



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**Estudios de preformulación y formulación de extracto
de nopal (*Opuntia ficus-indica*) en polvo dispersable
como tratamiento alternativo para la diabetes
mellitus**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:

ARROYO HERNÁNDEZ ADRIANA

VILLARREAL DÍAZ LOURDES

DIRECTOR DE TESIS:

Q.F.B. TERESA BENÍTEZ ESCAMILLA

ASESOR DE TESIS:

M. EN F. MARÍA DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ



MÉXICO D.F.

MAYO 2014



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.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
I. MARCO TEÓRICO	3
1. PREFORMULACIÓN Y FORMULACIÓN	3
2. POLVOS FARMACÉUTICOS	3
2.1. DEFINICIÓN	3
2.2. VENTAJAS Y DESVENTAJAS COMO FORMA FARMACÉUTICA	4
2.3. TIPOS	5
2.4. EXCIPIENTES	5
2.5. PRODUCCIÓN	6
2.6. MEZCLADO	7
3. El género Opuntia	9
3.1. NOMBRES POPULARES	10
3.2. TAXONOMÍA	10
3.3. MORFOLOGÍA DE <i>Opuntia ficus- indica</i> (OFI)	10
3.4. PROPIEDADES NUTRICIONALES	11
3.5. COMPOSICIÓN QUÍMICA DEL NOPAL	12
3.6. OBTENCIÓN DEL EXTRACTO DE NOPAL	16
3.7. PERFIL FARMACOLÓGICO	16
3.8. EFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS	18
3.9. CONTRAINDICACIONES	18
3.10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS	18
3.11. USOS ETNOMEDICINALES	18
3.12. FORMAS GALÉNICAS	19
3.13. USOS ALIMENTARIOS	19
3.14. OTROS USOS	19
3.15. CLASIFICACIÓN DE PRODUCTOS HERBOLARIOS	20
4. DIABETES MELLITUS	20
4.1. DEFINICIÓN	20
4.2. SÍNTOMAS	21

4.3	DIAGNÓSTICO	21
4.4	COMPLICACIONES	22
4.5	PRINCIPALES TIPOS	23
4.6	EPIDEMIOLOGÍA	24
4.7	TRATAMIENTO	24
4.8	TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS	26
4.9	ESTADÍSTICAS	28
4.10	DIABETES EN MÉXICO	29
II .	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	30
III .	OBJETIVOS	31
✓	GENERAL	31
✓	PARTICULARES	31
IV .	HIPÓTESIS	32
V .	MATERIAL Y EQUIPOS	33
VI .	DIAGRAMA DE FLUJO	36
VII .	METODOLOGÍA	37
VIII .	RESULTADOS	52
IX .	ANÁLISIS DE RESULTADOS	64
X .	CONCLUSIONES	71
XI .	SUGERENCIAS	72
XII .	ANEXOS	73
XIII .	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85



Agradecimientos (Adriana Arroyo Hernández)

El presente texto es la culminación de mis estudios profesionales, la cual no podría haber logrado sin el apoyo de las personas que siempre y de manera incondicional estuvieron para mí, es por eso que extendo los siguientes agradecimientos:

* A mi madre:

Gracias por todos los esfuerzos, desvelos y sacrificios realizados, por estar conmigo y apoyarme siempre, tus palabras y abrazos fueron en todo momento lo que me alentó a continuar. Te amo mamá.

* A mi padre:

Quien es un ejemplo de trabajo y fortaleza. Muchas gracias por tu esfuerzo diario para que nunca nos faltara nada y por tu sacrificio. Eres parte importante en mi vida: Te amo papá... siempre esperare tu regreso.

“Espero poder retribuirles todo”

* A Lourdes Villarreal Díaz:

Muchas gracias por realizar este proyecto a mi lado, tu paciencia, inteligencia y arduo trabajo permitieron que este proyecto saliera a flote, pues además de ser mi colega eres una gran amiga, admiro tu fortaleza y coraje para salir adelante personal y profesionalmente. Deseo que tengas éxito en todo lo que te propongas.

* A mis amigos:

Manuel, Gerardo, Rodrigo, Daniel, Viridiana, Wendy, Ernesto y Luis por ser parte de esta gran etapa en mi vida, ustedes me dieron mucha felicidad, consuelo y ayuda, Gracias por su amistad.

“Hay mucho camino por recorrer y espero poder estar a su lado en lo siguiente que la vida nos depare”

* A mis profesoras:

Gracias a mi directora de tesis: QFB. Teresa Benítez Escamilla y a mi asesora: M. en F. Lourdes Cervantes Martínez por compartir sus conocimientos, tiempos y experiencias a lo largo de mi carrera y en la realización de este proyecto. Su paciencia y apoyo fueron de gran ayuda, son para mí un ejemplo a seguir.

* A la Universidad Nacional Autónoma de México:

Gracias a esta institución quien se encargó de mi formación desde el bachillerato hasta la fecha a través del CCH-Oriente y de la Fes- Zaragoza. Soy orgullosamente UNAM.





Agradecimientos (Lourdes Villarreal Díaz)

A Dios por permitirme llegar a este punto de mi vida, por poner en mi camino a mucha gente que me quiere y apoya sin condición, en especial a dos ángeles hermosos: Inés Díaz y Salomé González

A mi mamá: Inés Díaz, a quien debo todo lo que soy. Por tus sacrificios cuidados y amor. Por creer y confiar en mí. Aunque la distancia es mucha sé que estás conmigo en pensamiento en todo momento.

A mis hermanos: Jorge, Lilia, Sofía, Gustavo y Armando, por su cariño interminable en todos estos años, por ser mis cómplices aún en las peores travesuras, por toda una vida, por hacer más fuerte el lazo que nos une cada día y a cada momento.

A mi abuelita Socorro y mi prima Jessica Díaz. Por todas sus enseñanzas que marcaron mi vida y quedarán hasta que deje de existir gracias por todo el amor.

Agradezco a Rodrigo un hombre maravilloso, un sol, mi complemento, mi amor. Seguimos cuidando nuestros sueños. *"...Esos que sueños cuando tu y yo ya nos amamos, ya nos amamos más, ya nos fuimos lejos y aún estando muy allá siempre nos queremos, siempre nos queremos...Frente a mi tu de mí muy cerca, no necesito más."*

Agradezco a Adriana Arroyo compañera en esta etapa que está a punto de concluir y amiga muy querida, incondicional e insustituible, todo un gusto haber trabajado contigo, gracias por compartir los momentos buenos, no tan buenos y los peores conmigo.

A los amigos que han aparecido a lo largo de este trayecto: Sofía, Luis, Manuel, Wendy, Ernesto y muchos más. Gracias por su amistad por los que ya no están tan cerca como antes, por los que aún permanecen.

A Rodrigo, Gerardo, Daniel y Gustavo por su ayuda y ánimos en el trabajo experimental y por esas largas esperas junto a nosotras.

A los primos y tíos, por su entero apoyo y confianza.

A la Doctora Nidia Paulina Zapata Canto ser humano excepcional, por esa calidez en los momentos en donde el ser humano es más vulnerable: la enfermedad.

Agradezco a todos los profesores que han servido de guía en mi formación profesional, en especial a las maestras Teresa Benítez y Lourdes Cervantes por la confianza depositada para realizar este trabajo así como por el tiempo y esfuerzo invertidos en la asesoría y dirección del mismo, para mí, personas dignas de ejemplo y admiración.

Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México por brindarme sus recursos e instalaciones en donde me forme como profesional, teniendo un compromiso muy grande con ella: ser un profesionista de alto desempeño.



Abreviaturas

ADA: American Diabetes Association

CCF: cromatografía en capa fina

Da: densidad aparente

Dc: densidad compactada

DL₅₀: dosis letal media

DM: diabetes mellitus

ENT: Enfermedades no transmisibles

FEUM: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

FHEUM: Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos

g: gramos

GLP-1: glucagon-like-peptide-1

HbA_{1c}: Hemoglobina glicosilada

HCN: ácido cianhídrico

HR: humedad relativa

IR: infrarrojo

Kcal: kilocalorías

Kg: kilogramo

mg: miligramo

µg: microgramos

MGA: método general de análisis

MGA–FH: método general de análisis de la farmacopea herbolaria

mmol: milimol

mL: mililitro

m/m: masa en masa

m/v: masa en volumen

N: normalidad

nm: nanómetros

NOM: Norma Oficial Mexicana

OFI: *Opuntia ficus-indica*

OMS: Organización Mundial de la Salud

PEG: polientilenglicol

PNO: procedimiento normalizado de operación

ppm: partes por millón

PVP: polivinilpirrolidona

R_f: relación de frentes

rpm: revoluciones por minuto

S/N: sin número

SR: solución reactivo

UFC: unidades formadoras de colonias

UV: ultravioleta

Vs: volumen de sedimentación

Φ- : radical fenilo

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que se caracteriza por un aumento de la cantidad de glucosa en la sangre, debido a una falta relativa o absoluta de insulina ¹. En México es una de las principales causas de mortalidad en edad productiva (15 a 64 años) y en adultos mayores (65 años y más) ². Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el mundo hay más de 346 millones de personas con diabetes, calculándose que en 2004 fallecieron 3,4 millones de personas ^{3,4}.

El tratamiento y control de la diabetes incluyen: dieta, ejercicio, pruebas caseras de glucosa en sangre y en muchos casos, el uso de hipoglucemiantes orales combinados o no con inyecciones de insulina o el uso únicamente de inyecciones de insulina. Es en la población mexicana donde las plantas medicinales tradicionalmente han sido utilizadas para tratar una gran variedad de dolencias, en las que se incluye a la diabetes mellitus; es por esta razón que la población utiliza los remedios herbolarios como tratamiento alternativo. Por este motivo, comprender el uso de los remedios a base de plantas, sus propiedades hipoglucemiantes y los posibles efectos adversos e interacciones con medicamentos son importantes en el diseño de programas eficaces de tratamiento para esta enfermedad ⁵.

Más de 400 tratamientos tradicionales con plantas para la diabetes mellitus se han catalogado en todo el mundo, sin embargo sólo unos pocos han sido analizados científicamente para determinar sus propiedades hipoglucemiantes. Una de estas fue *Galega officinalis*, que condujo al desarrollo de la Metformina, descubriéndose después los efectos hipoglucemiantes de las guanidinas ⁵. El estudio de estas plantas podría conducir al desarrollo de nuevos agentes hipoglucémicos orales, remedios herbolarios ⁶ y/o suplementos alimenticios ^{5,7}.

El nopal (*Opuntia* sp.) se ha utilizado desde la antigüedad por la población mexicana para el tratamiento de la diabetes mellitus. Actualmente existen 300 especies de *Opuntia* identificadas, de las cuales destacan por su actividad hipoglucemiante: *O. fulginosa*, *O. megacantha*, *O. streptacantha* y *O. ficus-indica*. Estudios realizados en voluntarios sanos y en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 demuestran que los tallos (cladodios) asados de *Opuntia* poseen dicha acción. Además, se confirmó en varios modelos animales con diabetes el efecto hipoglucemiante de extractos de *Opuntia*. Una limitación de los estudios mencionados es que el efecto hipoglucemiante se muestra sólo en dosis altas del extracto seco, de aproximadamente 100 mg/Kg, lo equivalente a consumir 500 g de cladodio licuado fresco o asado por día para que se presente dicho efecto ⁸⁻¹⁵.

La especie *Opuntia ficus-indica* ha sido objeto para el desarrollo de una forma farmacéutica que reemplace el uso de los métodos tradicionales de consumo del nopal, uno de éstos fue la fabricación de cápsulas que contenían extracto seco de nopal, pero debido a que se requiere de altas dosis; esta forma farmacéutica resultó ser impráctica para el paciente. Actualmente para dicha especie se ha reducido el intervalo de dosificación para tener un efecto hipoglucemiante del extracto (entre 6-176 mg/Kg), el cual fue secado por atomización^{8, 15}.

Debido a que los polvos y gránulos son una forma cómoda para dispensar fármacos o en este caso el extracto de nopal (*Opuntia ficus-indica*) que tienen una dosis grande¹⁶, desarrollar los estudios de preformulación y formulación con el fin de obtener un polvo dispersable, fue el principal objetivo planteado, de manera que se realizaron los estudios de preformulación los cuales corresponden a la caracterización, compatibilidad y estabilidad propias de dicho extracto, con la finalidad de conocer sus características fisicoquímicas. El proceso de formulación fue el siguiente paso a seguir, desarrollando para ello, diez formulaciones diferentes eligiendo para el escalamiento la mejor formulación en cuanto a sus propiedades físicas y organolépticas, acondicionándose en sobres de celopolial para finalmente ser sometidos a ciclaje y a todos los controles de calidad propios de la forma farmacéutica. Los resultados obtenidos de dichos estudios fueron: un polvo semigrueso dispersable acondicionado en sobres de celopolial que contenían una dosis de 4.5 g de extracto de nopal por cada 7 g de formulación para una ingestión cómoda y de sabor agradable para el paciente, la individualización de la dosis para su fácil transporte y un producto de calidad comprobada para que pueda ser considerado como coadyuvante en el tratamiento de la diabetes mellitus.

I . MARCO TEÓRICO

1. PREFORMULACIÓN Y FORMULACIÓN

La administración de medicamentos por vía oral es, sin duda, la más utilizada, debido no solamente a que se trata de la vía fisiológica, sino a que presenta indudables ventajas por su sencillez, seguridad y comodidad ¹⁶. La gran versatilidad en la formulación de las formas sólidas permite formular de un modo óptimo prácticamente cualquier principio activo ¹⁷.

La etapa de preformulación se realiza con el objetivo de diseñar un producto de calidad y un proceso de fabricación para obtener un medicamento consistente en cuanto a eficacia, seguridad y estabilidad. La preformulación se basa en el conocimiento de las características fisicoquímicas y biológicas de la sustancia activa que pueden afectar el diseño y el desarrollo de la forma farmacéutica que resulte más adecuada a la vía de administración en cuanto a la eficacia y proceso de fabricación ¹⁸.

Se evalúan, con ello la cristalinidad y el polimorfismo de la sustancia activa, el punto de fusión, la solubilidad, el tamaño de partícula, la velocidad de disolución, la fluidez, la estabilidad y la compatibilidad con el resto de los componentes de la formulación ¹⁸.

Estas propiedades tienen una influencia decisiva en la cantidad y la velocidad a la que el principio activo aparecerá en la sangre tras su administración y por lo tanto, determinarán la intensidad y la duración de la respuesta farmacológica ¹⁹.

También deben caracterizarse las propiedades de los excipientes y justificar su incorporación a la formulación, a la vez de identificar aquellas etapas del proceso de fabricación críticas a la calidad del producto terminado, diseñando los controles adecuados en el proceso de producción industrial ¹⁹.

Una vez optimizada la formulación de la sustancia activa para la administración por una vía concreta y en una forma de dosificación, se elaboran lotes piloto para la evaluación *in vivo* en los ensayos clínicos y para establecer la estabilidad del fármaco ¹⁹.

En cuanto al concepto de **formulación**, este es definido como el proceso por el cual un fármaco es mezclado con aditivos (excipientes) los que son sujetos a varios procesos para dar una forma de dosificación práctica, esta etapa se basa en los resultados de los estudios de preformulación ¹⁸.

2. POLVOS FARMACÉUTICOS

2.1. DEFINICIÓN

Forma sólida que contiene el o los principios activos y aditivos finamente molidos y mezclados para asegurar su homogeneidad. Los polvos como forma farmacéutica son útiles para la administración oral, inyectable y tópica ²⁰.

2.2. VENTAJAS Y DESVENTAJAS COMO FORMA FARMACÉUTICA

Entre las principales ventajas de los polvos como forma farmacéutica se encuentran las siguientes:

1. Disolverse rápidamente en el intestino, facilitándose su absorción. Sin embargo su uso queda restringido, en el hospital, a la elaboración de dosis pediátricas individualizadas ²¹.
2. Versatilidad para hacer las composiciones ²².
3. Estabilidad química relativamente buena ²².
4. Los polvos y gránulos son una forma cómoda para dispensar fármacos que tienen una dosis grande ¹⁶.
5. Los polvos y gránulos de administración oral de medicamentos solubles tienen una velocidad de disolución más rápida que los comprimidos o cápsulas, ya que estos deben disgregarse primero antes de que el fármaco se disuelva. Por tanto, la absorción de un fármaco a partir de preparados en polvo o granulados de este tipo será más rápida que a partir del correspondiente comprimido o cápsula si la velocidad de disolución limita la velocidad de absorción del fármaco ¹⁶.
6. Los métodos de envasado modernos para preparados dosificados, como los sobres laminados sellados con calor, permiten que las dosis individuales se transporten cómodamente ¹⁶.
7. Pueden resultar más aceptables para los niños y los adultos que tienen dificultad para deglutir tabletas o cápsulas ²³.

En cuanto a las desventajas:

1. Los polvos y gránulos no son un método adecuado para la administración de fármacos que son inactivados en el estómago o que pueden causar daños en este órgano; estos fármacos se deben presentar como comprimidos con recubrimiento entérico ²⁴.
2. El enmascaramiento de olores y sabores desagradables puede ser un problema ²⁵.
3. No apto para fármacos higroscópicos, delicuescentes o sustancias volátiles ²².
4. Su preparación requiere de tiempo a lo que finalmente hay que sumar el tiempo requerido para la individualización de las dosis ²¹.
5. Deben de administrarse inmediatamente tras su reconstitución ²¹.
6. La conservación debe de realizarse en recipientes herméticamente cerrados para evitar la humedad y, si fuese necesario, proteger de la luz. Algunos polvos adquieren una consistencia gelatinosa después de mezclarlos ²¹.
7. Las dosis pueden ser inexactas ²².

2.3. TIPOS

2.3.1. POLVOS PARA APLICACIÓN CUTÁNEA

Son preparaciones constituidas por partículas sólidas, libres, secas y más o menos finas. Contienen uno o más principios activos, con adición o no de excipientes y, si es necesario, colorantes autorizados por la autoridad competente ²⁴.

Los polvos de aplicación cutánea se presentan tanto en forma de polvos unidos como de polvos multidos. Están desprovistos de aglomerados palpables. Los polvos destinados específicamente a su aplicación en heridas abiertas importantes, o en la piel dañada, son estériles ²⁴.

2.3.2. POLVOS PARA PREPARACIONES INYECTABLES

Los polvos para preparaciones inyectables o para perfusión son sustancias sólidas y estériles, distribuidas en sus envases definitivos; después de su agitación con el volumen prescrito de un líquido estéril especificado, producen rápidamente suspensiones uniformes o disoluciones limpias y prácticamente exentas de partículas. Tras su disolución o suspensión, la preparación satisface las exigencias prescritas para las preparaciones inyectables o las preparaciones para perfusión ²⁴.

2.3.3. POLVOS ORALES

Los polvos para uso oral son preparaciones que contienen partículas sólidas, independientes y secas, con un tamaño variable. Pueden contener uno a más principios activos, y ser formuladas con o sin excipientes ¹⁹.

Por lo general, los polvos orales, son presentados como polvos finamente divididos o como gránulos efervescentes ²².

Los polvos finamente divididos son para suspender o disolver en agua, o para mezclar con alimentos blandos, como compota de manzana, antes de administrarlos. Los polvos antiácidos y laxantes se suelen administrar de esta manera ²².

2.4. EXCIPIENTES

Los excipientes utilizados con mayor frecuencia son:

- I. Diluentes: Suelen ser los excipientes presentes a mayor concentración en una formulación, se han definido como materiales inertes que se añaden a una mezcla para aumentar su masa a una cantidad más manejable y aunque son relativamente inertes, estos intervienen en la liberación ¹⁶. Como ejemplos podemos mencionar lactosa, almidón

de maíz seco, sacarosa en polvo, manitol, fosfatos de calcio, inositol, caolín, urea, cloruro de sodio.

- II. Humectantes: son utilizados para favorecer la penetración del agua ¹⁶. Ejemplo: lauril sulfato de sodio, compuestos cuaternarios de amonio, polisorbato 80.
- III. Lubricantes: son sustancias con acción antifricción, antiadherente y deslizante ²⁶, los cuales reducen la adhesión del polvo a los metales y son añadidas a las formulaciones con el fin de mejorar las propiedades de relleno y al igual que los diluentes, estos también pueden influir sobre la liberación ¹⁶. Los más utilizados son mezclas de estearato magnésico y talco, porque en conjunto proporcionan las mejores características por sus propiedades compensadas ²⁶, además de estos, destacan también los estearatos alcalinotérreos o de aluminio, PEG (Polietilenglicol) 400, 600 y aerosil ¹⁶. Estas sustancias se añaden en un grado de división muy fino y perfectamente seco, para que recubran los gránulos ejerciéndose acción lubricante ²⁶.
- IV. Colorantes: Los colorantes se utilizan para resaltar el aspecto del producto, así como para facilitar su identificación ²². Su uso es opcional y todos los colorantes integrados en la formulación deben estar sujetos a la aprobación de la autoridad correspondiente.
- V. Aromatizantes: Se emplean para impartir olor agradable y mejorar la aceptabilidad por parte del paciente. En general son sustancias sensibles a la degradación hidrológica y oxidativa ²². Su uso es opcional.
- VI. Saborizantes: Como su nombre lo indica, estas sustancias tienen la propiedad de enmascarar los sabores en la formulación ²². Como los dos anteriores, la integración de los saborizantes a la formulación es de carácter opcional.

Los polvos orales al igual que los granulados se administran, generalmente, en un vehículo líquido apropiado, y en algunos casos, pueden también ingerirse directamente. La dispersión de las formulaciones en el vehículo para ingestión puede tener lugar por un proceso de efervescencia al incorporar sustancias ácidas y carbonatos o hidrogenocarbonatos, que reaccionan rápidamente en presencia de agua liberando dióxido de carbono. Se presentan tanto en forma de preparaciones unidosis como multidosis. Los preparados unidosis se acondicionan en sobre o viales mientras que los multidosis requieren de un dosificador ¹⁹.

2.5. PRODUCCIÓN

Durante la fabricación de polvos para uso oral se deben tomar medidas para garantizar un tamaño de las partículas adecuado para el uso pretendido ²⁴.

En la fabricación, envasado, conservación y distribución de los polvos para su uso oral se toman las medidas necesarias para asegurar su calidad microbiológica ²⁴.

Entre los métodos de producción se encuentran:

a) PRECIPITACIÓN Y CRISTALIZACIÓN

Ambos procesos son en esencia similares y dependen de tres condiciones sucesivas: un estado de sobresaturación (súper enfriamiento en el caso de la cristalización a partir de una fusión), formación de núcleos y crecimiento de cristales o de partículas amorfas ²².

La sobre saturación se puede lograr por evaporación de los solventes de una solución, por enfriamiento de la solución si el soluto tiene un calor de disolución positivo, por producción de más soluto como consecuencia de una reacción química, o al modificar el medio solvente por adición de diversas sustancias secundarias solubles ²².

b) SECADO POR ROCÍO (ATOMIZACIÓN)

El secado por aspersión también llamado atomización, rocío o spray es un proceso ampliamente utilizado, la transformación de una materia líquida en forma seca se logra mediante la generación de gotas minúsculas que poseen una gran área superficial para la evaporación de su humedad, el medio secante suele ser un gas caliente en gran volumen; con la suficiente energía para completar la evaporación del líquido ²⁵.

Las partículas producidas son aglomerados de partículas primarias consistentes en cristales y/o sólidos amorfos, esto depende de la velocidad y de las condiciones de la eliminación del solvente ²².

c) LIOFILIZACIÓN

La liofilización es un proceso de desecación especial en el que el disolvente, generalmente agua, es, primero, congelado, y después, sublimado a presión reducida. Este procedimiento presenta, como ventajas principales, una mayor estabilidad y disolución rápida del producto ¹⁹. El proceso se desarrolla en equipos especiales denominados liofilizadores. Las etapas del proceso son: congelación de la formulación, desecación secundaria o desorción, y acondicionamiento ¹⁹.

2.6. MEZCLADO

Dentro de los principales factores críticos que son esenciales para lograr dosis uniformes en las mezclas de fármacos sólidos está el mezclado el cual es definido como una operación encaminada a tratar dos o más componentes que inicialmente se encuentran separados o parcialmente mezclados de forma tal que cada unidad (partícula, molécula, etc.) de uno de los componentes establezca el contacto más próximo posible con una unidad de cada uno de los demás componentes ¹⁶.

Hoy en día en la industria farmacéutica se utilizan tres mecanismos esenciales de mezcla:

- a. *Convección*: en la que un grupo de partículas de un componente se traslada en bloque a regiones ocupadas por otro²⁷. Este tipo de mezclado contribuye sobre todo al mezclado macroscópico de mezclas de polvos y tiende a producir un grado importante de mezcla con bastante rapidez; sin embargo, la mezcla no se produce en el seno del grupo de partículas que se mueven juntas formando una unidad, por lo que para conseguir una mezcla aleatoria será necesario un tiempo de mezclado prolongado¹⁶.
- b. *Difusión*: El mezclado por difusión ocurre cuando se fuerza a un lecho de polvo a moverse o fluir, este lecho se "dilata", es decir, el volumen que ocupa aumenta. Ello se debe a que el empaquetamiento de las partículas del polvo se hace más laxo y aumentan los espacios aéreos o vacíos entre ellas. Este tipo de mezcla de partículas individuales se conoce como mezcla por difusión¹⁶.
- c. *Deslizamiento*: Este se produce cuando una capa de material se mueve o también fluye sobre otra capa. Esto puede deberse a la eliminación de una masa porque la mezcla por convección crea un plano de cizallamiento deslizamiento inestable, que condiciona que el lecho de polvo colapse. También puede ocurrir en mezcladores de elevado deslizamiento o de caída, en los que la acción del mezclador crea gradientes de velocidad en el interior del lecho del polvo y, por tanto, "deslizamiento" de una capa sobre otra¹⁶.

Es muy probable que en una operación de mezcla ocurran estos tres tipos de mecanismos. El predominio de uno de ellos y la magnitud del mismo dependerán del tipo de mezclador, de las condiciones del proceso de mezcla (carga del mezclador, velocidad, etc.) y de las propiedades de flujo de los componentes de los polvos¹⁶.

2.6.1. Dispositivos mezcladores de sólidos

Se puede hablar de dos grandes clases de mezcladores:

A. Inmóviles o estáticos:

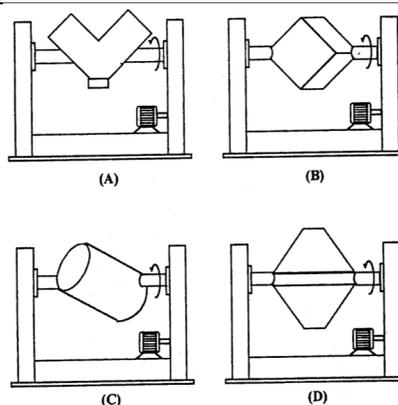
Estos equipos pueden llevar el recipiente en posición horizontal o vertical. La mayoría dispone de aspas o palas internas para agilizar la mezcla. En el grupo de los horizontales se encuentran los mezcladores de cintas, llamados así por tener dos cintas helicoidales que giran sobre el mismo eje en el interior de la cámara de mezcla. La primera se mueve despacio en un sentido y la otra gira con rapidez en dirección contraria. Se obtiene así una mezcla convectiva. Este aparato no resulta idóneo para materiales friables, y tiene el inconveniente de dejar zonas muertas, sin mezclar, en los extremos de la cámara²⁷.

B. Móviles, de contenedor móvil, giratorios o de caída libre:

Los mezcladores móviles operan sobre todo por difusión. En esta segunda categoría se distinguen por su forma las clases mostradas en la figura 1: los troncocónicos que se utilizan para la producción industrial, y los mezcladores en V, para trabajos de pequeña o mediana escala. Los otros dos tipos apenas se emplean hoy en la industria farmacéutica. Es costumbre dividir estos aparatos en simples y complejos, si incorporan algún dispositivo agitador como un eje de palas o aspas para agilizar el proceso. Entre las ventajas de estos aparatos se encuentran la facilidad para la carga y descarga de los componentes, su cómoda limpieza y el mantenimiento mínimo que requieren²⁷.

Figura 1. Tipos de mezcladores móviles²⁷.

- A. En uve o en V
- B. Cúbicos
- C. Cilíndricos
- D. Troncocónicos o bicónicos



Navascués (2002)

En la actualidad es habitual utilizar contenedores de volumen intermedio (ICB, por sus siglas en inglés) tanto como cubetas mezclador como para alimentar la tolva de una máquina de comprimidos o cápsulas o como la propia tolva¹⁶.

El mezclador utilizado debe producir los mecanismos de mezclado adecuados para la formulación¹⁶. El diseño de este debe permitir una limpieza fácil o con descarga completa del producto, en caso de que se atasque por el polvo. De este modo se reduce el riesgo de contaminación cruzada entre lotes y se protege al operador frente a los efectos del producto¹⁶.

3. El género *Opuntia*

La especie cactácea con mayor importancia económica en el mundo es *Opuntia ficus-indica* (L.) Mill. (OFI). Se cultiva en América, África, Asia, Europa y Oceanía, es cultivada para cosechar frutos y cladodios utilizados como forraje²⁸.

Esta cactácea se cultiva como hospedante del insecto cochinilla, los cladodios tiernos también se utilizan para elaborar preparaciones antidiabéticas, sus flores son usadas para preparar bebidas diuréticas²⁸.

3.1. NOMBRES POPULARES

- a. Español: Nopal, nopalli, chumbera, higo chumbo, tuna, higuera de pala, fica moresca, tuna de castilla, higo de las indias, tasajillo
- b. Portugués: Figueira da India
- c. Ingles: Prickly Pear e Indian fig
- d. Otros: Figueire de barbarie (Francés), Indische feige, Indischer feigenkaktus y opuntie (alemán) ^{28, 29}.

3.2. TAXONOMÍA

La clasificación taxonómica del nopal es la siguiente ⁸:

Reino Vegetal

Subreino: Embryophita

División: Angiospermae

Clase: Dicotyledonea

Subclase: Dialipetalas

Orden: Opuntiales

Familia: Cactaceae

Subfamilia: Opuntioideae

Tribu: Opuntiae

Género: Opuntia

Nopalea ⁸

Subgéneros de Opuntia: 5

Series: 17

Especies: 300

Especies de Nopalea: 10

3.3. MORFOLOGÍA DE *Opuntia ficus- indica* (OFI)

Plantas de arbustivas a arborescentes, de 1.7 m de altura, con un tallo primario lignificado, bien definido. Tallo castaño oscuro, verde o gris, cilíndrico, de 45 cm de largo a 20 cm de diámetro. Cladodios usualmente elípticos, pero también obovados, circulares, ovados, oblongos, oblanceolados o rómbicos, de 32 a 44 cm de largo en cladodios de 2 a 3 años de edad, por lo general verde pálido. Las espinas usualmente están ausentes, pero a veces hay pocos cladodios con una espina, generalmente acicular, hundida y blanca²⁸.

Las flores amarillas o anaranjadas, miden de 7 a 10 cm de ancho, cada cladodio tiene hasta diez flores, casi siempre en la parte apical del margen del cladodio. Sus frutos son color verdoso, rojo o púrpura, de sabor dulce, y se conocen como tunas^{28,30}.

3.4. PROPIEDADES NUTRICIONALES

El nopal contiene una gran proporción de agua y de alto contenido en fibra dietética, su contenido es comparable al de varias hortalizas, entre ellas la espinaca, la alcachofa, la acelga, la berenjena, el brócoli, el rábano y otras; formando parte de la dieta común del pueblo mexicano³¹. La composición química del cladodio de *Opuntia sp* se presenta en el cuadro 1:

Cuadro 1. Composición química de pencas de nopal (<i>Opuntia sp.</i>) con base en 100 g de materia fresca ³¹ .	
Componentes	Pencas
Energía (Kcal)	27.00 – 37.00
Proteína (g)	1.10 – 1.70
Extracto etéreo (g)	0.40
Hidratos de carbono (g)	5.60 – 8.80
Cenizas (g)	0.90
Calcio (mg)	93.00 – 110.00
Fósforo (mg)	20.00
Hierro (mg)	0.50
Vitamina A (µg eq)	41.00 – 50.00
Tiamina (mg)	0.04
Riboflavina (mg)	0.04
Niacina (mg)	0.20
Ácido ascórbico (mg)	19.00

Valdez (2008)

Los cladodios son una fuente importante de fibra, los hidrocoloides (mucilagos), los pigmentos (betalaínas y carotenoides), los minerales (calcio, potasio), y algunas vitaminas como la vitamina C, importante por sus propiedades antioxidantes. Todos estos compuestos son muy apreciados como parte de una dieta saludable y como ingredientes para el diseño de nuevos alimentos³¹.

3.5. COMPOSICIÓN QUÍMICA DEL NOPAL

3.5.1 CLADODIOS

La composición de los cladodios depende de diversos factores edáficos como el sitio de cultivo, la temporada del año y la edad de la planta. El contenido de nutrientes varía entre especies y no se deben tomar como valores absolutos, se muestra en el cuadro 2 de manera general, la composición química de los cladodios ³²:

Cuadro 2. Composición química de cladodios sin espinas de (*Opuntia sp.*) con base en 100 g ³².

Componentes	Materia en base seca (g/100 g)	Materia fresca(g/100 g)
Agua	-	88-95
Hidratos de carbono	64- 71	3-7
Ceniza	19-23	1-2
Fibra	18	1-2
Proteína	4-10	0.5 – 1
Lípidos	1-4	0.2

Stinzing (2005)

3.5.1.1. COMPONENTES DE BAJO PESO MOLECULAR

- **MINERALES.** El potasio es el mineral principal que es aproximadamente 50% del contenido total de cenizas), seguido de calcio (18- 57 mg/100 g de peso fresco), magnesio (11-17 mg/g), seguido por manganeso (62- 103 µg/g), hierro (59- 66 µg/g), zinc (22-27 µg/g) y cobre (8-9 µg/g) ³².
- **AZÚCARES.** El contenido de azúcar libre es de 0.32g/100g en peso fresco ³².
- **ÁCIDOS ORGÁNICOS.** El contenido de ácido malónico y de ácido cítrico es de 36 mg y 178 mg/100 g de peso fresco, respectivamente. Por el contrario, los cladodios maduros de *Opuntia ficus-indica* no contienen ácido malónico y existe reducción en la cantidad de ácido cítrico (31 mg/100 g de peso fresco), mientras que los ácidos tartárico y succínico se encuentran sólo en trazas, también hay evidencia de la presencia de los ácidos piscídicos y fórbicos (Fig. 2), sin embargo estos sólo se han detectado cualitativamente. El ácido

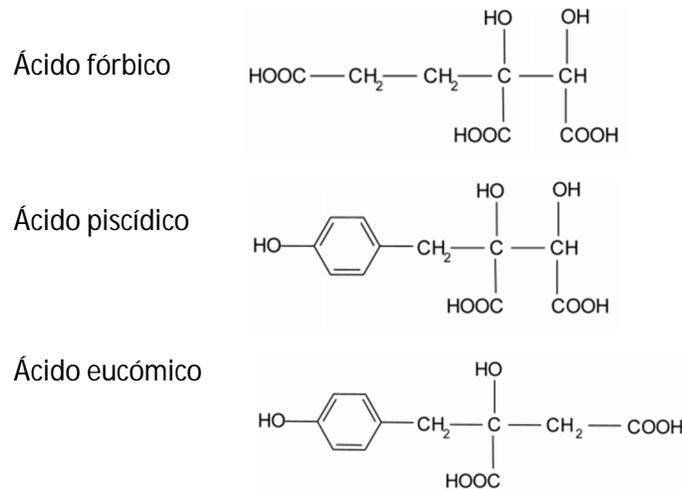
eucómico así como el n-butil leucomato y metil leucomato han sido identificados en extractos etanólicos de esta misma especie³² mostrados en el cuadro 3:

Cuadro 3. Composición de ácidos orgánicos de *Opuntia sp.* en cladodios a dos diferentes tiempos de cosecha³². [Peso fresco (g/100g)]

	6 p.m.	6 a.m.
Ácido oxálico	35	35
Ácido málico	985	95
Ácido cítrico	178	31
Ácido malónico	36	Trazas
Ácido succínico	Trazas	Trazas
Ácido tartárico	Trazas	Trazas
Ácido fórbico	No cuantificado	No cuantificado
Ácido piscídico	No cuantificado	No cuantificado
Ácido eucómico	No cuantificado	No cuantificado

Stinzing (2005)

Figura 2. Ácidos orgánicos presentes en *Opuntia sp.*³².



Stinzing (2005)

AMINOÁCIDOS Y AMINAS Los L-aminoácidos encontrados en los cladodios de *Opuntia ficus-indica* son:

- Alanina
- Arginina
- Asparagina
- Ácido asparagínico
- Ácido glutámico
- Glutamina
- Glicina
- Histidina
- Isoleucina
- Leucina
- Lisina
- Metionina
- Fenilalanina
- Serina
- Treonina
- Tirosina
- Triptófano
- Valina

Se ha encontrado en Egipto evidencias que demuestran la presencia del alcaloide alucinógeno mescalina en extractos del cladodio de *Opuntia ficus indica* (L) Mill. ³²

- **LÍPIDOS Y TERPENOS**

En una parte de la corteza estudiada se cuantificó la presencia de colesterol (4.4-5%), 24 ξ -metilcolesterol (8-8.8%) y sitosterol en otras especies de opuntia ³².

En cuanto a los terpenoides están: (6S, 9S)-3-oxo-a-ionol-b-D-glucopiranósido y corchoionósido ³³.

- **VITAMINAS Y CAROTENOIDES**

La vitamina C se encuentra en una cantidad arriba de 22 mg/100 g de materia fresca, de 11.3-53.5 μ g de β -caroteno, tiamina (B1) en 0.14 mg, riboflavina (B2) en 0.6 mg y niacina (B3) en 0.46 mg ³².

- **CONSTITUYENTES FENÓLICOS**

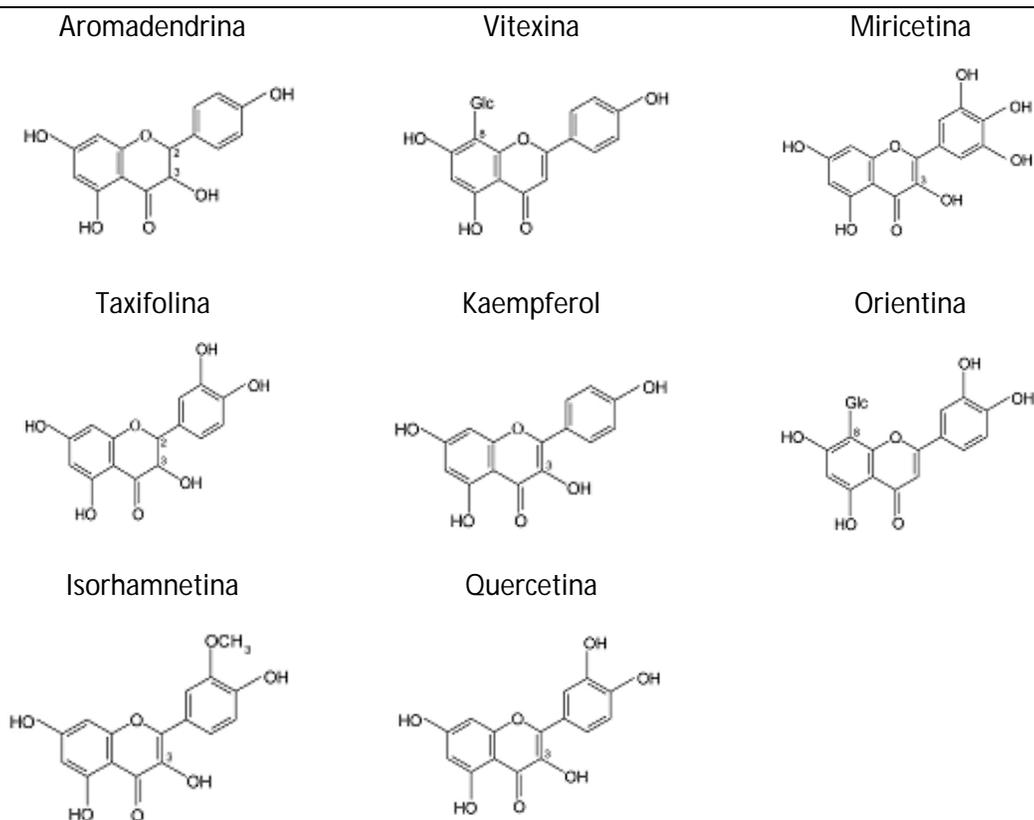
De manera general en 100 g de materia fresca existen de 8-9 mg de contenido fenólico total en cladodios de *Opuntia sp.*, dentro de las cuales se identificaron:

3-glucosido isorhamnetina, 3-galactosido isorhamnetina, quercetina 3 ramnósido, mirisetina, vitexina y orientina³².

El fruto de *Opuntia ficus-indica* contiene los alcaloides del indol, betanina y los isómeros iso y neobetanina y otros alcaloides, además de indicaxantina y opuntiaxantina. En hojas y tallos se han identificado los alcaloides mezcalina, tiramina y su ácido. Las flores contienen el flavonoide isorhamnetina y el esteroide β -sitosterol; y en el peciolo se encuentran los flavonoides (Figura 3)³⁰:

1. Kaempferol y kaempferol 3-metil éter.
2. Narcisina
3. Aromadendrina
4. Taxifolina
5. Eriodictiol
6. Luteolina
7. Penduletina
8. Quercetina y quercetina 3-metil éter.
9. Rutina.^{30,33}

Figura 3. Estructuras químicas de algunos flavonoides de los cladodios de *Opuntia sp.*³²



3.5.1.2. COMPONENTES DE ALTO PESO MOLECULAR

La composición aproximada del mucilago en los cladodios de *Opuntia ficus-indica* es arriba de 42% de arabinosa, 22% de xilosa, 21% de galactosa, 8% de ácido galacturónico y 7% de ramnosa, los componentes mucilaginosos más abundantes de la pulpa son la glucosa (35%) y fructosa (29%). Las fibras de la pulpa son ricas en pectina (14.4%), en cambio la piel y las semillas los son en celulosa (29.1 % y 45.1% respectivamente)^{29, 32, 34}.

Además *Opuntia ficus-indica* contiene celulosa, hemicelulosa y lignina³⁴.

3.6. OBTENCIÓN DEL EXTRACTO DE NOPAL

Los extractos secos de nopal generalmente son obtenidos de la siguiente manera: los tallos se lavan con agua clorada, posteriormente son limpiados de espinas de manera mecánica y cortados en tiras una vez terminado esto, son secados en hornos a temperatura de 35° a 40°C durante 12 horas, trascurrido este tiempo, las tiras secas son pulverizadas en molinos mientras que son filtrados por mallas finas (número 80)¹⁵.

También se obtienen por el método de liofilización, este se describe de manera general: a partir de los cladodios jóvenes frescos se les retira mecánicamente las espinas, para después ser molidos, a manera de licuado, hasta obtener una mezcla aparentemente uniforme. El homogeneizado se ultracongela a -40 °C y posteriormente se liofiliza¹⁵.

3.7. PERFIL FARMACOLÓGICO

Tradicionalmente esta planta ha sido utilizada para el tratamiento de diversos padecimientos razón por la cual se han estudiado sus efectos terapéuticos, entre los cuales destacan:

- EFECTO ANTIOXIDANTE

Estudios realizados demostraron que los flavonoides 4-hidroxi sustituidos (Kaempferol y quercetina) contenidos en los cladodios y la fruta de *Opuntia ficus-indica* variedad *saboten* presentan actividad antioxidante debido a la presencia de grupos hidroxilo en las posiciones 3' y 7 de las estructuras de dichos compuestos. Es importante destacar que la temperatura del proceso de extracción puede afectar su capacidad antioxidante³².

- EFECTOS ANTINFLAMATORIOS Y ANALGÉSICOS

- Acción analgésica: Un extracto etanólico de cladodios de *Opuntia ficus-indica* variedad *saboten* (300-600 mg/kg de peso) mostró un efecto analgésico similar al ácido acetilsalicílico (200 mg/ kg de peso), con la particularidad de que este

extracto no presenta un efecto tóxico a altas dosis en ratones ($DL_{50} > 2$ g/kg de peso)³².

- Acción antiinflamatoria: Los cladodios de *Opuntia ficus-indica* poseen actividad antiinflamatoria debido a la presencia del compuesto β -sitosterol. La rápida regeneración del tejido es debida a la inhibición de la inflamación, estimulación de la migración de los fibroblastos con la acelerada formación de colágeno y una rápida angiogénesis³².

- EFECTO ANTIULCEROGÉNICO

Existen estudios que reportan un efecto antiulcerogénico de los cladodios o de la fruta en polvo de *Opuntia ficus-indica* variedad *saboten* al ser probados en lesiones estomacales provocadas por el ácido clorhídrico/etanol o ácido clorhídrico/ácido acetilsalicílico éstas se redujeron. El efecto protector fue atribuido al hidrocoloide de los cladodios que actúa como un buffer disperso sobre la mucosa gástrica que provoca un aumento de la producción de mucosidad, mejorando el número de células secretoras³².

- EFECTO ANTIHIPERLIPIDÉMICO

El efecto antihiperlipidémico fue demostrado cuando, tras ser ingeridos los cladodios, ocurrió una disminución en el nivel de lípidos presentes en la sangre gracias a la acción de la pectina aislada de *Opuntia* y a la mayor unión de ácido biliar. Concluyendo así que la absorción a través de la bilis es interrumpida, debido a que las sustancias pectínicas son consideradas como responsables de una disminución en la absorción de lípidos, disminuyendo sus niveles en sangre y, finalmente provocando, la reducción de peso³².

- EFECTO DIURÉTICO

El efecto diurético de un extracto de un 15% de las flores, las frutas y cladodios sin espinas de *Opuntia ficus-indica*, se evaluó respectivamente. Este último extracto mostró el mayor efecto diurético, mientras que los niveles de urea en sangre y orina no mostraron cambio alguno. El efecto diurético es atribuido principalmente al alto contenido de potasio en cladodios de *Opuntia*³².

- EFECTO ANTIHIPERGLUCÉMICO

Los efectos hipoglucemiantes de extractos de *Opuntia* se han confirmado en varios modelos animales con diabetes. La administración aguda de las especies de *Opuntia streptacantha*, *ficus-indica* y *megacantha* tienen un efecto antihiperglucemiante en pacientes diabéticos, y la *O. robusta* disminuye la glucosa sanguínea en no diabéticos; algunos estudios mencionan el potencial antidiabético de *Opuntia ficus-indica*, entre los que destacan^{9,11}:

- a. El licuado de *Opuntia ficus-indica* (4.28 g/kg), administrado como agua para beber y por vía intragástrica a ratas macho wistar de 250 – 300 g demostró un mayor efecto en la glucemia cuando este es ingerido a lo largo del día, que cuando es administrado en una sola dosis en ayuno ya que disminuye los niveles de glucosa en un 32% ¹³.
- b. La ingestión por pacientes diabéticos tipo 2 de 30 cápsulas de 335 mg de *Opuntia ficus-indica* (equivalente a 300g de nopal crudo), tuvo un discreto efecto benéfico en la glucosa y el colesterol, sin embargo esta dosis no es práctica por lo que esta forma farmacéutica, no es recomendable ¹⁵.
- c. Un estudio con el extracto acuoso de cladodios de *Opuntia ficus-indica* reveló que los efectos máximos sobre la glucosa en sangre y la insulina se observaron después de la administración oral en un intervalo de dosificación de 6-17 mg/Kg. De manera análoga una mezcla de cladodio/piel de fruta (75:25) de *Opuntia ficus-indica*, redujo significativamente los niveles de glucosa en sangre en la prueba de tolerancia a la glucosa en un grado similar al extracto acuoso de cladodio; cuando es administrada en una dosis de 6mg/kg. Esta mezcla aumentó significativamente los niveles basales de insulina en plasma, lo que indica una acción directa en las células β -pancreáticas ¹¹.

3.8. EFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

No se han reportado por el momento con la administración del jugo fresco o con aplicaciones tópicas del cladodio. Sin embargo se reportan algunos efectos colaterales como malestar abdominal, flatulencia y aumento en volumen y frecuencia de las heces ⁹.

3.9. CONTRAINDICACIONES

No se han señalado hasta la fecha. En virtud de la ausencia de trabajos que confirmen la inocuidad del nopal durante el embarazo y la lactancia, no se recomienda su empleo en dichas circunstancias ²⁹.

3.10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El jugo fresco puede interactuar con terapias hipoglucemiantes ²⁹.

3.11. USOS ETNOMEDICINALES

Con los tallos frescos se elabora en México una bebida recomendada como hipoglucemiante en ayunas. Se prepara con los fragmentos libres de cutícula y espinas, los cuales se muelen en agua o jugo de naranja. También es común dar la penca tierna, preparada en forma de ensalada verde o

asada, como parte del desayuno del paciente diabético, Así como para mejorar la fisiología gastrointestinal y el metabolismo del colesterol. Las pencas hervidas se emplean como cataplasmas emolientes ²⁹.

Las flores y los frutos en infusión se recomiendan en el norte de África como antidiarréicos ²⁹.

En Argentina se utilizan jarabes elaborados con los cladodios, en caso de tos convulsa y bronquitis. El mucílago de los cladodios se consume como protector hepático. En el sur de Italia aplican los tallos directamente sobre la piel, picaduras de insectos, irritaciones cutáneas, focos reumáticos y en herpes. Por vía interna se aplican en el tratamiento de gastritis y úlceras ²⁹.

3.12. FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Con las flores. Una cucharada de flores por taza. Se infunden 10 minutos. Se toman 3 tazas diarias ²⁹.

Decocción: Con pencas mondadas dos cucharadas por taza. Tomar 3 tazas diarias ²⁹.

Presentaciones comerciales: El nopal, se encuentra comercialmente disponible bajo numerosas formas de dosificación, incluidas las cápsulas, tabletas, polvos, jugos y como comida, teniendo como dosis típica 2 cápsulas de 250 mg por vía oral tres veces al día o cada 8 horas ³⁵.

3.13. USOS ALIMENTARIOS

Las pencas más tiernas y jóvenes son muy apreciadas como verdura comestible. Cada penca constituye de 80 a 90% de agua, lo cual representa un excelente recurso hídrico en las zonas desérticas. Con los frutos se preparan dulces, miel (conocida como miel de tuna, se prepara con la fruta cocida) y bebidas como es el caso del colonche, elaborado con el jugo fermentado. Las pencas al ser cocidas desprenden una sustancia gelatinosa. Se ha evaluado la constitución de los azúcares del nopal, determinándose que él mismo puede officinar de agente edulcorante, aunque el índice de dulzor sea sensiblemente menor al de la sacarosa ²⁹.

3.14. OTROS USOS

El carácter adherente del mucílago de la penca hace que se emplee como pegamento, mezclado con sal y cal dando mayor resistencia. La planta entera se emplea como combustible en algunas zonas de México, para evitar la erosión del suelo o como cerco vivo en la delimitación de terrenos, en campos de labranza y en cultivos de olivo. De la cría de la cochinilla (insecto que parasita la

penca) se obtiene un valioso colorante carmín (ácido carmínico) empleado en la industria alimentaria, cosmética y textil ²⁹.

3.15. CLASIFICACIÓN DE PRODUCTOS HERBOLARIOS

De acuerdo a la regulación mexicana, los productos naturales que pretendan ser comercializados en México se clasifican de la siguiente manera:

- a. **Medicamento herbolario.** a los productos elaborados con material vegetal o algún derivado de éste, cuyo ingrediente principal es la parte aérea o subterránea de una planta o extractos y tinturas, así como jugos, resinas, aceites grasos y esenciales, presentados en forma farmacéutica, cuya eficacia terapéutica y seguridad ha sido confirmada científicamente en la literatura nacional o internacional ⁶.
- b. **Remedio herbolario.** al preparado de plantas medicinales, o sus partes, individuales o combinadas y sus derivados, presentado en forma farmacéutica, al cual se le atribuye por conocimiento popular o tradicional, el alivio para algunos síntomas participantes o aislados de una enfermedad ⁶.
Los Remedios herbolarios no contendrán en su formulación sustancias estupefacientes o psicotrópicas ni ningún otro tipo de fármaco alopático u otras sustancias que generen actividad hormonal, antihormonal o cualquier otra sustancia en concentraciones que represente riesgo para la salud ⁶.
- c. **Suplementos alimenticios.** Productos a base de hierbas, extractos vegetales, alimentos tradicionales, deshidratados o concentrados de frutas, adicionados o no, de vitaminas o minerales, que se puedan presentar en forma farmacéutica y cuya finalidad de uso sea incrementar la ingesta dietética total, complementarla o suplir alguno de sus componentes ⁷.

4. DIABETES MELLITUS

4.1 DEFINICIÓN

La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas, caracterizadas por hiperglucemia resultante de defectos en la secreción de insulina, acción de la insulina, o ambos, con grados variables de predisposición hereditaria y la participación de diversos factores ambientales que

afectan al metabolismo intermedio de los hidratos de carbono, proteínas y grasas. Estos defectos traen como consecuencia una elevación anormal de la glucemia después de cargas estándar de glucosa e incluso en ayunas conforme existe mayor descompensación de la secreción de insulina. La hiperglucemia crónica de la diabetes se asocia con daño a largo plazo, disfunción e insuficiencia de varios órganos, especialmente los ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos ^{36, 37}.

Muchos procesos patogénicos están implicados en el desarrollo de la diabetes; éstos van desde la destrucción autoinmune de las células β del páncreas, con la consiguiente deficiencia de insulina, a las anormalidades que resultan de la resistencia a la acción de la insulina. Las anomalías en carbohidratos, grasas y proteínas en el metabolismo con diabetes, son el resultado de la deficiente acción (defectos en la acción) de la insulina y la secreción inadecuada de la misma. Éstos suelen coexistir en el mismo paciente, y no siempre está claro qué o cuáles anormalidades son la causa principal de la hiperglucemia ³⁶.

4.2 SÍNTOMAS

Los síntomas de la hiperglucemia marcada incluyen:

1. Poliuria
2. Polidipsia
3. Pérdida de peso
4. A veces con polifagia
5. Visión borrosa
6. Deterioro del crecimiento
7. Susceptibilidad a ciertas infecciones ³⁶

4.3 DIAGNÓSTICO

A la fecha el diagnóstico de diabetes mellitus se basa en la correlación de las complicaciones específicas de la diabetes con una cifra de glucemia en particular, es decir, el nivel de glucemia con el cual inicia la aparición de complicaciones específicas de la diabetes, como la retinopatía ³⁸.

La American Diabetes Association (ADA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) han adoptado criterios para el diagnóstico de diabetes, con base en la glucemia en ayuno, cifras de glucosa después de la administración de glucosa oral o la concentración de hemoglobina A_{1c}, comúnmente llamada hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) ³⁸.

El cuadro 4 muestra los criterios del control de la diabetes ³⁸:

Cuadro 4. Criterios para el diagnóstico de diabetes³⁸

- Síntomas de diabetes y una concentración de glucosa en muestra de sangre aleatoria ≥ 11.1 mmol (200mg/100mL)^a o
- Glucosa plasmática en ayuno ≥ 7.0 mmol (126 mg/mL)^b o
- Glucosa plasmática a las 2 horas ≥ 11.1 mmol (200mg/100mL) durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral^c
- HbA_{1c} $\geq 6.5\%$

NOTA: ^a Se define como muestra aleatoria a aquella que se obtiene sin tomar en cuenta el tiempo que ha pasado desde el último alimento. ^b El ayuno se define como la ausencia de consumo calórico por al menos 8 h. ^c La prueba debe realizarse utilizando una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua; esta prueba no se recomienda para su uso clínico sistemático.

Brunton (2011)

4.4 COMPLICACIONES

Las complicaciones a largo plazo de la diabetes incluyen:

1. **Retinopatía con potencial pérdida de la visión.** La retinopatía diabética es una causa importante de ceguera, y es la consecuencia del daño de los pequeños vasos sanguíneos de la retina que se va acumulando a lo largo del tiempo. Al cabo de 15 años con diabetes, aproximadamente un 2% de los pacientes se quedan ciegos, y un 10% sufren un deterioro grave de la visión.
2. **Nefropatía que lleva a insuficiencia renal.** La diabetes se encuentra entre las principales causas de insuficiencia renal. Un 10 a 20% de los pacientes con diabetes mueren por esta causa.
3. **Neuropatía periférica con riesgo de úlceras en los pies y amputaciones en extremidades.** La neuropatía diabética se debe a lesión de los nervios a consecuencia de la diabetes, y puede llegar a afectar a un 50% de los pacientes. Aunque puede ocasionar problemas muy diversos, los síntomas frecuentes consisten en hormigueo, dolor, entumecimiento o debilidad en los pies y las manos.
4. **Neuropatía autónoma** que causa síntomas gastrointestinales, genitourinarios, cardiovasculares y disfunción sexual.
5. En los pacientes con diabetes el riesgo de muerte es al menos dos veces mayor que en las personas sin diabetes^{36, 38}.

La glicosilación de las proteínas y otras macromoléculas de los tejidos y la producción excesiva de compuestos polioles a partir de glucosa son algunos de los mecanismos que se cree que producen daño en los tejidos en la hiperglucemia crónica. Las consecuencias agudas, potencialmente

mortales de la diabetes son la hiperglucemia con cetoacidosis o el síndrome hiperosmolar no cetónico³⁶.

4.5 PRINCIPALES TIPOS

a) DIABETES MELLITUS TIPO 1

En este tipo de diabetes la destrucción autoinmune de las células β del páncreas, por lo general conduce a una deficiencia absoluta de insulina. Es también llamada insulinodependiente, juvenil o de inicio en la infancia. En esta forma de diabetes, la tasa de destrucción de las células β es muy variable, siendo rápida en algunas personas (sobre todo niños) y lenta en otras (adultos). Algunos pacientes, particularmente niños y adolescentes, pueden cursar con cetoacidosis como primera manifestación de la enfermedad^{3, 36}.

Sus síntomas consisten, entre otros, en excreción excesiva de orina (poliuria), sed (polidipsia), hambre constante (polifagia), pérdida de peso, trastornos visuales y cansancio. Estos síntomas pueden aparecer de forma súbita³.

b) DIABETES MELLITUS TIPO 2

La diabetes tipo 2, se percibe mejor como un síndrome heterogéneo de alteración de la homeostasis de la glucosa, relacionado con alteración de la secreción de insulina y su acción. Esto va desde predominante resistencia a la insulina con deficiencia relativa de insulina, a un defecto predominante de secreción de insulina con resistencia a la misma. Esta forma de diabetes, anteriormente conocida como no insulinodependiente, tipo 2, o de inicio en la edad adulta, es un término que se utiliza para las personas que tienen resistencia a la insulina y por lo general tienen relativa deficiencia de insulina; al menos al principio, y muchas veces a lo largo de su vida, estas personas no necesitan tratamiento con insulina para sobrevivir. Este tipo de diabetes representa el 90% de los casos mundiales y se debe en gran medida a un peso corporal excesivo y a la inactividad física^{3, 36, 38}.

La diabetes tipo 2 aparece cuando existe una acción insuficiente de la insulina para mantener concentraciones de glucosa plasmática en el intervalo normal. Tiene un componente genético fuerte. Hasta hace poco, este tipo de diabetes sólo se observaba en adultos, pero en la actualidad también se está manifestando en niños^{3, 38}.

4.6 EPIDEMIOLOGÍA

Muchos individuos con diabetes tipo 2 cursan asintomáticos al momento del diagnóstico y éste a menudo se realiza en una glucemia de rutina en un paciente ambulatorio u hospitalizado, por razones no relacionadas con trastornos de la glucosa. La larga fase asintomática en la diabetes mellitus tipo 2 (hasta 10 años) tal vez sea la causa de que hasta el 50% de los individuos con este padecimiento tengan complicaciones relacionadas con esta enfermedad al momento del diagnóstico. Por tales razones la ADA recomienda la detección amplia para este tipo de diabetes en individuos con las siguientes características³⁸:

1. Mayores de 45 años de edad.
2. Índice de masa corporal $> 25 \text{ Kg/m}^2$ con uno de los siguientes factores de riesgo adicionales:
 - a. Hipertensión
 - b. Bajas concentraciones de lipoproteínas de alta densidad
 - c. Antecedentes familiares de DM tipo 2
 - d. Grupo étnico de alto riesgo
 - e. Pruebas de glucosa anormales
 - f. Enfermedad cardiovascular³⁸.

El diagnóstico temprano y el tratamiento debe retrasar la aparición de complicaciones relacionadas con el trastorno y reduce la carga de la enfermedad³⁸.

4.7 TRATAMIENTO

Los objetivos para el tratamiento de la diabetes son aliviar los síntomas relacionados con la hiperglucemia y prevenir o reducir las complicaciones agudas y crónicas de la diabetes. El logro de los objetivos requiere un tratamiento multidisciplinario con experiencia en farmacología, nutrición y educación del paciente³⁸.

En el tratamiento farmacológico existe una amplia variedad de fármacos utilizados para el tratamiento de la diabetes ya sea con un solo fármaco, o en combinación. Se dividen en dos grandes grupos: los fármacos administrados por vía oral y los fármacos parenterales³⁸.

▪ SECRETAGOGOS DE INSULINA E HIPOGLUCEMIANTES ORALES

Dentro de los fármacos orales se encuentran:

1. **Las Biguanidas**, en las cuales su principal mecanismo de acción es disminuir la producción de glucosa hepática, una de las ventajas de la administración de este tipo de fármacos es que tiene poco efecto sobre las concentraciones de glucosa en estado de normoglucemia, no

afecta la liberación de insulina y es de bajo costo, pero como desventaja es que causa diarrea, náusea y/o acidosis láctica y están contraindicadas en personas con tasas de filtración glomerular <50 mL/min, insuficiencia cardíaca congestiva, pacientes con enfermedades graves, acidosis. La metformina es un ejemplo de este tipo de fármacos ³⁸.

2. **Los inhibidores de la glucosidasa alfa.** Tienen por mecanismo de acción disminuir la absorción de glucosa en el tubo digestivo, esto tiene como ventaja una disminución de la glucemia postprandial, y como desventajas: flatulencias y alteraciones de las pruebas de función hepática. Están contraindicados en pacientes con hepatopatías y nefropatías. Acarbosa y miglitol son algunos ejemplos ³⁸.
3. **Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4.** Tienen como mecanismo una prolongada acción de GLP-1 endógena. Las ventajas de este tipo de fármacos es que no causan hipoglucemia. Solamente se recomienda disminuir la dosis en casos de nefropatía. Saxagliptina, sitagliptina y vildagliptina son los principales representantes ³⁸.
4. **Sulfonilureas.** Las sulfonilureas tienen como mecanismo la estimulación de la secreción de insulina al unirse a un sitio específico en el complejo de conductos de K_{ATP} en la célula β del páncreas e inhiben su actividad, esta inhibición lleva a una serie de procesos hasta la liberación de insulina; aunque son de bajo costo su principal desventaja es que causa hipoglucemia, que podría llevar al coma, así como un aumento de peso en el paciente. Están contraindicadas en casos de hepatopatías y nefropatías. Las sulfonilureas se dividen en dos generaciones de fármacos; la primera generación de sulfonilureas (tolbutamida, tolazamida y clorpropamida). Las sulfonilureas hipoglucemiantes de segunda generación que son más potentes incluyen: glibenclamida, glipizida y glimepirida ³⁸.
5. **No sulfonilureas.** Aumentan al igual que las sulfonilureas la secreción de insulina. Su principal ventaja es el inicio de la acción en un tiempo corto, disminuyen la glucosa postprandial, pero una desventaja importante es la hipoglucemia. Están contraindicados en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y hepatopatías ³⁸.
6. **Tiazolidinedionas.** Disminuyen la resistencia a la insulina y aumentan la utilización de glucosa, su principal ventaja es que reduce las necesidades de insulina; las desventajas de este tipo de fármacos son: edema periférico, insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso, fracturas, edema macular. La rosiglitazona puede incrementar el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Los principales fármacos de este tipo son la rosiglitazona y pioglitazona ³⁸.
7. **Fijadores de ácidos biliares.** Se desconoce el mecanismo de acción para reducir la glucosa. Sus principales desventajas para su uso son: estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, náusea, aumento en las concentraciones de triglicéridos, interfiere con la absorción de otros fármacos, obstrucción intestinal. El colesevelam es un ejemplo de estos fármacos ³⁸.

▪ **HIPOGLUCEMIANTES PARENTERALES.**

1. **Insulina.** Es la base para el tratamiento de casi todos los individuos con diabetes tipo 1 y muchos de los individuos con diabetes tipo 2; puede administrarse por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. Su mecanismo de acción es principalmente el aumento de la utilización de glucosa, disminución de la producción de glucosa hepática. Una de las ventajas importantes es que se conoce el perfil de seguridad pero las desventajas son la hipoglucemia y aumento de peso además de que requiere inyecciones. La insulina de acción corta y la insulina de acción rápida son ejemplos de este grupo³⁸.
2. **Agonistas de la GLP-1.** Estos fármacos principalmente Incrementan la insulina, reducen el glucagón y disminuyen el vaciamiento gástrico, saciedad. Una ventaja de este tipo de fármacos es la pérdida de peso y las desventajas de éstos agonistas son náusea, mayor riesgo de hipoglucemia con secretagogos de insulina, pancreatitis. Está contraindicado en pacientes con nefropatías, fármacos que reducen la motilidad gastrointestinal, pancreatitis. Algunos ejemplos son exenatida y liraglutida³⁸.
3. **Agonistas de amilina.** El mecanismo de acción comprende la reducción del vaciamiento gástrico y disminución de las concentraciones de glucagón. Estos fármacos tienen la ventaja de reducir la glucemia postprandial; así como la pérdida de peso. Dentro de sus desventajas se encuentran: náusea y aumento del riesgo de hipoglucemia con insulina; está contraindicado en pacientes que usen fármacos que reducen la motilidad gastrointestinal. Un ejemplo es la pramlintida³⁸.

▪ **TRATAMIENTO MÉDICO NUTRICIONAL Y ACTIVIDAD FÍSICA**

Tiene por objetivo la disminución de la resistencia a la insulina y el aumento de la secreción de insulina. Este tratamiento tiene muchas ventajas entre ellas están la pérdida de peso, disminución de la presión arterial y el riesgo de aterosclerosis, así como muchos otros beneficios a la salud en general. Este tratamiento se basa principalmente en una dieta calórica, con bajo contenido de grasas y de ejercicio. Una de sus desventajas es la dificultad que se tiene en el cumplimiento y el bajo éxito a largo plazo³⁸.

4.8 TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

El tratamiento y el control de la diabetes típicamente incluyen: dieta, ejercicio, las pruebas caseras de glucosa en sangre y en muchos casos, hipoglucemiantes orales y / o inyecciones de insulina. Los remedios herbolarios también son utilizados por la población mexicana para el tratamiento de la diabetes, donde las plantas medicinales tradicionalmente han sido utilizadas para tratar una variedad de dolencias. Comprender el uso de remedios a base de plantas, sus propiedades

hipoglucemiantes, y los posibles efectos adversos e interacciones con medicamentos son importantes en el diseño de programas eficaces de tratamiento^{5, 39, 40}.

Las plantas medicinales para la diabetes se han utilizado a lo largo de la historia, sin embargo su uso en las sociedades occidentales ha desaparecido en gran parte a raíz de la introducción de la insulina. La información del mundo etnobotánico sobre plantas medicinales reporta casi 800 plantas usadas en el control de la diabetes mellitus. Aproximadamente 150 de éstas existen en México. La confianza en los medicamentos tradicionales a base de plantas se ha mantenido en la población mexicana y México –Americana. El estudio de estas plantas podría conducir al desarrollo de nuevos agentes hipoglucémicos orales o complementos dietéticos para la diabetes⁵.

Se emplea una gran variedad de recursos herbolarios para combatir o controlar esta afección, en la mayoría de los casos preparados en forma de extractos acuosos (licuado, macerado, infusión, té o cocción) administrados en ayunas. Destacan por su frecuencia de uso: nopal (*Opuntia sp.*), tronadora (*Tecoma stans*), guarumbo (*Cecropia obtusifolia*), elemuy (*Guatteria gaumeri* o *Malmea depressa*), cocoyol (*Acrocomia mexicana*), claudiosa (*Capraria biflora*), gobernadora (*Larrea tridentata*), ajo (*Allium sativum*), lágrimas de san Pedro (*Coix lachryma-jobi*), tejocote (*Crataegus mexicana*) y prodigiosa (*Brickellia sp.*). Basta señalar que existen pruebas farmacológicas que han comprobado el efecto hipoglucemiante de las seis primeras plantas mencionadas³⁰.

Aunque muchos de los reportes de plantas medicinales tienen una eficacia potencial en el tratamiento de la diabetes, o resultan en efectos adversos o interacciones con medicamentos, una revisión de la literatura clínica existente sugiere que las plantas medicinales tienen un efecto significativo en resultados clínicos en diabetes, ya sea positiva o negativamente. Esto es especialmente cierto teniendo en cuenta la manera en que las plantas en su mayoría parecen ser utilizadas (rara vez o de forma intermitente, durante períodos cortos de tiempo, en pequeñas dosis, o como una pequeña fracción de una mezcla de plantas conocidas)⁵.

La planta tradicional más utilizada para el tratamiento de la diabetes en la población México-americana y la más estudiada en México es el nopal. El segundo tratamiento comúnmente identificado era la planta chaya. Las Chayas, que son miembros de la familia Euphorbia y que están relacionados con la ortiga toro y la planta de ricino venenoso, han sido utilizadas como un suplemento alimenticio en la península de Yucatán y en Centroamérica. Aunque los efectos hipoglucemiantes de la Chaya en ratones se han demostrado recientemente, la chaya fresca también es utilizada en ensaladas, se sabe que las hojas contienen HCN un compuesto tóxico y por lo tanto deben ser cocinadas antes de su consumo⁵.

La tercera planta comúnmente identificada fue el míspero (*Eriobotrya japonica*), que es también conocido por el nombre común de ciruela níspero o chino, aunque se sabe muy poco de esta planta⁵.

La Sábila (Aloe vera), fue el cuarto tratamiento comúnmente identificado. Numerosos estudios investigaron la eficacia de Aloe vera, que es un agente tópico para quemaduras y heridas. Sin embargo, se ha informado que la savia seca de *Aloe barbadensis*, se utiliza como remedio

tradicional para la diabetes en la península arábiga, el cual contiene un agente hipoglucemiante que disminuye la glucosa en sangre por un mecanismo hasta ahora desconocido^{5,39}.

Otras plantas tradicionales han sido experimentalmente y clínicamente estudiadas: *T. diffusa* (damiana), *E. polystachia* (palo dulce), *P. eduli* (chotes), *B. pilosa* (aceitilla), *E. prostrata* (golondrina), *L. caulescens* (salvia), *S. macrodonthus* (apatzcua), *T. foenum-graceum* (fenogreco), *O. europea* (olivo), se informó de la actividad hipoglucemiante en seis de ellas las cuales están de acuerdo con los resultados obtenidos por varios investigadores⁴⁰.

Algunas de las plantas en los estudios realizados pueden tener efectos contradictorios como es el caso de: *T. diffusa*, *E. polistachya*, *P. edulis* y *B. pilosa*; esto puede ser debido al uso de plantas de diferentes especies. En México hay muchos ejemplos de diferentes especies de plantas con idénticos nombres populares. También hay ejemplos en los que la misma especie tiene una amplia variedad de nombres populares, estos dos casos reflejan el papel predominante de una correcta identificación botánica del material a estudiar y la necesidad de utilizar muestras de especímenes que permitan el aseguramiento en el estudio de una sola especie vegetal^{39, 40}.

Otras plantas previamente estudiadas son *E. prostrata* y *L. caulescens*, ambas tienen un efecto en conejos sanos, pero que no presentan ninguna actividad en el modelo diabético. Estos resultados sugieren que en algunos la función pancreática, o la presencia de insulina, son necesarias para la actividad hipoglucémica de estas plantas antidiabéticas⁴⁰.

Por otro lado, puede ser que algunas plantas utilizadas como antidiabéticos, en realidad no tienen un efecto hipoglucémico. En este caso la reducción de la glucemia se podría explicar por la dieta baja en carbohidratos que se administra a los pacientes diabéticos, y también por una mayor actividad física. En otros casos varias plantas se administran juntas como mezclas complejas y todas ellas son conocidas como plantas "antidiabéticas"^{39, 40}.

4.9 ESTADÍSTICAS

El crecimiento de la población y la mayor longevidad están conduciendo a un rápido aumento del número total de adultos de mediana edad y adultos mayores, esto conlleva al correspondiente aumento de la cifra de muertes debidas a enfermedades no transmisibles (ENT). Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte por ENT con un 48%, seguida del cáncer con un 21%. La diabetes es responsable directa del 3.5% de las defunciones debidas a ENT. Según la OMS en el mundo hay más de 346 millones de personas con diabetes. Se calcula que en 2004 fallecieron 3,4 millones de personas como consecuencia del exceso de azúcar en la sangre. Más del 80% de las muertes por diabetes se registran en países de ingresos bajos y medios. Casi la mitad de esas muertes corresponden a personas de menos de 70 años, y un 55% a mujeres. Se pronostica que las muertes por diabetes se multipliquen por dos entre 2005 y 2030^{3, 4}.

4.10 DIABETES EN MÉXICO

Durante los últimos años han cobrado relevancia las enfermedades crónicas degenerativas, las cuales dan lugar a un conjunto de eventos que con frecuencia implican una pérdida gradual de las capacidades físicas y sociales, que terminan finalmente con la muerte en edades avanzadas. Las enfermedades del corazón, la diabetes mellitus y los tumores malignos son las principales causas de muerte durante el año 2010, mismos que en 1980 ocupaban el 4º, 9º y 5º lugar respectivamente².

La diabetes mellitus es la principal causa de mortalidad en edad productiva (15 a 64 años) y la segunda causa en adultos mayores (65 años y más) para el 2010 con 31,722 y 51,128 defunciones respectivamente con predominio de esta enfermedad en el sexo femenino. Esto probablemente ocasionado por los cambios en estilos de vida, sedentarismo, sobrepeso y obesidad².

II . PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que se caracteriza por un aumento de la cantidad de glucosa en la sangre, debido a una falta relativa o absoluta de insulina¹.

En México esta enfermedad ocupa el segundo lugar de mortalidad en la población en general y el primer lugar en la población con edad productiva, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estima que para el 2030 esta cifra se duplique.

El tratamiento farmacológico actualmente utilizado, es de alto costo y la mayoría de ellos presentan reacciones adversas. Debido a estos problemas, en la actualidad el estudio etnofarmacéutico, cobra importancia al usar extractos de origen natural para el tratamiento alternativo de enfermedades. El uso popular del nopal como auxiliar en el tratamiento de la diabetes se ha incrementado, debido al alto costo de los fármacos utilizados así como de los efectos adversos que estos presentan; de ahí la importancia de realizar los estudios necesarios que garanticen la eficacia y seguridad de este tipo de productos de origen natural.

Diversas investigaciones comprueban la acción hipoglucemiante del nopal administrado por vía oral siendo dicho efecto observado al consumir al menos 300 g de nopal asado o 500 g de nopal crudo en jugo o licuado. Actualmente existen en el mercado cápsulas de nopal que presumen de tener dichas propiedades antidiabéticas, sin embargo los estudios comprueban que se presenta un discreto efecto benéfico en la glucosa si es ingerida una cantidad aproximada de 10 g diarios del extracto seco de la especie *Opuntia ficus-indica*, debido a que la cantidad es muy grande para una formulación en cápsulas, esta forma farmacéutica resulta ser poco efectiva para el paciente. De manera que el presente trabajo tiene como objetivo desarrollar los estudios de preformulación y formulación con el fin de obtener un polvo para reconstituir de extracto de nopal (*Opuntia ficus-indica*) el cual tiene la ventaja de ser una forma farmacéutica cómoda para dispensar fármacos que tienen una dosis grande, teniendo como propósito que este producto pueda ser utilizado como coadyuvante en el tratamiento de la diabetes mellitus; que sea estable física, química y microbiológicamente, el cual, finalmente será envasado en sobres de celopolial para una mejor disposición del producto y así hacer más práctico su uso y transporte por parte del paciente. Finalmente asegurar que se cumpla con los estándares de calidad establecidos utilizando los recursos de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

III. OBJETIVOS

✓ GENERAL

Desarrollar los estudios de preformulación y formulación con el fin de obtener polvo dispersable de extracto de nopal de *Opuntia ficus-indica* que cumplan con los criterios de calidad establecidos por la regulación mexicana, como coadyuvante en el tratamiento de la diabetes mellitus.

✓ PARTICULARES

- Desarrollar el sistema cromatográfico adecuado para poder evaluar el extracto de nopal de *Opuntia ficus-indica* durante el estudio.
- Caracterizar física, química y fisicoquímicamente el extracto de nopal de *Opuntia ficus-indica*
- Elegir los excipientes para obtener una formulación en polvo dispersable de extracto de nopal de *Opuntia ficus-indica*.
- Optimizar el escalamiento de formulación propuesta
- Establecer el material de empaque más adecuado para la formulación.

IV. HIPÓTESIS

Por medio de los estudios de preformulación y formulación, se obtendrá una formulación estable química, física y microbiológicamente, para la fabricación de polvo dispersable de extracto de nopal de *Opuntia ficus-indica* que cumpla con los estándares de calidad establecidos en la regulación mexicana y que en un futuro sea útil para el tratamiento de la diabetes mellitus.

V. MATERIAL Y EQUIPOS

a) Material

- ✓ Agitador magnético
- ✓ Agitador de vidrio
- ✓ Anillos de hierro
- ✓ Bolsas de polietileno transparentes
- ✓ Bureta
- ✓ Cabeza de destilación 24/40
- ✓ Charolas de acero inoxidable con tapa
- ✓ Cola de destilación 24/40
- ✓ Condensador 24/40
- ✓ Cajas Petri
- ✓ Cámaras de elución
- ✓ Crisoles de porcelana
- ✓ Desecador de vidrio para vacío
- ✓ Desecador con placa de porcelana
- ✓ Embudos de separación
- ✓ Embudos de vidrio
- ✓ Embudo de acero inoxidable
- ✓ Espátulas
- ✓ Frascos de vidrio color ámbar
- ✓ Gradilla
- ✓ Mallas de acero inoxidable No. 20, 40, 60, 80, 250, 300
- ✓ Tela de lino
- ✓ Tamices No. 10, 20, 60, 80
- ✓ Mangueras de vacío
- ✓ Matraz bola 24/40
- ✓ Matraz Erlenmeyer
- ✓ Matraz Kjeldahl
- ✓ Matraz volumétrico
- ✓ Mechero Bunsen
- ✓ Mechero Fischer
- ✓ Papel estraza
- ✓ Papel aluminio
- ✓ Papel filtro
- ✓ Papel glassine
- ✓ Perillas de succión
- ✓ Perlas de ebullición
- ✓ Pesafiltros forma baja
- ✓ Pinzas de tres dedos con nuez
- ✓ Pinzas dobles para bureta
- ✓ Pinzas para crisol
- ✓ Pipetas graduadas
- ✓ Pipetas volumétricas
- ✓ Placas de vidrio de 10*10 cm
- ✓ Portaobjetos
- ✓ Probetas graduadas
- ✓ Probetas graduadas con tapón
- ✓ Regla de 15 cm
- ✓ Rejilla de asbesto
- ✓ Soporte universal
- ✓ Termómetro de -20 a 150 °C
- ✓ Triángulo de porcelana
- ✓ Tripié
- ✓ Tubos capilares
- ✓ Tubos de ensaye
- ✓ Tubos de ensaye con tapón
- ✓ Tubos Nessler
- ✓ Vasos de precipitado
- ✓ Viales de vidrio con tapón de corcho
- ✓ Vidrio de reloj

b) Equipos:

- ✓ Autoclave EVAR, modelo EV 36
- ✓ Cámara de humedad
- ✓ Cámara de luz blanca
- ✓ Estereoscopio American Optical Mod Cicloptic
- ✓ Estufas de estabilidad CAISA INC.2.4.2. TR
- ✓ Estufa RIOSSA
- ✓ Incubadora Felisa
- ✓ Lámpara de UV CAMAG UV-BETRACHTER
- ✓ Mezclador de corazas gemelas Erweka AR 400
- ✓ Parrilla de agitación y calentamiento
- ✓ Refrigerador KELVINATOR
- ✓ Ro-Tap Tyler Industrial Products
- ✓ Vórtex MaxiMix™ II Vortex Mixer

c) Instrumentos:

- ✓ Balanza analítica Pioneer Ohaus
- ✓ Balanza semi-analítica Scout Pro Ohaus
- ✓ Espectrofotómetro Hitachi U-2900
- ✓ Potenciómetro EQUIPACK COLE-PALMER
- ✓ Termo higrómetro
- ✓ Termobalanza AD-47. Infrared Moisture Determination Balance
- ✓ Cronómetro

d) Reactivos:

- ✓ Sólidos (grado analítico)
 - Ácido bórico
 - Agar papa dextrosa
 - Agar soya tripticaseína
 - Anaranjado de metilo
 - Azul de metileno
 - Carbonato de sodio
 - Cloruro de sodio
 - Fosfato monobásico de potasio
 - Hidróxido de sodio
 - Hidróxido de potasio
 - Rojo de metilo
 - Silica gel 60 GF₂₅₄ con indicador
 - Silica gel como agente desecante
 - Sulfato de potasio
 - Sulfato cúprico
 - Zinc metálico

- ✓ Líquidos (grado analítico)
 - Acetato de etilo
 - Ácido acético glacial
 - Ácido clorhídrico
 - Ácido nítrico
 - Ácido sulfúrico
 - Agua destilada
 - Agua purificada
 - Cloroformo
 - Etanol
 - Hidróxido de sodio
 - Metanol
 - Peróxido de hidrógeno al 30%

e) Insumos (grado farmacéutico):

- ✓ Acesulfame de potasio (Acesulfame K)
- ✓ Ácido cítrico
- ✓ Alginato de sodio
- ✓ Amarillo #5
- ✓ Amarillo #10
- ✓ Amarillo ocre
- ✓ Celulosa microcristalina
- ✓ Dióxido de silicio "aerosil"
- ✓ Estearato de magnesio
- ✓ Extracto de nopal *Opuntia ficus-indica* (OFI). Lote 120791Q, proveedor BIOEXTRACTO, caducidad (28/09/2015)
- ✓ Extracto de nopal, proveedor Droguería Cosmopolita
- ✓ Fosfato monobásico de sodio
- ✓ Fructosa
- ✓ Grenetina
- ✓ Lactosa
- ✓ Lauril sulfato de sodio
- ✓ Manitol
- ✓ Naranja sabor y aroma
- ✓ Polietilenglicol (PEG)
- ✓ Polivinilpirrolidona (PVP)
- ✓ Sabor limón vegetal
- ✓ Sabor mandarina
- ✓ Sabor naranja
- ✓ Sabor naranja-limón
- ✓ Sabor piña
- ✓ Sacarina sódica
- ✓ Sacarosa
- ✓ Talco

f) Soluciones preparadas^{*}:

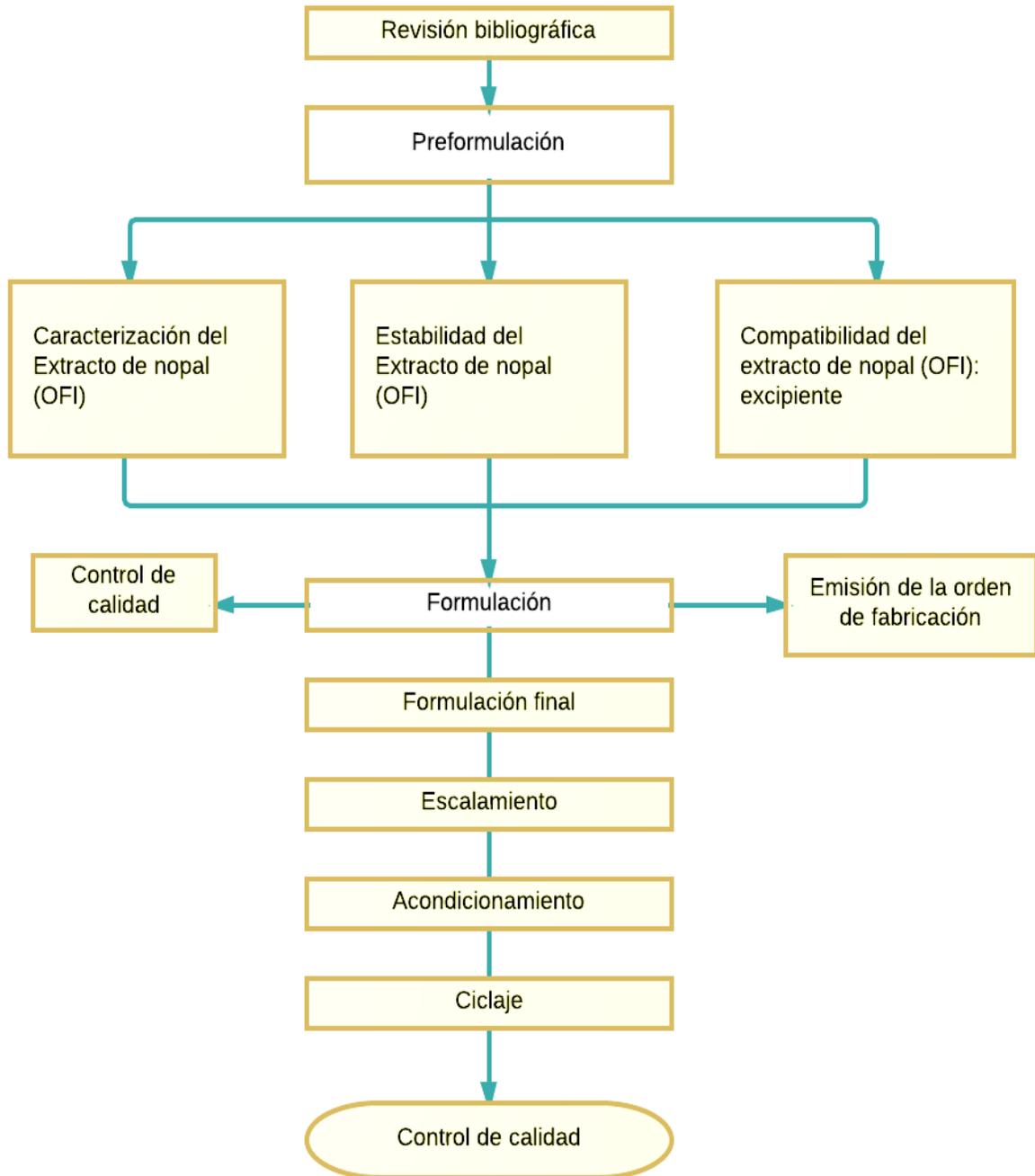
- ✓ Solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2

- ✓ Solución de referencia de nitrato de plomo
- ✓ Solución de azul de metileno al 0.1%
- ✓ Solución de ácido bórico 1 en 25
- ✓ Solución de acetato de amonio pH 3.5
- ✓ Solución de ácido clorhídrico 2N
- ✓ Solución de ácido clorhídrico 6N
- ✓ Solución valorada de ácido sulfúrico 0.02N
- ✓ Solución de ácido sulfúrico al 1.25%
- ✓ Solución de hidróxido de amonio 6N
- ✓ Solución de hidróxido de sodio al 1.25%
- ✓ Solución de hidróxido de sodio 1N
- ✓ Solución de hidróxido de sodio 2N
- ✓ Solución de hidróxido de sodio 2 en 5
- ✓ Solución de tioacetamida-glicerina básica
- ✓ Solución indicadora rojo de metilo-azul de metileno

** Todas las soluciones preparadas fueron realizadas de acuerdo a lo descrito en el capítulo: Soluciones y reactivos de la FEUM 10ª ed.*

VI . DIAGRAMA DE FLUJO

Figura 4. Diagrama de flujo



VII. METODOLOGÍA

- 1. Revisión bibliográfica:** Se recopiló toda la información considerada necesaria de artículos (desde el año 1989), libros y otras fuentes electrónicas en donde se describe el estado pasado y actual del conocimiento acerca del extracto de nopal de *Opuntia ficus-indica*, que incluyeran sus características, usos, propiedades terapéuticas, tóxicas y todo aquello que se considerara relevante; de igual forma información concerniente al polvo para reconstituir como forma farmacéutica y a diabetes mellitus.
- 2. Preformulación:** Los estudios de preformulación se refieren a todas aquellas pruebas que se le realizaron al extracto de *Opuntia ficus-indica*. Durante el estudio de preformulación se realizaron pruebas a dos lotes, uno de extracto de nopal del proveedor Bioextracto el cual contaba con la especie de nopal requerida para este estudio (*Opuntia ficus-indica*) y el segundo del proveedor Droguería Cosmopolita, el cual no contaba con la especie antes mencionada es por ello que se realizaron sólo algunas pruebas de caracterización fisicoquímica. Las pruebas que permitieron conocer las propiedades fisicoquímicas, fueron las siguientes:

2.1. Caracterización: Corresponde a la descripción de las propiedades químicas, físicas, mecánicas y microbiológicas del extracto seco de *Opuntia ficus-indica*, los procedimientos fueron extraídos de la Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos primera edición, a los métodos generales de análisis de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos décima edición.

2.1.1. Examen visual y olor ⁴¹.

Se llevó a cabo un análisis organoléptico del extracto en el que se describió:

- **Color.** Se examinó la muestra, bajo luz difusa de día, comparándose con el color especificado del proveedor.
- **Características de superficie, textura y fractura.** Se observó una cantidad del extracto en el estereoscopio.
- **Olor.** Se examinó una pequeña porción de la muestra colocada en un vidrio de reloj, mediante una lenta y repetida inhalación del aire que se encuentra sobre el material. Determinándose primeramente la fuerza del olor, (ninguna, débil, evidente, fuerte) y después el tipo de olor (aromático, a frutas, a moho, rancio, etc.).

2.1.2. Solubilidad ⁴¹. Para realizar esta prueba, una muestra de extracto de *Opuntia ficus-indica* fue puesta durante 30 minutos en un disolvente a una temperatura de 25°C con agitación vigorosa durante 30 segundos a intervalos de 5

minutos. Los disolventes probados fueron: agua, metanol y cloroformo. Los términos para establecer la solubilidad se expresan en el cuadro 5:

Cuadro 5. Términos de solubilidad ⁴¹

Términos	Partes de disolvente en volumen requeridas para 1 parte de soluto
Muy soluble	Menos de 1 parte
Fácilmente soluble	De 1 a 10 partes
Soluble	De 11 a 30 partes
Poco soluble	De 31 a 100 partes
Ligeramente soluble	De 101 a 1000 partes
Muy ligeramente soluble	De 1001 a 10000 partes
Casi insoluble	Más de 10000 partes

Secretaría de Salud (2001)

2.1.3. Pérdida por secado (MGA-FH 0060 ⁴¹). Se colocaron 2.0 g del extracto de nopal en un pesafiltros previamente seco y a peso constante. Se secó la muestra en una estufa a una temperatura de 100 a 105°C por dos horas, secándose hasta que 2 pesadas consecutivas no fueran diferentes por más de 0.5 mg. Se calculó la pérdida de peso en por ciento de material seco de acuerdo a las siguientes fórmulas:

$$1. \text{Peso}_{\text{perdido durante el secado}} = \text{Peso}_{\text{inicial de muestra}} - \text{Peso}_{\text{final de muestra}}$$

$$2. \% \text{ Pérdida por secado} = \frac{\text{Peso}_{\text{perdido durante el secado}}}{\text{Peso}_{\text{inicial de muestra}}} \times 100$$

2.1.4. Reología ²³:

2.1.4.1. Densidad aparente y densidad por asentamiento.

Método I. Medición en una Probeta Graduada:

Se pesó una probeta de 50 mL con el tapón, previamente lavada, sanitizada y seca y se introdujo sin compactar el extracto hasta el volumen de 50 mL, nivelando el polvo y registrando el volumen aparente (V_i). Después, se tomó la parte superior de la probeta y se golpeteó manualmente, elevándola a una altura de 6 cm y dejándola caer sobre la mesa; observando y registrando el volumen cada 20 golpes hasta que no se observó variación (mínimo 100 golpes). Finalmente se registró la lectura del volumen compactado (V_f) y se pesó la probeta para obtener la cantidad en gramos del extracto.

Con los datos obtenidos, se calculó la densidad aparente (**Da**) y la densidad por asentamiento o compactada (**Dc**).

Fórmulas para calcular:

$$- D_a = \frac{\text{masa de muestra (g)}}{V_i \text{ (mL)}}$$

$$- D_c = \frac{\text{masa de muestra (g)}}{V_f \text{ (mL)}}$$

2.1.4.2. Ángulo de reposo y velocidad de flujo.

Se colocó un embudo de acero inoxidable sobre un anillo de hierro fijado a un soporte universal a una altura de 7 cm, tomando como referencia la parte final del tallo del embudo y la mesa de trabajo. Colocándose una hoja milimétrica debajo del embudo, de tal forma que el orificio quedara centrado en la hoja de papel, inmediatamente se colocó encima del papel una placa de vidrio de 10 x 10 cm previamente pesada. Después se agregó la muestra (sin compactar) al embudo, tapando previamente el orificio de salida con el dedo, hasta llenar 1 cm antes del borde de éste. Al retirarse el dedo del orificio del embudo, se registró el tiempo (t) que tardó en fluir toda la muestra y formarse el cono con el polvo. Para terminar la prueba se midió el diámetro y la altura del cono formado en la placa de vidrio. Calculándose el ángulo de reposo, α , con la siguiente ecuación:

$$\alpha = \tan^{-1} \left\{ \frac{\text{altura}}{\text{radio}} \right\}$$

Finalmente se pesó la placa con la muestra, restándose el peso de la placa, para obtener la cantidad de extracto utilizado en la prueba y obtener la velocidad de flujo con la fórmula:

$$\text{Velocidad de flujo} = \frac{\text{muestra}_{(g)}}{t_{(s)}}$$

Se interpretaron los resultados obtenidos con el cuadro 6:

Cuadro 6. Propiedades de flujo y sus correspondientes ángulos de reposo ²³	
Propiedades de flujo	Ángulo de reposo (°)
Excelente	25-35
Bueno	31-35
Adecuado (no se necesita ayuda)	36-40
Aceptable (puede demorarse)	41-45
Pobre (es necesario agitar o someter a vibración)	46-55
Muy pobre	56-65
Extremadamente pobre	>66

The United States Pharmacopeial Convention (2007)

2.1.5. Determinación de tamaño de partículas sólidas por tamizado (MGA 0891⁴²).

Se pesó una muestra de 20 g del extracto de nopal y se programó en el Ro-Tap por 15 minutos con las mallas 60, 80, 100, 200, posteriormente se calculó el porcentaje de muestra que atraviesa cada una de las mallas. Un polvo está clasificado como grueso o fino de acuerdo al tamaño de la apertura nominal, expresado en micrómetros (μm) de la malla del tamiz que es capaz de atravesar (Cuadro 7).

Cuadro 7. Clasificación de los sólidos por su tamaño de partícula ⁴²

Clasificación del sólido	Sólidos vegetales y animales		Sólidos químicos	
	Partículas que pasan a través de:			
	Malla %	Malla %	Malla%	Malla %
Muy grueso	A 100	D < 20		
Grueso	B 100	D < 40	B 100	C < 60
Semigrueso	C 100	E < 40	C 100	D < 60
Fino	D 100	E < 40	E 100	
Muy fino	E 100		F 100	

Secretaría de Salud (2011)

2.1.6. Materia extraña (MGA – FH 0030 ⁴¹).

50 g de la muestra de extracto de nopal fueron esparcidos con la finalidad de realizar una inspección visual del material. Posteriormente dicha muestra fue pasada por diferentes tamices observando con ello, si existía o no la presencia de material extraño que no correspondiera al extracto.

2.1.7. Cromatografía en capa delgada (MGA - FH 0050: ⁴¹).

Conocida también como cromatografía en capa fina (CCF) esta prueba fue utilizada para conocer y monitorear químicamente al extracto de nopal. Con base en la cantidad de compuestos orgánicos presentes en dicho extracto y debido a la naturaleza de éste (contenido alto en fibra) como primer paso se realizó una extracción con cloroformo para facilitar la aplicación de la muestra a la placa cromatográfica y de este modo utilizar un sistema de elución propuesto.

- **Preparación de la muestra.** Se pesaron 200 mg de extracto seco de nopal, colocándolos en un tubo de ensaye para adicionarle 5 mL de cloroformo, agitándose por 5 minutos en un vórtex, después se dejó reposar por 2 minutos. Transcurrido el tiempo se agregó el sobrenadante a un embudo de separación y se le agregaron 5 mL de agua para extraer la fase orgánica.

- **Procedimiento.** Se concentró el extracto clorofórmico aproximadamente a 0.5 mL para después aplicar con un tubo capilar la muestra en la placa de sílica gel con indicador. Se corrió la placa en una cámara de elución preparada 1 hora antes de realizar la prueba, que contenía una fase móvil conformada por agua: metanol: acetato de etilo (15:20:50). Al término de la elución de las placas, éstas se secaron hasta la evaporación completa de los disolventes para posteriormente revelarlas con una lámpara UV, así como para calcular el R_f del extracto.

El R_f (relación de frentes) es una característica que representa la distancia recorrida por el compuesto, con relación a la distancia recorrida por la fase móvil por lo que sus valores siempre oscilaran entre 0 y 1 siendo calculada por medio de la fórmula:

$$R_f = \frac{a}{b} \quad y \quad R_f = \frac{a}{c}$$

En donde:

- a = La distancia entre el punto de aplicación y el centro de la mancha del material a analizar.
- b = La distancia entre el punto de aplicación y el frente del disolvente.
- c = La distancia entre el punto de aplicación y el centro de la mancha de la sustancia de referencia.

2.1.8. Determinación de cenizas (MGA - FH 0060 ⁴¹).

Procedimiento cenizas totales.

Se pesaron 5 g de extracto de nopal en un crisol previamente a peso constante y se precalcinó la muestra en un mechero Fisher hasta que quedara completamente carbonizada (sin soltar vapores), para después calcinar la muestra a 600°C por 15 minutos hasta que quedó blanco, dejándose enfriar en un desecador para posteriormente pesar la muestra y calcular el por ciento de cenizas totales en el material secado al aire.

2.1.9. Índice de hinchamiento (MGA - FH 0130 ⁴¹).

Se llevaron a cabo no menos de 3 determinaciones simultáneas, para las cuales, se introdujo 1 gramo del material vegetal a tratar en una probeta de 50 mL con tapón esmerilado. Se añadió 1.0 mL de alcohol y 25 mL de agua. Se tapó y agitó la mezcla completamente cada 10 min (durante 1h). Se dejó reposar durante 3 h a temperatura ambiente. Midiéndose el volumen en mililitros que ocupa el material vegetal, incluyendo cualquier mucílago pegajoso presente. Finalmente se calculó el valor

medio de las determinaciones individuales y relacionó a un gramo del material vegetal

2.1.10. Límites microbianos (MGA-0571²⁰).

- **Preparación de la solución de uso.** Como un primer paso para la determinación de microorganismos fue preparada una solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2, disolviendo 34 g de fosfato monobásico de potasio en 1000 mL de agua destilada, ajustando en pH con una solución de NaOH 1 N. Posteriormente se diluyeron 1.25 mL de esta solución en 1000 mL de agua destilada y se envasaron en volúmenes de 9 mL. Esta solución fue esterilizada en autoclave a 121 °C y 15 libras de presión por 15 min.
- **Preparación de los medios de cultivo.** Se agregó en agua destilada el agar soya tripticaseína disolviéndolo completamente con ayuda del calor, de igual forma se procedió con el agar papa dextrosa. Una vez preparados fueron esterilizados bajo las mismas condiciones descritas anteriormente.
- **Diluciones.** Utilizando las soluciones de uso envasadas, se realizaron diluciones del extracto hasta 10⁻⁶.
- **Procedimiento.** Fue añadido 1 mL de cada dilución respectivamente a una caja Petri estéril y mezclado con aproximadamente 15 mL de agar a una temperatura que no excediera de 45°C, una vez que estas fueron mezcladas y solidificadas, las cajas fueron incubadas a 35°C por 5 días para el agar soya tripticaseína y a 25°C por 7 días para el agar papa dextrosa.

2.1.11. Espectrofotometría infrarroja (MGA 0351⁴²).

Una gota de la muestra extraída en metanol fue colocada entre 2 placas de cloruro de sodio, de manera que se formara una película delgada evitando que se formaran burbujas.

Para la muestra extraída en cloroformo, se le adicionaron 100 mg de bromuro de potasio (previamente secado a 105°C por 5 horas), grado espectroscopia IR, se molió y mezcló, para posteriormente colocar la mezcla en una matriz cilíndrica de acero inoxidable y comprimir la mezcla con una prensa hidráulica formando un vacío de 3 min a 2 min.

Ambas muestras fueron leídas en el instrumento de absorción IR.

Esta prueba fue realizada, solicitando el servicio de espectroscopia infrarroja de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.

2.1.12. Espectrofotometría Visible y ultravioleta (MGA 0361 ²⁰).

Para conocer la longitud de onda de máxima absorbancia, se realizaron barridos del extracto de nopal a diferentes concentraciones, con diferentes disolventes y diferentes rangos de longitud de onda

Para el barrido en el cual se usó cloroformo como disolvente se probaron concentraciones de 4×10^{-3} , 0.02, 0.04 g/mL, siendo la concentración de 0.02 g/mL la que presentó valores aceptables de absorbancias (aproximadamente 0.5) por lo que fue elegida para futuras referencias. La muestra se preparó como sigue:

Se pesaron 200 mg de extracto seco de nopal, colocándolos en un tubo de ensaye para adicionarle 5 mL de cloroformo, se agitó por 5 minutos en un agitador vórtex, después se dejó reposar por 2 minutos. Transcurrido el tiempo se agregó el sobrenadante a un embudo de separación y se le agregaron 5 mL de agua para extraer la fase orgánica. Se extrajeron entre 4 y 5 mL de la fase orgánica los cuales fueron aforados a 10 mL en un matraz volumétrico. Esta solución se leyó en el espectrofotómetro, el cual se programó en un intervalo de 190 a 400 nm y de 200 a 700nm, registrándose los picos representativos

El barrido también se realizó con metanol como disolvente, probándose concentraciones de 0.02 y 0.04 g/mL del extracto. La preparación de la muestra fue similar a la ya mencionada, sin embargo al obtener la fase orgánica, fue evaporado en su totalidad el cloroformo presente para que posteriormente se le agregaran 5 mL de metanol, agitando y solubilizando los compuestos orgánicos en el metanol, estos 5 mL fueron tomados como alícuota y llevándolo al aforo en un matraz volumétrico de 10 mL. Esta última solución fue leída en el espectrofotómetro en un intervalo de 190 a 400 nm, registrándose los picos representativos

2.1.13. pH aparente

Se realizó una solución de extracto de nopal al 5% (1g en 20 mL) con agua destilada a esta solución se le determinó el pH con un potenciómetro (previamente calibrado, con soluciones amortiguadoras de pH 7 y 4).

2.1.14. Metales pesados (MGA 0561 ²⁰).

- **Preparación de la muestra.** A 3g de extracto de nopal se le agregó ácido sulfúrico concentrado suficiente como para humectar la muestra, sometiendo posteriormente a ignición de manera que la muestra quedara totalmente carbonizada. Una vez que la muestra estuvo lista, se agregaron 2mL de ácido nítrico y 5 gotas de ácido sulfúrico concentrados para después calentarse hasta observar que ya no existiera la presencia de vapores blancos; después de esto la muestra se sometió a ignición a una temperatura de 600°C durante 1 hora.

Transcurrido ese tiempo, al residuo obtenido una vez frío, se le adicionaron 5 mL de solución de ácido clorhídrico 6 N y se puso en un baño de vapor por 10 minutos para posteriormente dejar enfriar y ser transferido a un tubo Nessler de 50 mL.

- **Preparación del control.** A una cantidad equivalente al 10% de la cantidad utilizada para la preparación de la muestra se le adicionaron 4 mL de la preparación de referencia y se evaporó a sequedad en un baño de vapor, después de lo anterior esta muestra fue llevada a ignición bajo las mismas condiciones descritas anteriormente, una vez que la muestra se enfrió se adicionaron 5 mL de ácido clorhídrico 6 N sometiéndolo después a un baño de vapor por 10 minutos una vez que la muestra estuvo fría se transfirió a un tubo Nessler de 50 mL.

- **Preparación de la solución estándar de plomo.** Preparada en el día de uso. Se diluyeron 10 mL de la solución de referencia de nitrato de plomo con agua a 100 mL. Cada mL de la solución estándar de plomo contenía el equivalente a 10 µg de plomo. Una solución de comparación preparada sobre la base de 0.1 mL de solución estándar de plomo por gramo de sustancia a ser probada contenía el equivalente a 1 ppm de plomo de la sustancia de prueba.

- **Procedimiento.** Cada una de las soluciones anteriores fue ajustada a pH 9 adicionando gota a gota hidróxido de amonio, después se llevó a pH 8 con algunas gotas de ácido acético glacial, nuevamente se ajustó a pH 4. Una vez realizado lo anterior las soluciones fueron filtradas lavando el filtrado con un poco de agua para ser agregadas respectivamente a un tubo Nessler diluyendo cada una con 40 mL de agua y agregando 2 mL de solución de acetato de amonio pH 3.5, 1.2 mL de SR de tioacetamida-glicerina básica, y la suficiente agua para llegar a un volumen de 50 mL, se mezclaron y dejaron reposar durante 2 minutos. Finalmente dichas soluciones fueron comparadas siendo observadas de arriba hacia abajo sobre un fondo blanco.

2.1.15. Higroscopicidad⁴³

Se pesaron 200 mg de extracto de nopal en una charola de aluminio a peso constante, la muestra fue puesta en una cámara de estabilidad con una humedad relativa del 75% ±5% a temperatura ambiente por 24 horas, transcurrido este tiempo se volvió a pesar la charola con el extracto, calculándose el porcentaje de aumento del peso por absorción de agua en el extracto.

Una vez que se obtuvo el porcentaje, el extracto de nopal fue clasificado de acuerdo a la siguiente escala indicada en el cuadro 8:

Cuadro 8. Escala de higroscopicidad ⁴³

Delicuescente	Es absorbida suficiente agua para que se forme un líquido
Muy higroscópico	El aumento de masa es igual o superior al 15 %
Higroscópico	El aumento de la masa es igual o inferior al 15 % e igual o superior al 2 %
Ligeramente higroscópico	El aumento de la masa es inferior al 2% e igual o superior al 0.2 %

European Pharmacopoeia Commission (2001)

2.2. Estabilidad intrínseca: Medición de la capacidad de principio activo (*Opuntia ficus-indica*) para permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas al estar bajo condiciones de estrés (temperatura, luz, humedad). Los estudios de estabilidad del extracto de *Opuntia ficus-indica* se realizaron tanto en su forma sólida como también en solución de acuerdo a los siguientes procedimientos, realizándolas por duplicado de acuerdo a cada condición:

2.2.1. Sólido. Las condiciones a las que fue sometido el extracto fueron:

Cuadro 9. Condiciones de la estabilidad en sólido

Condiciones de almacenamiento	Duración del estudio	Frecuencia de análisis
40 °C con 75% HR		
60 °C	6 semanas	1 vez por semana
Luz blanca		

Se evaluaron los cambios físicos y químicos por medio de su apariencia y de la cromatografía en capa fina con el sistema de elución agua: metanol: acetato de etilo (15:20:50)

2.2.2. Solución. La estabilidad en solución fue realizada adicionando a cada tubo de ensaye 200 mg de extracto de nopal y 5 mL de las siguientes soluciones:

Cuadro 10. Condiciones de estabilidad en solución

Hidrolisis ácida	HCl 2N
Hidrolisis básica	NaOH 2N
Oxidación	H ₂ O ₂ al 30%
Reducción	Zn ⁺ en medio ácido

Una vez que todas las muestras fueron debidamente mezcladas, se colocaron en un baño de agua (70-85°C) monitoreándolos química y físicamente cada hora, durante 4 horas por medio de cromatografía en capa fina en un sistema de elución agua: metanol: acetato de etilo (15:20:50).

2.3. Compatibilidad: Fueron evaluadas las interacciones de cada una las diferentes mezclas del extracto de *Opuntia ficus-indica* con cada excipiente bajo las condiciones de 40 °C /75% ± 5% HR y 60°C en una combinación (1:1), monitoreando para ello, los cambios físicos y químicos durante 6 semanas por medio de la apariencia y evaluando cualitativamente por cromatografía en capa fina con el sistema de elución ya mencionado.

Los excipientes evaluados fueron (Cuadro 11):

Cuadro 11. Excipientes utilizados en la compatibilidad		
Clasificación	Función	Excipientes
Diluentes	Aumentan la masa de la mezcla a una cantidad más manejable	- Lactosa - Celulosa microcristalina - Manitol - Fosfato monobásico de sodio
Humectantes	Utilizados para favorecer la penetración del agua	- Lauril sulfato de sodio
Lubricantes	Acción antifricción, antiadherente y deslizante	- PEG - Estearato de magnesio - Talco
Aglutinantes	Actúan conglomerando sustancias que, de por sí, no se compactarían en forma estable	- Grenetina - PVP - Sacarosa - Alginato de sodio
Adsorbente	Controla y regula las condiciones de humedad	- Aerosil
Colorantes	Resaltar el aspecto de producto	- Amarillo #10 - Amarillo #5 - Amarillo ocre - Limón vegetal
Saborizantes	Enmascaran sabores en la formulación, favorecen la aceptabilidad del paciente	- Naranja - Piña - Mandarina - Naranja-limón - Naranja sabor y aroma
Edulcorantes	Proporcionan dulzura	- Acesulfame K - Sacarina sódica - Fructosa
Agente acidificante	Resaltador de sabores, acidulante	- Ácido cítrico

- 3. Formulación:** Una vez realizados los estudios anteriores, y con base a toda la información recabada se mezclaron el extracto de *Opuntia ficus-indica* con los excipientes más adecuados realizando para ello lotes de 50 gramos a los cuales se les realizaron pruebas fisicoquímicas preliminares evaluando su reología, apariencia, olor, sabor y humedad con la finalidad de seleccionar las mejores formulaciones.
- 4. Control de calidad:** A la mejor formulación (formulación final) se le aplicaron controles de calidad tomados de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y la Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos descritos anteriormente, y adicionalmente, se realizaron las siguientes pruebas:

4.1. Fibra cruda.

A una muestra de 4 g de polvo dispersable se le adicionaron 200 mL de ácido sulfúrico al 1.25% y se sometió a ebullición durante 30 minutos, para posteriormente ser filtrado al vacío sobre una tela de lino y después se lavó con agua caliente hasta obtener un pH neutro.

La muestra ya neutra se dejó secar y le fueron añadidos 200 mL de hidróxido de sodio al 1.25% dejando la mezcla hervir por 30 minutos, transcurrido el tiempo, se filtró al vacío en tela de lino y nuevamente se lavó con tres porciones de 50 mL de agua caliente. A la muestra anterior se le adicionaron 25 mL de etanol para que después se dejara secar hasta peso constante.

Finalmente la muestra fría se pesó (**Pi**) y se sometió a calcinación a 600°C durante 30 minutos al paso de ese tiempo se registró nuevamente el peso del residuo calcinado (**Pf**) y se obtuvo el resultado final empleando la siguiente fórmula ⁴⁴:

$$\% \text{ Fibra cruda} = \frac{Pi - Pf * 100}{\text{Muestra (g)}}$$

En donde:

Pi = Peso de la fibra y minerales

Pf = Peso de los minerales

Muestra = Peso de la muestra en gramos

4.2. Determinación de nitrógeno por Kjeldahl (MGA 0611 ⁴²).

Este método se llevó a cabo en 3 pasos: digestión, destilación y valoración

Digestión. En un matraz de digestión Kjeldahl, se depositaron 116 mg de polvo dispersable de extracto de nopal (equivalente a 3 mg de nitrógeno). Se adicionó 1 g de una mezcla de sulfato de potasio: sulfato cúprico (10:1) (m/m) y cuerpos de ebullición. Lavando con un poco de agua las paredes, posteriormente, se agregaron lentamente 7 mL de ácido sulfúrico concentrado, calentando y haciendo girar el matraz hasta la ebullición de la mezcla (muestra, mezcla digestiva y ácido sulfúrico concentrado), se adicionó 1 mL de peróxido de hidrogeno al 30%, resbalándolo por las paredes del matraz. Al observar que la mezcla en digestión adquirió un color azul claro o transparente y sin residuos carbonosos, se dio por terminada la digestión. Finalmente se enfrió la mezcla.

- **Destilación.** En un baño de hielo, se agregaron cuidadosamente 70 mL de agua al matraz que contenía la mezcla digerida y se pasaron a un matraz bola. De este modo se adaptó a un equipo de destilación simple, adaptando un embudo de adición en la cabeza de destilación en donde fueron introducidos 30 mL de una solución de hidróxido de sodio (2 en 5) fría y se agregaron lentamente a la mezcla digerida, lavando el embudo con 10 mL de agua e inmediatamente comenzó a efectuarse la destilación, teniendo la precaución de que el equipo quedara bien ajustado y que la cola de destilación quedara sumergida en

una solución que contenía 15 mL de ácido bórico (1 en 25), tres gotas de solución de rojo de metilo-azul de metileno y suficiente agua para cubrir la cola de destilación en un matraz erlenmeyer. Se finalizó la destilación al ser colectados aproximadamente 80 mL de destilado, lavando con un poco de agua el refrigerante y la cola de destilación.

- **Titulación.** Se valoró el destilado con una solución de ácido sulfúrico 0.02N, la cual fue estandarizada con carbonato de sodio previamente secado por 1 hora a 270°C. Haciéndose una determinación simultánea en un blanco con *D*-glucosa.

4.3. Índice de espuma (MGA-FH 0140 ⁴¹).

Se transfirió 1 g del polvo dispersable a un matraz Erlenmeyer de 500 mL que contenía 100 mL de agua en ebullición. Después de mantener una ebullición suave por 30 minutos, se enfrió y filtró la muestra en un matraz volumétrico de 100 mL, adicionando suficiente agua a través del filtro para llevar al aforo.

Se colocó la decocción en 10 tubos con tapa en porciones sucesivas desde 1.0 mL hasta 10 mL, ajustándose el volumen del líquido en cada tubo con agua hasta 10 mL. Finalmente se taparon los tubos y se agitaron durante 15 min, midiéndose la altura de la espuma.

El índice de espuma se calculó usando la siguiente fórmula:

$$1000/a$$

Donde *a* es el volumen en mililitros de la decocción usada para preparar la dilución en el tubo donde la espuma tiene la altura de 1.0 cm.

5. **Escalamiento:** De la formulación seleccionada, se realizó un escalamiento gradual fabricando lotes de 300 y 750 g, de acuerdo a la orden de producción generada (ver anexo 1).
6. **Acondicionamiento:** El producto a granel se acondicionó en sobres de celopial de 7.2 x 7.9 cm, previamente sanitizados y etiquetados, sellados con calor. Los cuales contienen 7 g de polvo dispersable.
7. **Control de calidad del producto terminado:** A una muestra representativa de los sobres acondicionados se les realizaron las pruebas de control de calidad al polvo dispersable (anteriormente descritos), así como también las siguientes pruebas como producto terminado:

7.1. pH de la solución.

Se pesaron 0.7 g del polvo dispersable contenido en un sobre, a los que se les agregaron 25 mL de agua purificada (una cantidad equivalente a 7 g de polvo contenido en un sobre disuelto en un vaso de agua de aproximadamente de 250

mL), para formar una dispersión, mezcla a la cual se determinó el pH por medio de un potenciómetro previamente calibrado.

7.2. Hermeticidad (MGA 0486 ⁴²)

Método IV. Prueba de sellado para productos farmacéuticos sólidos higroscópicos en envases polilaminados. Se sumergieron completamente 10 sobres en una solución de azul de metileno al 0.1% (m/v), contenida en un desecador al vacío. Al colocarse la placa de porcelana, se tapó el desecador y se aplicó vacío, después de obtener vacío, se mantuvo por 1 minuto, dejando entrar lentamente el aire al desecador hasta igualar la presión atmosférica, esperando 1 minuto para sacar las muestras, se enjuagaron con agua, se secaron y finalmente se revisó individualmente que no tuviera colorante el interior del sobre.

7.3. Sedimentación y Redispersabilidad (PNO-0175-09-01 ⁴⁵)

7.3.1. Sedimentación. Una probeta de 50 mL con tapón esmerilado fue llenada con una solución de 1.4 g de polvo dispersable y 50 mL de agua destilada a temperatura ambiente, esta muestra fue tapada y se dejó reposar durante 24 horas. Transcurrido ese lapso, se evaluó el volumen de sedimentación observando para ello si existía una separación entre la fase líquida y la fase sólida a la altura del menisco.

Registrando por último los volúmenes del sedimento y el volumen disperso y calculando el porcentaje utilizando la siguiente fórmula:

$$V_s = \frac{V_2}{V_1} * 100$$

En donde:

V_s = Volumen de sedimentación

V_2 = Volumen del sedimento

V_1 = Volumen disperso

7.3.2. Redispersabilidad. Una vez evaluada la prueba de sedimentación, la probeta utilizada anteriormente fue invertida en un ángulo de 180° con la finalidad de verificar si había o no la presencia de sedimento, esta inversión de 180° fue nuevamente repetida hasta que no se observara la presencia de sedimento y la solución se homogeneizara por completo. Finalmente se registró el número de vueltas necesarias para que esto ocurriera.

- 8. Ciclaje:** Una muestra de 20 sobres acondicionados fueron sometidas a una temperatura de 40° C con 75% HR durante 72 horas siendo después colocados a una temperatura de 60 °C, durante 72 horas y finalmente ser expuestos a 40° C con 75% HR 72 horas más.

Las muestras después del ciclaje fueron analizadas con la finalidad de observar la existencia de algún cambio importante en el polvo dispersable por lo cual se realizaron las pruebas de: apariencia, pérdida por secado, cromatografía en capa fina, pH de la solución, hermeticidad y límites microbianos, comparándose contra los controles de calidad iniciales.

VIII. RESULTADOS

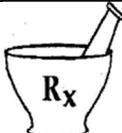
1. Caracterización del extracto:

a. Extracto de nopal del proveedor Droguería cosmopolita

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA		
	CARACTERIZACIÓN DEL EXTRACTO DE NOPAL		
Nombre: <u>Extracto de nopal</u>		Lote: S/N	
Proveedor: <u>Droguería Cosmopolita</u>		Fecha de análisis: <u>25/02/2013</u>	
Prueba	Especificación	Resultado	
Apariencia	Sin especificación	Polvo color arena con fragmentos alargados similares a troncos y partículas amorfas color anaranjado y café, no presenta partículas metálicas.	
Pérdida por secado	Sin especificación	10.00%	
Cromatografía en capa delgada	Sin especificación	R _f : 0.84	
pH aparente (Solución al 1%)	Sin especificación	5.04	
Solubilidad	Sin especificación	Poco soluble en cloroformo, muy ligeramente soluble en metanol y benceno, insoluble en ácido acético.	
Cenizas	Sin especificación	23.01%	
Límites microbianos	Cuenta total de aerobios viables. No más de 300 UFC.	Cuenta total de aerobios viables. Fuera de especificación.	
	Hongos y levaduras. No más de 100 UFC.	Hongos y levaduras. Fuera de especificación.	
Higroscopicidad	Muy higroscópico: El aumento de masa es \geq al 15%	31.80% Muy higroscópico	

Especificaciones tomadas de FEUM 10ª edición, FHEUM y Guía técnica de la Farmacopea Europea.

b. Extracto OFI del proveedor Bioextracto

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA		
	CARACTERIZACIÓN DEL EXTRACTO DE NOPAL (OFI) Nombre: <u>Extracto de nopal (<i>Opuntia ficus-indica</i>)</u> Lote: 120791Q Proveedor: <u>Bioextracto</u> Fecha de análisis: <u>31/07/2013</u>		
Prueba	Especificación	Resultado	
Apariencia	Polvo amorfo, color crema-verde, olor característico	Polvo fino color crema - verde con evidente olor a hierbas.	
Pérdida por secado	No más del 12%	13.82%	
Cromatografía en capa delgada	Sin especificación	R _f : 0.82 (ver anexo 2, Fig. 5)	
Espectroscopia IR	Sin especificación	Picos representativos: 2918.2 cm ⁻¹ , 2849.9 cm ⁻¹ , 1734.7 cm ⁻¹ y 1462.6 cm ⁻¹ . (ver anexo 2, Fig. 6, inciso a)	
Espectroscopia UV	Sin especificación	Una solución de 20mg/mL de extracto en cloroformo, presento un máximo de absorbancia a 240 nm. (ver anexo 2, Fig.7)	
pH aparente (Solución al 5%)	Sin especificación	5.05	
Solubilidad	Sin especificación	Parcialmente soluble en agua fría, ligeramente soluble en agua caliente, metanol y cloroformo	
Metales Pesados	No más de 10 ppm de plomo	> 10 ppm de plomo	
Cenizas	Sin especificación	11.23%	
Límites microbianos	Cuenta total de aerobios viables. No más de 300 UFC. Hongos y levaduras. No más de 100 UFC.	Cuenta total de aerobios viables. Menos de 10 UFC. Hongos y levaduras. Menos de 10 UFC.	
Materia extraña	No más del 2%	Sin presencia de materia extraña	
Índice de hinchamiento	Sin especificación	9 mL/ g	

Higroscopicidad	Muy higroscópico: El aumento de masa es \geq al 15%	20.30% Muy higroscópico
-----------------	---	----------------------------

Especificaciones tomadas del certificado de análisis del proveedor (Anexo 3), Guía técnica de la Farmacopea Europea, FEUM 10^a ed. y FHEUM.

2. Reología del extracto de nopal

a. Proveedor Droguería Cosmopolita

Cuadro 12. Reología de extracto de nopal	
Prueba	Resultado
Densidad aparente	0.47 g/mL
Densidad compactada	0.71 g/mL
Ángulo de reposo	No fluye
Velocidad de flujo	No fluye
Tamaño de partícula	Polvo semigrueso

b. Proveedor Bioextracto

Cuadro 13. Reología de extracto OFI	
Prueba	Resultado
Densidad aparente	0.52 g/mL
Densidad compactada	0.84 g/mL
Ángulo de reposo	No fluye
Velocidad de flujo	No fluye
Tamaño de partícula	Polvo fino

3. Estabilidad intrínseca
a. Sólido

Cuadro 14. Estabilidad del extracto OFI. Proveedor Bioextracto.

Condición	Estabilidad química (6° semana)			Estabilidad física (6° semana)	
	R _f referencia	R _f muestra	Resultado	Inicial	Final
40°C (75% HR)	0.86	0.86	Estable	Polvo fino seco, color crema- verde con olor a hierba	Polvo color crema verde, ligeramente oscuro
60°C	0.91	0.94	Estable		Polvo color crema verde, ligeramente oscuro
Luz	0.92	0.90	Estable		Polvo color crema verde, claro

Monitoreado organolépticamente y por cromatografía en capa fina, en sistema de elución agua: metanol: acetato de etilo (15:20:50)

b. Solución

Cuadro 15. Estabilidad del extracto OFI en solución. Proveedor Bioextracto.

Tiempo	Hidrólisis ácida		Hidrólisis básica		Oxidación		Reducción	
	R _f ref	R _f m						
t ₀	0.90	0.91	0.91	0.90	0.92	0.92	0.92	0.91
t ₆₀	0.94	0.95	0.92	---	0.96	0.96	0.92	0.90
t ₁₂₀	0.94	0.95	0.92	---	0.90	0.92	0.91	0.93
t ₁₈₀	0.93	---	0.94	---	0.91	---	0.91	0.91
Resultado	Inestable		Inestable		Inestable		Estable	

ref= referencia, m= muestra. Temperatura de 70-85°C. Monitoreado por cromatografía en capa fina, en sistema de elución agua: metanol: acetato de etilo (15:20:50)

4. Compatibilidad extracto OFI – excipientes

Cuadro 16. Compatibilidad del extracto OFI- excipiente

Excipiente		Estabilidad química (6° semana)			Estabilidad física (6° semana)	
		R _f ref	R _f m	Resultado ^a	Inicial	Final
Lactosa	40°C, 75% HR	0.92	0.94	C	Polvo seco fino color beige claro	Polvo seco fino color beige claro ligeramente húmedo
	60°C	0.95	0.86	IC		
Celulosa Microcristalina	40°C, 75% HR	0.94	0.94	C	Polvo seco fino color beige claro	Polvo seco fino color beige claro ligeramente húmedo
	60°C	0.98	0.93	C		
Manitol	40°C, 75% HR	0.94	0.96	C	Polvo seco fino color beige claro	Polvo seco fino color beige claro ligeramente húmedo
	60°C	0.94	0.92	C		
Fosfato monobásico de sodio	40°C, 75% HR	0.96	0.98	C	Polvo seco fino color beige	Polvo seco fino color beige ligeramente húmedo
	60°C	0.94	0.94	C		
PEG	40°C, 75% HR	0.94	0.96	C	Polvo seco fino color beige	Polvo seco fino color beige ligeramente húmedo
	60°C	0.90	0.91	C		Muestra fundida color café
Estearato de Magnesio	40°C, 75% HR	0.96	0.94	C	Polvo seco fino color beige	Polvo seco fino color beige
	60°C	0.96	0.94	C		
Talco	40°C, 75% HR	0.96	0.93	C	Polvo seco fino color beige	Polvo seco fino color beige ligeramente húmedo
	60°C	0.98	0.96	C		Polvo seco fino color beige
Grenetina	40°C, 75% HR	0.94	0.96	C	Polvo seco fino color beige	Polvo seco fino color beige ligeramente húmedo
	60°C	0.93	0.98	C		Polvo seco fino color beige

PVP	40°C, 75% HR	0.96	0.98	C	Polvo seco fino color beige	Muestra fundida color café
	60°C	0.94	0.94	C		Polvo seco fino color beige ligeramente húmedo
Sacarosa	40°C, 75% HR	0.96	0.96	C	Polvo seco fino color beige	Polvo seco fino color beige ligeramente húmedo
	60°C	0.96	0.94	C		Polvo seco fino color beige ligeramente húmedo
Alginato de sodio	40°C, 75% HR	0.96	0.98	C	Polvo seco fino color beige	Polvo seco fino color beige
	60°C	0.94	0.94	C		Polvo seco fino color beige
Fructosa	40°C, 75% HR	0.96	0.96	C	Polvo seco color beige	Polvo seco color beige ligeramente húmedo
	60°C	0.96	0.98	C		Polvo seco color beige ligeramente húmedo
Acesulfame K	40°C, 75% HR	0.96	0.96	C	Polvo seco color beige	Polvo seco color beige
	60°C	0.94	0.96	C		Polvo seco color beige oscuro
Sacarina	40°C, 75% HR	0.92	0.96	C	Polvo seco color beige	Polvo seco color beige ligeramente húmedo
	60°C	0.92	0.94	C		Polvo seco color beige
Amarillo #5	40°C, 75% HR	0.91	0.91	C	Polvo seco fino color naranja claro	Polvo seco fino color naranja claro
	60°C	0.96	0.95	C		Polvo seco fino color naranja claro
Amarillo #10	40°C, 75% HR	0.94	0.94	C	Polvo seco fino color amarillo canario	Polvo seco fino color amarillo canario
	60°C	0.96	0.91	C		Polvo seco fino color amarillo canario
Limón vegetal	40°C, 75% HR	0.98	0.98	C	Polvo seco fino color beige	Polvo seco fino color beige ligeramente húmedo
	60°C	0.96	0.96	C		Polvo seco fino color beige
Amarillo ocre	40°C, 75% HR	0.95	0.95	C	Polvo seco fino color café	Polvo seco fino color café ligeramente húmedo
	60°C	0.93	0.89	IC		Polvo seco fino color café

Piña	40°C, 75% HR	0.95	0.96	C	Polvo seco fino color beige	Polvo seco fino color beige ligeramente húmedo
	60°C	0.94	0.94	C		Polvo seco fino color beige
Naranja-limón	40°C, 75% HR	0.94	0.94	C	Solución color amarillo	Solución color amarillo
	60°C	0.94	0.98	C		
Naranja	40°C, 75% HR	0.92	0.94	C	Polvo seco fino color beige	Polvo seco fino color beige
	60°C	0.96	0.96	C		
Naranja sabor y aroma	40°C, 75% HR	0.96	0.96	C	Solución color beige	Solución color beige con superficie oscura
	60°C	0.96	0.92	C		Muestra evaporada
Mandarina	40°C, 75% HR	0.96	---	IC	Solución color naranja rojizo	Solución color naranja rojizo
	60°C	0.98	---	IC		Solución color naranja rojizo más oscura
Aerosil	40°C, 75% HR	0.96	0.96	C	Polvo seco fino color beige claro	Polvo seco fino color beige claro
	60°C	0.95	0.91	C		Polvo seco fino color beige claro ligeramente oscuro
Lauril sulfato de sodio	40°C, 75% HR	0.96	0.96	C	Polvo seco fino color beige claro	Polvo seco fino color beige claro ligeramente húmedo
	60°C	0.96	0.94	C		
Ácido cítrico	40°C, 75% HR	0.94	0.96	C	Polvo seco fino color beige claro	Polvo seco fino color beige claro ligeramente húmedo y oscuro
	60°C	0.98	0.94	C		Polvo seco fino color beige claro

ref= referencia, m= muestra, C= Compatible, IC= Incompatible. Monitoreado organolépticamente y por cromatografía en capa fina, en sistema de elución agua: metanol: acetato de etilo (15:20:50).^a Para la determinación de la compatibilidad se tomó en cuenta solamente el resultado de la estabilidad química.

5. Formulaciones

El tamaño de las formulaciones realizadas fue de 50 g

Cuadro 17. Formulaciones realizadas

Materia prima	Formulaciones (%)									
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Extracto OFI	64.29	64.29	64.29	64.29	64.29	64.29	64.29	64.29	64.29	64.29
Manitol	17.73	11.59	31.05	31.05	15.73	10.29	29.98	-	30.65	-
Celulosa	-	-	-	-	-	-	-	15.73	-	30.65
Fosfato monobásico de sodio	-	6.14	0.1	0.1	-	5.45	-	-	-	-
Grenetina	-	-	2	-	2	2	2	2	2	2
PVP	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
Lauril sulfato de sodio	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Ácido cítrico	0.68	0.68	0.3	0.3	0.68	0.68	0.68	0.68	0.68	0.68
Fructosa	14.28	14.28	-	-	14.28	14.28	-	14.28	-	-
Sacarina sódica	0.2	0.2	0.02	0.02	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
Acesulfame K	-	-	-	-	-	-	0.04	-	0.04	0.04
Amarillo# 5	0.04	0.04	-	-	0.04	0.04	-	-	-	-
Amarillo soluble #10	-	-	0.04	0.04	-	-	0.04	0.04	0.04	0.04
Sabor piña	0.67	0.67	0.1	0.1	0.67	0.67	0.67	0.67	1	1
Aerosil	1	1	1	1	1	1	1	1	0.5	0.5
Estearato de magnesio	1	1	-	-	1	1	1	1	0.5	0.5
PEG	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-

6. Pruebas realizadas a las formulaciones

Cuadro 18. Pruebas realizadas a las formulaciones

Formulación	Apariencia	Humedad (%)	Ángulo de reposo (°)	Velocidad de flujo (g/s)	Tamaño de partícula
1	Polvo fino heterogéneo de color beige con sabor a piña	7.12	No fluye	No fluye	Fino
2	Polvo fino heterogéneo de color beige con sabor a piña	6.90	No fluye	No fluye	Fino
3	Gránulos finos de color amarillo-beige con sabor a piña	5.4	Excelente 14.18	5.23	Grueso
4	Gránulos finos de color amarillo beige con sabor a piña	5.5	Excelente 17.91	9.41	Semigrueso
5	Gránulos de color café con sabor a piña	10.1	Bueno 33.97	5.66	Grueso
6	Gránulos de color café con sabor a piña	10.51	Bueno 31.83	7.45	Grueso
7	Gránulos finos de color amarillo beige con sabor a piña	9.5	Excelente 13.39	5.53	Semigrueso
8	Gránulos finos de color amarillo beige con sabor a piña	10.56	Excelente 26.57	6.81	Semigrueso
9	Gránulos finos de color amarillo beige con sabor a piña	10.6	Excelente 20.67	8.70	Semigrueso
10	Gránulos finos de color amarillo beige con sabor a piña	8.80	Bueno 33.69	4.63	Semigrueso

7. Escalamiento

De acuerdo a la formulación número 9 (Ver cuadro 19), se realizó una primera producción de 300g, llamado lote piloto 1, de polvo dispersable, donde solamente se evaluó reológicamente y organolépticamente, los resultados de las pruebas son mostrados en el cuadro 20.

Cuadro 19. Formulación para el escalamiento

Componente	Cantidad (g)	Porcentaje
Extracto OFI	482.18	64.29%
Manitol	229.88	30.65%
Grenetina	15	2%
Estearato de magnesio	3.75	0.5%
Aerosil	3.75	0.5%
Ácido cítrico	5.1	0.68%
Lauril sulfato de sodio	0.75	0.1%
Sabor piña	7.5	1%
Amarillo # 10	0.3	0.04%
Acesulfame K	0.3	0.04%
Sacarina sódica	1.5	0.2%

Cuadro 20. Pruebas físicas y organolépticas para el lote piloto1.

Prueba	Resultado
Apariencia	Polvo semigrueso de color amarillo beige con sabor a piña.
Densidad aparente	0.47 g/mL
Densidad compactada	0.52 g/mL
Ángulo de reposo	Flujo excelente. 30.65°
Velocidad de flujo	8.42 g/s
Tamaño de partícula	Polvo semigrueso

8. Ciclaje/ control de calidad

Después de la producción del lote piloto 1 se fabricó el lote de 750g, llamado lote piloto 2 (LPII) de polvo dispersable el cual fue acondicionado en sobres de celopolial (ver anexo 2 fig. 9). Las pruebas evaluadas en el mencionado lote se muestran en el cuadro 21.

a. Control de calidad del producto terminado

Cuadro 21. Pruebas del Producto terminado acondicionado en sobres de celopolial		
Prueba	Especificación	Resultado
Apariencia	Sobre de celopolial de 7.2 x 7.9 cm de color verde que contiene polvo semigrueso de color amarillo a beige claro con olor y sabor a piña	Sobre de celopolial de 7.2 x 7.9 cm de color verde que contiene polvo semigrueso de color amarillo a beige claro con olor y sabor a piña. (Ver anexo 2, fig. 8 y 9)
Pérdida por secado (100 °C por 2 h)	Sin especificación	5.65%
Cromatografía en capa delgada	La mancha muestra un R _f similar al de la referencia	R _f referencia = 0.95 R _f muestra = 0.91 (Ver anexo 2, fig. 10)
pH de la solución	Sin especificación	4.45
Fibra cruda	Sin especificación	6.39%
Determinación de nitrógeno por Kjeldahl	Sin especificación	15.13%
Hermeticidad	La prueba se cumple si ninguna de las unidades resulta con penetración de colorante en la bolsa contenedora del producto	No cumple. 1 sobre mal sellado
Límites microbianos	Cuenta total de aerobios viables. No más de 300 UFC Hongos y levaduras. No más de 100 UFC	Menos de 300 UFC Menos de 10 UFC
Índice de espuma	Sin especificación	Menor que 100
Resuspendibilidad (agua fría/ agua caliente)	Sin especificación	2 vueltas
Sedimentación	Sin especificación	Vs= 10.8%
Índice de hinchamiento	Sin especificación	9 mL/g

Tamaño de partícula	Sin especificación	Polvo semigrueso
Reología		
✓ Ángulo de reposo	Flujo excelente 25-30°	Excelente. 29.28°
✓ Velocidad de flujo	Sin especificación	7.62 g/s
✓ Densidad aparente	Sin especificación	0.46 g/mL
✓ Densidad compactada	Sin especificación	0.50 g/mL

Especificaciones tomadas de FEUM 10^a ed. y FHEUM.

b. Ciclaje

Cuadro 22. Pruebas del control de calidad del polvo dispersable antes y después del ciclaje

Prueba	Especificación	Resultado	
		Inicial	Final
Apariencia	Polvo semigrueso de color amarillo a beige claro con olor y sabor a piña	Polvo semigrueso de color amarillo a beige claro con olor y sabor a piña	Polvo semigrueso ligeramente húmedo, de color amarillo a beige claro con olor y sabor a piña. (Ver anexo 2 , figura 11)
Pérdida por secado (100°C por 2 h)	Sin especificación	5.65%	7.49%
Cromatografía en capa delgada	La mancha muestra un R _f similar al de la referencia	R _f referencia = 0.95 R _f muestra = 0.91 (Ver anexo 2, figura 10)	R _f referencia = 0.91 R _f muestra = 0.92
pH de la solución	Sin especificación	4.45	4.49
Hermeticidad	La prueba se cumple si ninguna de las unidades resulta con penetración de colorante en la bolsa contenedora del producto	No cumple. 1 sobre mal sellado	No cumple. 1 sobre mal sellado
Límites microbianos	Cuenta total de aerobios viables. No más de 300 UFC	Menos de 300 UFC	Menos de 300 UFC
	Hongos y levaduras. No más de 100 UFC	Menos de 10 UFC	Menos de 10 UFC

Especificaciones tomadas de FEUM 10^a ed. y FHEUM.

IX. ANÁLISIS DE RESULTADOS

La parte de caracterización se realizó para dos lotes de distintos proveedores, uno de estos fue *Droguería cosmopolita*, el cual no contaba con un certificado de análisis, por lo que no se sabía de qué especie del género *Opuntia* se trataba, sin embargo se realizaron algunas pruebas que determinaron su total eliminación del estudio, estas pruebas fueron: a) límites microbianos la cual reveló una gran carga microbiana al no poder determinarse ni en la dilución 10^{-3} la cantidad de microorganismos presentes en el extracto del proveedor *Droguería Cosmopolita* ya que éstos crecieron de manera excesiva, lo que reflejaba una evidente contaminación microbiana que sobrepasaba los límites permitidos en la Farmacopea herbolaria b) La prueba de apariencia mostró un polvo no homogéneo, c) Las pruebas reológicas mostradas en el cuadro 12 demostraron que era un extracto con pobres propiedades de flujo, la determinación del tamaño de partícula lo clasificó como un polvo semigrueso y d) una alta absorción de agua en la prueba de higroscopicidad lo definió como una sustancia muy higroscópica con un aumento del 31.8% de su masa. El segundo extracto analizado fue del proveedor *Bioextracto* el cual sí contaba con un certificado de análisis (ver anexo 3), este extracto mostraba una gran mejoría con respecto al del primer proveedor, primeramente porque contaba con un certificado de análisis que verifica a la especie como *Opuntia ficus-indica* (OFI), especie en la cual el estudio estuvo enfocado. Con respecto a las pruebas realizadas al extracto OFI del proveedor *Bioextracto* mostraron un polvo fino y homogéneo, pero de igual forma con pobres propiedades de flujo (ver cuadro 13) y un alto contenido de humedad, mostrándose un aumento de la humedad con respecto a lo especificado en el certificado, (un aumento de 6.8%), esto podría deberse fundamentalmente a que el extracto es muy higroscópico como lo indicó la prueba de higroscopicidad, el extracto de *Bioextracto* fue mejor que el del proveedor *Droguería Cosmopolita*, al aumentar su masa en un 20.30%.

La determinación de límites microbianos fue una prueba de suma importancia para el avance en este estudio, en el artículo 89 del reglamento de insumos para la salud se menciona que toda planta utilizada como materia prima para elaborar remedios herbolarios, debe someterse a tratamientos que abatan la flora microbiana que las acompaña, de igual manera la FHEUM indica que para la fabricación de formas farmacéuticas destinadas al consumo humano la carga microbiológica debe de estar dentro del límite establecido, es decir, no más de 300 UFC para bacterias y no más de 100 UFC para hongos ⁴¹, el extracto del proveedor *Bioextracto* se encontraba dentro de las especificaciones tal y como se mencionaba en el certificado proporcionado por dicho proveedor, éste reflejaba mayor calidad de la materia prima con respecto al extracto de *Droguería Cosmopolita*, lo cual es importante ya que al ser un producto de origen natural, éste ha estado en contacto con suelo y otros contaminantes. Otra importante prueba fue solubilidad, en la que se mostró que el extracto solo era parcial y ligeramente soluble con disolventes polares y no polares, respectivamente, esto debido a su alta cantidad de fibra. De este modo se pudo establecer tanto el tratamiento para la aplicación de las muestras como el sistema de elución utilizado en la cromatografía en capa fina.

De acuerdo con los datos obtenidos de solubilidad y al ser el cloroformo en donde se disolvió la mayor parte del extracto, se desarrolló un método cromatográfico requiriéndose de una previa extracción cloroformo-agua (50:50) para conservar sólo los compuestos medianamente polares o polares, de este modo al realizarse la cromatografía en capa fina se pudieron observar manchas características y reproducibles color rojo-violeta (Anexo 2. Figura 5) tras ser eluidas en una mezcla de agua: metanol: acetato de etilo en una proporción de (15:20:50), observadas bajo una lámpara de luz UV (en ambas longitudes de onda), las cuales corresponden al componente mayoritario que se encuentra presente en el extracto, de acuerdo con Stinzing y Carle (2005) algunos de los flavonoides presentes en los cladodios del género *Opuntia* son el aromadendrina, vitexina, miricetina, taxifolina, kaempferol, orientina, isorhamnetina y quercitina sin embargo dada la gran cantidad de flavonoides, en un intento de identificar qué compuesto mostraba dicha mancha roja característica en la cromatografía o cromatoplaque, se hizo una comparación del extracto con quercitina, no encontrando similitud alguna por lo que no se puede indicar con seguridad qué tipo de flavonoide está aislado en el sistema de elución antes mencionado.

Con los datos obtenidos en la CCF se realizó un barrido en el espectrofotómetro UV-visible, el cual mostró un máximo de absorbancia a 240 nm (Ver anexo 2, figura 7), que podría indicar la presencia de flavonoides ya que las flavonas y los flavonoles de banda 1 se encuentran entre 320 y 380 nm, mientras que la banda 2 se localiza entre 240 y 270 nm. Por el contrario, en metanol como disolvente utilizado no logró observarse el mismo máximo, teniendo ambos la misma concentración (0.02 g/mL). De este modo esta información obtenida es de suma importancia para un probable desarrollo de un método de valoración utilizando cloroformo como disolvente.

Mientras que al ser analizado el extracto bajo espectroscopia IR, se observan cinco picos representativos a 3443.7 cm^{-1} , 2918.2 cm^{-1} , 2849.9 cm^{-1} , 1734.7 cm^{-1} y 1462.6 cm^{-1} de un extracto clorofórmico; los cuales se presume, corresponden a amina aromática ($\phi\text{-NH}_2$), radical metilo ($-\text{CH}_2$) de tipo asimétrico, radical metilo ($-\text{CH}_2$) simétrico, metilo ($-\text{CH}_3$) y éster ($\text{R-CO-OR}'$), respectivamente. De igual forma también se analizó un extracto metanólico donde se encontraron picos representativos similares a 3375.7 cm^{-1} , 2921.7 cm^{-1} , 2850.0 cm^{-1} , 1728.3 cm^{-1} y 1461.8 cm^{-1} , el extracto en cloroformo es donde se observan los picos más definidos (Anexo 2 figura 6, incisos a y b).

La determinación de cenizas, mostró que éstas representan el 11.23%, Stinzing y Carle (2005) reportan que aproximadamente el 50% del contenido total de cenizas es potasio, seguido por el calcio, magnesio, manganeso, hierro, zinc y cobre; en cuanto a la prueba de metales pesados se encontró que el extracto sobrepasa la cantidad de plomo presente, en este caso el resultado es poco concluyente debido a que el método realizado es de tipo cualitativo por lo tanto no se pudo obtener la cantidad presente en la muestra; la especificación marca que no debe tener más de 10 ppm, de manera que no se sabe cuánto está sobrepasando el límite al ser solamente un método por comparación visual, por lo tanto se recomienda utilizar un método de análisis de tipo cuantitativo como absorción atómica, para determinar la cantidad de plomo que contiene.

El pH aparente en solución al 5% fue de 5.05, mostrando así que el extracto tiene una naturaleza ligeramente ácida, esto podría ser por la presencia de ácidos orgánicos como el cítrico y tartárico, como también de vitamina C y algunos constituyentes fenólicos ácidos. Se realizó la determinación del índice de hinchamiento con el propósito de medir la capacidad que tiene una planta rica en gomas y mucílagos (polisacáridos complejos cuya composición está formada por azúcares y ácidos urónicos, los cuales tienen la capacidad de absorber agua para formar geles) de hincharse al entrar en contacto con el agua⁴⁶, en el caso del extracto de nopal, aunque se trata de una sustancia rica en este tipo de compuestos, al determinarse que 1 g del extracto se hincha 9 mL la prueba indica que al dispersarse el extracto no hace gelatinosa la dispersión.

Realizando la estabilidad intrínseca en sólido se concluyó que el extracto es químicamente estable tras haber transcurrido 6 semanas bajo las condiciones de estrés a las que fue sometido (40°C/ 75% HR, 60°C y luz blanca) de igual forma es físicamente estable ya que los cambios en apariencia sufridos fueron mínimos (ver cuadro 14). Esto demuestra que el extracto es estable tanto al calor, hidrólisis y fotólisis, por lo que no se necesitó de aditivos adicionales para evitar su degradación, esto probablemente es a causa, como lo reporta Figueroa, Martínez, Rodríguez et al. (2010) de su capacidad antioxidante alta debida en parte a los compuestos fenólicos, lo cual es importante porque los antioxidantes naturales son elementos esenciales que protegen de la oxidación a las macromoléculas biológicas en el cuerpo humano. Además, la protección antioxidante en el organismo es clave para el control de enfermedades crónicas, lo que tiene gran relevancia médica.

En cuanto a la estabilidad del extracto OFI en solución se reportó que al paso de 180 minutos el extracto se degrada bajo hidrólisis (ácida y básica) y oxidación pero permanece estable a la reducción (Ver cuadro 15). Para finalizar el estudio de preformulación se realizó la compatibilidad extracto-excipiente, en donde los resultados recopilados al cabo de 6 semanas mostraron incompatibilidades químicas del extracto con: lactosa y amarillo ocre a 60°C, y con sabor mandarina a 60°C y 40°C/ 75% HR. Físicamente los mayores cambios en apariencia fueron con: PVP, naranja sabor y aroma a 40°C/ 75% HR y con PEG a 60°C (Ver cuadro 16), sin embargo en el caso del PEG y PVP el cambio de apariencia es normal debido al punto de fusión e higroscopicidad propias de dichos excipientes (punto de fusión del PEG va de 33-40°C, el PVP es muy higroscópico).

En los estudios de formulación se propusieron 10 formulaciones (ver cuadro 17) considerando la cantidad de extracto (dosis) por sobre a utilizar. Frati, Vera y Ariza (1992) reportaron, que la administración de 30 capsulas diarias de nopal (10.05g de extracto) tuvo un discreto efecto benéfico en la glucosa y colesterol en estudios realizados con pacientes diabéticos tipo 2, posteriormente Butterweck, Semlin, Feistel et al. (2010) demostraron que una dosis del extracto de *Opuntia ficus-indica* (OFI) en el rango de 6-176 mg/Kg de peso, presenta efectos máximos antihiper glucémicos así como en la insulina, después de una administración oral. Tomando 91mg/Kg de extracto OFI, basada en un peso aproximado a 98 Kg, se calculó una dosis de 9 g diarios del extracto, divididos en 2 dosis (mañana y noche), por lo que la dosis por sobre fue de 4.5g de extracto OFI.

Inicialmente se fabricaron dos formulaciones que resultaron tener muy pobres propiedades reológicas (ver cuadro 18) ya que el extracto ocupaba el 64.29% de la formulación, seguía influyendo directamente en las propiedades de flujo de toda la formulación, por lo que se decidió realizar la granulación por vía húmeda para las subsecuentes formulaciones, utilizando grenetina y PVP como principales agentes aglutinantes, es por ello que a partir de la formulación 3 todas las demás fueron granuladas. De este modo también se logró un tamaño de partícula más homogéneo, lo que se reflejó en la apariencia más agradable para la vista, así como evitando la separación de componentes lo que da una uniformidad de contenido, en el proceso de acondicionamiento

Las complicaciones obtenidas en la fabricación de los lotes fueron principalmente la excesiva humedad causada por la previa disolución de grenetina en agua muy caliente, lo que bloqueaba el paso de la formulación en el tamiz, esto se resolvió eliminando la mayor cantidad de agua del granulado en el secado (65°C por 2h), así como la temperatura de secado ya que si se llegaba a elevar unos grados más la formulación cambiaba de color y su sabor se modificaba. En dicho proceso, se controlaron los factores de humedad, temperatura y tiempo de secado, el tamaño de malla, así como el evitar interacciones entre excipientes propuestos y no sobrepasar las dosis recomendadas como fue el caso de fructosa y manitol (no más de 2.5 g diarios y no más de 20 g, respectivamente) ⁴⁷.

La formulación seleccionada para el escalamiento fue la número 9 (Ver cuadro 19) teniendo las mejores propiedades reológicas y organolépticas, con respecto a las formulaciones que incluían a PVP como agente aglutinante ya que se tenía un mejor sabor al formular con grenetina como aglutinante, aún con el inconveniente de la dispersión de ésta en agua muy caliente. El proceso que involucró el mayor tiempo para la producción del polvo dispersable fue una granulación para corregir las propiedades de flujo, en esta etapa se partió de un tamaño de partícula grueso del granulado y se redujo gradualmente dicho tamaño hasta un número de malla #40, en donde el polvo era agradable a la vista y de mejor comportamiento reológico con respecto al de malla #30, para terminar con el proceso se mezclaron los últimos 2 excipientes con los agentes adsorbente y lubricante. La formulación producida fue clasificada como un polvo semigrueso de acuerdo a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 10ª ed. Dicha formulación fue posteriormente escalada de manera gradual, primero en un lote piloto de 300g, donde fue evaluado solo física y organolépticamente (Ver cuadro 20) después en un lote final de 750 g el cual fue fabricado de acuerdo a la orden de producción emitida (Ver anexo 1)

El control de calidad se llevó a cabo con las pruebas inherentes a la forma farmacéutica de acuerdo a la NOM-R-50/2-1981⁴⁸ (Ver cuadro 21). Se realizó una CCF para monitorear que el extracto permaneciera inerte ante el proceso de fabricación, obteniéndose la mancha cromatográfica representativa, tanto en la muestra de la formulación como del extracto, así como R_f's similares (anexo 2, figura 10). El polvo dispersable fue clasificado como un polvo semi grueso al pasar el 99% por una malla número 40. Presentando propiedades reológicas excelentes.

Los resultados obtenidos en límites microbianos reflejan un proceso limpio y controlado, lo cual cumple con la legislación mexicana indicando que la fabricación de remedios herbolarios deberá

realizarse en condiciones que eviten la contaminación microbiológica de sus ingredientes por medio de la limpieza y sanitización adecuada de las áreas de fabricación ^{49, 50}, al no presentar crecimiento microbiano, estos requerimientos se cumplen.

Aunque el mecanismo de acción del extracto de nopal, no ha sido bien identificado, una explicación del efecto antihiper glucémico como lo reportan los autores Basurto, Lorenzana y Magos (2012) y Frati, Vera y Ariza (1992), es la presencia de fibras solubles las cuales actúan probablemente retardando la absorción de glucosa, es por ello que se realizó la determinación de fibra cruda, ya que esta prueba determina la cantidad de fibra alimenticia, que no es sino el residuo vegetal que resiste a los tratamientos químicos ácidos y alcalinos diluidos, observándose un 6.39% de este compuesto, lo cual la hace una fuente buena de fibra ya que se consumiría al día aproximadamente un 12.8%, que es aproximadamente el 31% del consumo al día de fibra ⁵¹. Uno de los efectos de las fibras alimenticias es que existe una acción benéfica sobre el tránsito intestinal; teniendo en cuenta que en las terapias convencionales para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 se llegan a desarrollar efectos adversos como la disminución en la motilidad intestinal, estreñimiento u obstrucción intestinal, esta formulación resulta eficaz como parte del tratamiento integral de los pacientes, aunado a los otros efectos benéficos ya señalados.

Para complementar la determinación anterior, con respecto al valor nutrimental del lote fabricado, se realizó la determinación de nitrógeno por el método de Kjeldahl, en la que se obtuvo el 15.13% de contenido de nitrógeno, el cual al ser multiplicado por 6.25 que es el factor de conversión dado para obtener una tasa de proteína bruta a partir del nitrógeno total ⁵² da un contenido de 0.9456 g de proteínas contenidas en 7 g de polvo dispersable.

Una vez finalizado el control de calidad se procedió a acondicionar la formulación en sobres individuales de celopolial conteniendo 7g de polvo dispersable sabor piña (ver anexo 2 fig. 8), el cual fue etiquetado de acuerdo a la norma NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios (ver Anexo 2, figura 12). Los sobres de celopolial utilizados en el acondicionamiento de la formulación fueron sellados manualmente con una plancha. Para evaluar la utilidad como material de envase primario se llevó a cabo un ciclaje (ver cuadro 22), el cual mostró que debido al sellado manual de los sobres no se logró un envase hermético, atributo necesario ya que, se corre el riesgo de que la formulación se hidrate porque el polvo dispersable resulta ser muy higroscópico al contener un 64.29% del extracto en su formulación y esto se ve reflejado principalmente en su apariencia (ver anexo 2 fig. 11), la prueba de hermeticidad no fue conforme antes y después del ciclaje, al tener un sobre con colorante en el interior. Si bien el sellado no fue bueno en todos los sobres, ayudó a que al ser sometidos al ciclaje no aumentará la humedad del polvo drásticamente, ya que solo aumentó un 1.8%. Por lo que éste aumento podría deberse al empaque y no al sellado del mismo. Sin embargo esto puede ser corregido con la optimización del proceso de acondicionamiento.

También se monitorearon cambios de naturaleza química (CCF), no encontrándose alguno por lo que se determinó que el polvo dispersable permaneció íntegro y sin alteraciones en la mayoría de las pruebas realizadas (ver anexo 2 fig. 10). No se logró desarrollar un método de valoración para el extracto, esto debido a limitaciones técnicas y de recursos.

En el control de calidad de los sobres además de la prueba de hermeticidad, CCF y pérdida por secado, también se realizaron las pruebas de pH aparente, puesto que el polvo será reconstituido con agua caliente o fría, bajando ligeramente el pH de un 5 (sólo extracto) a 4.4 (formulación). Por lo que hace una formulación no tan agresiva para la aceptación de la administración oral, así como para el estómago. La prueba de redispersabilidad tanto en agua caliente como en agua fría mostraron que es una formulación de fácil dispersión y que no se hace gelatinosa; demostrado con su índice de hinchamiento, lo que la hace más aceptable al paciente.

En cuanto a la elaboración del marbete para el polvo dispersable del extracto de OFI denominado "OFICUS CARE", se plantearon diversas cuestiones en relación a cuál era la clasificación para el correcto etiquetado puesto que se analizaron 3 posibles categorías: i) un suplemento alimenticio, la definición declara que la finalidad del uso de estos productos sea incrementar la ingesta dietética total, complementarla o suplir alguno de sus componentes; el producto coincide con dicha formulación al contener fibra dietética y proteínas, sin embargo los suplementos alimenticios no pueden contener sustancias con acción farmacológica tanto de fuentes naturales o sintéticas, están prohibidas para los suplementos, las sustancias con acción farmacológica reconocida o aquellos a los que con base en su composición se les atribuyan propiedades terapéuticas preventivas o rehabilitatorias ^{7, 53}. ii) De acuerdo a la Norma de Etiquetado de Medicamentos y Remedios herbolarios (NOM-072-SSA1-2012), la cual se utilizó para elaborar el proyecto de etiqueta, menciona la clasificación de medicamento herbolario donde la principal cualidad es que la eficacia terapéutica y seguridad han sido confirmadas científicamente en la literatura nacional o internacional, en el caso del extracto OFI no existe el suficiente sustento científico, puesto que aún no se conoce el mecanismo de acción del extracto de nopal, aunque se ha concluido el efecto antihiperoglucémico, el mecanismo de acción aún es desconocido, pero que probablemente sea debido a las fibras presentes o la enzima glucosa-6-fosfato isomerasa, aislada en extractos del género *Opuntia*. iii) La última probable clasificación es como un remedio herbolario, la cual es demasiado simple para estudios que a lo largo de los años (desde 1967) han tratado de investigar y evaluar al nopal, puesto que en esta clasificación sólo se contempla el alivio para algunos síntomas participantes o aislados de una enfermedad, atribuidos por conocimiento popular o tradicional los cuales hicieron que se iniciaran los estudios, pero, hoy en día se tiene más que un conocimiento empírico de los efectos benéficos en la salud de dicho extracto. Por lo que en conclusión no es posible aplicar una clasificación clara para este tipo de producto puesto que, al no existir bases suficientes para considerarlo un medicamento, sólo queda clasificarlo como un suplemento (por su aporte de fibra) y un remedio herbolario (al verificarse un efecto en la disminución de glucosa en pacientes diabéticos), por lo que está en un punto intermedio para la legislación mexicana. De este modo se cuenta con una nueva clasificación no reconocida oficialmente en México, de acuerdo con Zeisel (1999), un compuesto nutracéutico se puede definir como un suplemento dietético, presentado en una matriz no alimenticia (píldoras, cápsulas, polvo, etc.), de una sustancia natural bioactiva concentrada, presente usualmente en los alimentos y que, tomada en dosis superior a la existente en esos alimentos, presumiblemente, tiene un efecto favorable sobre la salud, mayor que el que podría tener el alimento normal; de igual forma la Sociedad Española de Nutracéutica Médica resalta que

los nutracéuticos no sólo pueden constituir un suplemento dietético, sino que también pueden utilizarse para la prevención y/o tratamiento de enfermedades ⁵⁴ ; esta fue la clasificación que engloba las características de la formulación del polvo dispersable de extracto de nopal, sin excluirla en algún sentido. Finalmente, al no ser reconocido el término nutracéutico por la regulación mexicana, se elaboró un proyecto de etiqueta de acuerdo a los lineamientos establecidos para un remedio herbolario anexo 2, figura 12.

Algunos autores ya mencionados explican que aunque no hay estudios que apoyen el empleo del nopal como medicamento sustitutivo de los hipoglucemiantes orales, dicho extracto no debe administrarse como monoterapia para diabetes mellitus tipo 2, la formulación fabricada puede ser un coadyuvante por sus múltiples beneficios. Principalmente: alto contenido de fibra, su efecto antihiperoglucemiante, no causa hipoglucemia un efecto adverso en algunos hipoglucemiantes convencionales para la diabetes tipo 2 y al ser de consumo humano generalizado, no hay reportes de efectos adversos para la especie *O. ficus-indica*. Así como otros ya mencionados en este trabajo, hacen del polvo dispersable de *O. ficus-indica* un producto completo y funcional para este tipo de pacientes.

X. CONCLUSIONES

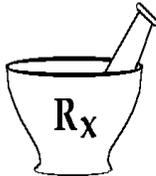
1. Se logró desarrollar un sistema de elución adecuado y reproducible, el cual fue de suma importancia para dar seguimiento a la estabilidad y compatibilidad del extracto de nopal y el ensayo de identidad de la forma farmacéutica.
2. La caracterización fisicoquímica nos permitió conocer el comportamiento del extracto, así como los posibles problemas de fabricación y posibles acciones para corregir dichos problemas. La formulación fue realizada gracias a la elección de excipientes que contrarrestarían sus propiedades, principalmente su higroscopicidad y nulas propiedades de flujo.
3. De acuerdo a la bibliografía consultada se logró establecer una dosis de 4.5 g de extracto OFI dos veces al día, basándose en una dosis de 91mg/Kg calculada en un peso aproximado de 98Kg.
4. También se evaluó un posible material de empaque el cual cumple con la función de proteger a la formulación del medio ambiente puesto que el ciclaje reveló muy pocos cambios en su calidad, pero no fue suficiente para declararse un material de envase hermético, esto podría corregirse optimizando el mecanismo de sellado o evaluando otro lote de sobres de celopolial en el ciclaje. Ya que este tipo de envase es práctico para usarse en la vida cotidiana así como de fácil transporte por parte del paciente.
5. Finalmente se cumplieron los objetivos propuestos al obtenerse una formulación en polvo semigrueso dispersable de extracto de nopal (*Opuntia ficus-indica*), estable física, química y microbiológicamente, la cual cumple con las características de calidad inherentes a la forma farmacéutica, establecidas en la regulación mexicana. Aunque no se cuenta con una monografía específica, los estudios de preformulación y formulación fueron la base para obtener dicha calidad en el producto. Designándose el producto obtenido como un coadyuvante funcional en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

XI . SUGERENCIAS

- ✚ Realizar la prueba de fenoles totales, como parte de la caracterización del extracto OFI para poder interpretar su poder antioxidante.
- ✚ Adecuar la prueba de aflatoxinas para su implementación en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza y así cumplir con las especificaciones estipuladas por la FHEUM.
- ✚ Cuantificar la cantidad de plomo presente en el extracto por un método cuantitativo como el de absorción atómica.
- ✚ Desarrollar un método de análisis para la valoración del extracto, para evaluar la cantidad de extracto presente en la formulación y de este modo tener un análisis más completo.
- ✚ Estandarizar la técnica de sellado de los sobres y ya en su material de envase y empaque someterlos a estudios de estabilidad de acuerdo a la NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de Fármacos y Medicamentos.

XII. ANEXOS

ANEXO 1. Órdenes y procedimientos de producción.

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO																																						
	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA																																						
	LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA																																						
	ORDEN DE PRODUCCIÓN																																						
	ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO																																						
PRODUCTO: <u>Extracto seco de nopal (<i>Opuntia ficus-indica</i>)</u>	FORMA FARMACÉUTICA: <u>Polvo dispersable</u>																																						
PRESENTACIÓN: <u>Sobres de celopolial de 7 g</u>	USO: <u>Docencia</u>																																						
TAMAÑO DEL LOTE DE PRODUCCIÓN: <u>750 g</u>																																							
FÓRMULA UNITARIA. Cada 7 gramos contienen:																																							
<table border="1"><thead><tr><th>Componente</th><th>Cantidad (g)</th><th>Porcentaje</th></tr></thead><tbody><tr><td>Extracto seco de <i>Opuntia ficus-indica</i></td><td>4.5</td><td>64.29%</td></tr><tr><td>Manitol</td><td>2.146</td><td>30.65%</td></tr><tr><td>Grenetina¹</td><td>0.14</td><td>2%</td></tr><tr><td>Estearato de magnesio</td><td>0.035</td><td>0.5%</td></tr><tr><td>Dióxido de silicio</td><td>0.035</td><td>0.5%</td></tr><tr><td>Ácido cítrico</td><td>0.0476</td><td>0.68%</td></tr><tr><td>Lauril sulfato de sodio</td><td>0.007</td><td>0.1%</td></tr><tr><td>Sabor piña</td><td>0.07</td><td>1%</td></tr><tr><td>Amarillo # 10</td><td>0.0028</td><td>0.04%</td></tr><tr><td>Acesulfame de potasio</td><td>0.0028</td><td>0.04%</td></tr><tr><td>Sacarina sódica</td><td>0.014</td><td>0.2%</td></tr></tbody></table>	Componente	Cantidad (g)	Porcentaje	Extracto seco de <i>Opuntia ficus-indica</i>	4.5	64.29%	Manitol	2.146	30.65%	Grenetina ¹	0.14	2%	Estearato de magnesio	0.035	0.5%	Dióxido de silicio	0.035	0.5%	Ácido cítrico	0.0476	0.68%	Lauril sulfato de sodio	0.007	0.1%	Sabor piña	0.07	1%	Amarillo # 10	0.0028	0.04%	Acesulfame de potasio	0.0028	0.04%	Sacarina sódica	0.014	0.2%			
Componente	Cantidad (g)	Porcentaje																																					
Extracto seco de <i>Opuntia ficus-indica</i>	4.5	64.29%																																					
Manitol	2.146	30.65%																																					
Grenetina ¹	0.14	2%																																					
Estearato de magnesio	0.035	0.5%																																					
Dióxido de silicio	0.035	0.5%																																					
Ácido cítrico	0.0476	0.68%																																					
Lauril sulfato de sodio	0.007	0.1%																																					
Sabor piña	0.07	1%																																					
Amarillo # 10	0.0028	0.04%																																					
Acesulfame de potasio	0.0028	0.04%																																					
Sacarina sódica	0.014	0.2%																																					
¹ Previamente diluida en agua destilada caliente (aproximadamente 80°C)																																							



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA
PROCEDIMIENTO DE PRODUCCIÓN



POLVO DISPERSABLE DE NOPAL (*Opuntia ficus-indica*)

MATERIAL Y EQUIPO

- Espátulas de acero inoxidable
- Aspersor
- Vaso de precipitados con capacidad de 500 mL
- Termómetro -20 a 150 °C
- Tamiz # 10, 20, 30 y 40
- Charola de acero inoxidable con tapa
- Balanza semianalítica
- Parrilla de calentamiento y agitación
- Mezclador de corazas gemelas y sus aditamentos
- Estufa

PRECAUCIONES DE PRODUCCIÓN

- Se debe tener cuidado en la temperatura de la estufa, al secar el granulado, esta no debe de exceder de 65°C.

LIMPIEZA DEL EQUIPO Y ÁREA DE TRABAJO

PROCEDIMIENTO	REALIZÓ	SUPERVISÓ	FECHA Y HORA
1. Identificar el equipo y el área de trabajo.			
2. Lavar con agua y jabón.			
3. Sanitizar con alcohol etílico al 70%.			
4. Colocar una etiqueta de área limpia.			



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA
PROCEDIMIENTO DE PRODUCCIÓN



PRODUCTO: Polvo dispersable de nopal (*Opuntia ficus-indica*)

LOTE: LP2-750

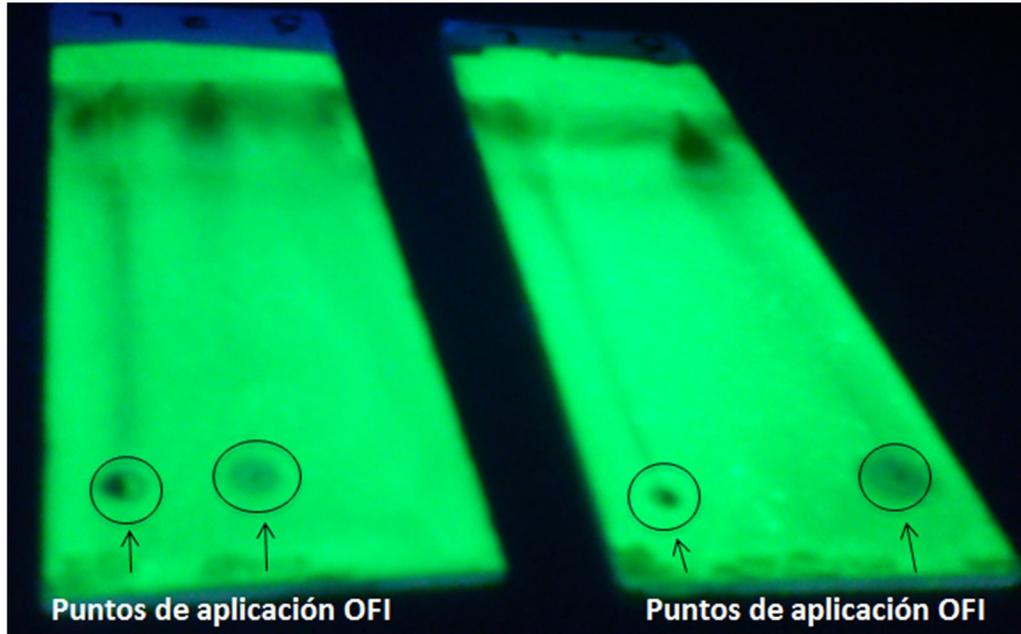
PROCEDIMIENTO	REALIZÓ	SUPERVISÓ	FECHA Y HORA
A. Surtir 482.175g de extracto de <i>Opuntia ficus-indica</i> , 229.875 g de manitol, 15g de grenetina, 3.75g de estearato de magnesio, 3.75g de aerosil (dióxido de silicio), 5.1g de ácido cítrico, 0.75g de lauril sulfato de sodio, 7.5g de sabor piña, 0.3g de amarillo #10, 0.3 g de acesulfame de potasio y 1.5g de sacarina sódica.			
B. Tamizar por malla 40, el extracto de <i>Opuntia ficus-indica</i> , manitol, ácido cítrico, lauril sulfato de sodio, sabor piña, amarillo #10, acesulfame de potasio y sacarina sódica.			
C. Colocar los componentes de la etapa anterior (B) en un mezclador de corazas gemelas y mezclar durante 25 min a una velocidad de 30 rpm.			
D. Disolver la grenetina en 625mL de agua muy caliente (aproximadamente 80°C).			
E. Humectar la mezcla del apartado C adicionando, con ayuda de un aspersor, la solución de grenetina del apartado D.			
F. Secar aproximadamente dos horas a 50 °C, hasta tener una humedad entre 6-8%.			
G. Tamizar por malla 10, malla 20, malla 30 y malla 40.			

<p>H. Tamizar el aerosil y el estearato de magnesio por malla 40 y mezclar con el granulado del apartado G durante 5 minutos a 30 rpm.</p> <p>I. Colocar el granulado en una bolsa de plástico debidamente identificada.</p> <p>J. Tomar una muestra representativa del lote y proceder a realizar las siguientes pruebas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Apariencia - Humedad - Velocidad de flujo - Ángulo de reposo - Densidad aparente - Densidad compactada - Índice de Carr - Índice de Hausner - Tamaño de partícula - Volumen de hinchamiento - Sedimentación - Dispersabilidad - Fibra cruda - Proteínas - Límites microbianos. <p>K. Si el resultado es aprobatorio, proceder a acondicionar en sobres de celopolial de 7.3cm de ancho * 8.1cm de largo.</p>			
---	--	--	--

ANEXO 2. Figuras.

Figura 5. Placas cromatográficas de extracto de nopal (*Opuntia ficus-indica*), proveedor Bioextracto.

a) Placas cromatográficas del extracto OFI vistas bajo luz UV, longitud de onda corta.



b) Placas cromatográficas del extracto OFI vistas bajo luz UV, longitud de onda larga.

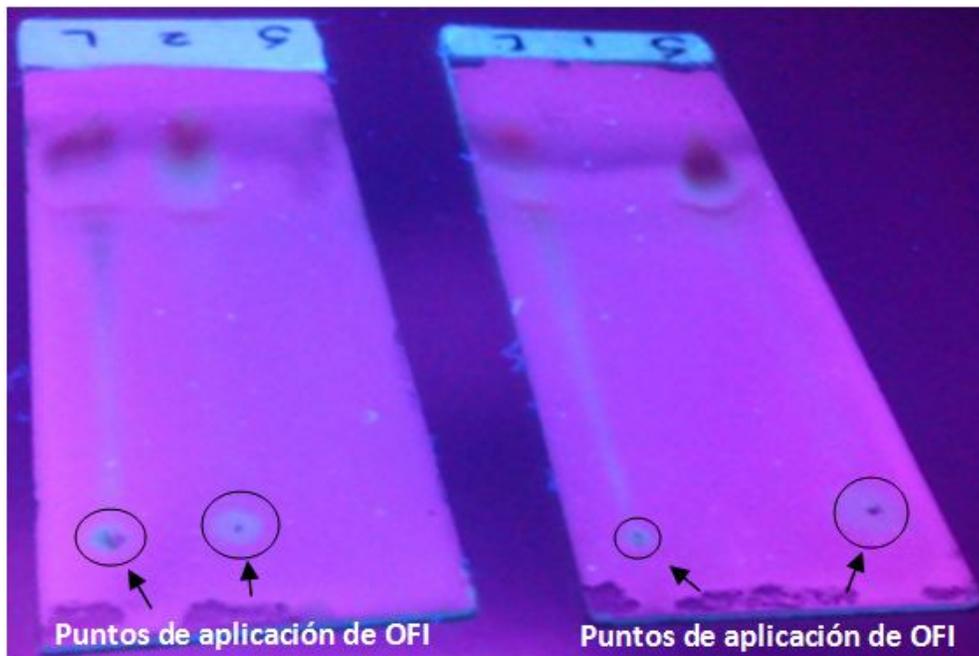
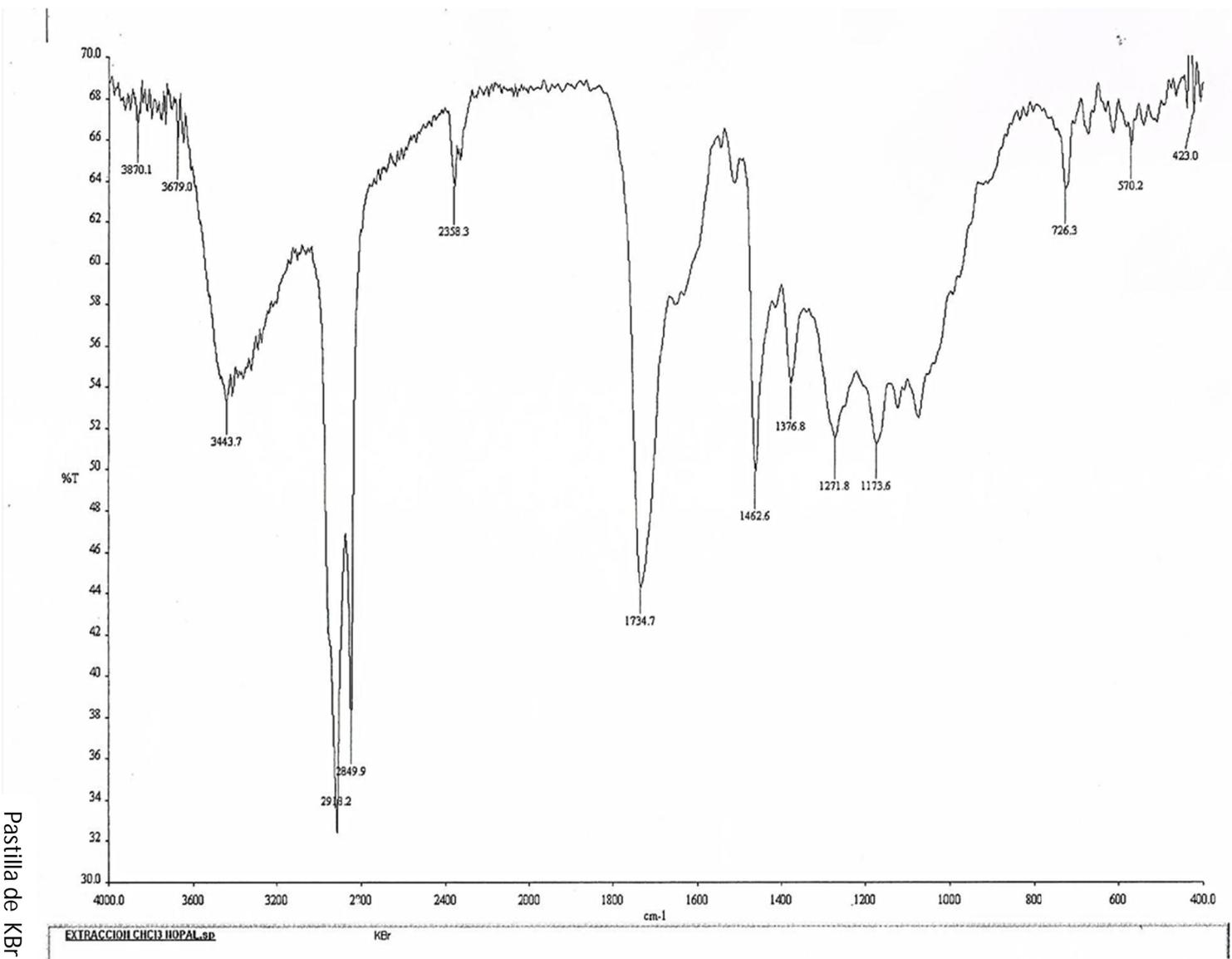


Figura 6. Espectro infrarrojo (IR)
a) IR del extracto seco de nopal (*Opuntia ficus-indica*) extraído en cloroformo.



b) IR del extracto seco de nopal (Opuntia ficus-indica) extraído en metanol.

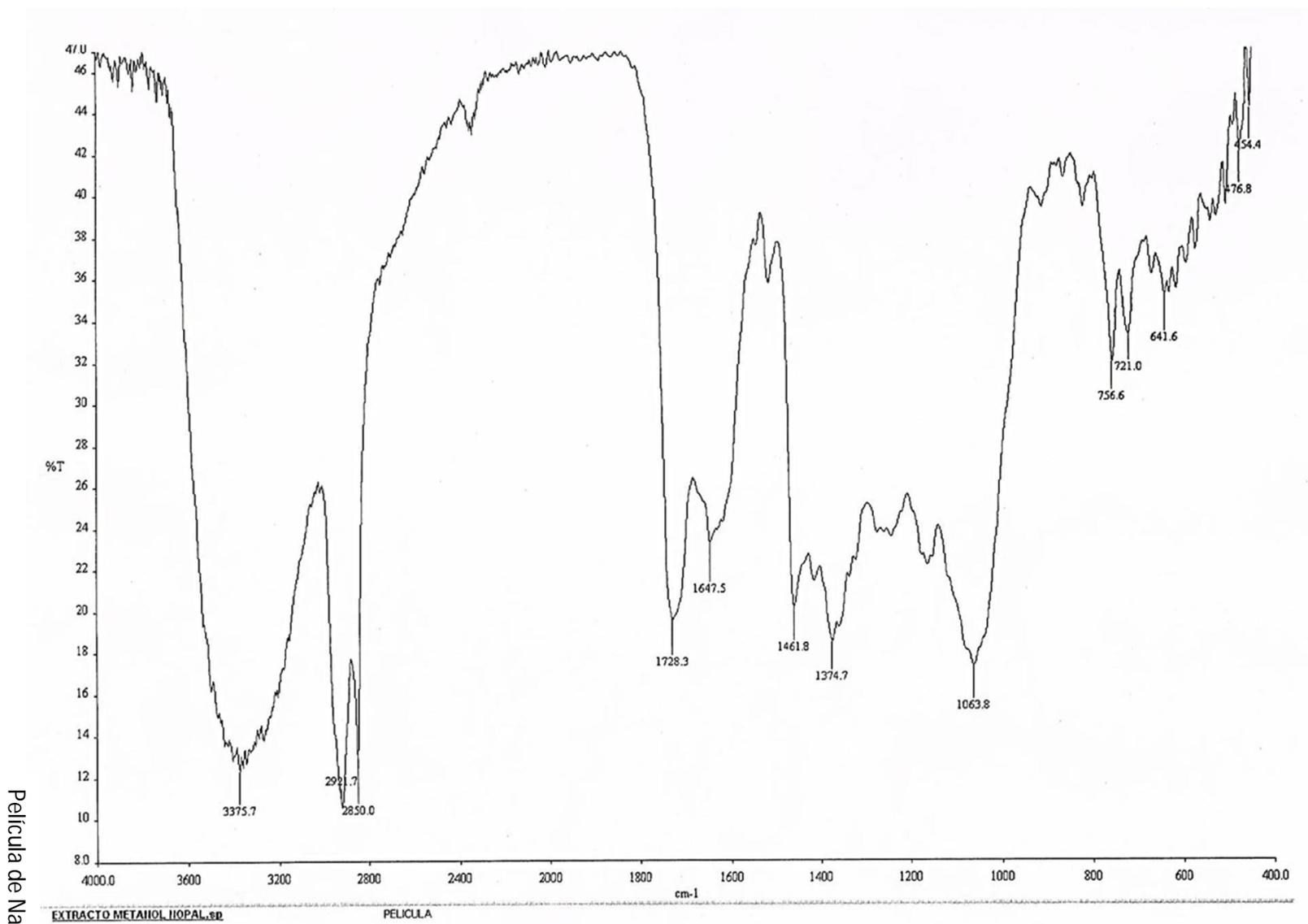


Figura 7. Espectro UV. 0.02g/mL de extracto de nopal (*Opuntia ficus-indica*) usando cloroformo como disolvente.

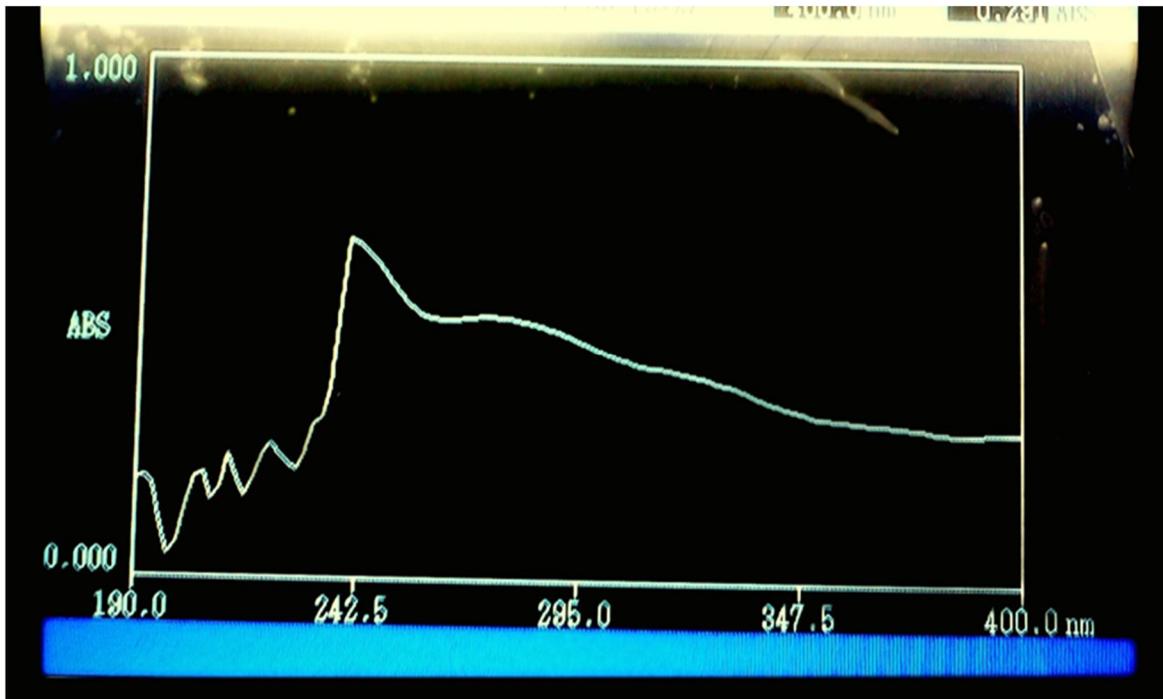


Figura 8. Sobre del producto terminado.



Figura 9. Polvo dispersable de extracto de nopal (*Opuntia ficus-indica*).

a)



b) Vista bajo objetivo 10x.



Figura 10. Placas cromatográfica del polvo dispersable de extracto de nopal (*Opuntia ficus-indica*).

Antes del ciclaje

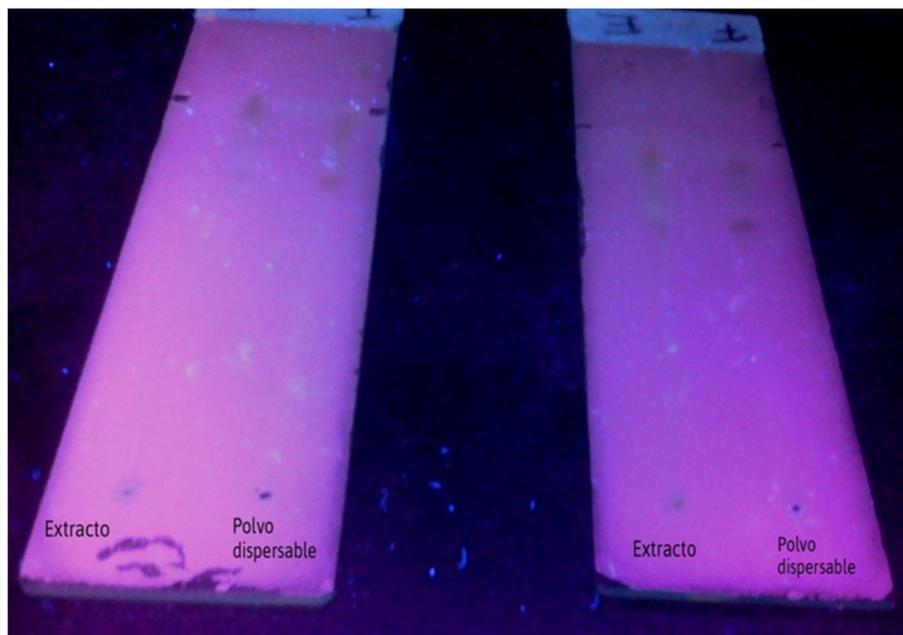


Figura 11. Apariencia después del ciclaje.



Figura 12. Etiqueta del producto terminado: "Oficus Care".

Anverso

OFICUS CARE
Opuntia ficus-indica
Polvo dispersable



Oral: Sabor piña
Contenido: 7 gramos

FÓRMULA: Cada sobre contiene:
Extracto seco de *Opuntia ficus-indica* (nopal)4.5 g
Excipientes cbp.7.0 g

"Remedio Herbolario"

Reverso

Indicaciones: Auxiliar para el alivio de los síntomas relacionados con la diabetes mellitus tipo II. Hipoglucemiante

Instrucciones: Agregar el contenido del sobre en una taza con 250 mL de agua caliente o fría, agitar y beber inmediatamente mientras el contenido se encuentra disperso. Tomar un sobre en la mañana y otro por la noche.

Vía de administración: Oral. Dispersable. Dispérsese previamente en agua según las instrucciones. **Uso en embarazo y lactancia:** En caso de embarazo o lactancia, consulte a su médico. **Contraindicaciones:** En caso de embarazo y lactancia consulte a su médico. **Advertencias:** Cada sobre contiene 0.2% de sacarina sódica y 0.04% de acesulfame de potasio.

Uso pediátrico: Consulte a su médico.

Reacciones adversas: Puede provocar malestar abdominal, flatulencia y aumento en volumen y frecuencia de las heces

Interacciones medicamentosas: Puede interactuar con terapias hipoglucemiantes.

Consérvese a temperatura ambiente no más de 25°C. No se use si el sobre sellado está rasgado o roto.

Perm. No. ___RH___SSA. Lote: LPII Cad: ___.

Fabricado en México por: Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza. Batalla 5 de Mayo S/N. Ejército de Oriente, Iztapalapa, Ciudad de México, Distrito Federal.

ANEXO 3. Certificado de análisis del extracto de nopal (*Opuntia ficus-indica*) del proveedor BIOEXTRACTO.



BIOEXTRACTO, S.A. de C.V.

CERTIFICADO DE ANALISIS

PRODUCTO:	CACTAE	FECHA DE ELABORACIÓN:	28/09/2012
CODIGO:	S50020M	FECHA DE ANALISIS:	28/09/2012
No. DE LOTE:	120791Q	RECOMENDABLE USAR ANTES DE:	28/09/2015
DESCRIPCIÓN:	Polvo de la planta conocida como Nopal (<i>Opuntia ficus Indica</i>).		

APARIENCIA

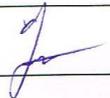
PARÁMETRO	ESPECIFICACION	RESULTADO
ASPECTO:	Polvo Amorfo	CUMPLE
COLOR:	Crema - Verde	CUMPLE
OLOR:	Característico	CUMPLE

PARAMETROS FISICOQUIMICOS

PARAMETRO	ESPECIFICACION	RESULTADO
PESO ESPECÍFICO (g/ml):	≥ 0.5	0.627
PESO APARENTE (g/ml):	≥ 0.2	0.456
PÉRDIDA POR SECADO (%):	≤ 12	6.87
% TAMAÑO DE PARTICULA (MALLA 80):	$\geq 85\%$	CUMPLE

PARAMETROS MICROBIOLÓGICOS

PARAMETRO	ESPECIFICACION	RESULTADO
CUENTA TOTAL MESOFILICOS AEROBIOS:	$\leq 10\ 000$ UFC/g.	CUMPLE
CUENTA TOTAL HONGOS Y LEVADURAS:	≤ 1000 UFC/g.	CUMPLE
MICROORGANISMOS PATOGENOS:	Ausencia	CUMPLE

RESPONSABLE	QFB. Juan Moreno Montelongo Control de Calidad	
--------------------	---	---

OFICINAS

Benjamín Franklin No. 222 Piso 2
Escandón 11800 México, D.F.
Tels.: 5271-0343 5271-0541 5273-8562 Fax: 5563-2488
www.bioextracto.com.mx

PLANTA

Calle 1 No. 203 Parque Ind. Jurica
76120 Querétaro, Qro.
Tel. y Fax: 01(442) 218-6392 218-3527
e-mail: planta@bioextracto.com.mx

XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tébar FJ, Escobar JF. La diabetes mellitus en la práctica clínica. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009.
2. Secretaría de Salud. Panorama epidemiológico y estadístico de la mortalidad en México 2010. México D F: Secretaría de Salud, Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, Dirección General de Epidemiología; 2012.
3. Organización Mundial de la Salud [en internet]; 2012 [acceso 27 Sep 2012]. Diabetes, Nota descriptiva No 312 [aproximadamente 5 pantallas]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/index.html>
4. Organización Mundial de la Salud. Estadísticas Sanitarias Mundiales 2012. Ginebra: OMS; 2012.
5. Hitchcock P, Pugh JA, Larme AC, Marsh G. The use of traditional plant medicine for non-insulin dependent Diabetes Mellitus in South Texas. *Phytoter Res.* 1997;11:512-517.
6. Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012. Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios. Diario Oficial de la Federación. México D F; 9 de febrero de 2012.
7. Ley general de salud. Diario Oficial de la Federación. México 7 de junio de 2012.
8. Albrajón M. Efecto del método de extracción en las características químicas y físicas del mucílago del nopal (*Opuntia ficus-indica*) y estudio de su aplicación como recubrimiento comestible. [Tesis doctoral]. Valencia: Universidad Politécnica de Valencia. Departamento de Tecnología de alimentos; 2008.
9. Basurto D, Lorenzana-Jiménez M, Magos G A. Utilidad del nopal para el control de la glucosa en la diabetes mellitus tipo 2. [Revista en internet]. E journal. [Acceso 17 de sep 2012]. Disponible en: <http://www.ejournal.unam.mx/rfm/no49-4/RFM49408.pdf>
10. Trejo A, Gabriel G, Puebla AM, Huízar MD, Munguía MR, Mejía S. et al. A purified extract from prickly pear cactus (*Opuntia fulginosa*) controls experimentally induced diabetes in rats. *J Ethnopharmacol.* 1996; 55: 27-33.

11. Buterweck V, Semlin L, Feistel B, Pischel I, Bauer K y Verspohl EJ. Comparative Evaluation of Two Different *Opuntia ficus-indica* Extracts for Blood Sugar Lowering Effects in Rats. *Phytother Res.* 2011. 25:370-375.
12. Frati A. C., Ríos U., Ariza R., Islas S. y López R. Duración de la acción hipoglucemiante de *Opuntia streptacantha* Lem. 1989. *Arch Invest Méd (Méx)*: 20 (2): 197-210.
13. García G, Olguín A, Ramos M, Rodríguez M. E., Reynoso R. Efecto antidiabético del cladodio del nopal comercial en ratas sanas y diabéticas. 2006. 2° Congreso Nacional de Química médica.
14. Frati A. C., Altamirano E, Rodríguez N, Ariza R, López R. Acción hipoglucemiante de *Opuntia streptacantha* Lemaire: Investigación con extractos crudos. 1989. *Rev Archv Invest Méd (Méx)*. 20 (4): 321-325.
15. Frati A.C., Vera O. y Ariza R. Evaluación de cápsulas de nopal en Diabetes Mellitus. 1992. *Gaceta Médica de México*: 128 (4): 431-436.
16. Aulton M E. Farmacia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2ª ed. Madrid: Elsevier; 2004.
17. Vila J L. Tecnología Farmacéutica. Volumen II. Madrid: Editorial Síntesis; 2001.
18. Caballero RS. Preformulación y formulación de tabletas de pentoxifilina de liberación prolongada por medio de una matriz polimérica. [Tesis]. México DF: Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de estudios superiores Zaragoza; 2008.
19. Hernández H G, Moreno G A, Zaragoza G F, Porras C A. Tratado de Medicina Farmacéutica. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010.
20. Secretaría de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 9ª ed. México DF: Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2008.
21. Santos B, Guerrero M. Administración de medicamentos: teoría y práctica. Madrid: Editorial Díaz de Santos; 1994.
22. Gennaro A R. Remington Farmacia. 20ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2003.

23. The United States Pharmacopeial Convention. Farmacopea de los Estados Unidos de América 30: Formulario Nacional 25. Vol I. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention. 2007.
24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Real Farmacopea Española. 2° ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2002.
25. Germán E. Diseño de un secador por atomización a nivel piloto para jugo concentrado de tomate de árbol. [tesis]. Facultad de Ingeniería y Arquitectura: Departamento de Ingeniería Química. 2003.
26. Jover A, García M.J. Manual de Auxiliar de Farmacia. Madrid: Editorial MAD; 2004.
27. Navascués I, Hernández F. Notas Galénicas: Operaciones farmacéuticas con los comprimidos (mezcla, granulación, compresión). Panace@ 2002; 3(8): 7-14.
28. Reyes JA, Aguirre JR, Hernández HM. Notas sistémicas y una descripción detallada de *Opuntia ficus-indica* (L) Mill. (cactaceae). Agrocienca; jul-ago; 39(4): 395-408.
29. Alonso J. Tratado de Fitofármacos y nutracéuticos. Rosario Argentina: Editorial Corpus; 2004.
30. Atlas de las Plantas de la Medicina Tradicional Mexicana: Nopal. [En internet]. Biblioteca digital de la medicina tradicional mexicana. [Acceso 30 de sep 2012]. Disponible en: <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/monografia.php?l=3&t=Nopal&id=7631>
31. Valdez R, Blanco F, Vázquez R, Magallanes R. Producción y usos del nopal para verdura. Revista salud pública y nutrición 2008; (14): 1-19.
32. Stinzing FC, Carle R. Cactus stems (*Opuntia spp.*): A review on their chemistry, technology, and uses. Mol Nutr Food Res. 2005; 49: 175-194.
33. Becerra J. Efecto de *Opuntia streptacantha* Lem. Sobre la absorción de glucosa a nivel intestinal. [Tesis]. México DF: Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Ciencias; 2008.
34. Malainine ME, Dufresne A, Dupeyre D, Mahrouz M, Vuong R, Vignon R. Structure and morphology of cladodes and spines of *Opuntia ficus-indica*: Cellulose extraction and characterization. Carbohydrate Polymers. 2003; 51: 77-83.

35. Wolters Kluwer Health. Prickly pear: natural products. [En internet]. Drugs.com: Drug information online. [Creado 20 nov, 2012], [Actualizado 7 de nov, 2012], [Consultado 7 de nov, 2012]. Disponible en <http://www.drugs.com/npp/prickly-pear.html>.
36. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care. 2003; 26 (suppl 1): S5-20.
37. Norma Oficial Mexicana. NOM-015-SSA2-1994. Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes. Diario Oficial de la Federación. México D F; 16 de octubre del 2000.
38. Brunton L, Chabner B, Knollmann B, editores. Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la Terapéutica. 12^a ed. México D F: Mc Graw Hill interamericana; 2011.
39. Johnson L, Strich H, Taylor A, Timmermann B, Malone D, Teufel N et al. Use of herbal remedies by diabetic hispanic women in the Southwestern United States. Phytother Res. 2006; 20: 250–255.
40. Alarcón FJ, Román R, Pérez S, Aguilar A, Contreras CC, Flores JL. Study of the anti-hyperglycemic effect of plants used as antidiabetics. J Ethnopharmacol. 1998; 61: 101-110.
41. Secretaría de Salud. Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos. México DF: Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2001.
42. Secretaría de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 10^a ed. México DF: Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2011.
43. European Pharmacopoeia Commission. European Pharmacopoeia, 4th Edition. Strasbourg France: Council of Europe; 2001.
44. Del Ángel Meza A, Ilerián L, Esparza R. Principios básicos de bromatología para estudiantes de nutrición. Estados Unidos de América: Palibrio; 2013.
45. PNO-0175-09-01. Procedimiento normalizado de operación para realizar la prueba de volumen de sedimentación y redispersabilidad de suspensiones.
46. Martínez I, Castillo E. Manual de fitoterapia. Barcelona: Elsevier Masson; 2007.

47. Rowe R, Sheskey P, Quinn M. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6^a ed. London: Pharmaceutical Press; 2009.
48. Norma Oficial Mexicana. NOM-R-50/2-1981. Guía para la redacción, estructuración y presentación de las normas oficiales mexicanas, parte 2. Materias primas y productos farmacéuticos. Diario Oficial de la Federación. México D.F: 28 de febrero de 1981.
49. Reglamento de Insumos para la Salud. Diario Oficial de la Federación. México D.F: 9 de octubre de 2012.
50. Norma Oficial Mexicana. NOM-248-SSA1-2011. Buenas prácticas de fabricación para establecimientos dedicados a la fabricación de remedios herbolarios. México D.F: 22 de marzo de 2012.
51. Bruneton J. Farmacognosia fitoquímica plantas medicinales. 2^a ed. Zaragoza: Acribia; 2001. pp 79-81, 90.
52. Gil A. Tratado de nutrición: Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. Tomo 1. 2^o ed. Madrid: Médica Panamericana. 2010.
53. Preguntas frecuentes suplementos alimenticios. [En internet]. México: Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios. [Actualizado 26 de agosto, 2011], [Consultado 16 de enero, 2014]. Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/Paginas/Suplementos%20Alimenticios/%C2%BFQue-son-los-suplementos-alimenticios.aspx>
54. Definición. [En internet]. Madrid: Sociedad Española de Nutraceutica Médica. [Consultado 16 de enero, 2014]. Disponible en: <http://www.nutraceuticamedica.org/definicion.htm>
55. Figueroa I, Martínez M, Rodríguez E, Colinas MT, Valle S, Ramírez S & cols. Contenido de pigmentos, otros compuestos y capacidad antioxidante en 12 cultivares de tuna (*Opuntia spp.*) de México. *Agrociencia*. 2010; 44: 763-771.