

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA**

Tesis

**Evaluación reológica del nopal deshidratado y su
formulación**

**Que para obtener el titulo de
Química Farmacéutica Bióloga**

Presenta

Patricia Cisneros Aguillón

México, D.F. a 26 de julio de 2006



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. Ma. Del Socorro Alpizar Ramos

Vocal Prof. Raul Lugo Villegas

Secretario Prof. Ivan Alejandro Franco Morales

1er. Suplente Prof. Abraham Faustino Vega

2º. Suplente Prof. Efrén Hernández Baltasar

Sitio donde se desarrollo el tema:

Laboratorio de Tecnología Farmacéutica
Av. Universidad 3000, Colonia Copilco Universidad.

M. F. Ma. Del Socorro Alpizar Ramos
Asesor del tema

Patricia Cisneros Aguillón
Sustentante

A través de este trabajo quiero agradecer a toda mi familia, la cual ha sido una parte muy importante en mi vida, que gracias a ellos me propuse esta meta y también gracias a ellos la hice realidad. Gracias Papi, Mami, Mon, Kika, Jenny, Ivon, Luis, Cuco, Kikita, Toñito y Angelito

A toda la banda de la bardita, gracias por aguantarme y por haber vivido conmigo tantos momentos divertidos en la Facultad, espero sigamos igual de amigos durante mucho tiempo.

Quiero agradecer a la Universidad que para mi sigue siendo la mejor institución universitaria y quiero decir que para mi nunca existió ninguna otra.

Y quiero dar un especial agradecimiento a la Profesora Socorro Alpizar por apoyarme en este trabajo y que gracias a ella me estoy titulando.

Índice

Capítulo 1 Objetivos	
Objetivo general	6
Objetivos específicos	6
Capítulo 2 Introducción	
Introducción	7
Capítulo 3 Generalidades	
3.1 Tabletas	9
3.1.1 Métodos para la elaboración de tabletas	10
3.1.1.1 Método de compresión directa	11
3.1.1.2 Método de granulación por vía seca	11
3.1.1.3 Método de granulación por vía húmeda	12
3.1.2 Excipientes empleados en la elaboración de tabletas	13
3.1.2.1 Diluentes	13
3.1.2.2 Aglutinantes	14
3.1.2.3 Desintegrantes	14
3.1.2.4 Lubricantes	15
3.1.2.5 Colorantes	15
3.1.2.6 Saborizantes y edulcorantes	15
3.2 Reología	16
3.2.1 Densidad	17
3.2.1.1 Densidad aparente	17
3.2.1.2 Densidad compactada	17
3.2.2 Angulo de reposo	17
3.2.3 Velocidad de flujo	18
3.2.4 Índice de Carr	19
3.2.5 Distribución de tamaño	20
3.3 Evaluación fisicoquímica de las tabletas	20
3.3.1 Variación de peso	20
3.3.2 Tamaño	21
3.3.3 Dureza	22
3.3.4 Friabilidad	23
3.3.5 Desintegración	25
3.4 Antecedentes sobre <i>Opuntia sp</i> (Nopal)	26
3.4.1 Descripción	26
3.4.1.1 Cladiodos	27
3.4.1.2 Raiz	27
3.4.1.3 Flor	27
3.4.1.4 Fruto	28
3.4.2 Taxonomía	29
3.4.3 Composición química y valor nutritivo	29
3.4.4 Actividad biológica	31
3.4.4.1 Efecto Hipoglucemiante	32
3.4.4.2 Obesidad	33
3.4.4.3 Colesterol	33
3.4.4.4 Desordenes gastrointestinales	33
3.4.4.5 Propiedad antibiótica	34
3.4.4.6 Diurético	34
3.4.5 Preparación industrial	34

3.4.5.1	Importancia de la industrialización del nopal	34
3.4.5.2	Aplicaciones del proceso de secado	37
3.4.5.2.1	Equipos	37
3.4.5.2.2	Clasificación de los sólidos basados en su comportamiento secante	42
Capítulo 4	Desarrollo Experimental	
4.1	Diagrama general de trabajo	44
4.2	Características reológicas o estudios de preformulación	45
4.3	Evaluación fisicoquímica de las tabletas	47
Capítulo 5	Resultados y análisis de resultados	
5.1	Reología de materia prima	49
5.2	Evaluación fisicoquímica de las tabletas	52
Capítulo 6	Conclusiones	57
Capítulo 7	Bibliografía	58

Capitulo 1 **OBJETIVOS**

Objetivo general

- Desarrollo del proceso de compresión de tabletas de nopal deshidratado en polvo por compresión directa.

Objetivos específicos

- Realizar estudios reológicos para determinar las características del principio activo.
- Realizar estudios de preformulación que determinen las propiedades de la mezcla propuesta
- Determinar el tamaño de partícula más apto para la compresión directa.
- Determinar si las tabletas obtenidas cumplen con los parámetros de calidad establecidos.

Capítulo 2

INTRODUCCIÓN

Las plantas han proporcionado al hombre muchos beneficios entre los que destacan el uso medicinal, en el que han jugado un papel muy importante en la terapéutica de todos los tiempos. De las plantas medicinales se han aislado por lo menos 120 sustancias químicas, que pueden considerarse fármacos importantes de uso en la terapéutica de uno o más países (Farnsworth et al. 1985). Por mencionar algunos ejemplos se pueden citar a la atropina, la codeína, la colchicina, morfina, quinina, teofilina, efedrina, cocaína (Farnsworth et al. 1985), entre otros. En este sentido, los organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), han propuesto el uso de plantas medicinales como una alternativa viable para procurar la salud de los países en vía de desarrollo (OMS, 1992).

En los últimos 25 años las plantas medicinales han recobrado importancia, las compañías farmacéuticas han vuelto sus ojos nuevamente a estos recursos terapéuticos, han surgido un gran número de productos en las formas más diversas (Navarrete 1996).

Debido al auge que ha tenido la medicina herbolaria, se ha permitido el surgimiento de una amplia variedad de productos herbolarios para su venta.

El uso del nopal como recurso en la medicina popular para aliviar la sintomatología del diabético, es un fenómeno cultural y resulta difícil establecer con exactitud el origen de esta práctica.

Para el caso particular de de *Opuntia sp*, comúnmente conocida como Nopal, existen productos farmacéuticos de nopal deshidratado, dichos productos son tabletas y cápsulas, pero la mayoría son productos fabricados en el extranjero, lo cual es una pena, ya que México es el país con la mayor variedad de Nopales, además de que hay una gran producción agraria cada año.

La industrialización del nopal despierta mucho interés, dado que tecnológicamente es posible y rentable, dependiendo de algunos factores mercadotécnicos y organizacionales, especialmente por el beneficio que representa para los productores agrícolas marginales de la zona desértica.

La diabetes mellitus es una enfermedad que no respeta fronteras geográficas, sexo, edad, razas o estratos sociales. La importancia de esta enfermedad radica en sus graves complicaciones

que a menudo incapacitan a los pacientes. De tal manera, esta enfermedad es uno de los grandes problemas de salud, tanto en los países industrializados como en los países en vías de desarrollo, obligándonos a utilizar todos los medios terapéuticos a nuestro alcance y la búsqueda de nuevas formas efectivas de tratamiento para finalmente controlar esta enfermedad crónico generativa.

En este trabajo se realiza un nuevo producto para la venta al público: tabletas de nopal deshidratado por compresión directa, con el fin de exportar dicho producto, el cual sería un suplemento alimenticio y no un medicamento.

Se determinará que tamaño de partícula es el conveniente para realizar la compresión directa, los parámetros reológicos y los parámetros para determinar que la tableta tuviera la calidad que se requiere.

Capítulo 3

GENERALIDADES

3.1 Tabletas

Las tabletas pueden clasificarse de acuerdo a la vía de administración en 4 grupos.

Vías de administración	Ejemplos
Tabletas para uso oral	Tabletas comprimidas Tabletas masticables Tabletas recubiertas con película fina Tabletas efervescentes Tabletas de acción prolongada Tabletas de acción retardada y recubiertas con capa entérica.
Tabletas usadas en la cavidad bucal	Tabletas bucales Tabletas sublinguales Trociscos y pastillas
Tabletas parenterales	Tabletas para implantación Tabletas para inyección
Tabletas para uso externo	Tabletas vaginales Tabletas para soluciones oftálmicas Tabletas uretrales Conos dentales

Tabla I. Diferentes tipos de tabletas (Voigt, 1982; Lieberman et al 1989).

Observando la tabla I podemos decir que las tabletas de uso oral son las tabletas más variadas y ello hace que su aceptación sea más común.

Las tabletas pueden ofrecer ventajas tanto para el paciente como para el fabricante, pero de la misma forma se pueden presentar algunas limitaciones que en algunos casos es posible minimizar de alguna manera, pero en otros casos esto no es posible (Lieberman, et al 1989).

Ventajas

- Facilidad de administración y manejo.
- Son dosificables con exactitud.
- Presentan buena estabilidad química, mecánica y microbiológica, lo que ayuda a tener una actividad farmacológica óptima.

- Eliminación de características desagradables de olor o sabor de algunos fármacos.
- Costo de fabricación relativamente bajo.
- Son fáciles de envasar, transportar y almacenar.
- Permiten tener una biodisponibilidad programada cuando se requiera.
- Permiten identificar la naturaleza y categoría del fármaco presentado.
- Es posible elaborarlos con elegancia debido a la diversidad de formas que puedan obtenerse.

Desventajas

- En la mayoría de los casos siguen siendo de manufactura compleja que involucra numerosos pasos de fabricación.
- Fármacos líquidos no pueden ser presentados en tabletas.
- Los fármacos que requieren una gran dosis o una muy pequeña, dificultan la uniformidad o la compresión.
- Pacientes en estado de coma, ancianos y lactantes no pueden ingerir tabletas.
- No todos los principios activos son susceptibles a la compresión debido a su naturaleza amorfa, floculenta, giroscópica o de baja densidad.

3.1.1 Métodos para la elaboración de tabletas

En la actualidad se utilizan tres métodos principales para la fabricación de tabletas por compresión, estos son: por compresión directa, por granulación seca o humedad.

La utilización de cada uno de ellos va a estar condicionado principalmente al tipo de principio activo contenido en la tableta. La siguiente tabla nos muestra los diferentes procesos de fabricación y sus etapas. (Gennaro, 2003; Lachman, et al 1986; Lieberman, et al 1989; Voigt, 1982).

Granulación vía húmeda	Granulación vía seca	Compresión directa
Pesado	Pesado	Pesado
Tamizado	Tamizado	Tamizado
Mezclado	Mezclado	Mezclado
Granulación	Precompresión	Tableteado
Tamizado de la masa húmeda	Molienda y tamizado	
Secado	Mezcla con lubricante	
Tamizado del granulado seco	Tableteado	
Lubricación		
Tableteado		

Tabla II. Diferencia de etapas entre los tres procesos de fabricación.

3.1.1.1 Método de compresión directa, como su nombre lo dice, consiste en la obtención de tabletas por la compactación directa del material en polvo sin haber sido modificado en su naturaleza física. Antes, este método se reservaba para un grupo pequeño de productos o materiales que poseían las propiedades cohesivas y de fluidez que facilitan esta compresión.

Actualmente en las formulaciones de compresión directa, el excipiente es el encargado de conferir características aceptables de flujo y compresibilidad, además algunas veces estos actúan como desintegrantes. Para tabletas en donde el principio activo constituye el mayor porcentaje del peso total de la tableta, es necesario que el activo posea las características físicas antes mencionadas.

La formulación debe ser capaz de producir tabletas de dureza adecuada sin necesidad de una presión excesiva; fluidez elevada, que garantice su deslizamiento de la tolva a la matriz de la tableteadora presentando un llenado uniforme; debe tener muy buenas propiedades lubricantes para evitar que se pegue a la matriz o a los punzones (Gennaro, 2003; Lieberman, et al 1989).

Ventajas

- Pocas etapas de fabricación que reducen costos, tiempo, equipo y personal.
- El proceso no requiere de humectación ni secado lo que aumenta la estabilidad física y química del fármaco y además disminuye la contaminación microbiológica y cruzada.
- La desintegración y disolución son adecuadas.
- Se tiene un tamaño de partícula uniforme, que mejora la uniformidad de dosis.

Desventajas

- Los materiales son costosos y la disponibilidad comercial reducida.
- Fármacos de dosis pequeñas presentan problemas con la uniformidad de contenido, debido a una distribución poco uniforme de fármacos.
- Fármacos de dosis elevadas pueden presentar problemas de compresibilidad, flujo y lubricación.

3.1.1.2 Método de granulación por vía seca, es una técnica eficiente en situaciones donde la dosis efectiva de un fármaco es alta para la compresión directa y el fármaco es sensible al calor, humedad o ambas, las cuales impiden llevar a cabo la granulación vía húmeda. Se requieren dos etapas de compactación para obtener la tableta, precompresión y compresión final.

El polvo mezclado es comprimido a alta presión para dar una masa de comprimidos de mayor densidad. Estos son reducidos para producir un granulado seco disponible para una compresión final (Gennaro, 2003; Lachman, et al 1986; Lieberman, et al 1989; Voigt, 1982).

Ventajas

- Pocas etapas de proceso.
- No se requiere de amasado, secado ni soluciones aglutinantes.
- Se requiere de poco personal, equipo y espacio.
- Se obtiene un elevado rendimiento.
- El proceso es totalmente automatizable.
- Número reducido de excipientes en la fórmula.

Desventajas

- El usar una presión de granulación demasiado alta puede prolongar el tiempo de desintegración de los gránulos.
 - Se pueden formar escamas de gránulos en la superficie de la tableta final, estas escamas son de lenta disolución.
 - Una gran cantidad de fármacos y excipientes no pueden ser procesados y manipulados por este método.

3.1.1.3 Método de granulación vía húmeda, es un método tradicional para convertir los polvos en granulados con propiedades adecuadas de flujo y cohesividad para ser comprimidos, los granulados húmedos se obtienen al unir los polvos por medio de un aglutinante en vez de una compactación. La técnica emplea una solución, suspensión, pasta o jarabe que contiene un agente aglutinante, el cual es adicionado a la mezcla de polvos, sin embargo dicho aglutinante puede ser agregado en seco y el líquido se vierte solo, para formar una gran masa húmeda la cual es secada y procesada en forma de granulado (Gennaro, 2003; Lieberman, et al 1989).

Ventajas

- Es la única opción cuando el principio activo constituye el mayor porcentaje en la fórmula
 - Los nuevos mezcladores, secadores y granuladores de lecho fluido, han incrementado la eficiencia de este proceso.
 - Es el mejor método cuando el polvo posee pocas propiedades de compactación y cohesividad o una densidad aparente baja y una fluidez pobre.
 - Una gran variedad de fármacos y excipientes en polvo pueden ser procesados y manipulados por este método.
 - Permite la adición de algunos componentes líquidos colorantes.
 - embargo dicho aglutinante puede ser agregado en seco y el líquido se vierte

Desventajas

- Este proceso involucra un gran número de etapas.
- Involucra a muchos materiales para la formulación.
- El costo de este proceso es más elevado y con mayor número de mermas.
- Fármacos sensibles al calor y la humedad no pueden ser procesados por este método.
- Se requiere mucho espacio, personal y equipo.

3.1.2 Excipientes empleados en la elaboración de tabletas

Las tabletas, además del principio activo o fármaco contienen una cantidad de materiales inertes que se conocen con el nombre de excipientes. Estos pueden ser clasificados de acuerdo al papel que juegan en la elaboración de la tableta.

El primer grupo contiene a aquellos que ayudan a impartir a la fórmula características satisfactorias de fabricación y compresión, además de que presentan una gran influencia en la estabilidad y biodisponibilidad de los fármacos contenidos en las tabletas, en este grupo se encuentran los diluentes, aglutinantes, lubricantes y desintegrantes.

En el segundo grupo se encuentran aquellas sustancias que le van a dar características físicas adicionales a la tableta terminada, en este grupo se incluyen colorantes, saborizantes y edulcorantes en el caso de tabletas masticables, y en el caso de tabletas de liberación prolongada, polímeros, ceras u otros materiales que retarden la solubilidad del activo (Gennaro, 2003; Lachman, et al 1986; Lieberman, et al 1989; Voigt, 1982).

La elección de los excipientes es otra área para la investigación de preformulaciones. El tipo y nivel de impurezas en ciertas sustancias farmacéuticas “inertes” y sus características físico-químicas es importante para la elección óptima de los excipientes en la formulación final.

3.1.2.1 Diluentes. Son sustancias inertes cuya finalidad es aumentar el volumen o peso para efecto de que los polvos tengan un tamaño práctico y adecuado para comprimirlos. Sin embargo, en algunas ocasiones las dosis del principio activo es tan alta que no se requieren diluyentes. Algunos ejemplos de diluentes son: fosfato dicálcico, sulfato de calcio, dextrosa, carbonato de calcio, lactosa, celulosa, manitol, cloruro de sodio, almidón seco y azúcar en polvo.

Estos diluentes generalmente se seleccionan en base a la experiencia y a los factores de costo. Sin embargo, en la formulación con activos nuevos, se debe considerar la compatibilidad

de éste con los diluentes. Y cuando el activo tiene poca solubilidad en agua, se recomienda usar diluentes solubles en agua para evitar posibles problemas de biodisponibilidad (Gennaro, 2003; Lieberman, et al 1989).

3.1.2.2 Aglutinantes. Son materiales cohesivos capaces de ligar partículas de polvo para formar gránulos con un contenido mínimo de finos, por lo que se mejora la fluidez de los polvos y se producen tabletas con buena dureza y baja friabilidad a bajas presiones de compresión. Estos materiales pueden ser incorporados en polvo seco en un intervalo de 1 a 5%, o en solución en un intervalo de 10 a 20%.

Entre los aglutinantes usados más comúnmente se encuentran: almidón de maíz, papa y arroz; gelatina en solución acuosa, azúcares tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, lactosa, etc., también se utilizan gomas naturales como la goma arábiga, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, metilcelulosa y polivinilpirrolidona en solución acuosa o hidroalcohólica, polietilenglicoles grados 4000 o 6000.

La cantidad de aglutinante tiene influencia considerable sobre las tabletas comprimidas, su uso excesivo podría provocar tabletas de dureza elevada, la cual no desintegraría fácilmente, y produciría además desgaste en los punzones y matrices (Gennaro, 2003; Lieberman, et al 1989).}

3.1.2.3 Desintegrantes. Es toda sustancia o mezcla de sustancias que se añaden a una tableta para facilitar su desintegración después de ser administrada, con el fin de acelerar la liberación del fármaco de la tableta, ya que el principio activo debe liberarse del seno de la tableta con la mayor facilidad y eficacia posible para permitir su rápida disolución. El agente desintegrante suele mezclarse con los componentes activos y diluentes antes de la granulación; esto se logra mediante el aumento de la porosidad de la tableta; su incorporación puede ser en la fase externa, o interna-externa del granulado para garantizar que los granulos se desintegren. Es importante agregar que en la desintegración de las tabletas también influyen otros parámetros y excipientes adicionales a los desintegrantes.

Los desintegrantes se pueden adicionar en un margen que va del 1 al 15% y se pueden clasificar químicamente como almidones, arcillas, celulosa, alginatos, gomas y polímeros combinados; los más utilizados son: almidón de maíz, almidón de papa, glicolato de sodio, crospovidona, croscaramelosa sódica, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, ácido alginico y alginato de sodio (Gennaro, 2003; Lieberman, et al 1989).

3.1.2.4 Lubricantes. Son sustancias que cumplen varias funciones en la elaboración de tabletas: impiden que el material de las tabletas se adhiera a la superficie de las matrices y punzones; reducen la fricción entre partículas, facilitan la eyección de las tabletas de la cavidad de la matriz y pueden mejorar la fluidez de la granulación. Se usan en concentraciones menores al 1%, porque la mayoría son hidrófobos y un uso excesivo de ellos pueden impartir hidrofobicidad a las tabletas, resultando con tiempos de desintegración muy altos y una pobre disolución del principio activo (Lieberman, et al 1989).

Los lubricantes se pueden clasificar en tres grupos:

- **Deslizantes:** Permiten el flujo gránulo-gránulo, facilitando que el polvo fluya de la tolva a la matriz, algunos ejemplos son el dióxido de silicio, almidón de maíz, celulosa microcristalina, talco y estearatos de magnesio, de calcio o de zinc.
- **Lubricantes:** Reducen la fricción metal-metal entre punzones-matriz, algunos ejemplos son estearato de magnesio, ácido estearico, talco, polietilenglicoles, acetato y benzoato de sodio.
- **Antiadherentes:** Disminuyen la fricción metal-tableta evitando que la tableta se adhiera a la matriz o a los punzones, algunos ejemplos son el talco, celulosa microcristalina, almidón de maíz y estearato de magnesio.

3.1.2.5 Colorantes: Los colorantes de las tabletas se utilizan con varias finalidades: Mejorar el aspecto de la forma farmacéutica; mantener un control del producto durante su preparación y para una mejor identificación del paciente. Los colorantes más utilizados en las tabletas son los llamados “lacas”, que son el producto de la adsorción del colorante soluble en agua a un hidróxido de algún metal pesado, dando como resultado un colorante insoluble en agua.

Los más utilizados son FD&C con certificado de food and drugs administration (FDA) y D&C con certificado drug administration en una gran cantidad de colores, éstos pueden ser incorporados en solución con el líquido aglutinante o mezclado directamente con los polvos, se utilizan en un nivel aproximado al 0.05% (Gennaro, 2003; Lieberman, et al 1989).

3.1.2.6 Saborizantes y edulcorantes: Los saborizantes se utilizan comúnmente en las tabletas masticables, estos pueden ser incorporados en solución con el líquido granulante o mezclado directamente con los polvos, los más usados son la sacarina y el aspartame, y en algunos casos la sacarosa. Los más utilizados son FD&C con certificado de food and drugs administration (FDA) y D&C con certificado drug administration en una gran cantidad de colores, éstos pueden ser incorporados en solución con el líquido aglutinante o mezclado

directamente con los polvos, se utilizan en un nivel aproximado al 0.05% (Gennaro, 2003; Lieberman, et al 1989).

3.2 Reología

La reología es una rama de la física que estudia las características de fluidez-deformación de la materia y el comportamiento de materiales que bien por su naturaleza o por estar sometidos a grandes deformaciones.

La reología estudia las características que debe tener un producto para que su comportamiento sea óptimo desde el punto de vista de su aplicación, por lo que es de extrema importancia en el desarrollo y calidad del producto final la determinación de todas las características reológicas; se deduce por tanto que la reología permite la obtención de parámetros físicos de gran utilidad en la elaboración y conservación de la forma farmacéutica.

El flujo de los polvos es crítico para muchas operaciones; un buen flujo asegura un mezclado eficiente y una uniformidad de peso aceptable. El tamaño y la forma de la partícula son dos de los principales factores que afectan el flujo. Por un lado, entre más esférica sea la forma de la partícula su fluidez será mejor, en cuanto al tamaño, las partículas pequeñas son más cohesivas porque se tiene mayor área de contacto; la fuerza cohesiva entre las partículas por debajo de un cierto diámetro se vuelve más fuerte que la fuerza de gravitación y limita la libre caída de las partículas.

Los materiales compuestos de partículas con bordes redondos como lo muestran A y B, de la Figura 1, fluirán más fácilmente que los de forma angular, con esquinas o bordes angulares y puntiagudos (C) y que los de forma irregular, partículas en forma de hojuelas de 2 dimensiones planas (E), el flujo pobre usualmente es encontrado en partículas que tienen formas entrelazadas y rugosas o configuración rugosa ilustrada en D y F.

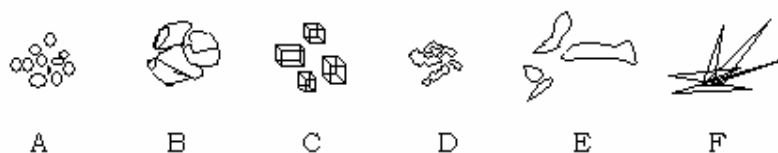


Figura 1. Forma de partículas más comunes

Es de gran importancia analizar las características reológicas tanto del principio activo como de los excipientes destinados para cualquier forma farmacéutica y más en el caso

particular de las tabletas, ya que estos parámetros influyen en la elección de la formulación y además nos van a proporcionar información para sugerir cual podrá ser el método adecuado para su fabricación. Los parámetros que se evalúan normalmente son: Distribución de tamaño, Velocidad de flujo, Angulo de reposo, Densidad verdadera, aparente y compactada y % de compresibilidad (Gennaro, 2003; Lachman, et al 1986; Lieberman, et al 1989; Voigt, 1982).

3.2.1 Densidad

La densidad se expresa comúnmente en g/cm³ y se obtiene de la relación entre la masa de una sustancia y el volumen que esta ocupa. Para polvos y granulados farmacéuticos se establecen dos tipos, la densidad aparente y la densidad compactada, cuyos valores nos permiten calcular el % de compresibilidad (Lachman, et al 1986).

3.2.1.1 Densidad aparente: Se determina con base en el volumen que ocupa dicha muestra sin influir en los espacios que existen entre las partículas, es decir, se permite el libre acomodo de las partículas al tomar la lectura de volumen del polvo.

3.2.1.2 Densidad compactada: Se obtiene considerando el volumen que ocupa la muestra luego de promover su compactación al someter al contenedor de la muestra a vibraciones que hacen que las partículas vayan cerrando espacios entre ellas, no es necesario una fuerza de compresión.

3.2.2 Ángulo de reposo

Es el máximo ángulo posible que puede formar un polvo al caer libremente desde un embudo, al acumularse en forma de cono con la superficie sobre la cual se apoya, entre más aplanado este el cono, menor es el ángulo de contacto y bajo estas condiciones serán mejor las propiedades de flujo, por lo tanto el ángulo de reposo mide las fuerzas de rozamiento de un polvo suelto, las partículas se deslizan por sus costados, hasta que las fuerzas de rozamiento se equilibran con la gravedad (Lachman, et al. 1986).

Medida relativa de la fricción y cohesión de las partículas del polvo, a mayor fuerza cohesiva, mayor será el ángulo (véase figura 2).

Para calcular el ángulo de reposo se pueden emplear la fórmula:

$$\theta = \tan^{-1} (h/r);$$

donde h = altura y r = radio

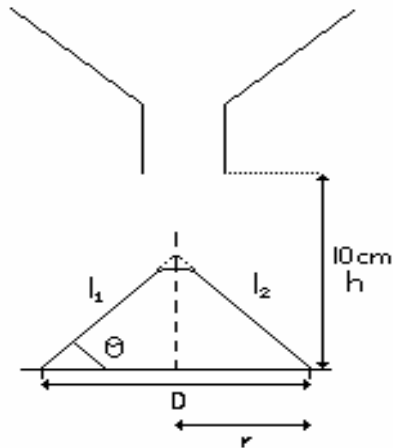


Figura 2. Determinación del ángulo de reposo

La relación entre el ángulo de reposo y el flujo se expresa en la siguiente tabla:

Flujo	Ángulo de reposo
Excelente	Menor a 25
Bueno	25-30°
Regular	30-40°
Pobre	Mayor a 40°

Tabla III. Relación entre el ángulo de reposo y flujo de un polvo (L. Reyna A. & L. García A, 1998).

3.2.3 Velocidad de flujo

Es la capacidad que tiene un polvo o granulado para deslizarse en forma homogénea por medio de la gravedad, tanto en la totalidad de la masa del polvo como a nivel individual entre partículas y entre la superficie de los contenedores y entre la superficie de los contenedores como tolvas y contenedores.

El flujo se ve afectado por el tamaño y la forma de la partícula, la humedad, actividad electrostática, densidad y porosidad; se puede mejorar aumentando el tamaño de partícula, dando forma esférica a las partículas o usando lubricantes.

En esta prueba se toma el tiempo que tarda en pasar una cantidad de polvo por el orificio de un embudo. La velocidad de flujo depende del diámetro de este orificio y de la longitud del brazo del embudo, así que se deben estandarizar estas medidas para evitar variaciones, o se puede evaluar directamente en un flujómetro, sus unidades son masa/tiempo (Lachman, et al. 1986).

3.2.4 Índice de Carr (% de compresibilidad)

Este índice está estrechamente relacionado con la compresibilidad y fluidez de un polvo o granulado, ya que los valores muy elevados de este parámetro se reducen en una mala compresibilidad y en cuanto al flujo del polvo los criterios se muestran en el cuadro siguiente (Lachman, et al 1986).

% de compresibilidad	Flujo
5-15%	Excelente
12-16%	Bueno
18-21%	Regular
23-35%	Pobre
33-38%	Muy pobre
Mayor a 40	Pésimo

Tabla IV. Relación entre el % de compresibilidad y el flujo del polvo (L. Reyna A. & L. García A, 1998).

Es un parámetro muy útil para inferir el flujo del polvo a partir de la relación entre la densidad aparente y la compactada del polvo.

$$\% \text{compresibilidad} = \frac{\delta_{compactada} - \delta_{aparente}}{\delta_{compactada}} \times 100$$

3.2.5 Distribución de tamaño

El tamaño de partícula y el área superficial de un polvo o granulado influyen en la velocidad de disolución, velocidad de flujo y la uniformidad de las mezclas. Mientras que el tamaño de partícula, puede influir en la fluidez y homogeneidad de mezclado, compresibilidad, dureza, uniformidad de peso, desintegración y uniformidad de color. Es por esto que la evaluación de este parámetro es de gran importancia (Lachman, et al. 1986).

3.3 Evaluación fisicoquímicas de las tabletas

La medición de estos parámetros tiene como finalidad verificar las características físicas químicas y/o microbiológicas del fármaco; así como evaluar las cualidades del producto con respecto al proceso y garantizar su uniformidad en la fabricación lote a lote.

Los parámetros a evaluar son:

3.3.1 Variación de peso

La prueba de variación de peso es buena para hallar la uniformidad de dosis si el contenido del fármaco dentro de las tabletas comprende del 50-100% del peso de tabletas. La variación de peso se debe a problemas de granulación y problemas mecánicos. El peso de las tabletas se determina por la geometría de la matriz y los punzones, además de la capacidad de flujo del granulado que puede causar llenados intermitentes de las matrices.

Pequeñas diferencias en la longitud del punzón, y suciedad interior puede causar también variación de peso. Otras causas de la variación de peso son:

- Tamaño y forma irregular del granulado
- Exceso de finos
- Humedad excesiva
- Exceso de velocidad de compresión
- Punzón inferior flojo

Como el peso se relaciona con las dimensiones de las tabletas, y como las tabletas contienen una cantidad de fármaco con respecto a la fórmula maestra, se puede chequear la cantidad de fármaco verificando durante el proceso el peso de un número establecido de tabletas en forma individual (las utilizadas para el ensayo), hallando la media y comparando los pesos individuales

con esta. No más de 2 tabletas deben quedar por fuera del límite de %, y ninguna tableta debe diferir en más del doble del límite de porcentaje (véase figura 3).

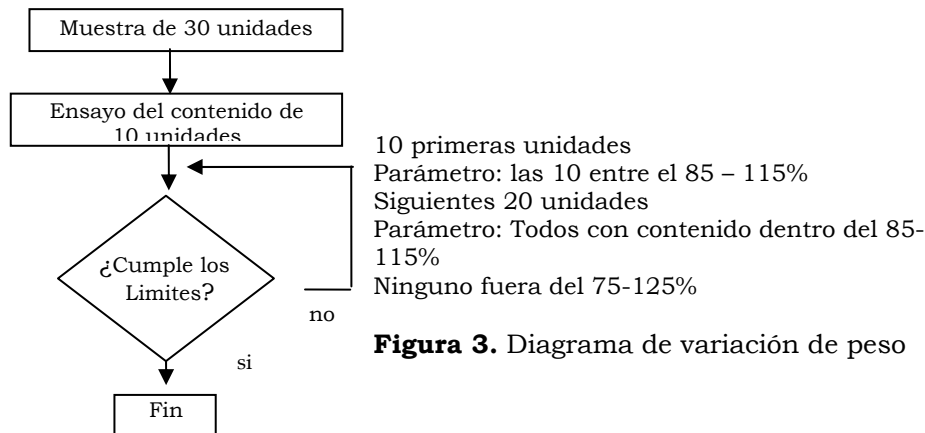


Figura 3. Diagrama de variación de peso

3.3.2 Tamaño (Diámetro y altura)

Las dimensiones físicas del material junto con la densidad de los materiales en la formulación de las tabletas determinarán su peso. Las dimensiones (diámetro y altura) se acostumbran medir con un vernier o un tornillo micrométrico que da lecturas en décimas de milímetro (véase figura 4). Las medidas deben tener máximo una variación del 5% del valor estandarizado. Variaciones pequeñas de la altura o el diámetro no deben notarse a simple vista. Variaciones altas pueden producir dificultades al empaquetar las unidades tanto en el blisteado como en el llenado de recipientes de dosis múltiples. Si se mantiene la presión de la tableteadora constante, el grosor cambiará según las variaciones durante el llenado de matrices reflejándose en el peso del comprimido (Véase figura 5 y 6). Los factores que influyen en el grosor de las tabletas son:

- Las propiedades físicas de las materias primas incluyendo la forma cristalina y la densidad verdadera y aparente.
- Las longitudes de los punzones superiores e inferiores.
- Las propiedades de granulación incluyendo la densidad, el tamaño de partícula y distribución del tamaño de partícula.



Figura 4. Dimensiones normales que se miden en los comprimidos.

Indirectamente se controla el grosor, controlando las materias primas, condiciones de operación de la máquina, y las propiedades fundamentales del granulado. El grosor de la corona de tabletas individuales se puede medir con un micrómetro.

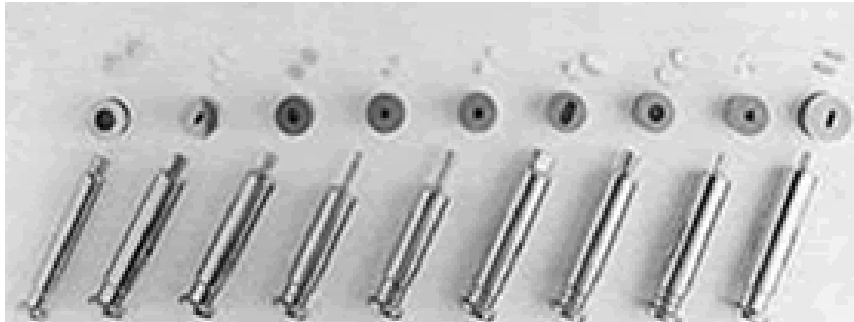


Figura 5. Diferentes tipos de punzones.



Figura 6. Diámetros estándar de los punzones y matrices.

3.3.3 Dureza (tensión estática)

Es la fuerza de tensión que se aplica diametralmente a la tableta hasta fracturarla. Una tableta requiere una cierta cantidad de dureza (fuerza de rompimiento diametral) para soportar el choque mecánico por la manipulación durante su fabricación, empaque, distribución y uso. Antiguamente se hacía la prueba con la mano, utilizando por ejemplo la prueba de los tres dedos donde se colocaba sobre las yemas de los dedos índice y la tableta y con la yema del pulgar se hacía presión creciente hasta romperla. Ahora se utilizan aparatos para medir la fuerza

requerida para romper la tableta en la prueba de tensión diametral o fuerza de rompimiento diametral.

La dureza es un término que se ha utilizado para describir fuerza de la tableta, pero significa realmente la fuerza compresiva de la tableta.

Especificaciones: Se permite un porcentaje de coeficiente de variación del 10% y la dureza debe ser mayor a 4 Kps.

Se realiza la mayoría de la prueba de materiales usando el sistema de las unidades internacional es (SI - del Sistema Internacional de unidades). El Newton es la unidad preferida de la fuerza como es reconocido por el sistema del SI. Sin embargo el kilogramo puede también ser utilizado.

- **Kilogramo (kg)** - El kilogramo es reconocido por el sistema del SI como la unidad primaria de la masa.
- **Newton (N)** - El Newton es la unidad del SI de la fuerza y es la unidad que se debe utilizar para la prueba de la dureza de la tableta. 9,807 Neutonios = 1 kilogramo.
- **La libra (libra)** – Técnicamente es una unidad de masa pero se puede también utilizar para la fuerza y se debe escribir la libra de fuerza o libra de fuerza en este caso. Utilizado a veces para la prueba de la fuerza de la tableta en Norteamérica, pero ella no es una unidad del SI. 1 kilogramo = 2,204 libras.
- **Kilopound (kp)** - No se debe confundir con una libra. Es una unidad de la fuerza también llamada un kilogramo de fuerza. Todavía utilizado hoy en algunos usos, pero no reconocido por el sistema del SI, haciéndole una mala opción para los usos modernos. 1 kilopound = 1 kgf.

3.3.4 Friabilidad (tensión dinámica)

Se relaciona con la capacidad de las tabletas para resistir los golpes y abrasión sin que se desmorone durante el proceso de manufactura, empaque, transporte y uso por parte del paciente. Estos defectos hacen perder elegancia, y aceptación por parte del consumidor creando suciedad en las áreas de recubrimiento y empaque además de problemas de uniformidad de dosis. Antiguamente la prueba de friabilidad se hacía agitando las tabletas por pocos segundos dentro de

un recipiente y estas no debían mostrar las orillas gastadas. También se hacía transportando las tabletas en sus recipientes a varias partes del país.

Existe otro tipo de ensayo poco usado de tensión dinámica el cual consiste de dejar caer desde un metro de altura cada tableta sobre una superficie dura y firme, aquí el porcentaje de pérdida nunca podrá ser superior al 3%. Esta prueba tiene en cuenta al usuario ya que el 10% de los comprimidos sufren caídas en casa.



Figura 7. Friabilizador Roche.

Para la medida de tensión dinámica se acostumbran a utilizar dos equipos, el Erweka TAP y el Friabilizador Roche (véase figura 7). El primero consiste de un disco con una serie de obstáculos en su borde interno en los cuales se colocan las tabletas haciéndolas chocar y friccionar simultáneamente. Este equipo actualmente es poco utilizado.

El segundo es el equipo Roche, existen equipos con doble compartimento para correr dos muestras simultáneas. La USP26 exige que se tomen 10 tabletas si su peso es superior a 650 mg, éstas se limpian y pesan exactamente, luego se someten a los efectos de abrasión y golpes utilizando una cámara plástica de 6 pulgadas de radio que gira a 25rpm por 4 a minutos (100 veces). Si al final de la prueba queda alguna tableta partida, resquebrajada la prueba no se cumple. Si inicialmente se obtiene una friabilidad mayor de 1%, se debe repetir la prueba dos veces más y el promedio de las tres pruebas no debe exceder el 1.0. En general las tabletas que pierden entre 0.0 a 1.0% del peso se consideran aceptables. Algunas tabletas masticables y las efervescentes pueden tener una mayor friabilidad. Si en el resultado hay una tableta despicada aunque el peso del polvo sea pequeño se deben descartar las tabletas. La alta friabilidad puede deberse al desgaste de los punzones. Un bajo porcentaje de humedad ayuda como aglutinante (2-4%), humedades muy bajas (<1%) producirán tabletas más friables.

3.3.5 Desintegración:

La desintegración es el estado en que cualquier residuo de la unidad, excepto los fragmentos de recubrimiento insoluble o cápsulas permanece en la malla del equipo como una masa suave. La desintegración sirve al fabricante como guía en la preparación de una fórmula óptima y en las pruebas de control de proceso para asegurar la uniformidad de lote a lote. Si se desintegra una tableta no quiere decir que el fármaco se vaya a disolver.

El equipo de desintegración según la U.S.P 26 se compone de 6 tubos de 3 pulgadas de largo abierto en la parte superior sostenidos por un tamiz # 10 (1700 μ M) o 8 (2000 μ M). En cada cilindro se coloca una tableta y la canasta se sumerge en un beaker de 1L con agua, fluido gástrico o fluido intestinal simulado a 37 \pm 2°C. Durante el movimiento de vaivén (30 veces/minuto) la canasta debe quedar entre 2.5 cm de la superficie y 2.5 cm del fondo del beaker. Los discos se utilizan para evitar que las tabletas floten (véase figura 8).



Figura 8. Equipo de desintegración.

Al final (30 minutos) todas las partículas deben pasar por el tamiz # 10 (las tabletas se desintegran completamente). Si una o dos tabletas no se desintegran completamente, repita las pruebas con 12 tabletas adicionales y 16 de las 18 tabletas deben desintegrarse completamente. Obviamente existen variaciones de la prueba según el tipo de forma farmacéutica sólida (tabletas bucales, sublinguales, de recubrimiento entérico, cápsulas de gelatina dura etc).

Especificaciones (a los 30 minutos):

-Tabletas no recubiertas: Generalmente entre los 5-30 minutos.

-Tabletas recubrimiento entérico: No deben desintegrar a la hora en fluido gástrico simulado. Luego se pasan al fluido intestinal simulando y deben desintegrar a las 2 horas más el tiempo estimulado en la monografía.

En la desintegración de los fármacos depende del diluyente utilizado, el tipo y cantidad de aglutinante y de desintegrante, cantidad de lubricante, la presión de compactación y el método de incorporación.

3.4 Antecedentes sobre *Opuntia sp. L* (Nopal)

El nombre genérico se refiere a Opus, una antigua ciudad griega que, se cuenta, tenía "una planta de tipo espinoso que crecía en las afueras". El epíteto específico se refiere al lago o "laguna" que está en la parte superior de la sierra de La Laguna que es el área a la que se restringe esta especie. Nopal proviene del Nahuatl "nopalli".

El Nopal es endémico de América y existen 258 especies reconocidas, 100 de las cuales se encuentran en México quien cuenta con una superficie aproximada de 10,000 Ha de plantaciones especializadas en esta planta para consumo humano.

Así mismos, el nopal puede ser un cultivo alternativo para zonas que están teniendo problemas por bajos rendimientos debido al empobrecimiento paulatino de los suelos, o en lugares donde hay deficiencia de agua para los cultivos tradicionales.

3.4.1 Descripción

Los nopales son plantas carnosas arbustivas o arbóreas de 1 a 5 m de altura, con tallos cilíndricos y ramas verdes integradas por fragmentos aplanados, oblongos o de otras formas llamados pencas, raquetas, artículos, cladodios, generalmente espinosas. Aréolas axilares con espinas, pelos, glóquidas y a veces glándulas; generalmente las de la parte superior de los artículos son las productoras de flores, espinas solitarias o en grupos, desnudas o en vainas papiráceas. Flores generalmente hermafroditas, ovario ínfero con una cavidad y muchos óvulos. Estambres numerosos, más cortos que los pétalos, grueso: lóbulos del estigma cortos. Fruto en baya, seco o jugoso, espinoso o desnudo, globoso, ovoide hasta elíptico (véase figura 9).



Figura 9. Imagen del nopal

3.4.1.1 Cladodios: Los cladodios (pencas) transforman la luz en energía química a través de la fotosíntesis, están recubiertos por una cutícula del tipo lipídica, interrumpida por la presencia de las estomas mismas que permanecen cerrados durante el día.

La cutícula del cladodio evita la deshidratación provocada por las altas temperaturas del verano. La hidratación normal del cladodio alcanza hasta un 95% de agua en peso.

La superficie foliar ha sido transformada en la penca adulta es espina y los cladodios al ser aplanados y discoides, en forma de raqueta, representan los cuerpos más eficientes para evitar la transpiración.

3.4.1.2 Raíz: El sistema radicular es perenne, extenso y superficial. Las raicillas secundarias están provistas de pelos absorbentes, caducas, ya que su presencia se limita a la época de lluvias, por lo que su estructura y funcionamiento le permite captar con eficiencia la mayor cantidad de agua durante los breves período de lluvias.

3.4.1.3 Flor: Las flores son diurnas, solitarias, sentadas, nacen en la base de los árboles que funcionan indistintamente como yemas florales o vegetativas. Constan de un cáliz con tubo oval, soldado con el ovario y con el limbo, muchos pétalos, numerosos estambres persistentes, con los filamentos largos, coloridos y anteras longitudinalmente dehiscentes; un pistilo grueso y tubuloso digitado en su extremo formando varios lóbulos estigmáticos.

Presentan colores vivos y brillantes. Tienen polinización zoófila (Insectos, lepidópteros, dípteros, himenópteros, hemípteros y coleópteros) véase la figura 10.



Figura 10. Imagen de la flor del nopal

La apertura de la flor tarda en promedio 55 días después de la aparición de las yemas florales. La flor permanece abierta durante 24 horas; se considera que el momento de antesis, es decir, el punto exacto a partir del cual se empieza a contar la vida del fruto, es a los dos días, después de la apertura de la flor.

3.4.1.4 Fruto: El fruto es una baya ovoide, cilíndrica, de diversos colores, umbilicada en el extremo superior (cicatriz floral), pericarpio correoso, con numerosos colchones de ahuates distribuidos en tresbolillo, semillas de color variable (véase figura 11).

El nopal presenta características morfológicas y fisiológicas adaptadas a la escasa disponibilidad de agua, a las variaciones extremas de la temperatura y en general, a las condiciones de las zonas áridas y semiáridas.



Figura 11. Imagen del fruto del Nopal (tuna).

Habita en clima seco, semiseco y templado. Su crecimiento óptimo se da en zonas áridas y semiáridas, aunque puede desarrollarse en cualquier clima. Su reproducción es muy sencilla, ya que cuando caen las pencas del nopal, basta que queden poco enterradas para que nazcan nuevas pencas y así se van reproduciendo (Granados D, 1991).

3.4.2 Taxonomía

Reino:	Vegetal
SubReino:	Fanerógamas
División:	Angiospermas
Clase:	Dicotiledóneas
Subclase:	Dialipétalas
Orden:	Opuntiales
Familia:	Cactácea
Genero:	Opuntia

3.4.3 Composición química y valor nutritivo

México es el principal centro de diversidad de los nopales, el nopalito es una hortaliza que proporciona fibra, energía, minerales (en especial calcio), vitaminas (sobre todo ácido ascórbico) y aminoácidos (Bravo, 1978), mostrando el valor nutritivo del nopal en la tabla VI.

Los nopalitos no constituyen en si un alimento completo; sin embargo forman parte de los alimentos cotidianos de muchas familias de escasos recursos y proporcionan algunos elementos nutritivos necesarios en la dieta (Bock, S.Y., 1984).

Concepto	Contenido
Porción comestible (%)	78.00
Energía (kcal)	27.00
Proteína (g)	1.70
Grasas (g)	0.30
Carbohidratos (g)	5.60
Calcio (mg)	93.00
Hierro (mg)	1.60
Tiamina (mg)	0.03
Riboflavina (mg)	0.06
Niacina (mg)	0.30
Ácido ascórbico (mg)	8.00
Retinol (mcg Eq)	41.00

Tabla VI. Valor nutritivo del nopal en 100g de peso neto (Hernández, Chávez y Burgues, 1987).

La composición química de las cactáceas varían en las distintas especies, de acuerdo con la composición química del suelo y con los complicados fenómenos mediante los que esas plantas disponen de sus nutrientes; además este fenómeno se relaciona con la acidez, salinidad, conductividad, grado de disociación o ionización, humedad y textura del suelo. En la siguiente tabla se muestra una muestra general de la composición del nopal.

Análisis	Característica
Humedad	Agua es el principal componente de los nopales (90-95%) y su contenido varía con la especie, humedad del suelo, disponibilidad del agua en éste y edad de la planta.
Compuestos Nitrogenados	Aquí hablamos de proteínas estas contribuyen a un 7.7-13% del nopal, donde se concentran más en las pencas y varía de 5 a 23%.
Lípidos	El contenido de lípidos es bajo (aprox. 1%). Posee proporciones variables de triglicéridos, ceras, resinas, látex, flavonoides, taninos, pigmentos clorofiloides y carotenoides.
Carbohidratos	Los principales carbohidratos son: glucosa, fructosa, arabinosa, xilosa, galactosa y ácido galacturónico.
Vitaminas	Ácido ascórbico, caroteno, tiamina, riboflavina y niacina
Otros compuestos Orgánicos	Se encuentran en menor proporción: almidones, aceites, celulosa, sustancias pécticas, ceras, saponinas, aceites esenciales, resinas, látex, fenoles, pigmentos y alcaloides
Gomas	Esta formada por: ácido galacturónico, L-arabinosa, D-xilosa, D-galactosa y trazas de L-ramnosa.

Tabla VII. Composición química del nopal (Villareal, et al.1963; Bravo-Hollins, 1978).

La fibra dietética es uno de los compuestos más estudiados, debido a la relación que existe entre la fibra y la salud (control de colesterol y prevención de diabetes y obesidad). Dicha fibra está constituida por diferentes componentes resistentes a las enzimas digestivas, entre ellos la celulosa, hemicelulosa, lignina, etc. La fibra se clasifica en soluble e insoluble; la primera la conforman los mucílagos, gomas, pectinas, hemilcelulosas y la insoluble es principalmente celulosa, lignina y una gran fracción de hemicelulosa (Hollingsworth, P. 1996; Grijspaardt-Vink, C. 1996; Sloan, E. 1994; Spiller, G. 1992; Periago, M.J. 1993; Atalah, E. 1997).

La fibra soluble se asocia con los niveles de reducción de los niveles de glucosa y de colesterol, así como la estabilización del vaciamiento gástrico y la fibra insoluble con la capacidad de retención de agua (aumento de peso de las heces), el intercambio iónico, la adsorción de ácidos biliares, minerales, vitaminas y otros y su interacción con la flora microbiana (Periago, M.J. 1993).

Una fuente de fibra son los cladodios del nopal, cuyo contenido de fibra aumenta con la edad (Pimienta, E. 1990).

3.4.4 Actividad biológica

Sus propiedades preventivas y curativas son variadas: Combate el exceso de colesterol en la sangre; impide el aumento en los niveles de glucosa (lo cuál convierte al nopal en auxiliar eficaz para el tratamiento de la diabetes); estimula la circulación y, su alto contenido en fibra optimiza el funcionamiento del sistema digestivo (Pimienta, 1991).

Los indígenas de México lo usaban frecuentemente empleando las pencas del nopal como apósito caliente para aliviar procesos escoriatorios e inflamaciones. Para sanar las heridas, los antiguos mexicanos se aplicaban los tallos del nopal o las cáscaras de tuna (sin espinas y piel), asados, en forma de cataplasmas lo cuál les era útil para mitigar dolores musculares y de muelas (Jované A, 1984, Akerele O, 1992).

Se les llama “propiedades medicinales” ya que ayudan a controlar la enfermedad con mayor facilidad, pero esto no significa que exista una curación. El consumo cotidiano de nopales nos ayuda a prevenir enfermedades como son la osteoporosis o el debilitamiento de huesos y dientes ya que aportan calcio. El estudio farmacológico de algunas de estas cactáceas ha demostrado la presencia de principios activos antidiabéticos, anticarcinógenos, antimicrobiales y cardiovasculares que actualmente son objeto de gran interés científico (Quer F., 1973).

Al ser un alimento con una gran cantidad de fibra, es un agente de control de peso y se ha comprobado que su consumo constante reduce los niveles de colesterol en sangre, asimismo los frutos de *Opuntia xocconostle* en la dieta de pacientes con diabetes mellitas tipo II ayuda a controlar los niveles de glucosa en la sangre, provocando una disminución de estos y un aumento satisfactorio en insulina sérica. Adicionalmente se ha indicado que el nopal contiene compuestos antivirales que inhiben la replicación del ADN y el ARN bajo un mecanismo de acción aun no establecido, se ha observado que el consumo de extractos de nopal, inhiben la multiplicación de

diferentes tipos de virus como el herpes simple, el herpes equino, la pseudorrabia, la influenza y el de inmunodeficiencia humana.

Otras virtudes aun no demostradas pero utilizadas en la medicina tradicional son: diurético, desinflamatorio, anticancerígeno, hipoglucemiante, expectorante, laxante y analgésica, entre otras (Gallegos, C y Méndez S., 2000).

3.4.4.1 Efecto hipoglucemiante: Hasta el momento se ha demostrado que la ingestión de Nopal antes de cada alimento, por lo menos durante diez días, causa disminución de glucosa e insulina en sangre. Lo que aún se está estudiando es si el Nopal tiene sustancias antidiabéticas o si solo se trata de un alimento rico en fibras, el cual reduce el hambre y elimina del cuerpo excedentes innecesarios.

También hay que recordar que no existen plantas medicinales que sustituyan a la insulina para aquellos pacientes que la requieren para poder controlar su enfermedad.

En virtud de que se ha demostrado en animales de experimentación que la administración de nopal tiene acción hipoglucemiante, se iniciaron una serie de estudios experimentales en humanos sanos y diabéticos y se ha demostrado que:

1. En individuos sanos la ingestión de nopal no modifica en forma importante las concentraciones séricas de glucosa y de insulina en ayunas
2. En individuos sanos la ingestión de nopal disminuye la elevación de las concentraciones séricas de glucosa e insulina que ocurre después de una carga de glucosa administrada vía bucal
3. En individuos con diabetes mellitus no dependientes de insulina la ingestión de nopal causa una disminución aguda de las concentraciones séricas de glucosa e insulina en ayunas
4. En individuos con diabetes mellitus no dependientes de insulina la ingestión de nopal antes de cada alimento durante diez días causó una disminución significativa de las concentraciones séricas de glucosa en ayunas.
5. En individuos sanos, obesos y diabéticos la ingestión de nopal antes de cada alimento durante diez días causó una disminución del peso corporal y de las concentraciones séricas de colesterol total, colesterol beta, triglicéridos y del índice aterogénico

De gran importancia es que una dieta rica en fibras insolubles, aumenta el bolo fecal, disminuyen el tiempo de retención de las heces fecales e inciden en el metabolismo del colesterol y, en este conjunto, presenta efecto hipoglucemiante.

3.4.2.2 Obesidad: Esto se fundamenta en que gracias a la gran cantidad de fibra que tiene esta planta, ayuda a retardar el tiempo en que se absorben los nutrimentos y entran a la sangre y por lo tanto facilita su eliminación. También, las fibras insolubles que contiene, crean una sensación de saciedad, haciendo que disminuya el hambre de las personas y ayudan a una buena digestión. Así mismo, las proteínas vegetales promueven la movilización de líquidos en el torrente sanguíneo disminuyéndose la celulitis y la retención de líquidos.

3.4.4.3 Colesterol: En personas con colesterol elevado se ha demostrado que, el consumo de nopal, ayuda a eliminarlo evitando que se absorba gran parte de éste y así no se acumula en venas y arterias. Los aminoácidos, la fibra y la niacina contenida en el nopal previenen que el exceso de azúcar en la sangre se convierta en grasa, mientras que por otro lado, actúa metabolizando la grasa y los ácidos grasos reduciendo así el colesterol. El contenido de LDL (lipoproteína de baja densidad) en el nopal se cree que es la principal causa de que el colesterol sea expulsado del cuerpo, ya que las LDL actúan a nivel del hígado removiendo y retirando el colesterol que el cuerpo tiene en exceso. Al mismo tiempo se ha visto que esta cantidad de LDL no afecta a las HDL (lipoproteínas de alta densidad) o colesterol “bueno”. El nopal tiene una cantidad suficiente de aminoácidos y fibra, incluyendo los antioxidantes vitamina C y A, los cuales, previenen la posibilidad de daños en las paredes de los vasos sanguíneos, así como también la formación de plaquetas de grasa, y es así como también tiene un poder preventivo en relación a la aterosclerosis.

3.4.4.4 Desórdenes gastrointestinales y digestión: Por último, se sabe que las fibras vegetales y los mucílagos controlan el exceso de ácidos gástricos y protegen la mucosa gastrointestinal previniendo las úlceras gástricas y ese tipo de afecciones.

El Nopal contiene vitaminas A, Complejo B, C, minerales: Calcio, Magnesio, Sodio, Potasio, Hierro y fibras en lignina, celulosa, hemicelulosa, pectina, y mucílagos que en conjunto con los 17 aminoácidos ayudan a eliminar toxinas. Las toxinas ambientales provocadas por el alcohol y el humo del cigarro que inhiben el sistema inmunológico del cuerpo, son eliminadas por el nopal. También limpia el colon ya que contiene fibras dietéticas solubles e insolubles. Las fibras dietéticas

insolubles, absorben agua y aceleran el paso de los alimentos por el tracto digestivo y contribuyen a regular el movimiento intestinal, además, la presencia de las fibras insolubles en el colon ayudan a diluir la concentración de cancerígenos que pudieran estar presentes.

3.4.4.5 Propiedad antibiótica: Dicha propiedad se ha documentado desde hace 500 años. Esta propiedad está relacionada con el metabolismo ácido crasuláceo (CAM) de las plantas, el cual, en las cactáceas inhibe o suspende el crecimiento de varias especies bacterianas. De ahí que tanto el consumo del nopal como la aplicación de cataplasmas de pencas de nopal tengan efectos benéficos en heridas e infecciones de la piel.

3.4.4.6 Diurético: Es muy común el empleo de los nopales como diuréticos, no solo en nuestro país, también en el extranjero. En Colombia se emplea el jugo de las pencas extraído por su maceración en agua (Enciclopedia de las plantas medicinales, 1992) y en Sicilia se utiliza una infusión hecha con las flores secas del nopal. El efecto diurético se atribuye al alto contenido de potasio (Polunin M., 1993).

3.4.5 Preparación Industrial

El proceso de secado consiste en la remoción de un líquido de un material por la aplicación de calor. Este se logra por la transferencia de un líquido de una superficie de un material a un gas no saturado. El proceso de secado se diferencia del proceso de evaporación en que en este último la cantidad de líquido removido del sólido es mayor que el secado.

3.4.5.1 Importancia de la industrialización del nopal

A partir de la conquista, las diferentes variedades de nopal fueron llevadas por los conquistadores a Sudamérica y al resto del mundo, adaptándose a las condiciones áridas y semiáridas de casi todo el mundo, actualmente, el nopal tiene múltiples usos como lo muestra la siguiente tabla:

País	Verdura (nopalito)	Fruta (tuna)	Colorante (cochinilla)	Forraje (pencas)	Nopaleras cultivadas	Nopaleras silvestres
México	10,500	72,500	10	150,000	233,010	3,000,000
E.U.A	200	200	---	10,000	10,400	500,000
Colombia	---	300	---	---	300	---
Brasil	---	---	---	500,000	500,000	---
Perú	---	---	70,000	---	70,000	---
Bolivia	---	---	1,000	---	1,000	---
Chile	---	1,000	500	2,000	3,500	---
Argentina	---	1,000	50	10,000	11,050	---
Italia	---	2,500	---	---	2,500	---
Israel	---	300	---	---	300	---
España islas canarias	---	---	300	---	300	---
Norte de África Marruecos, Argelia, Libia, Túnez, Egipto	---	20,000	---	250,000	270,000	---
Sudáfrica	---	4,500	100	350,000	354,600	---
Otros países: Namibia, Mozanbique	---	---	---	100,000	100,000	---

Tabla VIII. Superficies del nopal por país (Ha) y tipo de uso (Flores, 1999).

En México hay una tradición en el cultivo y utilización del nopal. Su forma de aprovechamiento ha evolucionado a través de la historia, desde nopaleras silvestres a la domesticación en huertos familiares y finalmente al manejo de plantaciones comerciales. Industrialmente los nopalitos se procesan como alimentos, cosméticos y producto medicinal.

Para aumentar la exportación del nopal es necesario hacer una campaña publicitaria que enfatice su importancia como alimento sano que puede abatir los altos niveles de azúcar y colesterol en sangre.

El nopal tiene una gran variedad de actividades, industrialmente hablando, en las siguientes áreas: artesanal, químico-extractiva y biotecnológica, alimentaria, farmacéutica y cosmétológica, esto se muestra en la siguiente figura.

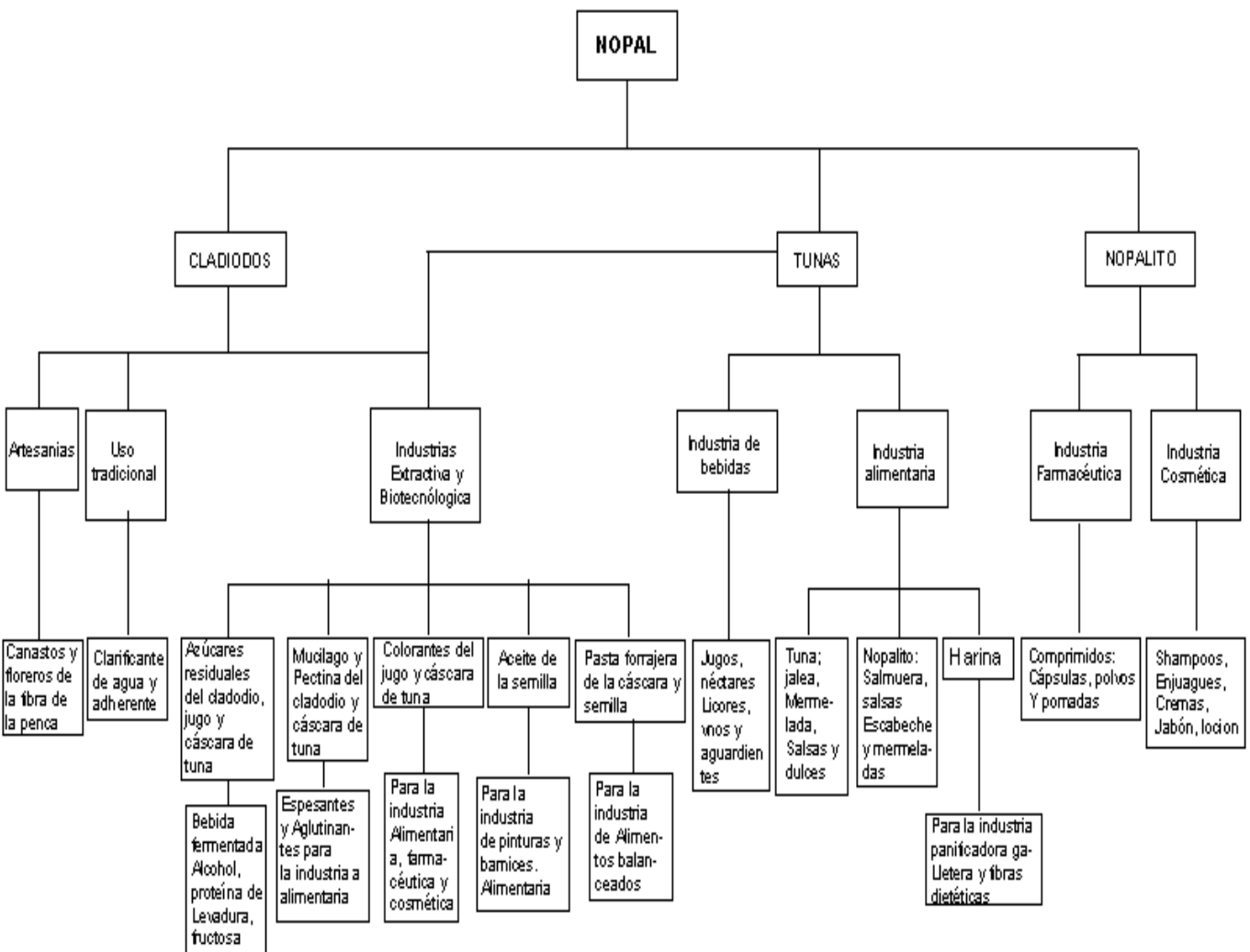


Fig. 12 Productos del procesamiento integral del nopal (C.A Flores V, 2000).

El proceso de elaboración de harina, cápsulas y comprimidos de nopal consiste en el deshidratado (a temperaturas menores de 60°C de preferencia con aire forzado) de nopal previamente desespinado, lavado y fraccionado; posteriormente éstos son molidos hasta obtener un polvo fino que es la harina de nopal. Esta harina se encapsula o bien se le adiciona un aglutinante y se comprime, para obtener tabletas (Fрати-Munari et al., 1992).

La harina de nopal posee 42.99% de fibra dietética total, de la cual el 28.45% corresponde a fibra insoluble y el 14.54% a fibra soluble (Sáenz, C. 1997).

El mucílago savia o baba del nopal tiene propiedades adherentes, impermeabilizantes y floculantes (limpia el agua turbia). Este compuesto del nopal es un polisacárido complejo, que contiene arabinosa, galactosa, xilosa, ácido galacturónico, ramnosa. Esta considerado dentro de los hidrocoloides por su gran capacidad de captar y retener agua; forma parte de la fibra dietética. Una vez extraídos, pueden ser utilizados como espesantes en productos alimenticios.

3.4.5.2 Aplicaciones del proceso de secado:

- Como operación unitaria después del proceso de granulación húmeda (para elaborar cápsulas, polvos o tabletas).
- En la producción de algunos materiales (ejem. preparación de hidróxido de aluminio y lactosa seca, y en la preparación de extractos en polvo).
- En la reducción del volumen y peso de los materiales (disminución del costo por transporte y almacenamiento).
- Ayuda a la conservación y estabilidad de productos animales y vegetales para disminuir el crecimiento de hongos y bacterias.
- Para volver al producto mas estable, especialmente en productos como polvos higroscópicos, sales efervescentes, aspirina, penicilinas y ácido Ascórbico. Una vez eliminada el agua, el producto se mantiene a bajos niveles de humedad con ayuda de agentes desecantes o por impermeabilidad del empaque (Lachman, 1976).

3.4.5.2.1 Equipos

En general, la humedad relativa del aire que toman los equipos de secado debe ser más baja que el contenido de humedad de equilibrio del material a secar (Swarbrick, 1997).

- **Clasificación de los equipos de secado:**

- **SECADORES DE LECHO ESTÁTICO.** Aquí no hay movimiento relativo entre las partículas sólidas a secar aunque puede haber movimiento total de la masa a secar. Se caracteriza porque solo una fracción de las partículas totales se expone directamente a las fuentes de calor, además la superficie de exposición puede aumentarse disminuyendo la espesura o grosor del lecho permitiendo al aire pasar a través de él (Lachman, 1976).

1 Secador de charolas: Son los más antiguos y aún los más utilizados. Consisten de una cabina en el que el material a secar se esparce en charolas (4-20). Cada bandeja puede ser de forma cuadrada o rectangular con un área que en promedio es de 1.25m²; se recomienda esparcir el material hasta una altura máxima de 1.5 cm. El secado puede durar hasta dos días dependiendo del tipo de material y su contenido de humedad.

- **Ventajas:**

- Cada lote del material se seca separadamente.
- Se pueden tratar lotes de tamaño desde 10 hasta 250 kg.
- Para el secado de materiales no necesita de aditamentos especiales.

Estos equipos tienen dos variaciones, una de secado directo en el cual el aire caliente es forzado a circular por las bandejas. La otra de secado indirecto, donde se utiliza el aire caliente proveniente de una fuente de calor radiante dentro de la cámara de secado y una fuente de vacío o un gas circulante para que elimine la humedad del secador. Véase figura 13.

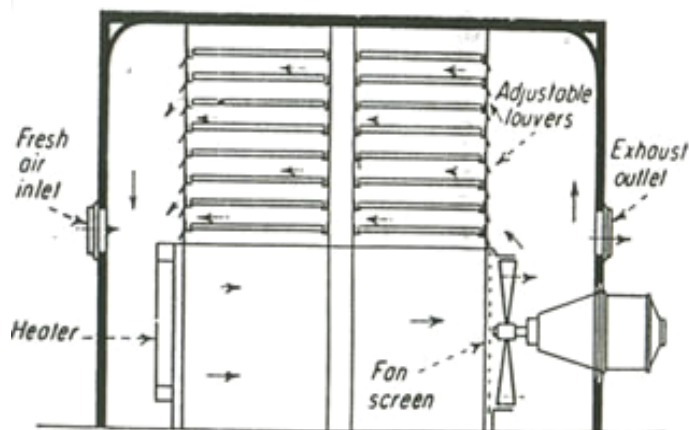


Figura 13. Esquema general de un secador de charolas

Los granulados obtenidos en este secador son más densos, duros e irregulares que los obtenidos en por lecho fluidizado, ya que éstos tienden a ser más porosos, menos densos y más esféricos.

La desventaja de estos equipos es que algunos colorantes y ciertos fármacos solubles en agua tienden a migrar desde el centro del gránulo hasta la superficie durante el secado.

2 Secador de túnel: Consiste de vagones en los que se coloca la muestra y el vagón hace un recorrido por un pequeño túnel con flujo constante de aire caliente y seco, este equipo se recomienda para procesos de secado continuos. Los vagones se mueven progresivamente a través del túnel halados por una cadena móvil. En uno de los extremo se carga el balón por el material a secar y por el otro extremo se retira el vagón con la muestra seca. El calor se suministra por convección directa o haciendo uso de energía radiante.

Actualmente existen algunos modelos que reemplazan a los vagones por una banda transportadora sin fin que hace el mismo recorrido del material a través del túnel de secado.

- **SECADORES DE LECHO MÓVIL.** Aquí las partículas que se están secando, se separan parcialmente de manera que fluyan unas sobre otras. El movimiento del

material se produce o por gravedad o por agitación mecánica. Su gran ventaja es la separación resultante de las partículas y la exposición continua de nuevas superficies del material que permite un calentamiento más rápido al igual que una muy buena transferencia de masa⁴⁶.

Secador Turbo de bandejas: Este está formado por una serie de bandejas circulares rotantes alrededor de un eje central apiladas verticalmente. Su velocidad de rotación promedio es de 0.5 rpm. El aire caliente circula a través de las bandejas con ayuda de ventiladores montados en el centro de la columna. El material húmedo se coloca en la parte superior del secador y una pala estacionaria se encarga de esparcirlo uniformemente. Cuando la bandeja circular ha rotado un 90° el material es pasado a través de unos orificios radiales a la bandeja de abajo donde de nuevo se esparce y homogeniza. La transferencia de masa de una bandeja a otra se produce después de una revolución. Así continúa sucesivamente hasta que el material llegue a la parte inferior. La ventaja es que el material continuamente está exponiendo superficies nuevas al aire circulante y que el secado ocurre más rápidamente que en los secadores de túnel. Véase figura 14.

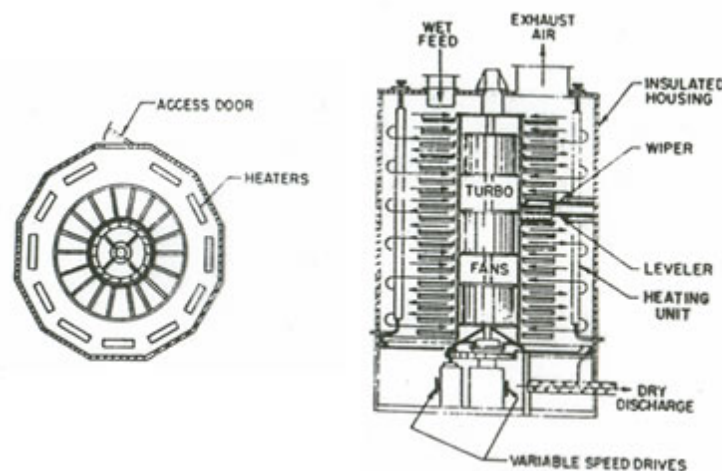


Figura 14. Esquema de un secador turbo de charolas

- SECADOR DE LECHO FLUIDIZADO

1 Lecho fluidizado vertical y horizontal: Se caracteriza porque las partículas sólidas se suspenden parcialmente en la corriente de aire corriente arriba, las partículas se elevan y luego caen al azar de manera que la mezcla sólido-gas actúa como un líquido en ebullición. Aquí el contacto sólido-gas es excelente y resulta en un mejor calentamiento y transferencia de masa que los secadores de lecho estático y móvil⁴⁷.

Consiste de un cilindro vertical en que la aplicación de aire se hace a altas velocidades desde el fondo a la parte superior. Este aire en su recorrido suspende el material sólido y se mezcla con el formando el fluidizado asumiendo la forma del recipiente que los contiene.

Las partículas sólidas se arremolinan y caen al fondo, posteriormente vuelven a elevarse y a caer, este ciclo se repite cientos de veces. Este tipo de secado es muy eficiente porque cada partícula es rodeada por una columna de aire, produciendo uniformidad de la temperatura, composición y distribución del tamaño de partícula.

La única condición es que el material a secar no esté muy húmedo (porque puede hacer que se pegue aún más), ni tampoco ser demasiado friable (porque generaría muchas partículas finas). Estos secadores son muy rápidos y para disminuir los peligros de explosión y la acumulación de cargas estáticas se les conecta un polo a tierra.

Entre las ventajas del equipo están el corto periodo de secado, poco riesgo de contaminación y mínima manipulación del material en caso de que en este mismo equipo también granule.

Existen modelos verticales y horizontales, cuya capacidad puede llegar a 200 Kg. Véase figura 15.

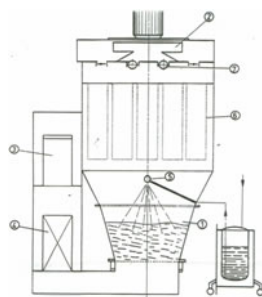


Figura 15. Esquema de un Granulador-secador de lecho fluidizado.

2 Secador tipo transportador por vibración⁵³: Es un equipo complejo que se puede utilizar en procesos de secado continuos. El aire caliente se inyecta en la parte inferior en el compartimiento del transportador vibracional que lleva el material a secar, luego a través de un sistema de lecho fluidizado pasa a la parte superior y finalmente pasa a un conducto colector. El lecho fluidizado de densidad uniforme se mantiene en la zona de secado por vibración del transportador y uso de pequeños obstáculos para retención del material.

La capacidad del secado esta limitada por el tiempo de retención del material en el transportador. Véase figura 16.

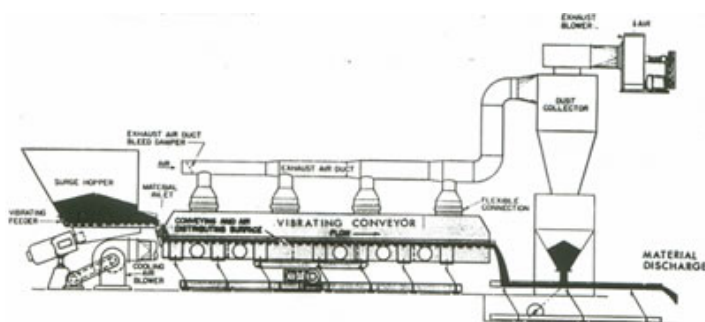


Figura 16. Esquema de un secador tipo transportador por vibración

- **SECADO POR MICROONDAS.** Estos equipos generan energía radiante en forma de microondas. Estas ondas penetran el núcleo del material haciendo que el agua se evapora muy rápidamente. Este principio se puede combinar con los secadores de lecho

móvil o estático. Es útil para secar a bajas temperaturas material termolábil como proteínas, vitaminas, material enzimas etc. Este equipo ahorra bastante energía en los procesos de secado⁵⁷.

3.4.5.2.2 Clasificación de los sólidos basados en su comportamiento secante

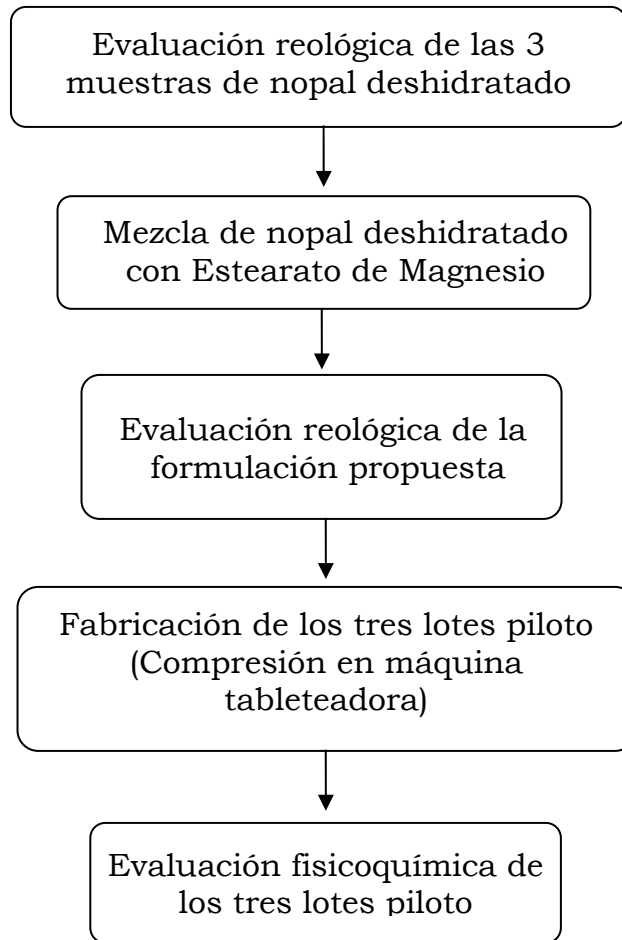
- **Sólidos granulares o cristalinos:** El agua en los sólidos cristalinos se mantiene en los orificios y poros superficiales, al igual que en los tejidos intersticiales entre partículas. En estas últimas el agua se caracteriza por migrar fácilmente a la superficie. Entre los sólidos con comportamiento cristalino se encuentran CaSO_4 , ZnO , y MgO (Lachman, 1976). En los sólidos cristalinos el periodo de velocidad constante ocupa la mayor parte de la curva de secado y este periodo continúa hasta que virtualmente no haya quedado agua libre. Por esta razón, se espera que su periodo de decaimiento de velocidad sea más corto. Las sustancias inorgánicas en general no son afectadas por el calor durante el secado a menos que este sea muy alto como para cambiar cualquier forma hidratada, sus humedades de equilibrio son cercanas a cero.

- **Sólidos amorfos:** Son materiales que poseen una estructura externa fibrosa, amorfa o gelatinosa. Estos sólidos son más difíciles de secar que los sólidos cristalinos, debido a que en éstos la humedad puede hacer parte integral de su estructura molecular y también puede estar atrapada físicamente en capilares finos y en el interior de poros pequeños. Entre los sólidos con comportamiento amorfo se encuentran: el almidón, caseína, levadura, insulina, $\text{Al}(\text{OH})_3$. En los sólidos amorfos, durante el secado el líquido se difunde a través de los obstáculos estructurales causados por la configuración molecular. Los sólidos amorfos poseen periodos de velocidad constante cortos, finalizando con una humedad de equilibrio alta debido que la mayor parte del agua se encuentra asociada a los espacios intersticiales de la sustancia. También su primer periodo de decadencia es corto y el segundo periodo es más largo y depende de la velocidad de difusión a través del sólido. Como la estructura y por consiguiente la actividad farmacológica es afectada por el calor, entonces se deberá disminuir la presión y temperatura durante el secado y aumentar el flujo de aire para lograr un secado suave.

Capítulo 4

DESARROLLO EXPERIMENTAL

4.1 Diagrama general de trabajo



4.2 Características reológicas o estudios de preformulación

- Distribución del tamaño de partícula (FEUM, 7ª Edición)

Material:

- Balanza analítica
- Cronometro
- Rotap
- Juego de mallas de acero inoxidable No. 20, 40, 60, 80, 100 y 150.

Se utiliza un equipo Rotap con mallas del número 20, 40, 60, 80, 100, 150 base y tapa, colocadas de forma descendente de abertura.

Se colocan 10g de la muestra en la malla 20, tapar y colocar en el equipo Rotap se acciona el equipo durante 5 minutos, se pesa cada malla individualmente y se determina la cantidad de muestra depositada en cada una. Reportar la cantidad de muestra como por ciento (%) de peso retenida en cada una.

$$\% = \frac{\text{Peso de muestra en cada malla} \times 100}{\text{Peso de muestra utilizado}}$$

- Velocidad de flujo (L. Reyna A. and L. García A., 1998).

Material:

- Balanza analítica
- 5 vasos de precipitado de vidrio de 50 mL
- Cronómetro
- Soporte universal de anillo
- Embudo de vidrio de cola corta

Colocar el embudo en el anillo metálico que se encuentra sujeto al soporte universal, pesar aproximadamente 10 g de muestra en un vaso de precipitado y colocarlos dentro del embudo, obstruyendo la salida de éste con papel aluminio, quitar rápidamente el papel y determinar el tiempo que tarda en fluir toda la muestra libremente. Reportar la velocidad de flujo sobre segundo de la siguiente forma:

$$Vf = \frac{\text{Peso del vaso c/muestra} - \text{Peso del vaso s/muestra}}{\text{Tiempo}}$$

- Ángulo de reposo (L. Reyna A. and L. García A., 1998).

Material:

- Balanza analítica
- 5 vasos de precipitado de vidrio de 50 mL
- Vernier
- Soporte universal de anillo

- Embudo de vidrio de cola corta
- Papel milimétrico

Colocar el embudo en el anillo metálico que se encuentra sujeto al soporte universal, verificando que se tengan 10 cm de altura entre la base del embudo y la superficie de la mesa, y colocar una hoja de papel milimétrico sobre la superficie de ésta, pesar aproximadamente 10g de muestra en un vaso de precipitado y colocarlos dentro del embudo, obstruyendo la salida de éste con papel aluminio, quitar rápidamente el papel y determinar el tiempo que tarda en fluir toda la muestra libremente. Determinar el ángulo de reposo de la siguiente forma:

$$\alpha = 1/\text{Tang}(h/r)$$

h = Altura de la acumulación de la muestra
r = Radio de acumulación de la muestra

- Densidad aparente y densidad compactada (L. Reyna A. and L. García A., 1998).

Material:

- Balanza analítica
- Probeta de vidrio de 10mL calibrada

Densidad aparente:

Pesar 5g de la muestra de polvo y depositarlo en el interior de una probeta evitando golpearla, medir el volumen ocupado por dicha masa; con estos datos realizar la relación masa entre volumen y de esta manera obtener el dato de la densidad.

$$D_a = \text{Peso de muestra/volumen}$$

Densidad compactada:

Se utiliza la misma muestra de la prueba anterior, sólo que ahora se tapa la probeta y se somete a vibración por golpeteo dejando caer la probeta desde una altura de 5cm, hasta obtener un volumen constante.

$$D_c = \text{Peso de muestra/volumen constante}$$

- Índice de Carr

Se determina con la siguiente relación:

$$\% \text{ de Compresibilidad} = \frac{(D_a - D_c)}{D_c} \times 100$$

4.3 Evaluación fisicoquímica de las tabletas

- Aspecto físico (Voigt, 1982)

Se colocan 50 tabletas sobre un fondo blanco y plano y se describe su apariencia: Tabletillas de color verde seco, con diámetro de 25mm, plana y libre de partículas.

- Dureza (Lachman et al, 1986)

Material:

- Durómetro Schleuniger
- Espátula
- Brocha

Realizar la prueba analizando 20 tabletas de las cuales máximo 3 deben salirse de los límites establecidos.

- Friabilidad (Lachman et al, 1986)

Material:

- Friabilizador Erweka
- Balanza analítica
- Espátula

La prueba se realiza colocando un número de tabletas, equivalente a 6g en el friabilizador, previamente despolvadas, se acciona el equipo durante 5 minutos a 25 rpm, al finalizar se limpian y se pesan. Para conocer el % de friabilidad se utiliza la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Friabilidad} = \frac{(\text{Peso inicial} - \text{Peso final})}{\text{Peso inicial}} \times 100$$

Este porcentaje debe ser menor o igual a 1 para ser aceptable.

- Desintegración (FEUM, 7ª Edición)

Material:

- Desintegrador ELECSA
- Vaso de precipitados de 1000mL

- Parrilla de calentamiento
- Cronómetro

Colocar una tableta en cada una de las canastillas del desintegrador que contiene agua purificada a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, accionar el equipo hasta la desintegración de las tabletas, después de este tiempo se retiran del baño y se observan, todas deben haberse desintegrado para dar la prueba como satisfactoria.

- Variación de peso (FEUM, 7ª Edición)

Material:

- Balanza analítica
- Espátula

Se pesa una a una 10 tabletas, si las tabletas entran entre el 85 y 115% de peso, termina la evaluación, de no ser así, se pesan otras 20 tabletas y sus parámetros son que todas deben estar dentro del 85-115% y ninguna fuera del 75-125%

Capítulo 5

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

5.1 Reología de materia prima:

Para el desarrollo de este trabajo se trabajó con un polvo de *Opuntia* sp (nopal) deshidratado. Debido a que no se cuenta con información acerca de la estabilidad de algunos principios activos del nopal con respecto a la humedad y a la temperatura se decidió realizar las tabletas por compresión directa, además de los beneficios de bajo costo y rapidez.

De acuerdo a los polvos proporcionados estos tenían tres diferentes tamaños de partícula que correspondían a la malla 40, 60 y 80, se realizó esta evaluación para rectificar dichos tamaños.

Distribución del tamaño de partícula							
Malla	20	40	60	80	100	150	Base
% Lote 1		99.29					0.70
% Lote 2	16.68		83.17				
% Lote 3				99.63			0.40

Tabla IX. Resultados de la distribución del tamaño de partícula

Como se puede observar los tamaños de partícula fueron los adecuados, también notamos que tenían algunas partículas más grandes o pequeñas, las cuales se desecharon antes de continuar con el trabajo para no tener complicaciones, sobre todo en el Lote 2 que corresponde a la malla 60.

Determinación	Malla 40 (Lote 1)	Malla 60 (Lote 2)	Malla 80 (Lote 3)
Descripción	Polvo color verde pálido, con olor característico (similar a especias deshidratadas)	Polvo color verde pálido, con olor característico (similar a especias deshidratadas)	Polvo color verde pálido, con olor característico (similar a especias deshidratadas)
Densidad aparente (g/mL)	0.6013	0.5629	0.5070
Densidad compactada (g/mL)	0.8120	0.8745	0.8127
% de Compresibilidad	25.95	35.63	37.61
Velocidad de Flujo (g/s)	1'17"	2'46"	1'58"
Ángulo de reposo (°)	24.35	17.80	21.98
Observaciones	Fluidez pobre	Fluidez muy pobre	Fluidez muy pobre

Tabla X. Resultados del estudio de preformulación del polvo de nopal deshidratado.

Los resultados obtenidos del análisis reológico del polvo de nopal muestran que los tres lotes carecen de fluidez y compresibilidad, pero de acuerdo con el ángulo de reposo el polvo es poco cohesivo, lo cual indica que la fricción entre las partículas de la materia prima es poca.

De estos resultados se determina que los tres lotes requieren de un lubricante, para mejorar la fluidez y la compresibilidad del polvo. Se eligió el Estearato de Magnesio y se mezcló en un 1 % con el polvo de nopal.

Determinación	Malla 40 (Lote 1)	Observaciones
Densidad aparente (g/mL)	0.6011	
Densidad compactada (g/mL)	0.8348	
% de Compresibilidad	12.67	Compresibilidad y fluidez excelente
Velocidad de Flujo (g/s)	18"	
Ángulo de reposo (°)	13.32	Flujo excelente

Tabla XI. Resultados del estudio reológico del polvo de nopal malla 40 + estearato de magnesio

Determinación	Malla 60 (Lote 2)	Observaciones
Densidad aparente (g/mL)	0.5668	
Densidad compactada (g/mL)	0.8835	
% de Compresibilidad	17.31	Compresibilidad y fluidez excelentes
Velocidad de Flujo (g/s)	22"	
Ángulo de reposo (°)	14.77	Flujo excelente

Tabla XII. Resultados del estudio reológico del polvo de nopal malla 60 + estearato de magnesio

Determinación	Malla 80 (Lote 3)	Observaciones
Densidad aparente (g/mL)	0.5371	
Densidad compactada (g/mL)	0.8129	
% de Compresibilidad	18.22	Compresibilidad y fluidez excelentes
Velocidad de Flujo (g/s)	1'18"	
Ángulo de reposo (°)	20.28	Flujo excelente

Tabla XIII. Resultados del estudio reológico del polvo de nopal malla 80 + estearato de magnesio

El análisis de preformulación del polvo más el lubricante nos mostró una mejora en la fluidez y en la compresibilidad en los tres casos, por lo que se continuó con la compresión del polvo obteniendo las tabletas de 500mg.

5.2 Evaluación fisicoquímica de las tabletas:

Una vez determinada la reología de las tres formulaciones distintas se llevó acabo el proceso de compresión obteniendo uno lote de tabletas por cada tamaño de partícula.

Las tabletas obtenidas deben cumplir con los siguientes parámetros de calidad: tableta redonda de 9 mm de diámetro, plana, lisa de color verde seco uniforme, peso promedio de 500mg \pm 5% (525mg - 475mg); tiempo de desintegración máximo de 30 minutos; dureza de 8.0 – 15 Kp y friabilidad menor o igual al 1%.

Medición	Valor	Parámetro
Peso promedio (mg)	492	475 - 525
Friabilidad (%)	1.6	1
Dureza (Kp)	9	8.0 – 15.0
Tiempo de desintegración (min)	38	30
Aspecto físico	Tableta redonda de 9 mm de diámetro, plana, lisa de color verde seco uniforme.	Tableta redonda de 9 mm de diámetro, plana, lisa de color verde seco uniforme.

Tabla XIV. Resultados de la evaluación fisicoquímica del Lote 1 (malla 40)

Medición	Valor	Parámetro
Peso promedio (mg)	503	475 - 525
Friabilidad (%)	0.7	1
Dureza (Kp)	9	8.0 – 15.0
Tiempo de desintegración (min)	19-22	30
Aspecto físico	Tableta redonda de 9 mm de diámetro, plana, lisa de color verde seco uniforme.	Tableta redonda de 9 mm de diámetro, plana, lisa de color verde seco uniforme.

Tabla XV. Resultados de la evaluación fisicoquímica del Lote 2 (malla 60)

Medición	Valor	Parámetro
Peso promedio (mg)	512	475 - 525
Friabilidad (%)	1.3	1
Dureza (Kp)	8	8.0 - 15.0
Tiempo de desintegración (min)	25-32	30
Aspecto fisico	Tableta redonda de 9 mm de diámetro, plana, lisa de color verde seco uniforme.	Tableta redonda de 9 mm de diámetro, plana, lisa de color verde seco uniforme.

Tabla XVI. Resultados de la evaluación fisicoquímica del Lote 3 (malla 80)

En el lote 1 (malla40), se tanto la friabilidad como el tiempo de desintegración quedan fuera de especificación, por lo cual se descarta este tamaño de partícula para realizar la compresión directa. No se determinó el tiempo de desintegración completamente, ya que la primera tableta empezó la desintegración después de los 30min, obteniendo la desintegración completa de la primera tableta a los 38min por lo que ya no se continuo con la prueba debido a que ya estaba completamente fuera de especificación.

El lote 2 (malla 60), todas las mediciones entraron en los valores esperados, esto quiere decir que este tamaño de partícula es bueno para realizar las tabletas por compresión directa.

En el caso del lote 3 (malla 80), la friabilidad esta fuera de la especificación y en el tiempo de desintegración no todas las tabletas entraron en el parámetro establecido, por lo cual este tamaño de partícula también queda descartado para la realización de las tabletas por compresión directa.

A continuación se mostraran las tablas que relacionan los resultados obtenidos de la reología de los polvos con los parámetros fisicoquímicos de las tabletas, para determinar las razones por las cuales dos de los tres lotes están fuera de especificación y en que forma se podría arreglar el proceso o que puntos del proceso son críticos y son necesario un mayor cuidado durante la compresión.

Lote 1 (malla 40)

Medición reológica	Valor	Observaciones	Medición Fisico-química	Valor	Parámetros
Densidad aparente (g/mL)	0.6011		Peso promedio (mg)	492	475 - 525
Densidad compactada (g/mL)	0.8348		Friabilidad (%)	1.6	1
% de Compresibilidad	12.67	Compresibilidad y fluidez excelente	Dureza (Kp)	9	8.0 – 15.0
Velocidad de Flujo (g/s)	18"		Tiempo de desintegración (min)	38	30
Ángulo de reposo (°)	13.32	Flujo excelente	Aspecto físico	Tableta redonda de 9 mm de diámetro, plana, lisa de color verde seco uniforme.	Tableta redonda de 9 mm de diámetro, plana, lisa de color verde seco uniforme.

Tabla XVII. Resultados de la reología y el análisis fisicoquímico del Lote 1

De acuerdo con los resultados de la tabla XVII, la fluidez de la mezcla del Polvo de nopal deshidratado con el Estearato de Magnesio era muy buena, lo que indicaba que se podía llevar a cabo la compactación, pero al obtener las tabletas se observó que la friabilidad y el tiempo de desintegración era mayor a los parámetros establecidos, lo cual se puede deber a un mal manejo de la tableteadora, quizá una presión muy alta puede llevar a tener una aumento en la desintegración.

Lote 2 (malla 60)

Medición reológica	Valor	Observaciones	Medición Fisico-química	Valor	Parámetros
Densidad aparente (g/mL)	0.5668		Peso promedio (mg)	503	475 - 525
Densidad compactada (g/mL)	0.8835		Friabilidad (%)	0.7	1
% de Compresibilidad	17.31	Compresibilidad y fluidez excelente	Dureza (Kp)	9	8.0 - 15.0
Velocidad de Flujo (g/s)	22"		Tiempo de desintegración (min)	16-22	30
Ángulo de reposo (°)	14.77	Flujo excelente	Aspecto físico	Tableta redonda de 9 mm de diámetro, plana, lisa de color verde seco uniforme.	Tableta redonda de 9 mm de diámetro, plana, lisa de color verde seco uniforme.

Tabla XVIII. Resultados de la reología y el análisis fisicoquímico del Lote 2

Esta tabla nos muestra todos los resultados que se obtuvieron para el Lote 2 (malla 60), en este caso se obtuvieron buenos resultados tanto en la reología como en el análisis fisicoquímico de las tabletas. Así que podemos asumir que el proceso se llevo a cabo adecuadamente y que el polvo de nopal deshidratado por si solo no tiene la capacidad de fluir adecuadamente, pero al agregarle un deslizante tiene las características necesarias para la compactación.

Lote 3 (malla 80)

Medición reológica	Valor	Observaciones	Medición Físico-química	Valor	Parámetros
Densidad aparente (g/mL)	0.5371		Peso promedio (mg)	512	475 - 525
Densidad compactada (g/mL)	0.8129		Friabilidad (%)	1.3	1
% de Compresibilidad	18.22	Compresibilidad y fluidez excelente	Dureza (Kp)	8	8.0 – 15.0
Velocidad de Flujo (g/s)	1'18"		Tiempo de desintegración (min)	25-32	30
Ángulo de reposo (°)	20.28	Flujo excelente	Aspecto físico	Tableta redonda de 9 mm de diámetro, plana, lisa de color verde seco uniforme.	Tableta redonda de 9 mm de diámetro, plana, lisa de color verde seco uniforme.

Tabla XIX. Resultados de la reología y el análisis fisicoquímico del Lote 3

En este caso, igual que en el lote 1 los resultados de la friabilidad no resultaron como se esperaba, esto se puede deber también al mal manejo de la tableteadora, en ambos casos tal vez se debió a una mala limpieza de los punzones y de la tableteadora en general, ya que los resultados de la reología indican una buena fluidez como en el lote 1 sin una gran variación entre los 3 lotes, así que probablemente estos resultados se pueden cambiar con un mayor cuidado en el proceso de compresión y seguir las buenas practicas de fabricación.

Capítulo 6

CONCLUSIONES

Se realizaron estudios de preformulación donde se caracterizó al principio activo y en base a los resultados obtenidos se logró determinar una formulación de tabletas para el polvo de nopal deshidratado, utilizando el estearato de magnesio como excipiente, en los tres diferentes tamaños de partícula caracterizados.

A esta mezcla excipiente-principio activo, también se le realizaron los estudios de preformulación, determinando que los tres diferentes tamaños de partícula tienen las condiciones de compresión.

Finalmente se determinaron las especificaciones de calidad de las tabletas: Apariencia, dureza, tiempo de desintegración, friabilidad y peso promedio, obteniendo que el Lote 2 (malla 60), cumple con las especificaciones de calidad establecidas, por lo tanto es el tamaño de partícula adecuado para la elaboración de tabletas por compresión directa.

Capitulo 7

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguirre, J.R., Reyes, J.A.; VIII Congreso Nacional y VI Internacional sobre el conocimiento y aprovechamiento del Nopal; Editorial Universitaria Potosina; Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México; 1999.
2. Akerele O.; Who guidelines for the Assesment of Herbal Medicines; Fitoterapia; 1992; 63(no. 2):99-100
3. Alam M.M., Siddiqui M.B. Husain W.; Treatment of Diabetes through Herbal Drugs in rural India; Fitoterapia; 1990; 61(3):240-242.
4. Alarcon-Aguilar F.J.; et. al. Hypoglycemic Activity of Two Polysaccharides Isoleted from *Opuntia ficus- indica* and *O. streptacantha*.
5. Atalah, E., Pak, N.; Aumente el consume de verduras, frutas y legumbres. En guías de alimentación para la población chilena; Santiago, Chile; 1997.
6. Banker G.S.; et. al.; Modern Pharmaceutics. Drugs and the Pharmaceutical Sciences; second edition; Volume 40; Marcel Dekker; USA; 1990.
7. Banker G.S.; et. al.; Modern Pharmaceutics. Drugs and the Pharmaceutical Sciences; second edition; Volume 72; Marcel Dekker; USA; 1996.
8. Baug B.; Natural trends in diabetes care; Herbs for health. England; 2002.
9. Beth B.; Natural trends in diabetes care; Herbs for Health; 2002; September/October.
10. Bock, S.Y.; Uso y comercialización de los productos de la nopalera (*Opuntia spp*) en el municipio de Salinas, San Luis Potosí; Universidad Autónoma Chapingo, Departamento de Economía Agrícola, México, 1984.
11. Borrego, F., Burgos, N.; El Nopal; Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro; Saltillo, Coahuila; 1986.
12. Bravo; Hollis; Las Cactáceas de México; Volumen I; UNAM, México, 1978.
13. Bravo; Hollis; Las Cactáceas de México; Volumen III; UNAM, México, 1991.
14. Brittain H.G.; Physical Characterization of Pharmaceutical Solids; Drugs and the Pharmaceutical Sciences; Volume 70; Marcel Dekker; USA; 1995
15. Buxbaum, F.; Morfology of cacti, Section I. Roots and Stems; Abrey Gardean Press; Pasadena California; 1950.
16. Bwititi P., Musabayane C.T., Nhachi C.F.B.; Effects of *Opuntia megacantha* on blood glucose and kidney function in streptozotocin diabetic rats; Journal of Ethnopharmacology; 2000;69:247-252.

17. Cardenas Medellin M.L., Serna Saldivar S.O., Velazco de la Garza J.; Effect of raw and cooked nopal (*Opuntia ficus indica*) ingestion on growth and profile of total cholesterol, lipoproteins and blood glucose in rats; Arch. Latinoam. Nutr.; 1998; Dec; 48(4):316-323.
18. Chattopadhyay R.R.; A comparative evaluation of some blood sugar lowering agents of plant origin; Journal of Ethnopharmacology; 1999; 67:367-372.
19. Chowhan Z.T.; Segregation of Particulate Solids, Part 1; Pharmaceutical Technology; Volume 9; N. 5; 1995.
20. Corrales, J., Flores, C.; Nopalitos y Tunas comercialización, poscosecha e industrialización; 1ª edición; Universidad Autónoma Chapingo-CIESTAAM; Estado de México, México; 2003.
21. Darias V., Abdala S., Martín D., Ramos F.; Hypoglycemic plants from the Canary Islands; Journal of Ethnopharmacology; 1996; 53-55.
22. De la Cruz, M., Badiano, J.; Libellus de Medicinalibus Indorum Herbis; IMSS; 1964.
23. De la Rosa, J., Santamaría, Delfino.; El Nopal: Usos, manejo agronómico y costos de producción en México; 1ª edición; Universidad Autónoma Chapingo-CIESTAAM; Estado de México, México; 1998.
24. Eddouks M., Maaghrani M., Lemhadri A., Ouahidi M.L., Jouad H.; Ethnopharmacological survey of medicinal plants used for the treatment of Diabetes Mellitas, Hipertensión and cardiac diseases in the south of Morocco; Journal of Ethnopharmacology UFR Physiology of the Nutrition and Endocrinian Pharmacology; Faculty of Sciences and Techniques Errachidia; Errachidia; 2002; 82:97-103.
25. Enciclopedia de las Plantas Medicinales. Plantas que curan; Madrid; Editorial Planeta; 1992.
26. Esparza, G., Valdés, R.D., Méndez, S.; El Nopal: Topicos de actualidad; Coedición Universidad Autónoma Chapingo y Colegio de Postgraduados (campus San Luis Potosí); Universidad Autónoma Chapingo, México, 2004.
27. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; Séptima edición; Secretaria de Salubridad; 2000.
28. Flores V., C.A.; Aprovechamiento del Nopal Forrajero a Nivel Mundial. En: Memoria del "Curso-Taller sobre Conocimiento y Aprovechamiento del Nopal. Asociación de Productores de Nopal de Nuevo León, A.C. y Programa Universitario de Investigación y Servicio en Nopal y Tuna"; CIESTAAM, Universidad Autónoma Chapingo, México; 1999.

29. Frati Munari A.C., Fernandez Harp J.A., Bañales Ham M., Arriza Andraca R.; Decrease blood glucose and insulin by nopal (*Opuntia sp*) ; Arch. Invest. Méd.; México; 1983; 14:269-273.
30. Frati Munari A.C., Fernandez Harp J.A., De la Riva H., Arriza Andraca R., Torres M.C.; Effects of Nopal (*Opuntia sp*) on serum lipids, glicemia and body weigth. Arch. Invest. Méd.; México; 1983; 14:117-124.
31. Frati Munari A.C., Gordillo B.E., Altamirano P., Ariza Andraca R., Cortez Franco R., Chavez Negrete A., Islas Andrade S.; Influence of nopal intake upon fasting glicemia in type II diabetics and healthy subjest. Arch. Invest. Méd.; México; 1991; 22:51-56.
32. Frati Munari A.C., Quiroz Lazaro J.L., Altamirano Bustamante P., Banales Ham M., Islas Andrade S., Ariza Andraca R.; The effect of various doses of nopal (*Opuntia treptacantha* Lemaire) on the glucose tolerance test in healthy individuals; Diabetes Care; 1988 Jan; 11(1):63-64.
33. Frati Munari A.C., Yever Garces A., Islas Andrade S., Ariza Andraca R., Chavez Negrete A.; Studies on the mechjanism of hypoglycemic effect of nopal (*Opuntia sp*); Arch. Invest. Méd.; México; 1986; 18:7-12.
34. Frati Munari AC, Vera Lastra O, Ariza Andraca CR.; Evaluation of nopal capsules in diabetes mellitus; Gac Med Mex.; 1992; Jul-Aug;128(4):431-6.
35. Frati Munari AC, Vera Lastra O, Ariza Andraca CR.; The glycemic index of some foods common in Mexico; Gac Med Mex.; 1991; Mar-Apr;127(2):163-70.
36. Frati-Munari AC, de Leon C, Ariza-Andraca R, Banales Ham MB, Lopez Ledesma R, Lozoya X.; Effect of a dehydrated extract of nopal (*Opuntia ficus indica* Mill.) on blood glucose; Arch Invest Med; México; 1989; Jul-Sep;20(3):211-6.
37. Gallegos, V., Méndez, S.; La Tuna, Criterios y Técnicas para su producción comercial; 1ª edición; Universidad Autónoma Chapingo; México; 2000
38. Giesepe, B.; Agro-Ecology Cultivation and uses of cactus pear; Editorial FAO; Italia; 1995
39. Grijspaardt-Vink, C.; Ingredients for healthy foods featured at European expo; Food Tech.; 1996; 2:30.
40. Graffner C., et al.; Preformulation studies in a drug development program for tablet formulations; Journal of Pharmaceutical Sciences; 1985; 74 (Jan); 16-20.
41. Granados D. & Castañeda A; "El Nopal" Historia, fisiología, genética e importancia frutícola; Ed. Trillas; México; 2000.
42. Hadad P.S., Depot M., Stettaf A., Cherrah Y.; Uses of antidiabetc plants in Morocco and Quebec; Diabetes Care; 2001; 24(3):608-609.

43. Handbook of Pharmaceutical Excipients; 10^a edition; American Pharmaceutical Association; USA; 1986.
44. Hernández, M., Chávez, A y Burges, H.; Valor nutritivo de los alimentos mexicanos. Tablas de uso práctico.; Instituto nacional de nutrición; México; 1987
45. Hollingsworth, P.; Food trends: diversity and choice dominate; Food Tech.; 1996; 5:40.
46. <http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/10/parametros.html>
47. http://kutschelis.de/Produkte/Technische_Lehrmittel/Versorgungstek/Fliessbettrockner/fluidbeddryer.pdf
48. <http://www.alimentacion-sana.com.ar/informaciones/novedades/nopal.htm>
49. http://www.bipm.fr/enus/3_SI/
50. <http://www.cepmagazine.org/pdf/020425.pdf>
51. <http://www.giga.com/~mag/El%20Poder%20del%20Nopal.htm>
52. http://www.ine.gob.mx/ueajei/publicaciones/libros/71/nverdura.html?id_pub=71
53. <http://www.technology.novem.nl/en/drying/casestudies/research/proj9.html>
54. http://www.uanl.mx/publicaciones/respyn/especiales/ee-10-2004/presentación_de_trabajos%20_hm/07.htm
55. <http://www.unc.edu/~rowlett/units/index.html>
56. <http://www.uv.es/~mbermejo/oralesIRMR.pdf>
57. <http://www.wyssmont.com/pdryer.html>
58. I Reunión Nacional sobre el Conocimiento y Aprovechamiento del Nopal un Tesoro Culinario; Jardín Botánico Exterior (UNAM); México, 1988.
59. Ibáñez R., Roman R.; Hypoglycemic effect of *Opuntia* cactus; Arch. Invest.Méd.; México; 1979; 10:223-230.
60. Ibar L.; Hierbas y Plantas Medicinales; Editorial de Vecchi; Barcelona; 1981.
61. Información técnica; Food and Pharmaceutical products; Division FMC. Corporation. Sección 2, 3, 4 y 5; 1982.
62. Kibbe H.A.; Handbook of Pharmaceutical Excipients; third edition; American Press; USA; 2000.
63. Lachman, L.; The theory and practice of industrial Pharmacy; 2da. edición; Editorial Lea & Febiger.; Philadelphia; 1976.
64. Liberman H.A., Lachman L., Schwartz J. B.; Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets; Volume 1; 2nd edition; Marcel Dekker; USA; 1989.
65. Liberman H.A., Lachman L., Schwartz J. B.; Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets; Volume 2; 2nd edition; Marcel Dekker; USA; 1990.

66. Martin A; Physical Pharmacy. Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences; Fourth edition; Williams & Wilkins; USA; 1993.
67. Martínez M.; Las Plantas Medicinales de México, 6ª edición; Ediciones Botas, S.A.; México; 1992
68. Morales B.L.; Uso y Experiencias de la utilización del Nopal (*Opuntia sp* y *Opuntia ficus indica*), dentro del campo de la medicina; Coordinación de planeación hospitalaria; Gobierno del Estado de Saltillo, Coahuila; 1988; 32-37.
69. Muñoz de Chavez M., Chavez A., Valles V., Roldan J.A. ; The nopal : a plant of manifold qualities ; World Rev. Nutr. Diet; 1995; 77:109-134.
70. Muñoz F.; Plantas medicinales y aromaticas: Estudio, Cultivo y Procesado; Ediciones Mundi-Prensa; Madrid; 1987.
71. Murria R.K., Granner D.K., Mayesi P.A., Rodwell V.W.; Bioquímica de Harper; 12ª ed.; Ed. El manual moderno; México, 2001.
72. Navarrete, A.; La farmacología clave para el desarrollo de medicamentos herbolarios; Laboratorio de Productos Naturales; Universidad Autónoma de Chapingo; 1996.
73. Nopal: Riqueza agroecológica de México; 1ª edición; Publicado por SEP, Subsecretaría De Investigación Tecnológicas; 1998.
74. Park E.H., Chun M.J., Wound healing activity of *Opuntia ficus indica*; Fitoterapia; 2001; 72:165-167.
75. Parrot E. L.; Pharmaceutical Technology. Fundamental Pharmaceutics; Alpha Editions; USA; 1970.
76. Periago, M.J., Ros, G., López, M.C., and Rincón, F.; The dietary fiber components and their physiological effects; Revista Española de Ciencia y Tecnol. Aliment.; 1993; 33(3):229-246.
77. Pimienta, E.; El Nopal tunero; 1ª edición; Universidad de Guadalajara; Jalisco, México; 1990.
78. Polunin M.; La farmacia Natural; Editorial Acanto; España; 1993.
79. Quer F.; Plantas medicinales; 2ª edición; Editorial Labor; Barcelona; 1973.
80. Remington; Farmacia; Tomo 1; 2ª edición; Editorial Médica Panamericana; Buenos Aires, Argentina; 2003.
81. Remington; Farmacia; Tomo 2; 19ª edición; Editorial Médica Panamericana; 1998
82. Roman Ramos R., Flores Saenz J.L., Alarcón Aguilar F.J., Partida Hernández G., Lara Lemus A.; Experimental study of the hypoglycemic effect of some antidiabetic plants; Arch. Invest. Méd.; México; 1991; 22:87-93.
83. Roman Ramos R., Flores Saenz J.L., Alarcón Aguilar F.J.; Anti-hyperglycemic effect of some edible plants; Journal of Ethnopharmacology; 1995; 48:25-32.

84. Roman Ramos R.; Una observación clínica sobre el efecto hipoglucemiante del nopal (*Opuntia sp*); IMPELAN; Med. Trad.; México; 1980; 10(3):9-11.
85. Sáenz, C., Pak, N., Sepúlveda, E. y Lecaros, M.; Caracterización de harina de cladodio de nopal. Memorias VII Congreso Nacional y V Internacional sobre Conocimiento y Aprovechamiento del Nopal; Monterrey, México; 1997.
86. Segrera J.V.; Enciclopedia de Medicina Natural. 2, Plantas Medicinales; Editorial del valle de México; México; 1990.
87. Shapiro K, Gong WC.; Natural products used for diabetes.; J Am Pharm Assoc (Wash). 2002; Mar-Apr;42(2):217-26.
88. Sloan, E.; Top ten trends to watch and work on; Food Tech.; 1994; 7:89-100
89. Spiller, G.; Definition of dietary fiber. In: Dietary Fiber in Human Nutrition; CRC Handbook; 2ª edición; Ed. Boca Raton; Florida, EUA; 1992.
90. Swarbrick, James; Encyclopedia of pharmaceutical Technology. Equipment selection; Marcel dekker Inc.; New York; Tomo IV; 1997.
91. Trejo Gonzalez A., Gabriel Ortiz G. Puebla Pérez A.M., Guisar Contreras M.D., Munguia Mazariegos M.R., Mejia Arreguín S., Calva E.; A purified extract from prickly pear cactus (*Opuntia fuliginosa*) controls experimentally induced diabetes in rats; Journal of Ethnopharmacology; 1996; 55:27-33.
92. United States Pharmacopeia 25; physical test (776) Optical Microscopy; The United States Pharmacopeial Convention, Inc.; Rockville, Md; 2002
93. Villareal F., Rojas-Mendoza P., Arellano V. & Moreno J.; Estudio químico sobre seis especies de nopales (*Opuntia spp*); Ciencia (México); 22 (3), 59-65; 1963
94. Wells, James I.; Pharmaceutical preformulation: The Physicochemical Properties of Drug Substances; Ellis Horwood Limited; England; 1988.
95. Wren R., Nueva Enciclopedia de Medicina Herbolaria y Preparados Botánicos (2); Editorial Grijalbo; México; 1989.
96. Yeh GY, Eisenberg DM, Kaptchuk TJ, Phillips RS.; Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes.; Diabetes Care. 2003 Apr;26(4):1277-94.