fermento de las hojas muestran una fuerte actividad antibacteriana contra S.aureus y E.coli. El cocimiento de las hojas se conoce con el nombre de bálsamo de mezquite y se ha usado para el tratamiento de inflamaciones, enfermedades de los ojos y malestares estomacales.

Las flores del mezquite son frecuentadas por gran cantidad de avispas y abejas que producen miel de gran calidad.

El fruto juega un importante papel en la alimentación de algunos pueblos indígenas como los Chichimecas que producen harina con los frutos secos, misma que se utiliza en la preparación de tortas y pasteles.

La corteza ha sido utilizada para curtiduría regional. La corteza de la raíz se ha utilizado en cocción para curar heridas; como vomitivo o purgante, si se le fermenta se obtiene una bebida que se utiliza como sustituto del pulque.

Desde el punto de vista ecológico, el mezquite tiene gran importancia en la formación del suelo ya que su amplio sistema radical permite la retención de éste evitando la erosión (16).

2.5 IMPORTANCIA ECONÓMICA DE LA GOMA ARÁBIGA

Durante los últimos 20 años, el consumo anual a nivel mundial de la goma arábica a fluctuado entre 50 y 75 millones de kg representando esto un valor comercial cercano a los mil millones de dólares anuales.

México entre los años de 1994 y 1996 importó un promedio anual de 650,000 Kg de goma arábica, con un valor directo de importación cercano a los 2, 400, 000 dólares. Debido a la escasez de éste producto en el mercado nacional llega a cotizarse en el mercado interno entre \$40.00 y \$50.00 pesos por kilogramo.

Como consecuencia al alto costo de la goma arábica, los industriales mexicanos han buscado sustituir el uso de la goma arábica en sus formulaciones con otros polímeros lo que involucra en muchas ocasiones un cambio en el proceso tecnológico, y un posible rechazo por parte del consumidor del producto.

2.6 CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS

Como mencionamos anteriormente la goma de mezquite es un exudado gomoso del tronco y ramas de **prosopis juliflora D.C.**, Leguminosas. Es de color ámbar y se condensa en forma de gotas en las rugosidades de la corteza de los arboles viejos con mas frecuencia que en los jóvenes. Su producción se aumenta haciendo incisiones en la corteza, se produce sobre todo en el mes de mayo y se cosecha antes de las lluvias.

La goma de mezquite tiene propiedades semejantes a la goma arábica, también conocida como goma de Senegal.

Prácticamente toda la goma arábica comercial proviene del árbol Acacia Senegal que crece principalmente en el Sudán, también crece en la región de África desde el este al oeste, lo que ocasiona que su exportación sea costosa.

La goma arábica es el hidrocoloide natural, extensamente usado en el mundo por sus propiedades como agente emulsificante (5.0-10.0% de conc.), agente suspensor (5.0-10.0% de conc.), aglutinante (1.0-5.0 % de conc.), protector de coloides, agente

microencapsulante y espesante. encontrando aplicaciones en la industria alimentaria, cosmética, farmacéutica, textil y petroquímica secundaria (18).

Es interesante hacer notar que el consumo anual mundial de la goma arábiga es de 40,000 toneladas y que de un solo árbol de Acacia Senegal se obtiene en promedio 500 g por año, mientras que de un solo árbol de mezquite se obtiene de 500 a 1200 g por año.

La goma de mezquite tiene las mismas características de la goma arábiga y su explotación es mas económica y sencilla ya que el árbol de mezquite crece en el territorio nacional. Ambas gomas son polisacaridos altamente ramificados y están constituidas principalmente por:

*Un núcleo de residuos D-galactopiranosos unidos mutuamente por enlaces (1-3) y (1-6).

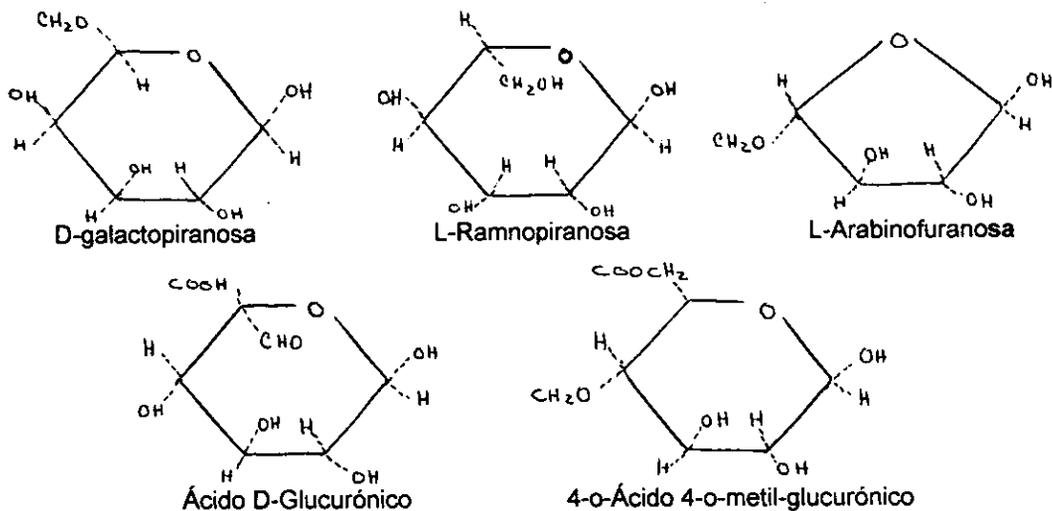
*Residuo de ácido D-glucurónico o de éter 4-metilico, o ambos, en cadenas externas en posición terminal. Se une a la D-galactopiranososa mediante dos o posiblemente tres tipos de enlace: (1-4),(1-6) y (1-3).

*Cadenas laterales de residuos L-arabinofuranosa y en algunos casos, residuos de L-ramnopiranososa, unidas predominantemente al núcleo por enlaces (1-3) (19),(20).

La goma de mezquite contiene todo el ácido D- glucurónico como ácido 4-O-metil-D-glucurónico. El ácido libre se obtiene vertiendo una solución acuosa y acidificada de la goma en alcohol, tiene un peso equivalente molecular de 1350, muestra α D+60° en agua y contiene 2.9% de metoxil.

De la goma de mezquite se puede aislar la L-arabinosa la cual se encuentra en un alto porcentaje (Aprox 50%) y la D- galactosa después de una hidrólisis de la goma con ácido mineral diluido, obteniéndose los dos azucares en estado cristalino. Debido

Formula 2: Estructura de los grupos funcionales base que conforman a la goma de mezquite.



2.7 CARACTERÍSTICAS DE LA GOMA DE MEZQUITE

DESCRIPCIÓN

Lagrimas o cilindros vermiculares, sin olor; de color que varía del amarillo ámbar al moreno oscuro. La superficie es opaca y presenta grietas y estrangulamientos anulares. Las lagrimas son algo esponjosas al exterior y en el interior presentan oquedades esféricas o cilíndricas vacías. Los cilindros se presentan algunas veces ligeramente comprimidos, muy sinuosos y encorvados de una manera irregular y variable; algunos cilindros presentan en la parte interior de la corvatura una costilla saliente que sigue todas las sinuosidades; en la mayor parte de los cilindros y particularmente en los delgados, se observan estrangulamientos consecutivos y muy cercanos, pero más en la parte cóncava (23).

CUADRO No 1.-ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE LA GOMA ARÁBIGA Y LA GOMA DE MEZQUITE

CARACTERÍSTICAS	GOMA ARÁBIGA (5,11,23)		GOMA DE MEZQUITE (5,11,23)	
	Goma de Acacia Senegal de importación		Goma del árbol de mezquite del país	
Composición Química	L-Arabinosa		L- Arabinosa	
	D-Galactosa		D- Galactosa	
	Ac.D-Glucurónico		Ac.D-Glucurónico	
	L-Ramnosa		L-Ramnosa	
Masa Molar	250,000		274,000	
Proporción Molar	4:2:1:1		2:4:1:1	
Olor	Inoloro		Inoloro	
Sabor	Insaboro		Insaboro	
Color	Blanco a Blanco Amarillento		Amarillo Ámbar al Moreno Oscuro	
Apariencia	Lagrimas Esferoidales o Fragmentos Angulares		Lagrimas o Cilindros Vermiculares	
Solubilidad	Completamente Soluble en Tres Veces Su Peso de Agua a Temp. Ambiente		Completamente Soluble en Tres Veces Su Peso de Agua a Temp. Ambiente	
	Insoluble en Alcohol		Insoluble en Alcohol	
Reactividad	La Soluc. Resultante es Ácida al Papel Tornasol		La Soluc. Resultante es Ácida al Papel Tornasol	
Poder Rotatorio	Ligeramente Levorrotatoria		Ligeramente Levorrotatoria	
Solución de yodo	No da coloración azul o rojiza		No da coloración azul o rojiza	
Solución Acuosa de Cloruro Férrico	Precipitado		No Precipita	
Solución Acuosa de Tetraborato de Sodio	no se encontró dato		No Precipita	
S.R. Diluida de Subacetato de Plomo	Precipitado Floculento Blanco		No Precipita	
Residuo a la Ignición	>4%		>3%	
Pérdida al secado	>15%		>12%	
Cenizas Insolubles en Ácido	0.50%		0.50%	
Materia Insoluble en Agua	50 mg		200 mg	
Taninos	Ausente		Ausente	
Proteínas	Ausente		Ausente	
Carbohidratos	Ausente		Ausente	
Plomo	10 Ppm		Ausente	
Arsénico	3 ppm Máximo		0.008 ppm	
Almidón Cuantitativo	Negativo		Negativo	

2.8 EXTRACCIÓN Y PURIFICACIÓN

En el valle del Mezquital se observó que en la época mas fría, los mezquites excretan goma en cantidad abundante, la cual al secarse queda en forma de abultamientos o gotas amarillas(16). La goma de mezquite se recolecta en forma de lagrimas de la exudaciones producidas por heridas al tronco y las ramas de mezquite. Para obtener mejor rendimiento de la goma se recomienda hacerle varias incisiones a la corteza del árbol y debe recolectarse en la época mas fría que es de diciembre a enero o antes de la época de lluvias.

Las secreciones se extienden sobre mantas para quitar manualmente materiales extraños como piedras y corteza de árbol. La goma se separa de acuerdo a su color, separando la mas clara de la oscura que contiene taninos. La goma es sometida a una molienda gruesa.

Una vez molida la goma se mete a sacos de manta y se colocan en un tanque de acero inoxidable, con agua destilada controlando la temperatura y con agitación constante, la goma se disuelve en un periodo de 12 h, en la manta solo quedan impurezas como, tierra e insectos.

La solución acuosa de goma debe tener una temperatura entre 75-80°C con el fin de inactivar las peroxidasas que causan un color oscuro a la solución acuosa de goma. La solución de goma se guarda en recipientes de polietileno sin añadir ningún preservativo, hasta tener un volumen adecuado para la filtración. Una vez que se tiene la cantidad de solución de goma de mezquite requerida, ésta se filtra en un filtro prensa.

La solución de goma de mezquite filtrada, se seca en un secador por aspersion BOWEN BLSA, en donde las condiciones de secado son: temperatura de aire de

entrada 175-185°C, temperatura de salida de aire 90-95°C, presión de aire en la cámara 7-8 pulgadas de agua, presión de aire en el rotor 5Kg/pg. El producto seco se pulveriza en un molino Wiley pasado por malla número 20 (17).

La goma de mezquite purificada se presenta en forma de esferas microscópicas enteras y compactas, de color café claro o café beige. Se debe conservar en contenedores bien sellados para evitar deterioro.

2.9 USOS DE LA GOMA DE MEZQUITE

De acuerdo a los estudios realizados por Vernon Carter y colaboradores, la goma de mezquite puede usarse como un buen agente estabilizador de emulsiones debido a que tiene una estructura menos rígida y tiene un grado mayor de ramificación (formula 1) que la goma arábica forma películas interfaciales más resistentes mejor que la goma arábica, incluso se obtiene un mayor rendimiento, ya que la cantidad requerida de goma de mezquite es menor que la necesaria de goma arábica para conseguir la estabilidad del sistema donde se incorpora (7,9).

La goma de mezquite tiene mayor poder espesante que la goma arábica ya que la viscosidad de las emulsiones estabilizadas con la goma de mezquite que se reporta en centipoise (Cp) es de 1.5 a 2.5 veces mayor que las emulsiones estabilizadas con goma arábica (7).

La goma de mezquite puede usarse ventajosamente como microencapsulante ya que se ha probado que las gotas de aceite de las emulsiones estabilizadas con ésta presenta menor grado de coalescencia que con la goma arábica (10).

La goma de mezquite puede ser usada en emulsiones para bebidas carbonatadas(39).

2.10 TABLETAS

Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas de dosificación única que contienen fármacos con excipientes o sin ellos y que se pueden preparar mediante compresión o moldeado.

La popularidad de las tabletas persiste porque ofrecen ventajas al fabricante y al paciente.

Las ventajas al fabricante son:

- Sencillez.
- Economía en la producción.
- Estabilidad.
- Fácil de envasar, transportar y distribuir.

Las ventajas al paciente son:

- Exactitud en la dosis.
- Fácil de transportar.
- Sabor suave.

Fácil administración.

Las tabletas pueden ser discoidales, redondas, ovales, oblongas, cilíndricas o triangulares. Pueden diferir en tamaño y peso dependiendo la cantidad de fármaco que contengan.

Las tabletas comprimidas se forman mediante compresión y no contienen revestimientos especiales, consisten de materiales en polvo, cristalinos o granulares, con o sin excipientes.

Es necesario que el material que se utiliza para las tabletas sea cristalino o en polvo y este tenga ciertas características físicas entre las cuales están, facilidad para fluir libremente, cohesividad y lubricación. Debido a que la mayoría de los materiales no poseen estas características o solo alguna de ellas, es necesario desarrollar métodos de formulación que impartan estas características a los materiales y así poder comprimir.

Las tabletas se forman por la presión que se ejerce sobre los punzones y después es eyectada de la matriz. El peso de la tableta esta dada por el volumen del material que llena la cavidad de la matriz, por tanto es muy importante que el material fluya libremente desde la tolva o la fuente de alimentación. Si el material no posee cohesividad la tableta se romperá al manipularla. La lubricación va a servir para reducir la fricción y permitir la extracción de la tableta comprimida.

Existen tres métodos para preparar tabletas comprimidas.

1. Método por granulación vía húmeda.
2. Método de granulación vía seca.
3. Compresión directa.

Una vez comprimida la tableta debe de tener ciertas características en su aspecto como son:

- Dureza.
- Capacidad para desintegrarse.
- Disolución apropiada.
- Uniformidad de dosis.
- Peso uniforme.

Estas características estarán dadas por el método de preparación y por los materiales adicionales empleados.

Los materiales adicionales se conocen como excipientes o aditivos. Los excipientes se dividen en dos grupos, uno de los grupos contienen los materiales que imparten características de procesamiento y compresión satisfactoria, los cuales son:

- Diluyentes.
- Aglutinantes.
- Deslizantes.
- Lubricantes.
- Desintegrantes.

El otro grupo de materiales contribuye a impartir características físicas y sensoriales deseables a las tabletas y comprenden:

- Colorantes.
- Saborizantes y Agentes edulcorantes en el caso de tabletas masticables.

A.- COMPONENTES DE LAS TABLETAS.

DILUYENTE: El diluyente es una sustancia inerte que se adiciona a la tableta para que aumente su volumen y sea mas practica para comprimirla, esto es debido a que el principio activo esta en pequeña cantidad.

Los diluyentes utilizados normalmente son: fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco y azúcar en polvo. Ciertos diluyentes como el manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa e inositol pueden impartir cuando están en cantidad suficiente, propiedades que permiten su desintegración en la boca mediante la masticación. Estas tabletas son las tabletas masticables. La celulosa

microcristalina (Avicel) suele usarse en las fórmulas por compresión directa en una concentración del 5 al 15%; en las granulaciones mojadas ha resultado ser beneficiosa en los procesos de granulación y secado porque reduce a un mínimo el endurecimiento de las tabletas en su estuche y reduce el moteado.

AGLUTINANTE: Los aglutinantes imparten a la formulación de las tabletas una cohesividad que asegura que la tableta se mantenga intacta después de comprimirla y mejora las cualidades de fluidez mediante la formulación de gránulos de la dureza y tamaño que desean.

Los aglutinantes usados son: almidón, gelatina, sacarosa, glucosa, dextrosa, melaza y lactosa. Entre las gomas naturales y sintéticas que se han utilizado son: acacia, alginato de sodio, extracto de musgo de Irlanda, mucílago de vainas de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, veegum y arabogalactán de alerce. Otros agentes que pueden considerarse como cohesivos en ciertas circunstancias son polietilenglicol, etilcelulosa, ceras, agua y alcohol.

Los aglutinantes se usan en solución o en forma seca según los otros componentes de la fórmula y el método de preparación.

LUBRICANTES: Los lubricantes impiden que el material de las tabletas se adhiera a la superficie de las matrices y punzones.

Reducen la fricción entre las partículas.

Facilita la expulsión de las tabletas de la cavidad de la matriz.

Mejoran la fluidez de la granulación de las tabletas.

Los lubricantes de uso común son talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados.

La mayoría de los lubricantes con excepción del talco se usan en una concentración menor del 1% , cuando se le usa solo, el talco puede usarse en una concentración hasta del 5%.

DESILIZANTES: Es toda sustancia que se adiciona para mejorar la fluidez de una mezcla de polvos. Estos materiales se adicionan antes de la compresión y en estado seco.

Los deslizantes más usados son: El dióxido de silicio coloidal en concentraciones del 1% o menos y el talco que puede ser usado también como lubricante al mismo tiempo.

DESINTEGRANTES: Se adiciona a la tableta para facilitar su disgregación o desintegración después de administrarla.

Los materiales que se utilizan como desintegrante son almidón de maíz, de papa seco y pulverizados, arcillas, celulosa, algunas, gomas y polímeros con enlaces cruzados.

La concentración de almidón que se utiliza es del 5% y si se desea una desintegración mas rápida se puede aumentar de 10 al 15%, el almidón tiene gran afinidad por el agua y se hincha al humedecerlo lo que facilita la ruptura de la matriz de la tableta.

AGENTES COLORANTES: Los colores mejoran el aspecto de la tableta, también puede ayudar al fabricante a tener un control del producto y sirve para que el usuario pueda identificarlo.

Los colorantes aprobados en la actualidad son: Rojo FD&CN°3, Rojo FD&CN°40, Amarillo FD&CN°5, Amarillo FD&CN°6, Azul FD&CN°2, Verde FD&CN°3, una limitada cantidad de colorantes D&C y los óxidos de hierro.

El método más común para agregar los colorantes a una fórmula para tabletas es disolver el colorante con la solución cohesiva antes del proceso de granulación.

AGENTES EDULCORANTES: Confiere dulzura que puede conferir el diluyente de la tableta masticable, como manitol o lactosa, pueden incluirse edulcorantes artificiales como la sacarina y el aspartame.

B.-CARACTERÍSTICAS DE LAS TABLETAS.

DIÁMETRO Y FORMA depende de la matriz y de los punzones usados para comprimir a la tableta.

DUREZA.- La dureza es la resistencia de la tableta a la picadura, abrasión o ruptura en condiciones de almacenamiento, transporte y manipulación antes de su uso

ESPESOR.- El espesor puede modificarse sin alterar el peso a causa de una diferencia en la densidad de la granulación y a la presión aplicada en la tableta así como en la velocidad de compresión. El espesor es importante para la producción y debe de ser igual para poder usar un mismo equipo de envasado con la misma producción.

UNIFORMIDAD DE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS.-

PESO DE LA TABLETA.- La maquina tableteadora debe de ser calibrada para que se obtenga el peso deseado. Una vez que la maquina tableteadora esta calibrada debe de verificarse el peso de la tableta rutinariamente para verificar que se están obteniendo tabletas del peso deseado. La USP (United States Pharmacophea) establece tolerancia para el peso medio de las tabletas comprimidas no revestidas. Esta

tolerancia rigen cuando la tableta contiene 50 mg o más de fármaco o cuando ésta representa el 50% o más en peso, de la forma farmacéutica.

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO.- Sirve para asegurarse de que cada tableta contiene la cantidad de fármaco especificada en el marbete.

DESINTEGRACIÓN.- Asegura el tiempo requerido para que la tableta comprimida rompa y de origen a los gránulos listos para disolverse. La desintegración no se relaciona con la disponibilidad del fármaco.

PRUEBA DE DISOLUCIÓN.- Es una prueba *in vitro* mide el tiempo que un porcentaje dado del fármaco de una tableta tarda en entrar en solución.

FRIABILIDAD.- Es la resistencia que tienen las tabletas a la abrasión.

PRESENCIA DE CONTAMINANTES.- Esta prueba es importante ya que la contaminación puede ocurrir antes, durante y después del proceso, esta contaminación puede ser contaminación cruzada, por microorganismos presentes en el ambiente, por metales pesados presentes en el equipo. Para verificar la sanidad o no contaminación, se deben realizar análisis previamente de la materia prima y de los excipientes para asegurarse que estos no contengan microorganismos dañinos para la salud.

2.11 MÉTODOS DE LOS PROCESO DE TABLETEADO.

A.- Granulación húmeda

Este método es el más popular porque satisface todos los requisitos físicos para la compresión de buenas tabletas. Sus desventajas son la cantidad de pasos individuales, así como el tiempo y el trabajo necesario para realizar el procedimiento.

Los pasos del proceso son:

1. Pesado
2. Mezclado
3. Granulado
4. Tamizado de la masa húmeda
5. Secado
6. Tamizado en seco
7. Lubricación

Compresión

B.- Compresión directa.

Consiste en comprimir los polvos directamente sin modificar la índole física de éste. En este método se introducen aditivos que impartan a la formulación las características requeridas para la compresión y el empleo de dispositivos de alimentación forzadas para mejorar el flujo de las mezclas de polvos.

Los vehículos para compresión directa tienen que poseer buenas características de escurrimiento y compresibilidad. Estos vehículos comprenden formas procesadas de la mayoría de los diluyentes comunes, como fosfato dicálcico dihidratado, fosfato tricálcico, sulfato de calcio, lactosa anhidra, lactosa secada al rocío almidón pregelificado, azúcar compresible, manitol y celulosa microcristalina.

Los pasos a seguir en una compresión directa son muy sencillos y rápidos, los cuales son:

1. Pesado de las materias.
2. Tamizado.
3. Mezclado.
4. Compresión.

C.-Granulación vía seca.

Cuando los componentes de una tableta son sensibles a la humedad, o no soportan las temperaturas altas del secado se procede al baleado para formar los gránulos.

El material en polvo contiene una cantidad considerable de aire y al comprimirlo, este aire se expulsa y se forma una masa densa. Cuanto más tiempo se deja que este aire escape, mejor es la tableta obtenida.

Los pasos de los que consta una Granulación vía seca son:

1. Pesado.
2. Mezclado.
3. Baleado.
4. Tamizado en seco.
5. Lubricación.
6. Compresión.

2.12 SUSPENSIONES.

La suspensión fisicoquímicamente hablando es un sistema heterogéneo, sólido-líquido formado por diferentes tamaños de partícula sólidas insolubles suspendidas o dispersas en una fase líquida.

La suspensión es un sistema de dos fases que consiste en un sólido finamente dividido (principio activo), disperso en un líquido o un gas.

La elección del agente suspensor va a depender del uso interno o externo de los productos, de los medios para prepararlos y del tiempo que los productos estarán almacenados.

La goma arábiga, metilcelulosa y otros derivados de la celulosa, alginato de sodio y tragacanto son usados como agente suspensor para los preparados para uso interno.

Los agentes para uso externo comprenden bentonita, metilcelulosa y otros derivados de la celulosa, alginato de sodio y tragacanto.

Las ventajas de las suspensiones son:

- Facilidad de administración cuando el paciente tiene dificultad para tragar tabletas o cápsulas.
- Son químicamente más estables que las soluciones.
- Asegura cierta uniformidad posológica, pero plantea algunos problemas en el mantenimiento de un régimen.

Las suspensiones deben de tener las siguientes características:

La fase dispersa debe sedimentar con lentitud.

Debe poder redispersarse con facilidad mediante agitación.

No debe apelmazarse al sedimentar.

La viscosidad debe de facilitar el vaciamiento.

2.13 DETERMINACIÓN DE LA DOSIS LETAL MEDIA

La dosis letal media consiste en determinar la concentración mínima de un fármaco o compuesto necesaria para causar la muerte a la mitad de un lote de animales bajo estudio.

La farmacología establece que la magnitud de la respuesta generada por un fármaco esta en función de la dosis administrada. La cantidad administrada del fármaco es en forma exponencial, es decir que va aumentando en forma continua hasta alcanzar la capacidad máxima de respuesta de un sistema determinado. La curva cuantil nos

permite conocer la dosis mínima necesaria para producir un efecto determinado en una muestra de una población de unidades biológicas(40).

Es importante que se tenga información sobre la seguridad y "posible peligrosidad" de la goma de mezquite que se emplea en la industria farmacéutica y alimentaria. Para ello primero se investigó cual es la cantidad máxima permitida de goma arábica que en teoría se consume diariamente, tomando en cuenta una dieta promedio y el contenido de goma en la dieta se asumió que toda era arábica.

Lehman (1992) reporta el consumo anual per capita de las diversas categorías de alimentos que contienen una dieta típica (31):

Cuadro 2.-PORCENTAJE DE ALIMENTOS INCLUIDOS EN UNA DIETA TIPICA SEGÚN LEHMAN (31).

ALIMENTO O CATEGORIA DE ALIMENTO	% DE LA DIETA
Productos lácteos y leche	26.3
Huevos y Yemas de huevo	3
Carnes, pescado, aves e hígado de res	12.19
Grasa, aceite, mantequilla y oleaginosas	4.58
Papas y camotes	7
Tomates y cítricos	7.34
Vegetales y Hojas verdes y amarillas	4.43
Otros vegetales y frutas	15.05
Harinas, cereales y trigo "durum"	9.95
Todos los restantes	10.16
TOTAL	100

Los máximos niveles de uso permitidos para la goma arábica según el "Code of Federal Regulations(CFR)" de la Food and Drugs Administrations (FDA) (cuadro 3)(32):

Cuadro 3.- NIVELES MÁXIMOS PERMITIDOS DE LA GOMA ARÁBIGA EN ALIMENTOS. Código Federal de Regulaciones (1989)

ALIMENTO	%	FUNCIÓN
Bebidas y base de bebidas	2	Emulsificante, agente edulcorante, coadyuvante de formulaciones estabilizador y espesante.
Goma de mascar	5.65	Agente edulcorante, coadyuvante de formulaciones, humectante, finalizador de superficies.
Confituras y recubrimientos	12.4	Coadyuvante de formulaciones, estabilizante, espesante, finalizador de superficies
Analogía de productos lácteos	1.3	Coadyuvante de formulaciones, estabilizante y espesante
Grasas y aceites	1.5	Coadyuvante de formulaciones, estabilizante y espesante
Gelatinas, Pudines y rellenos	2.5	Emulsificante, Coadyuvante de formulación
Dulces macizos y pastillas latos	46.5	Agente edulcorante, coadyuvante de formulación
Nueces y productos derivados de nueces	8.3	Coadyuvante de formulación, finalizador de superficies
Confituras congeladas y productos lácteos	6	Coadyuvante de formulaciones, estabilizante y espesante
Botanas	4	Emulsificante, coadyuvante de formulación
Dulces de dieta	85	Emulsificante, agente edulcorante, coadyuvante de formulación estabilizante, espesante, finalizador de superficie
Todas las demás categorías de alimentos	1	Emulsificante, agente edulcorante, coadyuvante de formulación, estabilizante, espesante, finalizador de superficie y texturizante

Partiendo de los datos anteriores y suponiendo que:

Un hombre de 60 kg de peso consume 1.5 kg de alimento al día, de una dieta típica (33), que todos los alimentos son procesados y todos los alimentos contiene goma de mezquite en la máxima cantidad permitida y tomando como referencia los niveles

autorizados por la CFR para su homólogo de goma arábica, el consumo de goma de mezquite se calcula como sigue:

Cuadro 4.- CONSUMO HIPOTÉTICO DE GOMA DE MEZQUITE EN UNA DIETA.

ALIMENTO O CATEGORIA DE ALIMENTO	% DE GOMA AÑADIDA	% DE LA DIETA	mg/kg DE GOMA DE MEZQUITE EN DIETA DIARIA
Productos lácteos, análogo de productos lácteos.	1.3	26.3	5128.5
Huevos y yemas de huevos, pudines y rellenos.	2.5	3	1125
Grasas aceites y mantequillas	1.5	4.58	1030.5
Papas, botanas	4	6.29	3774
Otros frutos, vegetales y gelatinas	2.5	2	750
Bebidas y bases de bebidas	2	8	2400
Dulces duros y pastillas para la tos	46.5	1.05	7323.8
Dulces dietéticos	85	0.5	6375
Confituras y cubiertas	12.4	1.5	2790
Productos congelados	6	2	1800
Harinas y cereales Nueces y productos de nuez	8.3	9.95	12387
Todos los demás tipos de alimento	1	10.16	1524
	TOTAL	100	46408.6

Si partimos de que el consumo diario de un individuo de 60 kg es de 46408.6 mg de goma de mezquite en condiciones extremas corresponde a 773.5 mg/kg peso corporal/día. Por lo tanto, tomando como punto de partida para los estudios toxicológicos que la ingesta máxima posible de goma sera 1g/lkg es decir si todos los alimentos tienen un porcentaje de goma, tal que si un individuo de 60 kg ingiere todos sus alimentos con la goma, la máxima ingesta sería de 1g/kg de peso corporal al día. En base a estos datos se parte para la determinación de la DL50 de la goma de mezquite se asume la sustitución de las gomas en los alimentos por la de mezquite y se utiliza como cantidad máxima 1g/kg de peso corporal.

Para la determinación de la DL50 hay que recordar que suelen existir grandes diferencias en la susceptibilidad de los animales de diferentes especies aún entre los miembros de una misma especie, frente a los fármacos, por tanto se trabaja por duplicado.

La determinación de la dosis letal media se debe realizar en un bioterio ya que este cuenta con las condiciones de almacenamiento, alimentación, temperatura y humedad adecuadas para los animales, éstos deberán ser proporcionados por el mismo bioterio de cruzas realizadas en el mismo, de este modo se asegura que las ratas usadas están en perfecta salud. Es muy importante que el animal que se utiliza en la práctica se mantenga en un lugar aséptico en condiciones controladas de temperatura y humedad, esto nos va a servir para poder tener controlado el experimento y que no existan factores externos que puedan variar nuestros resultados.

Las ratas que se utilizan en el experimento deben recibir un trato justo y adecuado, es decir no se les debe hacer sufrir innecesariamente.

CAPITULO 3: DISEÑO EXPERIMENTAL.

MATERIALES.

- Goma arábica proporcionada por el Lab. de Alimentos y Biotecnología de la Facultad de Química U.N.A.M. Química Barsa S. de R.L. Lote 080894
- Goma arábica proporcionada por el Lab de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química. U.N.A.M con N° análisis 071191, Clave 239 Lote 270597.
- Goma de mezquite. Proporciónada por el Dr Vernon Carter, que obtuvo del árbol de *Prosopis juliflora* de San Luis Potosí, S.L.P.México, purificada en los lab de Ingeniería Química U.A.M. Xochimilco, la goma se molió, disolvió en agua a 70°C , se filtró y se seco en un secador de espreas mini buchii. (17).

REACTIVOS

- Solución acuosa de Cloruro ferrico (1:20)
- Solución acuosa de Subacetato de plomo
- Solución acuosa de tetraborato de sodio (1:25)
- Solución reactiva de yodo
- Reactivo fenólico de Folin-Ciocalteau.
- Solución de suero albumina bovina.
- Hidróxido de sodio 0.5N
- Sulfato de cobre pentahidratado.
- Tartrato de potasio.
- Carbonato de sodio anhidro
- Sal de rochelle

- Bicarbonato de sodio
- Sulfato de sodio anhidro
- Acido sulfurico concentrado
- Sol de Arsenomolibdato
- Eter etilico (Merck) para anestesiar a las ratas y evitar así movimientos bruscos y facilitar la inoculación por vía intravenosa. De este modo evitamos colocar a las ratas en los contenedores que provocan un mayor stress al animal de prueba.
- Ratas macho winstar, recién destetadas.
- Agujas esteriles, calibre N° 27 gris, y N° 25 anaranjada.

3.1 CARACTERIZACIÓN FISCOQUÍMICA DE LA GOMA DE MEZQUITE.

Se realizaron ensayos de identidad, pureza y caracterización de las propiedades fisicoquímicas de la goma de mezquite y arábica tal y como se menciona en la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, depto de control de medicamentos (1952)(23)

Determinación de proteínas por el método de Lowry (35).

Determinación de carbohidratos por el método de la Antrona (36,37).

Se realizo un análisis cromatologico comparativo de la goma de mezquite y arábica siguiendo las técnicas de humedad, cenizas totales, cenizas insolubles en ácido, cenizas insolubles en agua (FEUM 1965), proteínas solubles (Terrance 1982), Carbohidratos solubles (Morris 1973), viscosidad y espectroscopia en infrarojo (Smith and Mougomery 1959). Así mismo se le determino fibra dietetica por el método de Prosky et al (1988).

3.2 DETERMINACIÓN DE LA DOSIS LETAL MEDIA.

PREPARACIÓN DE SOLUCIONES

La solución de goma de mezquite se prepara utilizando agua destilada y se esteriliza por filtración con filtro millipore de 0.45µm.

La goma de mezquite es un producto natural y posiblemente podría tener microorganismos objetables como: Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Y salmonella s.p. por tanto se le realizó en el departamento de control analítico límites microbianos.

Se prepararon 2 soluciones, tales que de estas soluciones se tomaron diferentes alícuotas según el peso de las ratas para que a cada animal del lote se le administrase la misma dosis según cuadro anexo, a un lote 5mg/g de peso corporal y a otro lote 10 mg/g de peso corporal.

DOSIS DE LA GOMA DE MEZQUITE

DOSIS
Agua inyectable
5 mg/g de peso corporal
10mg/g de peso corporal

La determinación de la Dosis Letal media (DL50) de la goma de mezquite se realizó en dos etapas (34).

A.- PRUEBA EXPLORATORIA:

La prueba exploratoria consistió en utilizar una dosis 10 veces superior a la cantidad calculada de la dieta de Lehman que es de 1 mg/g de peso corporal con la

finalidad de explorar su toxicidad y ver también si la vía de inoculación influía en los resultados.

Este método consistió en pesar y distribuir a 60 ratas por el método de la culebra a fin de obtener una distribución uniforme del peso de las ratas, cuidando de que la diferencia de los pesos entre lote y lote fuese de ± 10 g, las ratas se identificaron por el método temporal ya que se utilizaron por un corto período de tiempo, y se marcaron con plumón que no es tóxico para el animal.

Se formaron seis lotes de 10 ratas cada uno, a 3 de los 6 lotes se le administró por vía intravenosa las soluciones acuosas de goma de mezquite antes mencionadas y agua inyectable como control. A los tres lotes restantes se les administró las mismas dosis pero por vía intraperitoneal.

Una vez que se inocularon las ratas se les dejó en el bioterio bajo condiciones de almacenamiento, alimentación, temperatura y humedad, controladas y nuevamente se les volvió a inocular con las mismas dosis, dos semanas después, por las mismas vías de administración: intravenosa e intraperitoneal.

Una vez observado que aún después de utilizar una dosis 10 veces mayor que 1mg/g, no demostraba signos de toxicidad, y que la vía de administración no influía, se procedió a realizar la prueba definitiva,

B.- PRUEBA DEFINITIVA

La prueba definitiva consistió en administrar a lotes de 10 ratas wistar macho recién destetadas, dosis por arriba y por abajo de los niveles de ingesta máximos de goma calculados de la dieta según Lehman, para así obtener el perfil farmacológico, a cada lote le fueron administradas las diferentes dosis de las gomas por vía intravenosa,

las dosis utilizadas se prepararon siguiendo una tendencia exponencial y fueron las siguientes:

DOSIS de goma de mezquite en aumento exponencial	
LOTE	DOSIS mg/g de peso corporal
1	0.15 mg/g
2	0.30 mg/g
3	0.60 mg/g
4	1.20 mg/g
5	2.40 mg/g
6	4.80 mg/g
7	9.60 mg/g
8	control agua estéril

Para cada lote se preparó una solución de la goma de mezquite y la cantidad suministrada se calculo de acuerdo al peso de cada una de las ratas, para asegurar que se inocularan los mililitros necesarios que al administrar a cada animal, se administrara la cantidad de goma requerida en ese lote.

En las dosis de 4.8 y 9.6 mg/g de peso corporal, debido a la viscosidad de las soluciones preparadas de las gomas se diluyo la cantidad necesaria de solución a inocular a cada rata y se le administro en lapsos de tiempo, pero al final se administro esa cantidad (4.8 y 9.6 mg/g de peso corporal).

Ejemplo del calculo de mililitros a inocular a las ratas.

SOLUCIÓN:

$$9.6\text{g}/100\text{mL} = 0.096\text{g}/\text{mL} * 1000\text{mg}/\text{g} = 96\text{mg}/\text{mL}$$

PESO RATA : 60 g

DOSIS: 9.6 mg/g

$$9.6 \text{ mg/g} * 60 \text{ g} = 576 \text{ mg}$$

$$576 \text{ mg} * 96 \text{ mg/1 mL} = 6 \text{ mL}$$

Se prepararon soluciones por cada dosis y se realizó el cálculo para cada rata según su peso.

Después de administrar por vía intravenosa la dosis estipulada a cada una de las ratas de los lotes, se les dejó en el bioterio en las mismas condiciones de almacenamiento y alimentación, a las 24 h se determinó el efecto de la dosis administrada, la DL50 se obtiene cuando a una concentración del fármaco administrado vía intravenosa ocurre el 50% de la muerte de los animales.

Una vez que se observó si la goma mostraba o no signos de toxicidad se procedió a realizar las determinaciones para su formulación en tabletas entre las cuales está la evaluación reológica de las gomas. Estas características reológicas son de gran importancia en el estudio de las preformulaciones ya que nos van a indicar el comportamiento que presentan dichas gomas y así deducir si presentarán o no problemas al comprimir.

3.3 PRUEBAS REOLÓGICAS.

TAMAÑO DE PARTÍCULA.- Esta prueba nos indica que tan homogéneo es el tamaño de partícula de la goma; se basa en la separación física de las partículas por efecto mecánico y se realiza por el método de tamizado de malla, utilizando mallas de 150 mm, 100 mm, 80 mm, 60 mm, 40 mm, 20 mm, y base.

DENSIDAD APARENTE Y DENSIDAD COMPACTADA.- Esta prueba determina el volumen que ocupa una masa conocida, incluyendo los intersticios entre partículas, así como la porosidad entre las mismas.

CÁLCULOS:

Densidad aparente = Peso de la muestra / Volumen

Densidad compactada = Peso de la muestra / Volumen constante

% de compresibilidad = (Densidad aparente - Densidad compactada) / Densidad aparente

INTERPRETACIÓN DEL % DE COMPRESIBILIDAD

%	- FLUJO
5 -15	EXCELENTE
12 -16	BUENO
*18-21	REGULAR
*23-35	POBRE
33-38	MUY POBRE
>40	PÉSIMO

* Adicionar un 0.2% de deslizante para mejorar el flujo

DENSIDAD VERDADERA.- Esta prueba sirve para conocer el volumen que ocupa una masa conocida, compactada, incluyendo los intersticios, así como la porosidad entre ellas. La porosidad indica los espacios vacíos disponibles a mayor compresibilidad.

CÁLCULOS:

Densidad verdadera = $(PV) \times (P4 - P1) / (P4 + (P3 - P1) - P5$

Donde:

PV= Peso específico de la vaselina. $PV = P3 - P1 / P2 - P1$

P1= Peso del picnómetro vacío

P2= Peso del picnómetro mas agua

P3= Peso del picnómetro mas vaselina

P4= Peso del picnómetro mas la muestra

P5= Peso del picnómetro mas vaselina después de 10 min.

POROSIDAD = $E = 1 - D_{ap}/D_v$

VELOCIDAD DE FLUJO.- Esta prueba nos va a servir para conocer la capacidad que tienen de fluir el granulado, la cual se ve influenciada por la fricción entre las partículas.

CÁLCULOS:

VELOCIDAD DE FLUJO = Peso de la muestra / Tiempo (seg.)

ÁNGULO DE REPOSO.- Esta prueba no sirve para determinar tamaño y forma de la partícula ya que éstas variarían el ángulo de reposo y la fluidez del granulado.

CÁLCULOS:

ÁNGULO DE REPOSO = $1/\text{TANG}(h/r)$

h= altura de la acumulación de la muestra

r = radio de la acumulación

INTERPRETACIÓN ENTRE EL ÁNGULO DE REPOSO Y LA FLUIDEZ

ÁNGULO DE REPOSO	FLUIDEZ
<25	EXCELENTE
25-30	BUENA
*30-40	REGULAR
>40	POBRE

*Adicionar 0.2% de deslizante para mejorar el flujo

3.4 FORMULACIONES

TABLETAS DE METRONIDAZOL

Compresión por Granulación húmeda (diagrama 1)

FORMULACIÓN	P/A UNA TABLETA	FUNCIÓN
Metronidazol U.S.P.XXI	250 mg	Principio Activo
Almidón de Maíz U.S.P. XXI	105.5 mg	Diluyente
Lactosa anhidra U.S.P. XXI	135.0 mg	Diluyente
Aerosil 200	1.0 mg	Deslizante
Estearato de Magnesio F.N.E.U.M. 5ª Ed	0.48 mg	Lubricante
Solución de Goma de Mezquite al 5%	0.1 mL	Aglutinante

PROCEDIMIENTO

1. Verificar que el cubículo de pesadas esté limpio y en orden, para evitar contaminaciones cruzadas en el momento de pesar las materias.
2. Verificar que las balanzas estén calibradas.
3. Verificar que las materias primas estén aprobadas.
4. Pesar las materias primas e identificarlas adecuadamente.
5. Identificar el cubículo de proceso asignado y verificar el orden y la limpieza.
6. Tamizar el metronidazol, el almidón de maíz y la lactosa anhidra por malla No 20. y mezclarlos (mezcla 1)
7. Preparar por separado la solución acuosa de goma de mezquite al 5% (100 mL).
8. Granular la mezcla 1 con la solución acuosa de goma del mezquite al 5%
9. Tamizar el granulado por malla No 8 y recibir el granulado tamizado en una charola del horno sobre papel manila.
10. Secar el granulado durante 30 min a 40°C, verificar humedad entre 0.5 -1.0%.
11. Pesar el granulado y adicionarle el aerosil y el estearato de magnesio mezclar y tamizar por malla No 16.

12. Verificar la limpieza de la tableteadora.

13. Ajustar la tableteadora con punzones cóncavos de 9mm de diámetro.

14. Comprimir con las siguientes especificaciones:

Dureza	Friabilidad	Peso promedio	Tiempo de desintegración
6.5 - 11 kg./cm ²	Máximo 1.0%	300 mg por tableta	Máximo 20 min

TABLETAS DE VITAMINA “C” MASTICABLES

Compresión directa (Diagrama 2)

FORMULACIÓN	P/A UNA TABLETA	FUNCIÓN
Ácido ascórbico C-97	84.0 mg	Principio Activo
Ascorbato de sodio SA-99	50.5 mg	Principio Activo
Lactosa anhidra U.S.P. XXI	252.6 mg	Diluyente
Avicel PH 101	126.3 mg	Diluyente
Goma de mezquite	127.0 mg	Imparte Desintegración
Color amarillo F.D.&C.No 5	2.0 mg	Imparte Caract. Agradable
Sabor limón conc. Firmenich	1.30 mg	Imparte Caract. Agradable
Estearato de magnesio F.N.E.U.M.	7.0 mg	Lubricante
Sacarina sódica U.S.P. XXI	3.4 mg	Edulcorante Artificial

PROCEDIMIENTO

1. Verificar que el cubículo de pesadas esté limpio y en orden, para evitar contaminaciones cruzadas en el momento de pesar las materias.
2. Verificar que las balanzas estén calibradas.
3. Verificar que las materias primas estén aprobadas.
4. Pesar las materias primas e identificarlas adecuadamente.
5. Identificar el cubículo de proceso asignado y verificar el orden y la limpieza.
6. Tamizar el ácido ascórbico, el ascorbato de sodio y la lactosa a través de malla No 20. y mezclarlos durante 5 min. (mezcla A).

7. En una bolsa de polietileno mezclar el color amarillo, el sabor limón $\frac{1}{4}$ parte del avicel y $\frac{1}{4}$ parte de la goma de mezquite, y tamizar en malla No 20.
8. Adicionar $\frac{1}{4}$ parte de avicel y $\frac{1}{4}$ parte de goma a la mezcla anterior y volver a mezclar durante 5 min.(mezcla B).
9. Adicionar lo que resta del avicel y de goma a la mezcla B y volver a tamizar en malla No 20.
10. Agregar la mezcla B a la mezcla A y mezclar durante otros 5 min mas (mezcla C).
11. Moler si es necesario en el mortero la sacarina a polvo impalpable.
12. Adicionar la sacarina a la mezcla C y mezclar 5 min.
13. Adicionar el estearato de magnesio y mezclar 3 min mas.
14. Verificar la limpieza de la tableteadora.
15. Ajustar la tableteadora con punzones planos de 9mm de diámetro.

Comprimir con las siguientes especificaciones:

Dureza	Friabilidad	Peso promedio	Tiempo de desintegración
8-10 kg./cm ²	Máximo 1.0%	300 mg por tableta	max. 20 min

SUSPENSION ANTIÁCIDA

(Diagrama 3)

FORMULACIÓN	100ML	FUNCIÓN
Hidróxido de aluminio	3.7 g	Principio Activo
Hidróxido de magnesio	4.0 g	Principio Activo
Metil parabeno	0.18 g	Conservador Microbiano
Propil parabeno	0.02 g	Conservador Microbiano
Sacarina sódica	0.05 g	Edulcorante Artificial
Goma de mezquite	10.0 g	Suspensor
Agua destilada c.b.p.	100 mL	Vehículo

PROCEDIMIENTO

1. Verificar que el cubículo de pesadas esté limpio y en orden, para evitar contaminaciones cruzadas en el momento de pesar las materias.
2. Verificar que las balanzas estén calibradas.
3. Verificar que las materias primas estén aprobadas.
4. Pesar las materias primas e identificarlas adecuadamente.
5. Identificar el cubículo asignado, verificar el orden y la limpieza.
6. En un vaso de precipitado de 200 mL colocar 80 mL de agua destilada y calentar hasta ebullición (Temp $90^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$).
7. Una vez que el agua esté hirviendo se le adiciona lentamente y con agitación constante el metil parabeno y el propil parabeno hasta disolución con agitación ultraturrax.
8. Enfriar la mezcla anterior a una temperatura de $35\text{-}40^{\circ}\text{C}$ y adicionar poco a poco hasta disolución la goma de mezquite manteniendo la agitación (emplear ultraturrax).
9. Adicionar por separado el hidróxido de aluminio y el hidróxido de magnesio manteniendo la agitación de 15 a 20 min.
10. Adicionar la sacarina sódica.
11. Aforar a un volumen final de 100 mL y mantener en agitación durante 10 minutos más.

DIAGRAMA DE PROCESO

DIAGRAMA 1.- TABLETAS DE METRONIDAZOL.

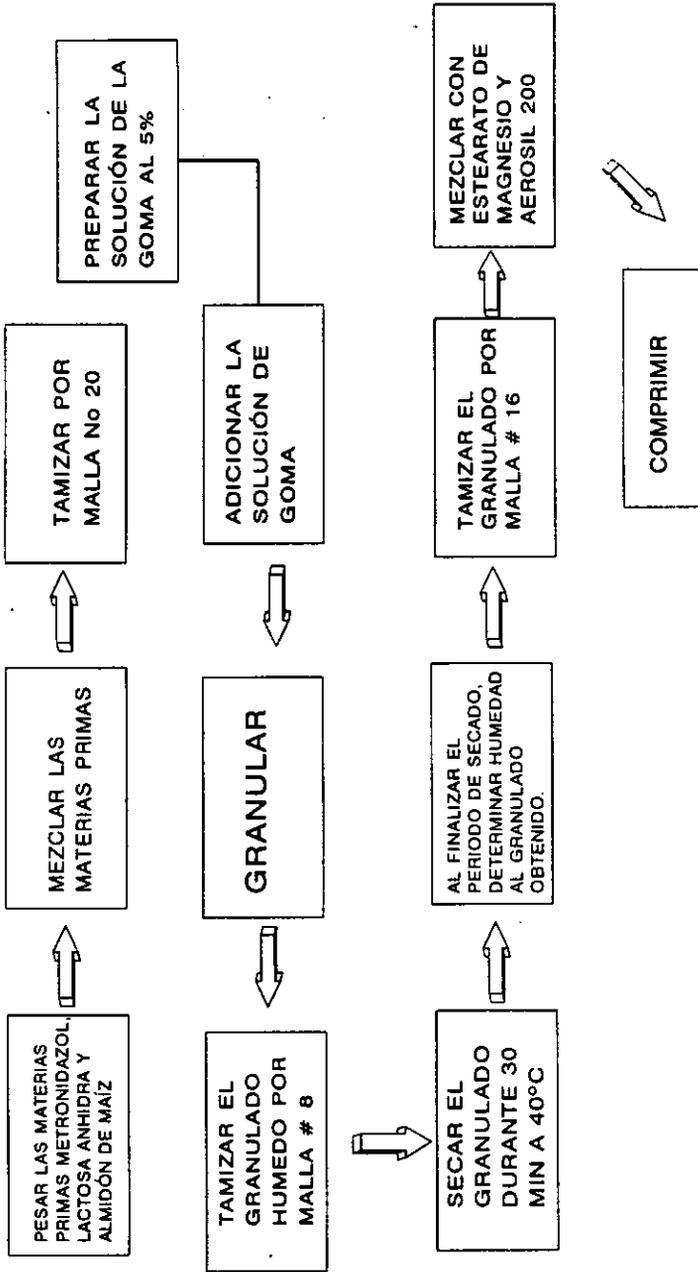


DIAGRAMA DE PROCESO

DIAGRAMA 2.- TABLETAS DE VITAMINA "C" MASTICABLES.

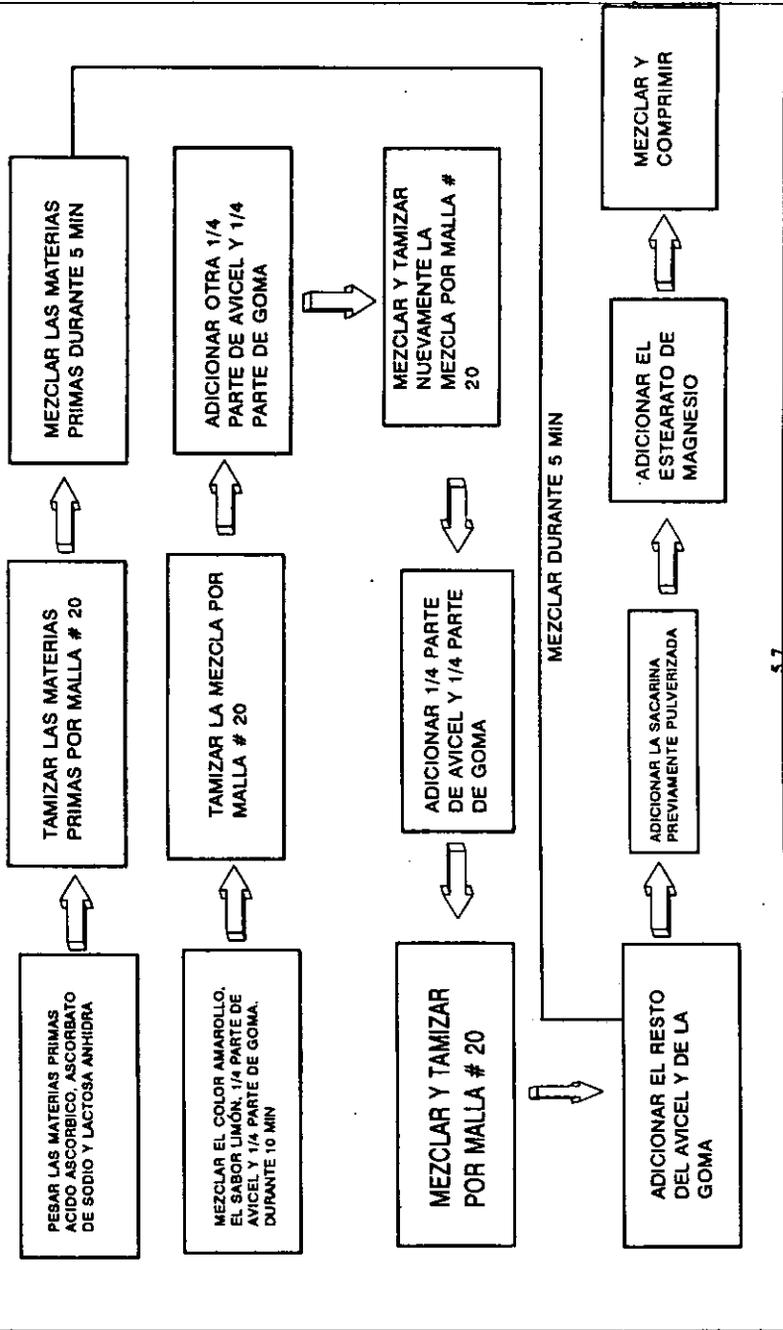
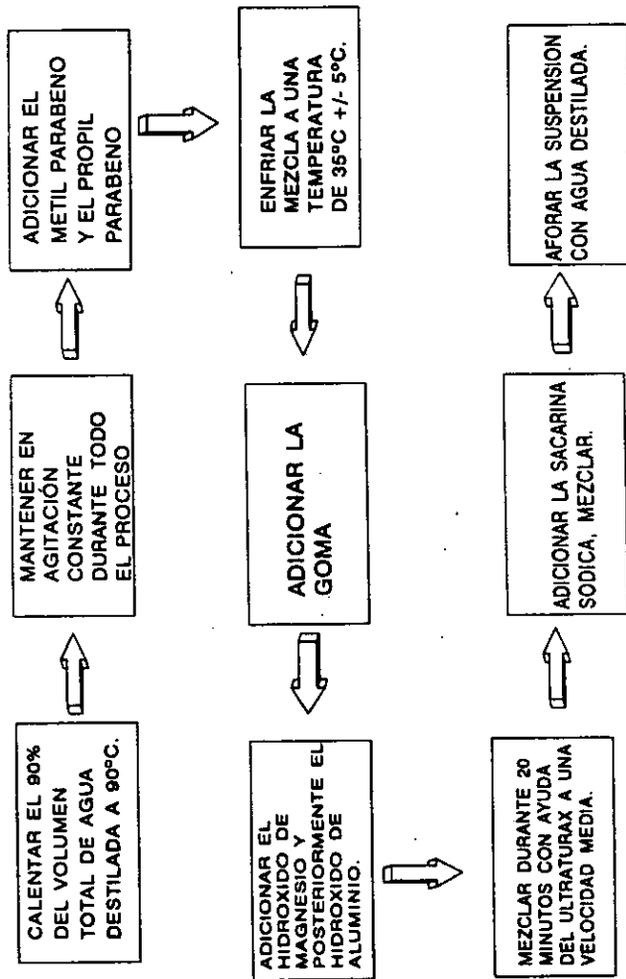


DIAGRAMA DE PROCESO

DIAGRAMA 3.- SUSPENSIÓN ANTIÁCIDICA.



RESULTADOS y DISCUSIÓN

ENSAYOS DE IDENTIDAD

	GOMA DE MEZQUITE dato experimental	GOMA ARÁBIGA dato experimental
con cloruro férrico	no precipita	precipitado
con subacetato de plomo	no flocula	precipitado floculento blanco
con tetraborato de sodio	no precipita	no se encontró dato

Esta prueba nos sirve para saber si se esta trabajando realmente con goma de mezquite y con goma arábica ya que la única diferencia que existe entre las gomas es que la goma arábica precipita al adicionarle cloruro férrico, mientras que la goma de mezquite no presenta precipitado. Estos resultados experimentales concuerdan con los datos teóricos de la tabla No 1, por lo tanto las gomas si son goma de mezquite y goma arábica.

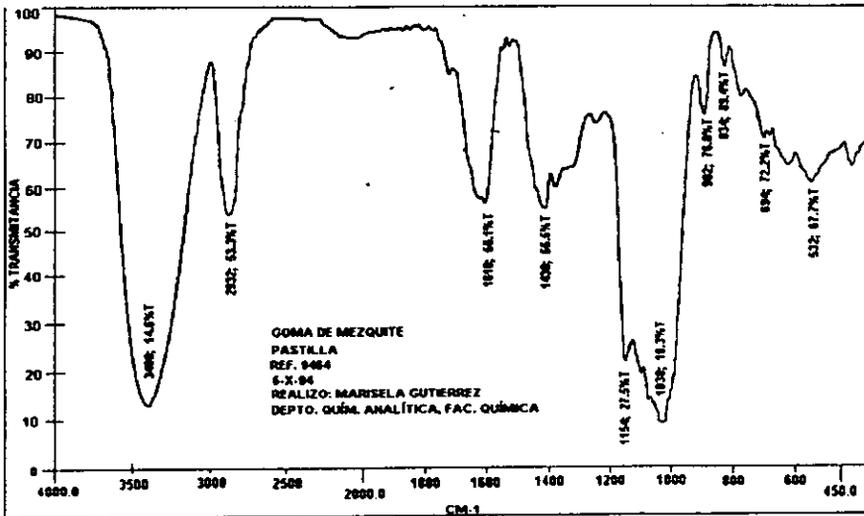
ENSAYOS DE PUREZA

	GOMA DE MEZQUITE dato experimental	GOMA ARÁBIGA dato experimental
% Húmeda	6.50%	15%
% Cenizas totales	2.50%	4%
% Cenizas insolubles en ácido	0.12%	0.50%
% Cenizas insolubles en agua	150 mg	50 mg
Con solución de yodo	No da coloración azul o rojiza	No da coloración azul o rojiza
presencia de taninos	Negativa	negativa

Estos resultados demuestran que la goma de mezquite presenta menor humedad, que la goma arábica, esto es favorable porque se mantiene por mayor tiempo almacenada y en el proceso de tableteado por vía húmeda se disminuye el tiempo de secado .

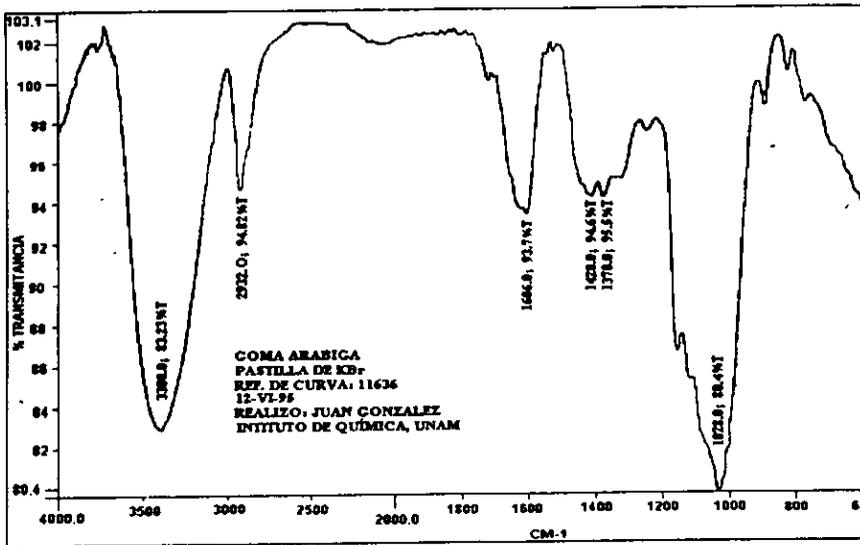
Los taninos son negativos en ambas gomas, esto nos indica que la goma si es de calidad aceptable para ser utilizada como aditivo farmacéutico y aditivo alimenticio, ya que si presentara taninos tendría un sabor desagradable para el paladar del consumidor. La prueba de yodo nos indica que las gomas no contienen almidones que se usan como adulterantes (28). Por los resultados obtenidos podemos decir que las gomas son de una pureza aceptable para ser usada como aditivo farmacéutico.

ESPECTRO INFRARROJO DE LA GOMA DE MEZQUITE.



Estudio realizado por el Depto de Química Analítica. Instituto de Química U.N.A.M.

ESPECTRO INFRARROJO DE LA GOMA ARÁBIGA.



Estudio realizado por el Depto de Química Analítica. Instituto de Química U.N.A.M.

Los espectros infrarrojos demuestran que las gomas son muy similares y solo tienen una pequeña variación entre sus picos. De los espectros se puede decir que la purificación de las gomas es buena.

DETERMINACIÓN DE CARBOHIDRATOS Y PROTEÍNAS

	GOMA DE MEZQUITE dato experimental	GOMA ARÁBIGA dato experimental
PROTEÍNAS Método de LOWRY	0.15 mg/g	AUSENTES
CARBOHIDRATOS Método de la ANTRONA	0.00 mg/g	AUSENTES

Esta prueba nos indican la ausencia de carbohidratos solubles y una cantidad mínima de proteínas, estos resultados son buenos al considerar que la estructura de la goma de mezquite se compone de polisacaridos.

CONTENIDO DE FIBRA DIETÉTICA EN GOMA DE MEZQUITE

PRODUCTO	% DE FIBRA DIETÉTICA INSOLUBLE	% DE FIBRA DIETÉTICA SOLUBLE	FIBRA DIETÉTICA TOTAL
GOMA DE MEZQUITE	0.03495	44.897±1.1	44.936±1.1

La goma de mezquite presenta un alto porcentaje de fibra dietética, por lo que puede ser incorporado en alimentos procesados y con ello ayuda a prevenir enfermedades gastrointestinales y de las coronarias causadas por el consumo de alimentos deficientes o bajos en fibra dietética.

DOSIS LETAL MEDIA

LOTE	Goma de mezquite mg/g de peso corporal	Goma arábica mg/g de peso corporal	%de sobrevivencia 24 h
1	0.15	0.15	100
2	0.3	0.3	100
3	0.6	0.6	100
4	1.2	1.2	100
5	2.4	2.4	100
6	4.8	4.8	100
7	9.6	9.6	100
8 control	agua destilada	agua destilada	100

Como podemos ver no se tuvo mortalidad en ninguno de los lotes estudiados, a pesar de que el lote 7 utilizó una concentración 10 veces más de goma de la dosis calculada en la dieta de Lehman.

La goma de mezquite, al igual que la goma arábica no presenta signos de toxicidad en las ratas macho Wistar recién destetadas a las concentraciones estudiadas; debido a la alta viscosidad de las soluciones de los lotes 6 y 7 no se siguió

probando mayores concentraciones de las gomas hasta llegar a determinar su DL50, puesto que si se les administraran concentraciones mayores, la muerte de los animales podría deberse al taponamiento de las venas y no propiamente al efecto tóxico de la goma.

Por lo que el estudio realizado se puede decir que la goma de mezquite no es tóxica hasta una ingesta de 9.6 mg/g de peso corporal en animales de laboratorio, esto se apoya también en los datos de las pruebas de estudio toxicológico, realizado en un estudio multigeneracional en animales de laboratorio(26), en donde hasta la 3ª generación de ratas no se observó efecto tóxico alguno.

Las ratas solo se erizaron debido al dolor provocado por el trauma del piquete.

ESTUDIO MICROBIOLÓGICO DE LA GOMA DE MEZQUITE Y LA GOMA ARÁBIGA

LÍMITES MICROBIANOS	GOMA ARÁBIGA	GOMA DE MEZQUITE
<u>Escherichia coli</u>	Negativo	Negativo
<u>Salmonella sp.</u>	Negativo	Negativo
<u>Staphylococcus aureus</u>	Negativo	Negativo
<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	Negativo	Negativo

De acuerdo a estos resultados la goma de mezquite no presenta microorganismos objetables para la industria farmacéutica por tanto puede ser usada en productos farmacéuticos no estériles.

EVALUACIÓN REOLÓGICA DE LA GOMA ARÁBIGA Y LA GOMA DE MEZQUITE.

	GOMA ARÁBIGA	GOMA DE MEZQUITE
DENSIDAD APARENTE	0.6908 g/ml	0.5035g/ml
DENSIDAD COMPACTA	0.9106g/ml	0.6673g/ml
% DE COMPRESIBILIDAD*	31.82%	32.58%
DENSIDAD VERDADERA	0.8508g/ml	0.8714g/ml
POROSIDAD	0.3634	0.5698
VELOCIDAD DE FLUJO	9.8475g/s	6.1568g/s
ÁNGULO DE REPOSO*	35.54°	29.56°
HUMEDAD*	0.67%	0.78%
TAMAÑO DE PARTÍCULA		
BASE	65.21%	80.23%
150mm	13.70%	14.05%
100mm	3.99%	0.78%
80mm	5.96%	0.79%
60mm	3.91%	0.28%
40mm	0.73%	0.00%
20mm	0.07%	0.00%

Las pruebas reológicas nos sirven para poder determinar si la goma de mezquite nos va a dar problemas o no al momento de comprimir nuestra formulación y nos sirven para saber si utilizamos o no un deslizante en la formulación, estos resultados nos indican que sí es necesario utilizar un deslizante, ya que el % de compresibilidad es pobre, y el ángulo de reposo en la goma de mezquite es regular. Estos resultados nos

indican que hay que adicionarle 0.2% de deslizante a nuestra formulación y así evitaremos los problemas al comprimir.

Una vez realizadas las pruebas reológicas a las gomas solas, se procedió a realizar las pruebas reológicas a los granulados.

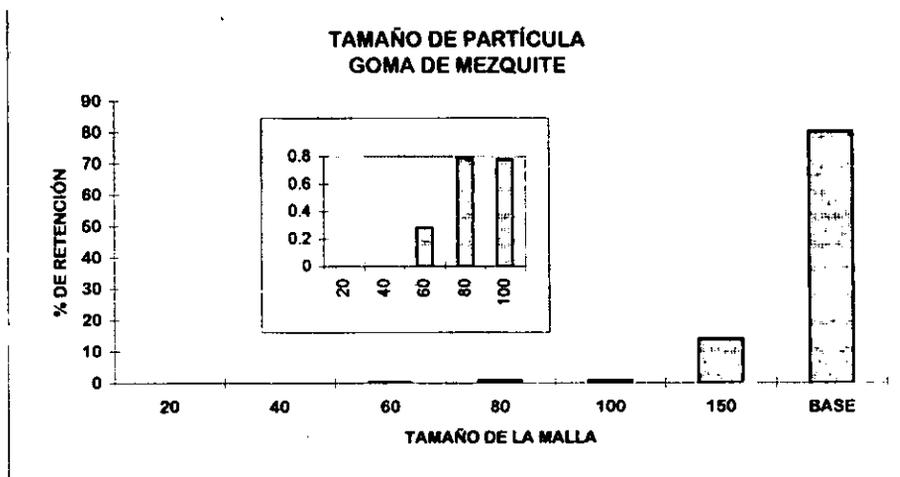
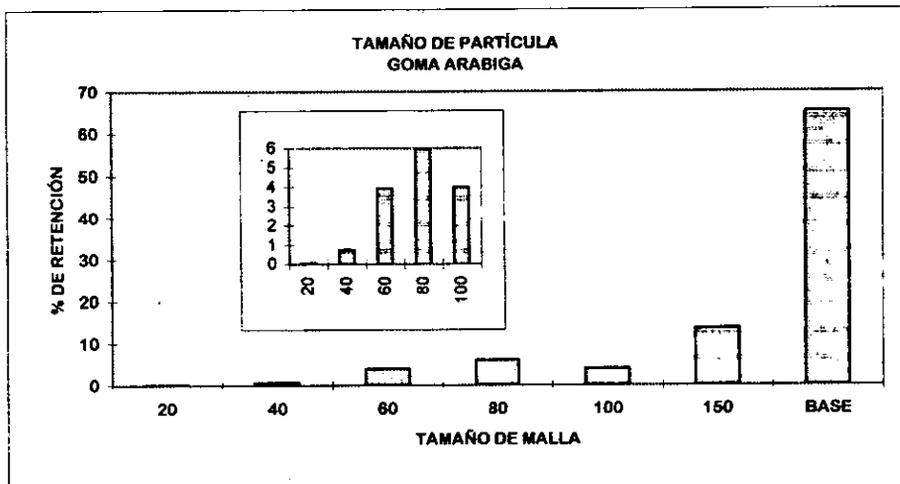
EVALUACIÓN REOLÓGICA DE GRANULADO DE TABLETAS DE METRONIDAZOL

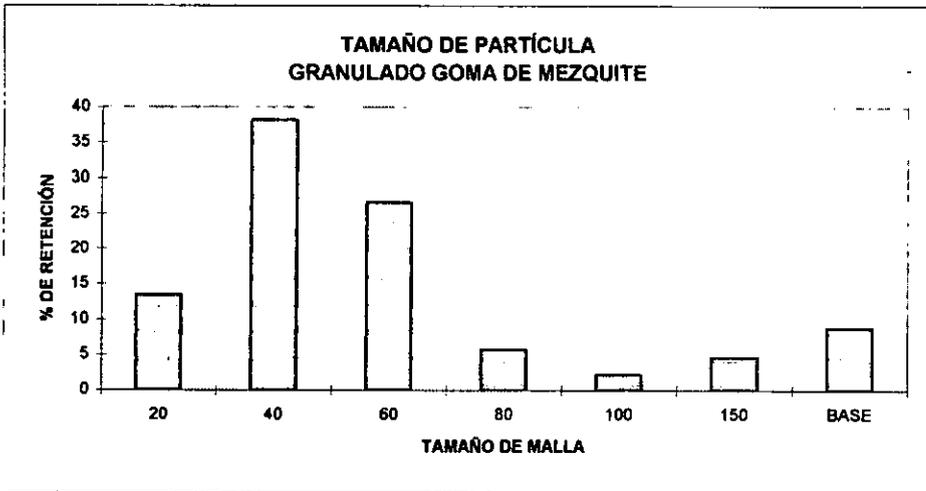
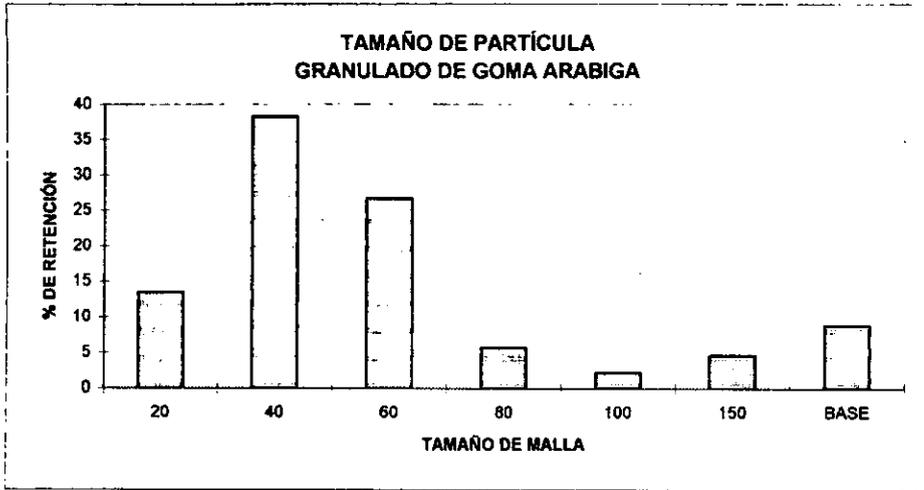
	GOMA ARÁBIGA AL 5%	GOMA DE MEZQUITE AL 5%
DENSIDAD APARENTE	0.5501g/ml	0.5551g/ml
DENSIDAD COMPACTA	0.6977g/ml	0.7176g/ml
% DE COMPRESIBILIDAD	26.83%	29.27%
VELOCIDAD DE FLUJO	7.94g/ml	7.35g/s
ÁNGULO DE REPOSO	26.56°	20.30°
HUMEDAD	0.97%	1.00%
TAMAÑO DE PARTICULA		
BASE	9.06%	8.90%
150mm	4.52%	4.69%
100mm	1.89%	2.24%
80mm	5.54%	5.77%
60mm	21.88%	26.65%
40mm	37.77%	38.22%
20mm	19.27%	13.48%

Las pruebas reológicas de los granulados demuestran que el tamaño de partícula del granulado con goma de mezquite es mejor que el tamaño de partícula de la goma de mezquite sola, el % de compresibilidad y el ángulo de reposo mejoraron, estos resultados nos indican que la goma de mezquite no dará problemas al comprimir.

Las graficas demuestran que el tamaño de partícula de la goma arábica y la goma de mezquite es en su mayoría menor a 150 mm.

En las gráficas de tamaño de partícula del granulado se observa que el número de partículas menores a 150mm disminuye, esto indica que la goma de mezquite forma un buen granulado, lo que es bueno, porque si en la formulación hay muchas partículas finas al momento de comprimir ocasionaría que las tabletas se laminaran.





CONTROL FARMACÉUTICO DE TABLETAS DE METRONIDAZOL

	GOMA ARÁBIGA	GOMA DE MEZQUITE
DESCRIPCIÓN	TABLETAS DE COLOR BLANCO	TABLETAS DE COLOR BEIGE
TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN	2.38 min	2.20min
FRIABILIDAD	0.57%	0.55%
DUREZA	7--10(8.5) kg/cm ²	6--11(8.5) kg/cm ²
PESO PROMEDIO	0.278g--0.335g(X=0.306)	0.300g--0.332g(X=0.316)

El control farmacéutico de las tabletas de metronidazol con gomas de mezquite es mejor, tiene un tiempo de desintegración menor, tiempo requerido para que la tableta comprimida rompa y de origen a los gránulos listos para disolverse. El peso promedio es mejor en las tabletas con goma de mezquite ya que tiene muy poca variación de tableta a tableta, esto nos indica que fluye mejor el granulado con goma de mezquite, que el granulado con goma arábica. El color de las tabletas de metronidazol no son totalmente blancas debido al color de la goma de mezquite que es amarillo ámbar.

CONTROL FARMACÉUTICO DE TABLETAS DE VITAMINA "C" MASTICABLES.

	GOMA ARÁBIGA	GOMA DE MEZQUITE
DESCRIPCIÓN	tabletas de color amarillo	tabletas de color amarillo oscuro
TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN	25 min	25 min
FRIABILIDAD	0.21%	0.03%
DUREZA	3.5--7	9--11.5
PESO PROMEDIO	0.247--0.303	0.295--0.340

El control farmacéutico de las tabletas de vitamina "C" masticables con goma de mezquite tienen una dureza adecuada para este tipo de tabletas.

Estos resultados nos indican que la goma de mezquite puede usarse como un buen aglutinante en las tabletas de metronidazol y en las tabletas de vitamina "C" masticables.

SUSPENSIÓN ANTIÁCIDA: HIDRÓXIDO DE ALUMINIO, HIDRÓXIDO DE MAGNESIO

	GOMA ARÁBIGA	GOMA DE MEZQUITE	REFERENCIA
VISCOSIDAD	29.86 cp	38.48 cp	22.72 cp
PH	8.7	9.1	8.8

En esta tabla se observa que la suspensión con goma de mezquite es mas viscosa que la suspensión con goma arábica, la suspensión con goma de mezquite es más fácil de resuspender y tiene un color agradable.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Del análisis fisicoquímico realizado a la goma de mezquite y al compararlo con los datos de la referencia bibliográfica se observa que la goma de mezquite es similar a la goma arábica, observándose solo diferencia en el color de las gomas y en la precipitación con solución de cloruro férrico de la goma arábica.

De acuerdo a las dosis utilizadas 10 mg/g de peso corporal y 5mg/g de peso corporal en la prueba exploratoria de la Dosis Letal media de la goma de mezquite, esta no presento signos de toxicidad a pesar de haberse utilizado 10 veces más de la cantidad calculada de la dieta de Lehman que es de 1mg/g.

Al utilizar la goma de mezquite en la formulación de tabletas de metronidazol se tienen las siguientes ventajas:

En el proceso de granulación se observa que la granulación es rápida, el granulado obtenido es uniforme, fluye fácilmente por la tolva y la variación de peso es menor que la tableta con goma arábica.

En la formulación de las tabletas de vitamina "C" masticables al utilizar como aglutinante a la goma de mezquite se obtienen las siguientes ventajas:

La dureza que proporciona a la tableta es la adecuada para este tipo de tabletas.

El polvo fluye con facilidad por la tolva y la variación de peso es menor

En las suspensiones antiácida como agente suspensor la goma de mezquite las ventajas son:

Es fácil y rápida de resuspender por medio de la agitación.

Se obtiene una suspensión agradable a la vista color café con leche.

Del estudio de mercado realizado a la goma arábica y a la goma de mezquite se desprende que el consumo anual de la goma arábica es aproximadamente de 650,000 kg con un costo que varía de \$70.00 a \$74.00 pesos por kg y las principales industrias que la emplean son la farmacéutica y la alimentaria.

La goma de mezquite se obtiene de los arboles de mezquite que crecen en nuestra República Mexicana, por tal motivo se elimina el costo de importación y el precio de la goma disminuye.

La obtención de goma de mezquite por árbol es de 500 a 1200g anuales que es mayor a la obtención por árbol de goma arábica que en promedio es de 500 g.

El precio de la goma de mezquite en el mercado varía de \$40.00 a \$50.00 se tiene que el promover la sustitución de goma arábica por goma de mezquite tanto a la industria farmacéutica como a la alimentaria, representa un ahorro de \pm \$30.00 por kilogramo aproximadamente.

Con respecto a los espectros de infrarrojo de las gomas se observan que existen pequeñas variaciones entre las proporciones de los picos, por lo que se considera un buen nivel de purificación tanto de la goma de mezquite como de la goma arábica.

La goma de mezquite contiene un alto porcentaje de fibra dietética, por lo que puede ser incorporado en alimentos procesados, ayudando a prevenir enfermedades gastrointestinales y de las coronarias.

La goma de mezquite no presenta microorganismos objetables para la industria farmacéutica.

CONCLUSIONES:

El árbol de mezquite puede ser cultivado sembrando la semilla obteniéndose un mayor número de árboles.

Los estudios realizados a la goma de mezquite de toxicidad multigeneracional e histopatológicos demuestran que no existen efectos nocivos a la salud (26).

La prueba de Ames realizada con Salmonella Typhimurium demuestra que la goma de mezquite no presenta ninguna actividad mutagénica(27).

La goma de mezquite al inocularse a una cantidad diez veces mayor que la calculada de la dieta de Lehman demuestra que no presenta signos de toxicidad, por tanto no presenta Dosis Letal media a esas concentraciones.

La goma de mezquite puede ser utilizada con éxito como excipiente farmacéutico en la formulaciones de tabletas y suspensiones antiácidas.

La goma de mezquite puede usarse efectivamente como aglutinante en las tabletas de metronidazol por granulación húmeda, obteniéndose un granulado uniforme.

La goma de mezquite puede utilizarse en las tabletas masticables ya que proporciona una buena cohesividad y dureza adecuada para este tipo de tabletas.

La suspensión antiácida preparada con goma de mezquite es más fácil y rápida de resuspender.

Los resultados de las pruebas reológicas realizadas a la goma de mezquite son muy parecidos a los de la goma arábica y demuestran que no presentara problemas al momento de comprimir.

Los resultados del control de calidad de las tabletas de metronidazol son buenas.

Dureza	Friabilidad	Peso promedio	Tiempo desintegración
6.5 - 11 kg./cm ²	Máximo 1.0%	300 mg por tableta	Máximo 20 min

Los resultados del control de calidad de las tabletas de vitamina "C" son buenas.

Dureza	Friabilidad	Peso promedio	Tiempo desintegración
8-10 kg./cm ²	Máximo 1.0%	300 mg por tableta	max. 20 min

Es menos costosa la explotación de la goma de mezquite en comparación de la goma arábica, ya que la primera se produce en el país y la segunda es necesario importarla ocasionando que el precio de la goma arábica aumente más

La recolección de goma de mezquite anual por árbol es mayor en un 50 % comparado con la obtención de la goma arábica por árbol anual.

El contenido de fibra dietética soluble de la goma de mezquite determinado, nos indica que su uso en la formulación de alimentos procesados, puede contribuir a reducir enfermedades gastrointestinales y de las coronarias.

La goma de mezquite puede utilizarse como un buen aditivo alimentario y farmacéutico, ya que no presenta efectos nocivos para la salud y puede usarse como un buen aglutinante en las tabletas de metronidazol y en las tabletas de vitamina "C" masticables y puede utilizarse como agente suspensor. El costo y el rendimiento de la goma de mezquite es menor comparado con el costo y rendimiento de la goma arábica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez Maximino. Las plantas mas útiles que existen en la república mexicana. Talleres linotipográficos De H. Bárrales Sucr. México. 1928 Pp 286-289
2. Vines Robert A. Trees, Shrubs and Woody Vines of the Southwest. University of Texas Press. Austin, Texas. 1960. pp 515-516
3. Maldonado J. Lorenzo. Prosopis in México. The Current State of Knowledge on prosopis juliflora. FAO 1990. PP153-159
4. Burkart, Prosopis. Journal of the Arnold Arboretum. Vol 57, 1976. 499-505
5. Sociedad Farmacéutica Mexicana. Farmacoepa Nacional de los Estados Unidos Mexicanos. Ediciones Botas. 6a edición. México 1952. Pp.219-224
6. Requisitos para el Tramite de registro Sanitario de medicamentos en México, secretaria de salud, Dirección general de control de insumos para la salud, Cámara nacional de la industria farmacéutica, comisión de asuntos sanitarios. 1988, pag 10 - 12.
7. Vernon Carter, E.J. & P. Sherman. (1980) Rheological propieties and Aplications of Mesquite Tree (prosopis juliflora) Gum. 2. Rheological . Properties and Stabiliti of O/W Emulsión containing Mesquite Gum. J. Texture Studies, 11(4) pp 351-365
8. Diccionario de Química y Productos Químicos., Revisión totalmente revisada y ampliada por Gessner G. Hawley, Ediciones Omega S.A. PP 437-438
9. Vernon carter, E.J. & P. Sherman (1981) Rheological Propieties and Aplications of Mezquite Tree (prosopis juliflora) Gum 4. Rehological Propieties of Mezquite Gum Film at the o/W interface J. Disp. Scie & Tech, 2(4) 399-413

10. Vernon Carter, E.J. Guzmán , R. & E.E. Gonzáles (1984) A comparative Rheological Study Between Arabic and Mezquite Gums as Emulsifying and Microencapsulation Agents. IX Intl. Congress on Rheology, México, Pp 101-108
11. Farmacopea Nacional de los Estados Unidos, 6a Edición., (1984) PP 194
12. Lueck E Antimicrobial Food Additives. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. N.Y. 1980. Pp 11-18
13. Scientific American. Alan M. Goldberg and M. Franzier."Alternatives to Animals in Toxicity Testing" August 1989, Vol 261, Number 2, Pp 24-30
14. INIREB. Instituto de investigaciones sobre recursos bioticos "El mezquite" comunicado No 6 sobre recursos bioticos potenciales del país, México, D.F. 1976 Pp 1-5
15. Quintanar A Francisco. Los desiertos mexicanos. S.E. México, D.F. 1966. Pp 112-143
16. Gómez L.F; signoret P.j., Abuin M. Mezquites y Huizaches Instituto Mexicano de Recursos Naturales Renovables A.C. México 1970. PP 80-112
17. Vernon Carter, E.J.; González, H.E. y C.H. Jarquín (1986) Estudio reológico comparativo de emulsiones e interfases aceite-agua incorporando goma arábica o de mezquite avances en ingeniería química. 317-337.
18. Handbook of pharmaceutical excipients 1993, PP 1-2
19. Aspinall, G.O. (1969) Gumm and mucilagos. Adv. Carbohydrate Chem. 24: 341-351
20. Jones, J. K. N. & F. Smith (1949) Plant gums and mucilagos. Adv. Carbohydrate Chem. P.p 243-261
21. Smith F. & C.Montgomery. Chemistry of Plant Gums and Mucilages. Reinhold Publishing Co. N. Y. 1959 Pp.20-22, 174, 175, 284-286

22. Aspinall, G.O. & C.C.P. Whitehead. (1970) Mezquite gum. I The 4-O-methyl glucuronogalactan core. *Can. J. Chem.* 48, 3840-3849
23. Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos. Depto de control de medicamentos. 2da Edición, 1952. Pp 188-190
24. Code of Federal Regulations de la Food and Drugs Administration (FDA)"
25. Remington Farmacia 17ª edición 2, Editorial Médica Panamericana.
26. Flores Domínguez, Alfredo. Valoración de la Toxicidad de la goma de mezquite. Tesis. Fac. de Química. UNAM. México, D.F. 1998
27. Romero Antiga, Roselena. Evaluación de la mutagenicidad de la goma de mezquite por el método de Ames. Tesis. Fac de Química. UNAM. México, D.F. 1997.
28. Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos. Secretaria de Salubridad y Asistencia. Dirección General de Control de Alimentos, Bebidas y Medicamentos, 4ª Edición, Parte 2, México 1974, Pp 853-854.
29. Ma. Del Socorro Alpizar Ramos, Joaquín Perez Ruelas, Manual De Prácticas De Laboratorio De Tecnología Farmacéutica II. Septiembre, 1994.
30. E.J. Vernon Carter and P. Sherman. Rheological Properties of Aqueous Mesquite Gum Solutions. May 10, 1980. Pp 340.
31. A.J. Lehman (1962). The Annual per Capita consumption of selected Items of food in the United States. *Quarterly Bull. Assoc Food and Drug Officials* 26, 149-151.
32. Food and Drug Administration (1989). Code of Federal Regulations. Title 21; Chapter 1. Pp 184-1330 "Acacia (Gum arabic)".

33. E. J. Vernon Carter y P. Sherman (1981). Rheological Properties and Applications of Mezquite tree (prosopis juliflora) Gum 3. The Influence of Mezquite Gum. The Interfacial Tension Between Oil and Water. J. Dispersion Sci Technol. 2(4), 381-397.
34. T.A. Loomis (1978). Principles of toxicology. MacMillan Publ.Co; Nueva York.
35. Terrance G Cooper. The tools of Biochemistry. University of Pistburg. Ed Wiley a Soug. 1982, pag 53-55.
36. J.M.Clark .Bioquímica experimental. Editorial Acribia Zaragoza España 1965. pag 27-29.
37. Marris De Jacobs. The chemical Analysis of Foods an Food Products. Third edition. Kriegher Publishing. 1973, pag 566.
38. Miguel Angel Montoya Cabrera. Toxicología Clínica. 2ª De. Mendez Editores S.A. de C.V. México, Pp 14-23.
39. Fabiola Maria Teresa Torres Sanchez. Utilización de la goma de mezquite en emulsiones para bebidas carbonatadas. Tesis; Facultad de química, UNAM México D.F. 1997.
40. Rodríguez-Carranza, R, Miguel, L. 1992. Manual de prácticas de Farmacología. Depto de farmacología. Facultad de Medicina. UNAM.1997.