



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

Evaluación del mucílago de nopal (*Opuntia ficus indica*) como excipiente de liberación controlada y adyuvante regenerador de las mucosas del tracto gastrointestinal.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

JOSÉ LUIS DELGADILLO LARA

ASESOR: DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2015



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

U.N.A.M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN
ASUNTO: VOTO APROBATORIO



M. en C. JÓRGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: M. EN A. ISMAEL HERNÁNDEZ MAURICIO
Jefe del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Evaluación del mucilago de Nopal (*Opuntia ficus indica*) como excipiente de liberación controlada y Adyuvante regenerador de las mucosas del tracto gastrointestinal.

Que presenta el pasante: José Luis Delgadillo Lara

Con número de cuenta: 304106055 para obtener el Título de la carrera: Química Farmacéutico Biológica

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 12 de Enero de 2015.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. David Quintanar Guerrero	
VOCAL	M. en C. Lidia Rangel Trujano	
SECRETARIO	Dra. Elizabeth Piñón Segundo	
1er. SUPLENTE	M. en C. María Guadalupe Nava Arzaluz	
2do. SUPLENTE	M. en C. María Zaida Urbán Morlán	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

*Gracias papá por todo
tu apoyo durante mi
carrera y en mi vida*

*Gracias doctor David por su paciencia
y por darme la oportunidad de
trabajar en uno de sus proyectos*

ÍNDICE

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	5
MARCO TEÓRICO	10
OBJETIVOS	20
HIPÓTESIS	20
JUSTIFICACIÓN	21
METODOLOGÍA	21
DISEÑO		
EXPERIMENTAL	34
RESULTADOS	45
ANÁLISIS DE		
RESULTADOS	51
CONCLUSIONES	61
APENDICE A	62
BIBLIOGRAFÍA	72

RESUMEN

El mucílago de nopal (*Opuntia ficus indica*) es unpolisacárido de alto peso molecular, el cual contiene en su estructura hasta 30,000 azúcares diferentes (Medina *et al.*,2000), debido a ésta propiedad se espera que tenga un comportamiento parecido a polímeros sintéticos y/o de alto costo utilizados como excipientes en formulaciones de liberación controlada.

En este trabajo se evaluaron distintas formulaciones de comprimidos con ranitidina y mucílago de nopal a diferentes proporciones y añadiendo un agente humectante, con los perfiles de disolución, se analizaron los datos del porcentaje de ranitidina liberado a cada hora y se eligió una formulación donde se liberara el fármaco (ranitidina) durante ocho horas de forma constante, además de tener similitud y no presentar diferencia con el perfil de liberación teórico de ranitidina.

Se compararon los perfiles de disolución de la formulación elegida de mucílago de nopal con los resultados de los perfiles de la formulación elaborada por Trivedi *et al.*, (2011) que contiene chitosan, Carbopol® y ranitidina como principio activo para demostrar que no hay diferencia entre estos.

Los resultados obtenidos muestran que comprimidos de una formulación que consiste de:294 mg de mucílago de nopal (*Opuntia ficus indica*),70 mg de manitol y 336 mg de ranitidina, puede mantener una liberación constante durante 8 horas. Éstos comprimidos mostraron dureza y friabilidad aceptable con un peso promedio de 700.38 miligramos.

La ventaja de utilizar mucílago de nopal como plataforma de liberación controlada radica en la facilidad de encontrar nopal en todo el territorio Mexicano ya que puede crecer en casi cualquier tipo de clima, con lo que se pueden reducir los costos de fabricación por el precio bajo de compra. Además Galati y colaboradores (2007) demostraron en experimentos con ratas que el mucílago de nopal *Opuntia ficus indica* tiene propiedades regenerativas de la mucosa gástrica y que funciona como citoprotector con características similares a las del sucralfato (fármaco inhibidor de la secreción ácida).

INTRODUCCIÓN

El interés del ser humano por los nopales data de miles de años. Su origen e historia están íntimamente relacionados con las antiguas civilizaciones mesoamericanas, en particular con la cultura azteca. El *nopalli* (término Náhuatl que significa nopal) está ligado de modo particular a la historia de México y Mesoamérica, que es su centro de origen genético, cabe destacar que en el escudo nacional se encuentra el águila real devorando una serpiente posada sobre un nopal, el cuál fue la señal para los primeros pobladores de la gran Tenochtitlán.

La evidencia del conocimiento y uso del nopal por los primeros pobladores mexicanos se encuentra en las excavaciones de Tamaulipas y Tehuacán Puebla, donde se encontraron fosilizadas las fibras de pencas de nopal, así como semillas y cáscaras de tuna, de una antigüedad de siete mil años (Sáenz *et al.*, 2006).

El término cactus se refiere a un grupo de aproximadamente 1600 especies en 130 géneros divididos en tres subfamilias: *Pereskioideae*, *Opuntia ideae* y *Cacto ideae*. El más común y extendido es el género *Opuntia* el cual se ha encontrado principalmente en México con 60 especies endémicas (Feugang, 2006). Los nopales pertenecen a la familia *Cactaceae* y al género *Opuntia*. El nombre científico le fue asignado por Tournefort en 1700, por su semejanza con una planta espinosa que crecía en el poblado de *Opus* en Grecia. Esta especie una vez introducida en España desde México, se distribuyó por toda la cuenca del mediterráneo. Sin embargo su distribución es aún mayor en el continente americano, se encuentra desde Canadá a Chile, Argentina, Bolivia, Brasil y el Caribe (Sáenz *et al.*, 2006).

En México, la planta *Opuntia ficus indica* está ampliamente distribuida en el altiplano mexicano como nopaleras silvestres, huertos familiares y plantaciones. Esta pertenece a la familia de las cactáceas y se encuentra localizada en la mayoría de las condiciones ecológicas, llegando a ocupar cerca de 3 millones de hectáreas en diferentes estados: Coahuila, Nuevo León, Zacatecas, San Luis Potosí, Guanajuato, Hidalgo, Chihuahua, Tamaulipas, Durango y Aguascalientes. El 52.5% de la superficie nacional está ocupada por zonas áridas y semiáridas, dadas estas condiciones climáticas que prevalecen impiden la producción de otros cultivos por lo que el nopal se convierte en una de las alternativas económicas más viables para sus habitantes (Abraján, 2008).

La *Opuntia ficus indica* es muy adaptable a diversas condiciones de suelos (por ejemplo, suelos calcáreos, arenosos, con pH alcalino y altitudes que varían de entre 800 y 2500 m) y en su desarrollo requiere temperaturas anuales entre 18 – 25 °C (Medina, 2005).

La mayor superficie destinada a la producción del nopal (*Opuntia ficus indica*) en el país, se localiza en Milpa Alta en el Distrito Federal, aporta el 72% de la superficie y casi el 80% de la producción total (Flores *et al.*, 1995).

Actualmente, el cultivo de esta planta se destina a tres formas de consumo: como verdura, fruta y forraje. Su costo de adquisición es accesible al consumidor, \$6.09 Kg proveniente de Durango y \$40 el ciento de nopal grande proveniente del Distrito Federal, de acuerdo con Apoyos y Servicios a la Comercialización Agropecuaria (ASERCA) (SAGARPA, 13 de Agosto 2015).

Las plantas conocidas bajo el nombre común de nopal han sido clasificadas de la siguiente forma:

- Familia Cactáceas
- Género *Opuntia*
- Subgénero *Platyopuntia*

Estas plantas en general poseen la característica de ser arborescentes, arbustivas o rastreras, con o sin tronco bien definido, artículos aplanados (cladodios), de forma lanceolada, elípticos, las espinas no llevan vainas, las flores son grandes, frecuentemente amarillas, aunque a veces son de color: rosa, anaranjado o rojizo.

Además, estas plantas se caracterizan por tener 3 a 5 metros de altura o más, tallo leñoso bien definido de 60 a 150 cm de altura y 20 a 30 cm de diámetro. Sus artículos son oblongos de 30 a 60 cm de largo, 20 a 40 cm de ancho y 1.9 a 2.8 cm de grueso. Presentan color verde opaco y espinas pequeñas, casi siempre ausentes o escasas. Las flores tienen 7 a 10 cm de diámetro, 6 a 8 cm de largo y su fruto es oval, de 5 a 10 cm de largo, 4 a 8 cm de diámetro (Medina, 2005).

En las pencas, de color verde opaco, se realiza la fotosíntesis, pues éstas remplazan a las hojas con esa función. Se encuentran protegidas por una cutícula gruesa que, en ocasiones está cubierta de cera o pelos que disminuyen la pérdida de agua, ya que poseen abundante parénquima. En éste tejido se almacenan considerables cantidades de agua lo que permite a las plantas soportar largos periodos de sequía (Abraján, 2008).

El principal constituyente de la penca del nopal mexicano (*Opuntia ficus indica*) es el agua (80-95%), seguido por pequeñas cantidades de carbohidratos (3-7 %), fibra (1-2%) y proteína (0.5-1 %); otros componentes están parcialmente conocidos y no han sido cuantificados (Ginestra, 2009).

En los nopales o cladodios su epidermis tiene dos capas, una de células verdes, el clorénquima y otra capa interna, que está formada por un cilindro de glóbulos blancos, conocidos como parénquima. Su principal función es el almacenamiento de agua. Dentro de los tejidos, en el clorénquima y el parénquima, hay células mucilaginosas que almacenan al mucílago; este material se conoce comúnmente como “baba de nopal”.

Estas células en particular, son más abundantes en el parénquima. El mucílago tiene la propiedad osmótica de atrapar y retener agua en las células buliformes. Los estudios de tejidos han demostrado que el mucílago está presente sólo en el aparato de Golgi y que su síntesis se lleva a cabo probablemente en ella y en las vesículas derivadas de la misma (Sepúlveda *et al.*, 2007).

Medina *et al.* (2000) realizó estudios sobre la composición del mucílago de nopal *Opuntia ficus indica*, ellos explicaron que es un polisacárido de alto peso molecular, el cual contiene en su estructura hasta 30,000 azúcares diferentes. El biopolímero es un polisacárido que contiene diferentes proporciones de L – arabinosa (42.4%), D – galactosa (18.4%), L – ramnosa (6.4%) y D – xilosa (24.5%) así como ácido galacturónico (8.4%), el cual tiende a asociarse fuertemente en presencia de iones calcio.

El mucílago constituye cerca del 14 % del peso del cladodio seco y depende del clima, la época de cultivo y edad (Sepúlveda *et al.*, 2007).

Se ha reportado que la producción de mucílago es una característica de la familia de las cactáceas. Este es un polisacárido ácido (pH= 4.5 a 5.7) que posee una estructura ampliamente ramificada. Las unidades de azúcares del mucílago forman un polisacárido ramificado de ácido galacturónico y ramnosa como unidades centrales. Las cadenas laterales tienen a su vez un esqueleto formado de

retinamida, la cual frecuentemente se usa como quimiopreventivo para el cáncer de ovario.

- Efecto antiviral. Un extracto de *Opuntia streptacantha* que se administró a ratones, caballos y humanos, inhibió la replicación intracelular de un virus conocido como herpes simple tipo 2, virus de herpes equino, virus de influenza y VIH-1. También se reportó una inactivación extra celular de los virus, sin embargo, el componente activo inhibidor no se investigó y no se han hecho más estudios sobre este tema.
- Efecto antiinflamatorio. En un extracto de *Opuntia ficus indicata* del nopal como de la fruta se ha identificado al beta-sitosterol como el principal activo antiinflamatorio. Además se observó que las lesiones gástricas en las ratas de estudio se redujeron.
- Efecto antidiabético (diabetes tipo II). La fruta del nopal ha sido usada tradicionalmente para tratar la diabetes en México. Hoy en día *Opuntia spp.* está entre la mayoría de productos recomendados por la herbolaria italiana que puede reducir la glucemia eficientemente. Algunos estudios han demostrado la actividad hipoglucémica del extracto de tuna en ratas no diabéticas, ratas diabéticas inducidas y en humanos diabéticos. En un estudio en ratas, mediante la combinación de insulina y el extracto purificado de *Opuntia fuliginosa griffiths* se encontró la reducción de glucosa en sangre y niveles normales de hemoglobina glicosilada. En este estudio, la dosis oral del extracto (1mg/Kg de peso por día) para el control de la diabetes contrasta con la alta cantidad de insulina requerida para un efecto hipoglucémico equivalente.
- Efecto hipolipídico y disminución de colesterol. Evidencia experimental indica que la tuna reduce los niveles de colesterol en sangre humana y modifica la composición de las lipoproteínas de baja densidad. Galati *et al.* (2003) ha encontrado que el colesterol, LDL y los triglicéridos en el plasma de ratas se redujeron significativamente después de una administración diaria por 30 días de 1g/Kg de nopales liofilizados de *Opuntia ficus indica* L. Mill. (Feuganget. *al.*, 2006).

Los mucílagos ya son usados como excipientes en preparaciones farmacéuticas que van desde aglutinantes, desintegrantes, agentes suspensores, emulsificantes y agentes estabilizadores gelantes. Debido a su larga cadena de carbonos y a su propiedad de retener agua, los mucílagos también pueden ser usados en formulaciones de liberación controlada o sostenida de fármacos.

El mucílago de varias plantas como *Dellinia indica* y *Anacardium occidentale* ha sido usado como agente gelificante en distintas formulaciones, su muco adhesividad y viscosidad han demostrado ser más altas en comparación con los polímeros sintéticos llamados hidroxipropil metil celulosa (HPMC) y carbopol 934, los cuales son convencionalmente usados con propósitos similares (Rishabha, 2011).

De igual manera los mucílagos han sido usados como desintegrantes y aglutinantes, ambas propiedades dependen de la concentración en la formulación. Generalmente van del 1 al 10 % del peso total del comprimido. El mucílago de *Plantago ovata* ha sido evaluado por sus propiedades desintegrantes y super desintegrantes.

Los mucílagos se consideran polímeros hidrofílicos y son de gran interés dado que retardan la liberación del fármaco en formulaciones de liberación controlada. El mucílago de *Aloe barbadensis* ha sido usado como excipiente en comprimidos de liberación sostenida (Rishabha, 2011).

Para este trabajo experimental dos de las propiedades más importantes del mucílago de nopal (*Opuntia ficus indica*) son: el incremento de la producción del *mucus* gástrico y el efecto citoprotector de la mucosa gástrica, ambas descritas por Galati *et al.* en 2002 y 2007 respectivamente.

En el experimento del 2002 Galati y colaboradores estudian el efecto citoprotector de *Opuntia ficus indica* en ratas con úlcera inducida por etanol observando que cuando se administra el nopal como terapia preventiva mantiene la mucosa gástrica en los niveles normales, previniendo la disolución del *mucus* causada por etanol y favoreciendo la producción de *mucus*. También observaron que hay un incremento en la producción de *mucus* durante el tratamiento curativo y que administrar los nopales provoca un incremento en el número de células secretoras. A las ratas tratadas se les administró nopal liofilizado (1g/ Kg de peso).

Para el experimento del 2007 Galati y colaboradores volvieron a estudiar el efecto citoprotector de *Opuntia ficus indica* en ratas con úlcera inducida por etanol, pero esta vez extrajeron el mucílago y la pectina, que se cree son los responsables del efecto, y se administraron en lugar del nopal liofilizado. El mucílago se extrajo con cuatro volúmenes de etanol al 95% y la pectina se extrajo de la materia sólida (se trató la materia sólida con HCl 0.05 N a 90°C por 2 h, se filtró y se precipitó la pectina con 1.5 volúmenes de etanol (95%) acidificado a pH 2 y se secó a 40°C.). La dosis usada del mucílago y de la pectina fueron de 150 mg/ Kg de peso y se compararon con sucralfato a una dosis de 100 mg/ Kg de peso. Los resultados del experimento revelaron que la pectina mostró una insignificante reducción de la úlcera con respecto al lote control, mientras que el mucílago y el sucralfato mostraron un efecto protector contra la úlcera inducida por etanol, se observó una reducción en el número y severidad de las lesiones. De esta manera el mucílago muestra un efecto citoprotector significativo, disminuye la hiperemia gástrica, el número y severidad de las lesiones; la mucosa gástrica se mantuvo completa y la superficie del epitelio fue cubierta por *mucus* tal como en las ratas que se trataron con sucralfato.

Hasta ahora se ha descrito un poco sobre las propiedades y características del nopal y de algunos mucílagos, destacando las propiedades del mucílago de *Opuntia ficus indica* como citoprotector de la mucosa gástrica y promotor de la producción de *mucus* gástrico, su extracción es fácil y relativamente económica, dependiendo del costo del disolvente para precipitarlo y el rendimiento depende de la época del año en que se coseche el nopal, además gracias a la adaptabilidad de la planta, su precio y su conexión con nuestra cultura mexicana es accesible en todo el territorio nacional. Por lo tanto, el mucílago de *Opuntia ficus indica* se considera un compuesto económico, natural, con posibles propiedades desintegrantes, aglutinantes, emulsificantes, gelantes y agente suspensor (Rishabha, 2011), con propiedades curativas-regenerativas de la mucosa gástrica y aumento en producción de *mucus* gástrico (Galati *et al.* 2002,2007). Todas estas propiedades se pueden aprovechar en una forma farmacéutica sólida que ayude a tratar enfermedades como ulceración gastroduodenal, gastropatía por analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), cafeína, etanol, etc. y el síndrome de Zollinger-Ellison. Sin embargo, se mostraría inferior a los fármacos modernos inhibidores de la secreción ácida, tanto en términos de eficacia (porcentaje de cicatrizaciones y rapidez con que se consigue) como en el control de otras afecciones gástricas donde la inhibición de la secreción ácida goza de mayor preferencia (Flórez *et al.*, 1998).

Debido a lo anterior, se propone usar un inhibidor de la secreción ácida (ranitidina) y el mucílago de nopal como complemento en una formulación que posiblemente aumente su efectividad e incluso pueda tratar otras enfermedades relacionadas con la producción de ácido; síndrome de reflujo gastroesofágico y la esofagitis erosiva, podría aliviar los síntomas de la gastritis y gastritis crónica activa.

MARCO TEÓRICO

1. Descripción de ranitidina

Dentro de los fármacos inhibidores de la secreción ácida se encuentran los antihistamínicos H_2 , inhibidores de la ATPasa H^+/K^+ , anticolinérgicos y antagonistas de la gastrina. Los antihistamínicos compiten con la histamina de forma específica y reversible a la altura del receptor H_2 encargado de estimular la producción de ácido por la célula parietal, inhibiéndola en relación estricta con la dosis y el nivel plasmático. Puesto que la histamina ejerce un efecto sinérgico sobre la secreción ácida provocada por los restantes secretagogos (acetilcolina, gastrina), los antagonistas H_2 disminuyen parcialmente la producción de HCl desencadenada por acetilcolina y pentagastrina con lo que muestran un espectro inhibitorio amplio. Por ello reducen la secreción ácida basal y la provocada por estímulos fisiológicos, como los alimentos, la distensión gástrica, etc. La cimetidina es el agente con menor potencia inhibitoria ácida, siendo la famotidina la más potente, mientras que la ranitidina, nizatidina y ebrotidina ocupan un lugar intermedio. Sin embargo, desde un punto de vista terapéutico, esta diferencia en potencia no implica divergencias en el grado de disminución de la producción ácida, limitándose a condicionar variaciones en las dosis de cada producto necesarias para conseguir un mismo nivel de reducción. En conjunto su absorción es buena por vía oral y los niveles plasmáticos máximos se obtienen 1-3 horas después de su administración. La administración durante las comidas no parece que reduzca su absorción. Se unen poco a las proteínas plasmáticas, en un rango que oscila entre el 15 y el 30%, y la semivida de eliminación es muy similar en todos ellos, entre 1.5 y 4 horas. Se eliminan por metabolización hepática y excreción renal (Flórezet *al.*, 1998).

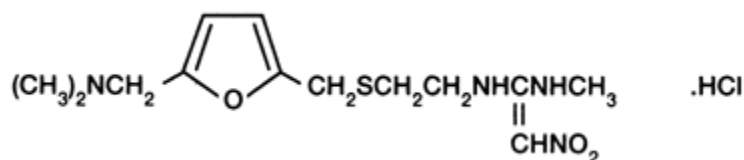


Figura2. Estructura de Clorhidrato de ranitidina (The saurus and Dictionaries, 1994).

La ranitidina ha sido ampliamente probada en humanos y en pacientes con úlcera. Cuando se administran dosis vía intravenosa de 0.120 a 0.15 mg/Kg/h hay una inhibición de producción de ácido del 50 % en respuesta a la histamina. Del mismo modo, se ha logrado inhibir la producción de ácido en 50 % o más empleando dosis orales de 50 a 150 mg. Los efectos han sido demostrables aun después de 5 horas después de la administración. Una dosis clínica estándar de 150 mg de ranitidina dos veces al día reduce la secreción de ácido en un 42.73 %; en comparación con una dosis de 300 mg cuatro veces al día que reduce la secreción gástrica por 62.88 %. Una dosis de 300 mg por la mañana inhibe la secreción ácida un 27.35 % por 24 horas. La duración del efecto (definido como pH promedio mayor a 4) para una dosis de 300 mg es en promedio de 9.9 horas. La relación entre altas dosis de ranitidina y bajo efecto por casi 10 horas se debe a su corta vida media de 2 horas. Cerca del 50 % del fármaco total esta biodisponible después de una administración oral. La comida tiene un mínimo efecto en su absorción. Las concentraciones en plasma están en 150 mg/L. El volumen de distribución aparente es de 1.4 L/ Kg. Este fármaco se detecta en leche materna y semen, atraviesa placenta y no afecta la motilidad de los espermatozoides. El aclaramiento plasmático esta en un rango de 600 a 800 mL/min después de una dosis intravenosa. El tiempo de eliminación es de 1.6 a 2.1 horas después de una dosis intravenosa, y 2.1 a 3.1 horas después de una dosis oral.

La ranitidina tiene un tiempo de vida media corto (2 horas) y un 50% de biodisponibilidad. El desarrollo de una formulación de liberación controlada de ranitidina puede ser ventajoso, así se puede prolongar la retención gástrica e incrementar la eficacia de la dosificación. La dosis oral recomendada de ranitidina es de 150 mg dos veces al día o 300 mg una vez al día. Para el tratamiento efectivo de la esofagitis erosiva se requiere administrar 150 mg de ranitidina cuatro veces al día. Una dosis convencional de 150 mg puede inhibir la secreción ácida cerca de 5 horas pero no por 10 horas. La dosis alternativa de 300 mg por día provoca fluctuaciones en el plasma; entonces se prefiere una forma farmacéutica de liberación controlada de ranitidina (Trivedi, 2011).

2. Liberación controlada.

La liberación controlada denota sistemas que pueden proporcionar cierto control, de carácter temporal, de lugar de acción, o ambos, de la liberación del fármaco en el cuerpo. En otras palabras, el sistema intenta controlar las concentraciones de fármaco en el tejido o células blanco. (Robinson, 1989).

Liberación retardada, liberación sostenida y de acción repetida (**Figura 3**), son las formulaciones más comunes de liberación controlada. El ejemplo más extensamente usado de liberación retardada es el comprimido recubierto o cápsulas, en donde el fármaco no se liberará en el fluido gástrico, sino hasta que llega al intestino. En la liberación sostenida, una porción del fármaco se libera inmediatamente y el resto se libera lentamente, prolongando los niveles terapéuticos del fármaco, en sangre o tejido, por un periodo de tiempo que normalmente oscila entre 12-18 horas (Wen, 2010).

En general la liberación controlada tiene como objetivo:

- ✓ Controlar la acción del fármaco en un rango predeterminado, manteniendo un nivel de eficacia en el cuerpo relativamente constante, minimizando los efectos secundarios indeseables asociados con un patrón cinético en forma de diente de sierra.
- ✓ Orientar la acción del fármaco usando vehículos para liberar el fármaco en un tipo de célula blanco en particular (Robinson, 1989).

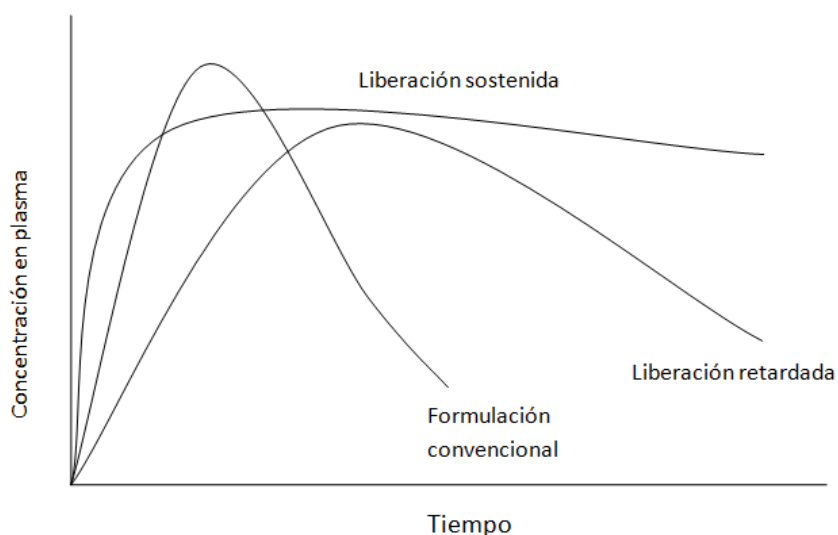


Figura 3. Muestra los perfiles de concentración de fármaco en plasma de formulación convencional, una formulación de liberación retardada y una formulación de liberación sostenida (Wen, 2010).

El uso de una formulación oral de liberación controlada tiene la ventaja de mantener una óptima concentración del fármaco en sangre y el aumento de la duración del efecto terapéutico, mejora la eficiencia del tratamiento con menos cantidad de fármaco, minimiza los efectos secundarios, la administración es menos frecuente con lo que aumenta la comodidad del paciente.

Como en otras formulaciones, hay algunas desventajas en las formulaciones de liberación controlada. En la mayoría de los casos, la cantidad de fármaco contenido en la formulación de liberación controlada es más alta que en una dosis de formulación convencional. Si la forma farmacéutica está dañada y libera todo el fármaco de inmediato, la concentración del fármaco puede llegar a niveles tóxicos. Por lo tanto el potencial de la dosis efectiva tiene que ser tomada en consideración en el diseño de la formulación de liberación controlada. Además, una vez que comienza la liberación del fármaco, es difícil detenerla incluso si es necesario. El costo de producción de la formulación de liberación controlada es más alto que una de liberación convencional, este costo puede ser compensado si el beneficio es inmediato para el paciente.

En liberación controlada, la concentración del fármaco puede ser afectada por su solubilidad, cantidad del fármaco y/o los excipientes utilizados. Además, la velocidad de disolución de los polímeros acarreadores puede afectar la tasa de liberación del fármaco y la velocidad de difusión de ambos, fármaco y medio de disolución dentro del polímero, también puede afectar la tasa de liberación (Wen, 2010).

2.1. Ley de Fick.

La primera ley de Fick de difusión (**Figura 4**) se usa en el estado basal, en el cual la concentración dentro del volumen de difusión no cambia con el tiempo. La tasa de liberación del fármaco se determina por la superficie de liberación del fármaco (S), espesor (h) de la barrera de transporte (la membrana de polímero o capa de agua atrapada), y la diferencia de concentración (ΔC) entre el donante de fármaco (C_d) y el receptor (C_r), es decir, entre la superficie de la forma farmacéutica y el volumen del medio.

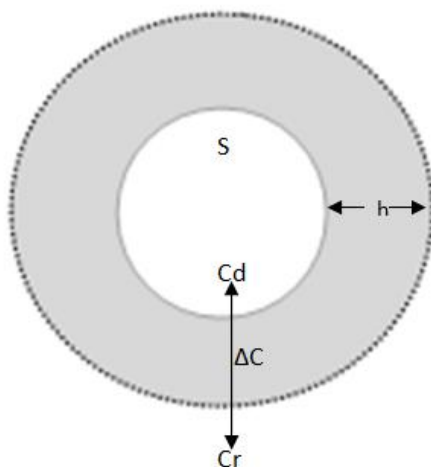


Figura 4. Representa una forma farmacéutica sólida de liberación controlada donde su superficie (C_d) libera al fármaco a través de la membrana de polímero (h) hacia el medio de disolución (C_r) (Wen, 2010).

La ley de Fick se representa como:

$$M = J S t = \left(D \frac{\Delta C}{h} \right) S t$$

Donde M es la cantidad total de soluto cruzando el área de superficie (S) en un tiempo t, J es la tasa de flujo, y D es el coeficiente de difusión de la molécula del fármaco en la unidad de cm^2/s .

La primera ley de Fick no toma en cuenta los cambios en la concentración del fármaco con el tiempo en cada volumen de difusión, el cual se toma en cuenta en la segunda ley de difusión de Fick. De acuerdo a esta segunda ley, la velocidad de acumulación del fármaco (dc/dt) se determina por su difusividad (D) y su curva de concentración:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial^2 t}$$

Para una formulación de liberación controlada oral es muy común ver una liberación de primer o segundo orden. Basándose en la forma del perfil de liberación hay cuatro tipos de perfiles mayoritarios: liberación de orden cero (tasa de liberación constante); primer orden (tasa de liberación decreciente); liberación bimodal (dos modelos de liberación, los cuales pueden ser dos modelos de liberaciones inmediatas separadas o una liberación inmediata seguida de una liberación sostenida); liberación pulsátil (modelos de liberación múltiple y tasas de liberación de múltiples picos); y liberación retrasada (comprimidos recubiertos).

Los dos efectos importantes en formulaciones de liberación controlada son el efecto de tiempo retardado y el efecto de estallido. En sistemas de control de difusión, si se usa una membrana "limpia" les tomará tiempo a las moléculas del fármaco llegar desde el lado de la superficie hasta el lado del medio de disolución. Bajo condiciones "sink" (de hundimiento), las moléculas del fármaco serán liberadas en tasa constante hacia el medio y se alcanzará un estado estable. El tiempo para llegar al estado estable se conoce como "tiempo de retraso". Sin embargo, si se usa una membrana saturada con el fármaco, se observará un "efecto de estallido" al comienzo de la liberación. Gradualmente la concentración del fármaco dentro de la membrana del polímero decrecerá hasta alcanzar el estado de equilibrio. De hecho, para una formulación de liberación controlada es muy común ver el "efecto de estallido", porque les toma tiempo a las moléculas de polímero formar un hidrogel (Wen, 2010).

2.2. Higuchi-Peppas

Higuchi publicó en 1961 probablemente la más famosa y frecuente ecuación matemática utilizada para describir la velocidad de liberación controlada de un fármaco, la ecuación básica del modelo propuesto es la siguiente:

$$Mt = A[D(2C_0 - C_s)C_s * t]^{1/2} \text{ para } C_0 > C_s$$

Esta ecuación la podemos expresar como la fracción de masa liberada:

$$\frac{Mt}{M_\infty} = k * t^{1/2}$$

Siendo $k = [D * (2 C_0 - C_s) * C_s]^{1/2}$, la constante de velocidad, donde M_t es la cantidad absoluta de fármaco liberado al tiempo t , A el área superficial del sistema de liberación controlada, expuesto al medio de liberación, D es el coeficiente de difusión del fármaco en el medio, C_0 es la concentración inicial del fármaco en el sistema matricial, C_s es la solubilidad del fármaco en el medio polimérico, M_∞ la cantidad total del fármaco liberado a tiempo infinito, la cual deberá corresponder a la cantidad total incorporada dentro del sistema a $t = 0$ y k es una constante que tiene en cuenta las variables de diseño del sistema (Andreetta, 2003).

Por otro lado, Korsmeyer y Peppas propusieron un modelo matemático que es generalmente lineal para valores de $M_t/M_\infty > 0.6$. Este modelo intenta explicar mecanismos de liberación de la matriz, y no es más que una forma generalizada de la ecuación de Higuchi que se expresa como:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K * t^n$$

Donde k es la constante de velocidad de liberación que incorpora características estructurales y geométricas del sistema de liberación y n es el exponente que indica el mecanismo mediante el cual ocurre la liberación del fármaco.

El valor del exponente n brinda información sobre la cinética de liberación del fármaco, por lo que si n es igual a 0.5, la liberación del fármaco tiene lugar a través de un fenómeno de difusión de tipo Fickian (modelo matemático de Higuchi), si n toma valores entre 0.5 y 1 indica que la liberación del fármaco es debida a un mecanismo de difusión no Fickian o anómalo y cuando n es igual a 1, el mecanismo de liberación del fármaco depende del proceso de relajación de las cadenas poliméricas (Aragón, *et al.*, 2009).

3. Mecanismos de liberación del fármaco en liberación controlada.

Aunque hay cientos de productos comerciales basados en tecnologías de liberación controlada, solo hay pocos mecanismos de acción. Las formulaciones orales de liberación controlada están diseñadas principalmente para los mecanismos físicos de degradación, en lugar de degradación química y enzimática. Algunos tipos de mecanismos de liberación del fármaco son:

Disolución. En el sistema de disolución por cápsula (sistema de depósito), la liberación del fármaco se determina por el grosor y la velocidad de disolución de la membrana de polímero que rodea el núcleo del fármaco. Una vez que la membrana del polímero se disuelve, todo el fármaco se libera de forma inmediata.

En un sistema de matriz, el sistema más usado en la industria farmacéutica, el fármaco se distribuye homogéneamente por toda la matriz del polímero. Como la matriz de polímero se disuelve, las moléculas del fármaco se liberan, también se llama "liberación de erosión controlada". A medida que el tamaño de la matriz disminuye, más fármaco se libera y resulta una liberación de orden distinto de cero.

Difusión. En las formulaciones de difusión controlada, las moléculas del fármaco se difunden a través de una membrana de polímero o una matriz de polímero para poder liberarse al medio. Las formulaciones de difusión controlada pueden dividirse en sistemas de depósito o sistemas monolíticos, dependiendo de si un fármaco está rodeado por una membrana de polímero o distribuido a través de la matriz polimérica. En sistemas de depósito sin poros las moléculas del fármaco tienden a difundirse a través de la membrana polimérica, pero en sistemas de depósito

microporoso, las moléculas del fármaco se liberan por difusión a través de microporos que son usualmente llenados por agua (Figura 5).

Además de los sistemas no porosos y microporosos, los sistemas monolíticos de difusión se pueden clasificar con base a la concentración de la carga del fármaco. Al sistema monolítico se le llama solución monolítica si un fármaco es cargado por remojar una matriz polimérica en una solución del fármaco, en la que la concentración del fármaco dentro de la matriz no puede ser mayor que la solubilidad del fármaco, si el coeficiente de partición del fármaco es 1. Si la carga del fármaco es más alta que la solubilidad del fármaco, el sistema monolítico se conoce como dispersión monolítica.

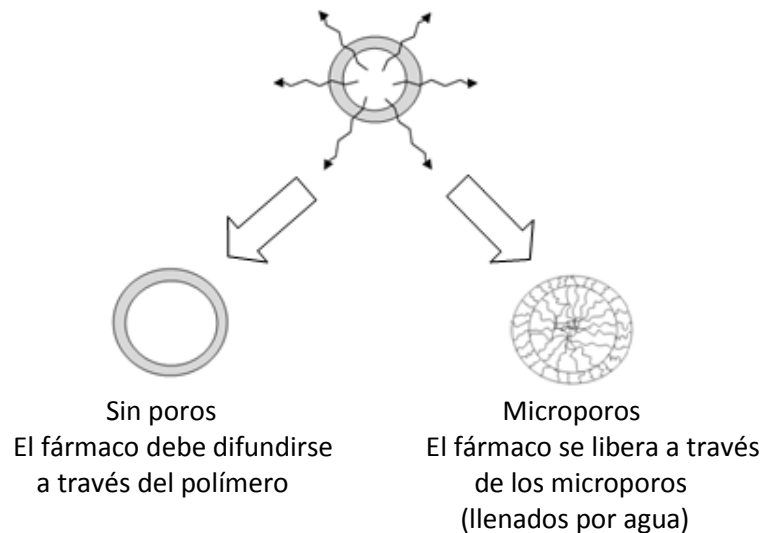


Figura 5. Difusión controlada de sistemas contenedores (Wen, 2010).

Osmosis. El movimiento natural de agua en una solución a través de una membrana semipermeable, osmosis, ha sido utilizado en el desarrollo de sistemas de liberación de orden cero. Solo el agua puede difundirse a través de la membrana semipermeable (Figura 6). La tasa de liberación en los sistemas basados en osmosis depende de la presión osmótica del medio de liberación (Wen, 2010).

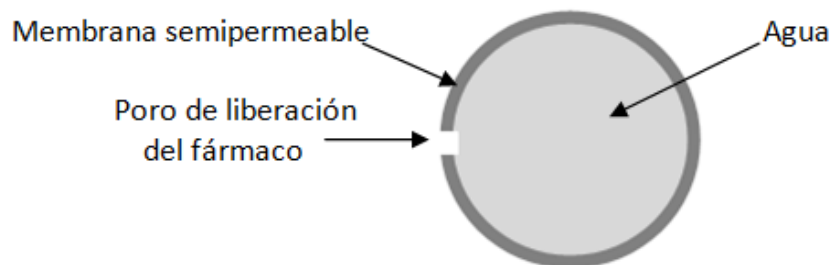


Figura 6. Bomba osmótica básica (Wen, 2010).

4. Polímeros para el diseño de formulaciones de liberación controlada.

4.1. Categorías.

A pesar de que hay una gran cantidad de polímeros sintéticos, no muchos se han utilizado en la industria farmacéutica especialmente en formulaciones de liberación controlada. Los polímeros sintéticos más comunes en formulaciones orales de liberación controlada (Tabla 1) son alcohol polivinílico (PVA), ácido poliacrílico, óxido de polietileno (PEC), poloxámeros, polimetacrilato. El ácido poliacrílico y sus derivados se usan comúnmente en recubrimiento entérico, debido a su insolubilidad a pH bajo. El carbopol es de alto peso molecular y está vinculado al polímero de ácido poliacrílico. El poliacrilato y sus derivados, componentes principales del Eudragit, se usan comúnmente en el recubrimiento de liberación sostenida. Otros polímeros de tipo proteico, nucleótido y polisacárido han sido más usados en la liberación controlada. Los derivados de celulosa como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), etilcelulosa y metilcelulosa (MC) se usan más para formulaciones orales. Para cada derivado de celulosa hay diferencias significativas en sus propiedades en cuestión de peso molecular, viscosidad, solubilidad, hidratación, etc., estas diferencias se aprovechan para distintos propósitos (Wen, 2010).

Tabla 1. Polímeros y sus derivados comúnmente usados en formulaciones orales de liberación controlada (Wen, 2010).

Polímero	Comentario
HPC	Usado en formulaciones de liberación sostenida
HPMC	Mayormente usado en formulaciones de liberación sostenida
EC	Insoluble en agua, usado en recubrimiento y comprimidos de difusión controlada, matrices lipofílicas
MC	No tan eficiente como HPMC y HPC en la tasa de liberación lenta
Carboximetilcelulosa	Algunas veces usado en comprimidos junto con HPMC
Alginato	Además de aglutinante, formador de gel y de propiedades estabilizantes puede gelificar fácilmente en la presencia de cationes como Ca^{2+}
Chitosan	Dependiente del pH

4.2. Propiedades que influyen en los mecanismos de liberación.

En las formulaciones orales de liberación controlada hay varias propiedades importantes de los polímeros que pueden influir en su diseño como la compactabilidad, la fluidez y especialmente la tasa de liberación del fármaco, como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Propiedades del polímero que afectan los mecanismos liberación (Wen, 2010).

Mecanismo de liberación del fármaco	Propiedades del polímero que afectan la liberación
Disolución	Polímeros como HPMC, solubles en agua: alto peso molecular, viscosidad, velocidad de hidratación, solubilidad en agua, etc.
Difusión	Polímeros lipofílicos como etilcelulosa, polimetil metacrilato, insolubles en agua: peso

	molecular alto y viscosidad alta, pueden afectar la difusión del fármaco a través de ellos
Osmosis	Membranas semipermeables como acetato de celulosa: permeabilidad del agua a través de ellos

La velocidad de liberación *in vitro*, es decir, el perfil de disolución para una forma farmacéutica oral es un parámetro crítico para evaluar la eficacia del sistema de liberación además de su aprobación reglamentaria. Este proceso es muy importante porque determina a qué velocidad se conduce el fármaco al plasma y al sitio activo. La velocidad de la tasa de liberación debe ser reproducible y no la deben afectar factores fisiológicos y como resultado final, proporciona la concentración terapéutica deseada en plasma.

Las especificaciones de disolución se establecen por lo general con base a las propiedades de los fármacos y la evaluación de los perfiles de disolución. Para formulaciones de liberación controlada oral, sus pruebas de disolución reúnen requerimientos regulatorios si las cantidades de fármaco liberado se ajustan a la USP (Farmacopea de los Estados Unidos, por sus siglas en inglés). Los aparatos de disolución de la USP pueden ser del tipo I, II, IV y VII, es decir, canasta giratoria, paleta giratoria, célula de flujo continuo y de soporte oscilante, pero los más usados son los aparatos I y II.

Las pruebas actuales de disolución de la USP ejercen mínima fuerza mecánica a las formas farmacéuticas sólidas, lo cual es muy diferente a un intestino humano real que ejerce una fuerza de 1.5 a 1.9 N a las formas farmacéuticas sólidas. *In vivo*, las fuerzas mecánicas afectan mucho más el proceso de disolución de comprimidos de liberación controlada que las de liberación inmediata (Wen, 2010).

5. Descripción de aparatos I y II usados para disolución.

5.1. Aparato 1 (Aparato con canastilla).

El aparato consiste de: un vaso, con o sin tapa, de vidrio u otro material inerte y transparente (los materiales deben ser tales que no produzcan sorción, ni reacciones ni interferencias con la muestra en análisis); un motor, un eje propulsor metálico y una canastilla cilíndrica. El vaso está parcialmente sumergido en un baño de agua adecuado de cualquier dimensión conveniente o recibe calor de un dispositivo adecuado, como por ejemplo una camisa de calentamiento. Durante el trascurso de la prueba, el baño de agua o el dispositivo de calentamiento mantienen la temperatura en el interior del vaso a $37 \pm 0.5^\circ$ y garantiza que el fluido del baño se mantenga en movimiento suave y constante. Ninguna parte del equipo, ni el entorno en el cual está colocado aumenta significativamente el movimiento, agitación o vibración, por encima de los producidos por el elemento de agitación que gira con suavidad. Es preferible emplear un aparato que permita observar la muestra y el elemento de agitación durante la prueba. El vaso es cilíndrico y de fondo semiesférico con las siguientes dimensiones y capacidades: para 1 L de capacidad nominal: altura entre 160 mm y 210 mm y diámetro interno entre 98 mm y 106 mm. Las paredes del vaso cilíndrico tienen un reborde en el extremo superior. Se puede utilizar una tapa si fuera necesario para minimizar la evaporación. Colocar el eje propulsor de forma tal que su eje central guarde una distancia máxima de 2 mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso y rote suavemente sin fluctuaciones que pudieran afectar los resultados. Emplear un dispositivo para

regular la velocidad con el objeto de seleccionar y mantener la velocidad de rotación del eje propulsor a la velocidad especificada en la monografía individual con una aproximación de $\pm 4\%$. Los componentes del eje y de la castilla del elemento de agitación son de acero inoxidable tipo 316 o de otro material inerte. Se puede usar una canastilla con un baño de oro de aproximadamente 0.0001 pulgadas ($2.5 \mu\text{m}$) de espesor. La unidad de dosificación se coloca en una canastilla seca al comienzo de cada prueba. La distancia entre el fondo interno del vaso y el fondo de la canastilla se mantiene a $25 \pm 2 \text{ mm}$ durante la prueba (Figura 7).

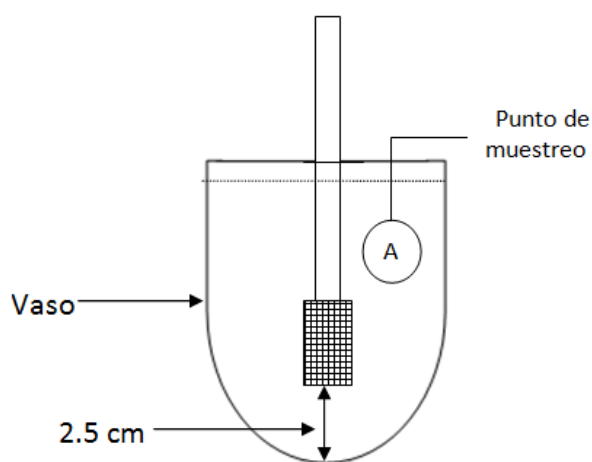


Figura 7. Esquema del aparato 1 de la USP

5.2. Aparato 2 (Aparato con Paleta).

Emplear el *Aparato 1* usando como elemento de agitación una paleta compuesta por un aspa y un eje. Colocar un eje propulsor de forma tal que su eje central guarde una distancia máxima de 2 mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso y rote suavemente sin fluctuaciones que pudieran afectar los resultados. La línea central vertical del aspa está alineada con el eje propulsor de forma tal que el extremo inferior del aspa está nivelado con el extremo inferior del eje propulsor. La distancia entre el fondo interno del vaso y el aspa se mantiene en $25 \pm 2 \text{ mm}$ durante la prueba (Figura 8). El aspa metálica o de otro material inerte adecuado y el eje forman una unidad. En algunos casos, se puede usar un dispositivo desmontable de dos partes, siempre y cuando las partes permanezcan firmemente ajustadas durante la prueba. El eje y el aspa de la paleta pueden estar recubiertos con un material inerte adecuado. Dejar que la unidad de dosificación se hunda hasta el fondo del vaso antes de empezar a rotar el aspa. A las unidades de dosificación se les puede agregar una pieza pequeña, suelta, de algún material no reactivo, como por ejemplo un par de vueltas de alambre, para evitar que floten (USP, 2012).

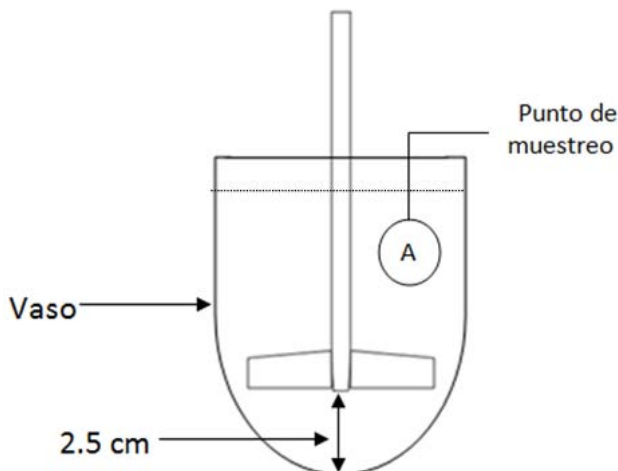


Figura 8. Esquema del aparato II de la USP

5.3. Procedimiento (aparato 1 y aparato 2).

Colocar el volumen indicado de medio de disolución ($\pm 1\%$) en el vaso del aparato indicado en la monografía individual, ensamblar el aparato, equilibrar el medio de disolución a $37 \pm 0.5^\circ$ y quitar el termómetro. Colocar una unidad de dosificación en el aparato, verificando que no queden burbujas de aire en su superficie y poner el aparato en funcionamiento inmediatamente a la velocidad indicada en la monografía individual. Al cabo del tiempo especificado o a cada tiempo especificado, extraer una muestra de una zona intermedia entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la canastilla o aspa rotatoria que no esté a menos de 1 cm de la pared del vaso. (Nota: si se indica tomar más de una muestra, reemplazar las alícuotas extraídas para el análisis con volúmenes iguales de medio de disolución nuevo a 37° o, si se demuestra que no es necesario reemplazar el medio, corregir el cambio de volumen en el cálculo. Mantener el vaso cubierto durante el transcurso de la prueba y verificar la temperatura de la mezcla de prueba en momentos adecuados). Realizar el análisis como se indica en la monografía individual empleando un método de análisis adecuado. Repetir la prueba con otras unidades de la forma farmacéutica.

Si se emplean equipos automáticos para muestreo o si se introducen otras modificaciones en el aparato, es necesario verificar que los resultados obtenidos con el aparato modificado son equivalentes a los obtenidos con el aparato estándar.

Emplear el disolvente especificado en la monografía individual. El volumen especificado se refiere a mediciones a temperaturas entre 20° y 25° .

Si se especifica un solo tiempo, la prueba se puede concluir en un periodo más corto, siempre y cuando se cumpla el requisito de cantidad mínima disuelta. Extraer las muestras solo en los tiempos indicados con aproximación de $\pm 2\%$ (USP, 2012).

OBJETIVO GENERAL

Demostrar que el mucílago de nopal (*Opuntia ficus indica*) funciona como excipiente para la elaboración de comprimidos de liberación controlada de un fármaco por medio del análisis de sus perfiles de liberación.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Analizar las propiedades reológicas del polvo de mucílago de nopal (*Opuntia ficus indica*), tales como velocidad de flujo, tamaño de partícula, ángulo de reposo, índice de Carr, índice de Hausner, porcentaje de humedad, así como sus propiedades de compresibilidad.
- Elaborar comprimidos de mucílago de nopal (*Opuntia ficus indica*) como excipiente en formulaciones con ranitidina como ingrediente activo y disolverlos en disolutor para obtener sus perfiles de liberación.
- Evaluar los perfiles de liberación de las distintas formulaciones de los comprimidos con mucílago (*Opuntia ficus indica*) para obtener la mayor cantidad de fármaco a las ocho horas y de forma constante.
- Analizar los datos del perfil que libera más fármaco de forma constante de acuerdo a la ecuación de Higuchi-Pepas determinando su cinética con respecto a la primera ley de Fick de difusión, ya sea de tasa de liberación constante (orden 0) ó tasa de liberación decreciente (orden 1), para determinar si se trata de una liberación controlada.

HIPÓTESIS

Si el mucílago de nopal presenta buenas propiedades compresivas, reológicas y de mezclado, además de presentar características hinchables y de difusión en los comprimidos, entonces funciona como excipiente en liberación controlada.

JUSTIFICACIÓN

El nopal es una cactácea de origen mexicano, muy económica y ampliamente distribuida a lo largo del territorio nacional. Se ha usado comúnmente en la herbolaria mexicana como tratamiento adyuvante para la gastritis y diversas enfermedades, pero desde hace unos años se sabe que tiene propiedades curativas como desinflamatorio, hipoglucémico, analgésico, antioxidante, antidiabético, anti ulceroso, antiviral, disminuye colesterol, etc. La mayoría de estas propiedades se encuentran en el mucílago debido a los minerales, glucósidos y a la larga cadena de carbonos que posee.

Teniendo en cuenta todas las propiedades benéficas del mucílago, el propósito de éste proyecto es obtener comprimidos con mucílago de nopal de *Opuntia ficus indica* como excipiente de liberación controlada, funcionando como adyuvante natural, no tóxico, hinchable, de rápida acción y que pueda funcionar como regenerador de las mucosas del tracto gastrointestinal (de acuerdo con investigaciones de Galati y colaboradores en 2002 y 2007), que puede mezclarse con cualquier fármaco, pero que al mezclarse con uno del tipo inhibidor de la bomba de protones como la ranitidina pueda aumentar la rapidez de alivio y curación de la enfermedad gastrointestinal, esto debido al sinergismo entre mucílago y ranitidina.

Para demostrar las propiedades del mucílago de nopal como excipiente de liberación controlada se elaborarán comprimidos, por medio de la técnica de compresión directa, de mucílago de nopal con ranitidina y se evaluarán perfiles de liberación para calcular el porcentaje de ranitidina liberado por los comprimidos, determinando así el uso funcional de mucílago de *Opuntia ficus indica* en formulaciones de liberación controlada.

METODOLOGÍA.

I. CARACTERIZACIÓN DEL MUCÍLAGO DE *Opuntia ficus indica*

Para la realización de este estudio se utilizó la goma de *Opuntia ficus indica* donada por la Doctora Elsa Gutiérrez Cortez del L.E.M. alimentos F.E.S Cuautitlán UNAM. El procedimiento de extracción de la goma se basa en el método de Sepúlveda (2007) en su trabajo "Extraction and characterization of mucilage in *Opuntia spp.*" (Figura 9) que consiste en:

- Triturar los nopales en una licuadora
- Homogenizar con agua en proporción 1:3
- Filtrar la mezcla a través de una tela fina y centrifugar
- Con el fin de reducir la cantidad de alcohol usado para la precipitación, la solución se concentra un tercio de su volumen en un evaporador
- A la solución concentrada se le añade etanol al 95% en proporción 1:3 y se deja reposar por lo menos 8 horas a 40°C
- Posteriormente se centrifuga a 3560 G por 10 minutos, se separa el precipitado y se lava con etanol al 95%

- Se filtra en papel Whatman No. 5 y se seca a 70°C por 4 horas.

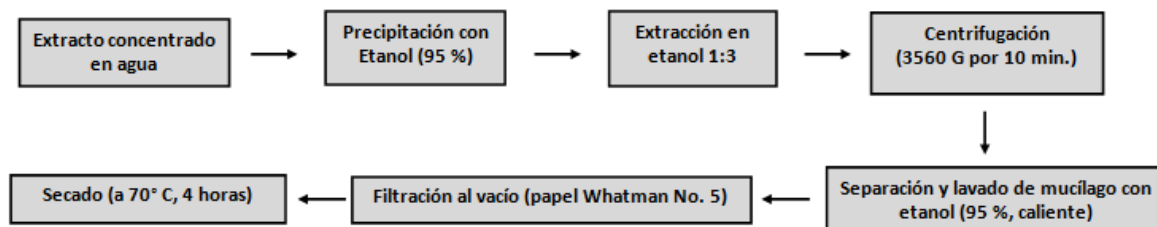


Figura 9. Diagrama de extracción del mucílago de *Opuntia ficus indica* modificado de Sepúlveda, 2007.

El trabajo de Sepúlveda y colaboradores (2007) consistió en comparar la extracción de mucílago con alcohol isopropílico y etanol, ambos a una concentración al 95%, modificando las proporciones de agua y nopal al momento de triturar, la temperatura de extracción (16 y 40°C) y tiempo de maceración (4, 8 y 16 h), concluyendo que no hay diferencia significativa en la proporción nopal/agua, en el tiempo de maceración, la temperatura de extracción o el tipo de alcohol usado, pero se recomienda alcohol isopropílico 1:3 para un proceso a gran escala dado que su valor comercial es más bajo en comparación con el etanol.

II. DETERMINACIONES FISICOQUÍMICAS DEL MUCÍLAGO DE *Opuntia ficus indica*

A. Humedad

El mucílago de *Opuntia ficus indica* presenta un color café opaco, es un polvo seco con restos de fibra blanda color amarilla pálida y deja un residuo harinoso en las manos.

La prueba de humedad se llevó a cabo en una termobalanza OHAUS con número de inventario UNAM: 02228815. Se colocó aproximadamente 1 g de muestra en la termobalanza y se encendió la luz infrarroja, a los 7 minutos se registró el porcentaje de humedad sin cambio en el peso de la muestra. El procedimiento se realizó por triplicado.

Tabla 3. Porcentaje de humedad del mucílago de *Opuntia ficus indica*.

No.	%
1	9.28
2	10.17
3	9.7
Media	9.716

B. Análisis de mallas del mucílago de *Opuntia ficus indica*

- Se pesó 10.01g de la muestra como peso preliminar.
- Se pesó cada tamiz vacío y se apilaron en el equipo Endecotts modelo Octagon 200, comenzando por la base y los tamices No. 270, 100, 80, 60, 45, 30, 20 y 10.
- Posteriormente se agregó la muestra a través del tamiz No. 10 y se puso la tapa.
- Se tamizó por 10 minutos y se obtuvieron los siguientes resultados.

Tabla 4. Análisis de mallas de la goma *Opuntia ficus indica*.

No. Tamiz	Peso tamiz vacío (g)	Peso tamiz con muestra (g)	Peso retenido (g)	%retenido
10	445.65	445.65	0	0
20	412.21	412.66	0.45	4.49
30	370.46	371.72	1.26	12.58
45	478.67	483.21	4.54	45.35
60	363.57	364.96	1.39	13.88
80	361.38	362.98	1.6	15.98
100	353.53	353.69	0.16	1.6
270	338.87	339.22	0.35	3.5
Base	292.78	292.79	0.01	0.09

La mayor parte de la muestra (45.35 %) se mantuvo en el tamiz No. 45. En el tamiz No. 20 se observaron pequeños gránulos duros al tacto y algunas fibras de 0.5 a 0.9 mm de largo, delgadas, de aspecto gomoso y suaves. De igual manera en el tamiz No. 30 se observaron gránulos pequeños y duros, pero las fibras fueron más pequeñas (con dificultad para medir) y suaves al tacto. Debido a lo anterior se decide separar lo retenido en el tamiz No. 45 de toda la muestra de mucílago de *Opuntia ficus indica* y disminuir el tamaño de partícula para homogenizar el lote.

C. Homogenización del tamaño de partícula del mucílago de *Opuntia ficus indica*.

- Se colocó el tamiz No. 45 en el equipo Endecotts modelo Octagon 200 con la base.
- Se agregó el mucílago, se colocó la tapa y se tamizó por 10 minutos.
- Se separó el mucílago que pasó por el tamiz en una bolsa de plástico.
- Todo lo retenido en el tamiz se vertió en un vaso de precipitados de 500 mL.
- Del vaso se tomaron pequeñas cantidades de muestra que se maceraban poco a poco, en un mortero de porcelana de 1 L, hasta que la muestra podía pasar por el tamiz No. 45.
- Posteriormente se mezcló toda la muestra de mucílago en la bolsa de plástico obteniendo una mezcla homogénea.

D. Análisis de mallas del mucílago de *Opuntia ficus indica* macerado (Tabla 5).

- Se pesó 20.0091 g de mucílago macerado en una balanza analítica BOECO Germani No. de inventario 1945203.
- Se pesó cada tamiz vacío y se apilaron en el equipo Endecotts modelo Octagon 200, comenzando por la base y los tamices No. 270,200, 100, 80, 60 y 40.
- Se agregó la muestra a través del tamiz No. 40 y se colocó la tapa.
- Se tamizó por 10 minutos y los resultados se muestran en la tabla 5.
- Con los resultados se graficó la distribución tamaño-peso del mucílago (Figura 10).
- Se determinó el diámetro volumen superficie (dvs) del mucílago (tabla 6).

Tabla 5. Análisis de mallas de mucílago de *Opuntia ficus indica* macerado

No. Tamiz	Ap. de malla (μm)	Peso retenido(g)	% Retenido	(ap.malla) x (%retenido)	di (μm)	di ² (μm)	di ³ (μm)	ni	ni x di	di _{ar} (μm)
40	420	0	0	0	----	-----	-----	-----	0	0
60	250	0.1417	0.7085	177.125	355	126025	44738875	10.4428	3707.194	355
80	180	4.5358	22.679	4082.22	215	46225	9938375	551.9413	118667.38	215
100	150	3.5436	17.718	2657.7	165	27225	4492125	561.8731	92709.062	165
200	75	6.5202	32.601	2445.075	112.5	12656.25	1423828.13	1516.3026	170584.04	112.5
270	53	2.9766	14.883	788.799	64	4096	262144	1216.7966	77874.982	64
base		1.9844	9.92							
Sumatoria		19.702	98.512	10150.919				3857.3564	463542.66	
		di_{geo}(μm)=		101.5092					di_{ar} (μm)=	120.171

Tabla 6. Análisis de mallas de *Opuntia ficus indica* para obtener Diámetro volumen superficie (dvs).

No. Tamiz	Ap. de malla (μm)	di (μm)	di ² (μm)	di ³ (μm)	ni	n(di ³)	n(di ²)	Diámetro volumen superficie
40	420	XX	XX	XX				
60	250	355	126025	44738875	10.4428	467199124	1316054	355
80	180	215	46225	9938375	551.9413	5.485E+09	25513487	215
100	150	165	27225	4492125	561.8731	2.524E+09	15296995	165
200	75	112.5	12656.25	1423828.13	1516.3026	2.159E+09	19190705	112.5
270	53	64	4096	262144	1216.7966	318975928	4983999	64
Sumatoria		911.5	216227.3	60855347.1	3857.3564	1.095E+10	66301239	165.2236561
						dvs (μm)=		165.2237

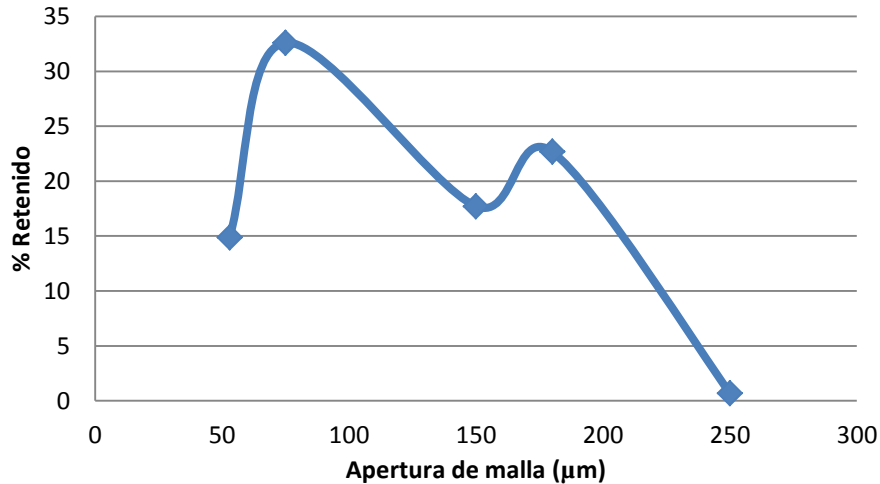


Figura 10. Distribución en tamaño – peso del mucílago de *Opuntia ficus indica*.

Las fórmulas de micrometría usadas para éste análisis son las siguientes:

$$di_{geo} = \Sigma \text{apertura de malla} \times \% \text{ retenido}$$

$$di = \frac{\text{malla donde pasó la muestra} + \text{malla donde se retuvo muestra}}{2}$$

$$ni = \frac{6 \times \text{peso retenido}}{\rho \times \pi \times di^3}$$

ρ = densidad g/mL

$$dvs = \frac{\Sigma ni \times di^3}{\Sigma ni \times di^2}$$

$$di_{ar} = \frac{\Sigma \frac{\text{peso retenido}}{di^2}}{\Sigma \frac{\text{peso retenido}}{di^3}}$$

E. Evaluaciones reológicas.

➤ Velocidad de flujo y ángulo de reposo estáticos.

La velocidad de flujo se determinó por medio del método estático que consistió en:

- Pesó 36.28 g de mucílago, se vertió la muestra en un embudo de plástico, tapando la salida (de 1 cm de diámetro).
- Se colocó el embudo a una altura de 10 cm y se dejó caer la muestra del embudo cronometrando el tiempo de salida.
- Al montículo formado por el mucílago al caer se le midió la altura y el diámetro para la determinar el ángulo de reposo estático.
- A continuación se muestran los resultados obtenidos.

Tabla 7. Velocidad de flujo de mucílago de *Opuntia ficus indica*.

No.	Tiempo (s)	V. flujo (g/s)
1	4.08	8.89
2	4.79	7.57
3	4.57	7.94
media	4.48	8.13

Tabla 8. Ángulo de reposo de *Opuntia ficus indica*.

No.	Altura (cm)	Radio (cm)	θ
1	2.4	3.9	31°61"
2	2.3	4.1	29°29"
3	2.3	4.1	29°29"
		media	30°06"

➤ Densidad

La prueba de densidad se realizó en el apisonador JEL (J. Engelsmann Ludwigshafena), donde se pesó una probeta de 50 mL vacía, registrando un peso de 23.8356 g, posteriormente se llenó con mucílago hasta los 50 mL y se registró un peso de 56.4461 g. Se programaron 500 asentamientos y los resultados se muestran a continuación:

Tabla 9. Resultados de la prueba de densidad en el apisonador.

No. De asentamientos	Volumen registrado(mL)
0	50.00
5	49.67
10	48.83
20	46.67
30	45.67
50	45.00
100	44.67
150	44.33
200	43.83
300	43.50
500	42.83

Con los resultados anteriores se determinaron los valores de densidad:

Peso del mucílago (m): **32.6105 g**

Volumen total (Vt): **50 mL**

Volumen consolidado (Vc): **42.9 mL**

Densidad aparente (ρ_{ap}) = m/ Vt

Densidad consolidada (ρ_c) = m/ Vc

$$\rho_c = \frac{32.6105 \text{ g}}{42.83 \text{ mL}} = \mathbf{0.7614 \text{ g/mL}}$$

$$\rho_{ap} = \frac{32.6105 \text{ g}}{50 \text{ mL}} = \mathbf{0.6522 \text{ g/mL}}$$

Con estos valores fue posible calcular los índices de Carr, Hausner y la porosidad:

$$\text{Índice de Carr (\%Carr)} = \rho_c - \rho_{ap} / \rho_c \times 100 \Rightarrow \% \text{ Carr} = \frac{0.76 - 0.65}{0.76} \times 100 = \mathbf{14.47 \%}$$

$$\text{Índice de Hausner (I.H)} = \rho_c / \rho_{ap} \Rightarrow \text{I.H} = \frac{0.76}{0.65} = \mathbf{1.169}$$

$$\text{Porosidad} = \% \epsilon = \left(1 - \frac{\rho_{ap}}{\rho_c}\right) \times 100 \Rightarrow \% \epsilon = \left(1 - \frac{0.65}{0.76}\right) \times 100 = \mathbf{14.34}$$

$$\% \epsilon = \mathbf{14.34}$$

De acuerdo a la bibliografía consultada (Wells, 1988), los datos de índice de Carr, índice de Hausner (Tabla 10) y ángulo de reposo (Tabla 11) se interpretan de la siguiente manera:

Índice de Hausner, valores < **1.25** indican buen flujo, mientras que valores > **1.5** indican flujo pobre.

Tabla 10. Interpretación del índice de Carr.

Índice de Carr (%)	Flujo
5 - 15	Excelente
12 - 16	Bueno
18 - 21	Pasable
23 - 35	Pobre
33 - 38	Muy pobre
>40	Demasiado pobre

Tabla 11. Interpretación del ángulo de reposo

Ángulo de reposo (θ)	Flujo
<25	Excelente
25 - 30	Bueno
30 - 40	Pasable
>40	Muy Pobre

Los resultados de estas pruebas para el mucílago de *Opuntia ficus indica* muestran que el flujo es bueno. En general, se necesita una buena fluidez de los fármacos y excipientes usados en la elaboración de comprimidos, ya que se debe garantizar que el abastecimiento de la materia prima en las tolvas de alimentación se lleve a cabo fácilmente para así mantener una constancia en la dosis del fármaco, la cantidad deseada de los excipientes y el peso final de los comprimidos.

F. Resumen de resultados de las determinaciones fisicoquímicas del mucílago de *Opuntia ficus indica* y su comparación con los reportados por la bibliografía.

En un estudio realizado por Deveswaran *et.al.*, en 2011, se realizan pruebas fisicoquímicas de caracterización al mucílago de *Hibiscus esculentus*, para demostrar que funciona como excipiente aglutinante y como agente suspensor en comprimidos orales. Los resultados de las pruebas (tabla 12) reológicas son muy parecidos a los resultados obtenidos con el mucílago de *Opuntia ficus indica*.

Tabla 12. Resumen de las pruebas reológicas obtenidas del mucílago de *Opuntia ficus indica*.

Parámetros	Valores observados
densidad consolidada (ρ_c)	0.6522g/mL
densidad aparente (ρ_{ap})	0.7614 g/mL
índice de Carr (% Carr)	14.47%
índice de Hausner (I.H)	1.169
ángulo de reposo	30° 06"
velocidad de flujo dinámico (media)	8.13
diámetro geométrico	101.51 μ m
diámetro aritmético	120.17 μ m
Diámetro volumen superficie	165.22 μ m
% de humedad	9.716

Tabla 13. Resultados de la caracterización del polvo de mucílago de *Hibiscus esculentus*. (Deveswaran,*et.al.*, 2011).

Parámetros	Valor observado
Densidad consolidada	0.568 g/ml
Densidad aparente	0.750 g/ml
Índice de Carr	24.26 %
Índice de Hausner	1.320
Ángulo de reposo	25° 46'
Tamaño de partícula promedio	12.8 μm
Velocidad de flujo promedio	6 segundos
Pérdida por secado	13 %
pH de solución (1%)	7

G. Pruebas de compresión para mucílago de *Opuntia ficus indica*.

Las pruebas de compresibilidad se realizaron de acuerdo a "Pharmaceutical preformulation: The physicochemical properties of drug substaces" de James I. Wells, 1988 y consistieron en hacer tres lotes (A, B y C) de tres comprimidos cada uno (n=3) con 500 mg de mucílago y 5mg de estearato de magnesio, los cuales se mezclaron (en un vaso de precipitados de 50 mL) y comprimieron (en una tabletedora monopunzónica CARVER Press No. 29000-91) a diferentes tiempos tal como se muestra en la Figura 11, y posteriormente se evaluó la resistencia a la ruptura.

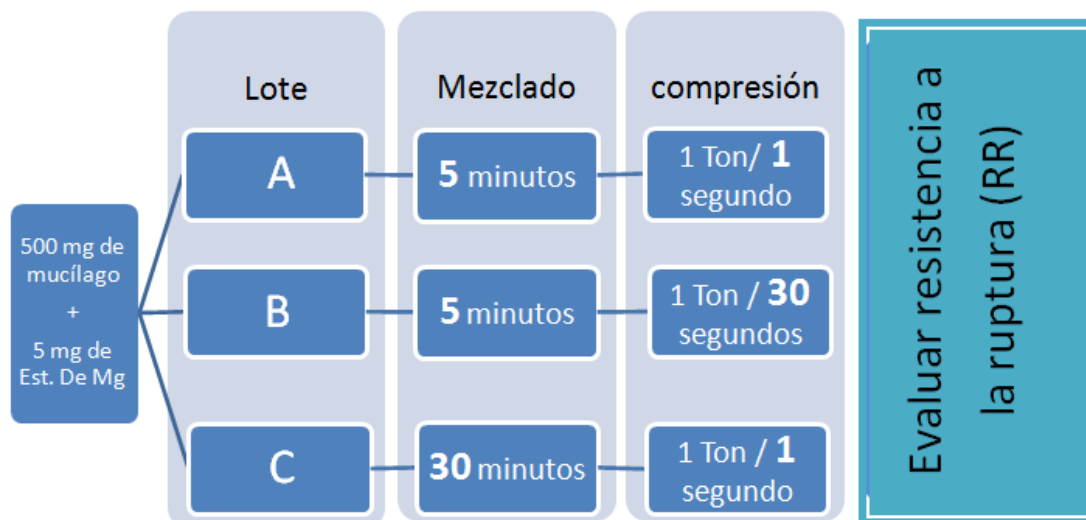


Figura 11. Procedimiento de pruebas de compresibilidad para mucílago de *Opuntia ficus indica*.

A los tres comprimidos obtenidos se les evaluó la resistencia a la ruptura en un durómetro marca PHARMA TEST tipo PTB 301. Los resultados fueron los siguientes.

Tabla 14. Resultados de resistencia a la ruptura de los comprimidos de *Opuntia ficus indica*.

Lote	Dureza promedio (Kg fuerza)
A (5min, 1 Ton, 30s)	2.4
B (5 min, 1 Ton, 30s)	3.8
C (30 min, 1 Ton, 1s)	0.5

El libro de James I. Wells (1988) indica cómo se deben interpretar los resultados de ésta prueba.

Tabla 15. Interpretación de resultados de resistencia a la ruptura (James I. Wells, 1988).

Comportamiento	
Plástico	Fragmentación
A < B	A = B
A > C	A = C
C < A < B	A = B = C

El resultado obtenido de la prueba fue: **C < A < B**, que indica un comportamiento plástico, esto es; cuando los materiales son dúctiles, se deforman por cambio de forma (comportamiento plástico). Al no haber fractura, no se generan nuevas superficies durante la compresión y más tiempo de mezcla con el estearato de magnesio (C) conduce a una unión más pobre. Puesto que estos materiales se unen por deformación visco-elástica, y esto es dependiente del tiempo, al

incrementar el tiempo de compresión (B) se incrementará la unión y la fuerza del comprimido. Si un material es predominantemente fragmentable, ni el lubricante, tiempo de mezclado (C) o tiempo de compresión (B) afectará la fuerza del comprimido (James I. Wells, 1988).

III. CONCLUSIÓN DE DETERMINACIONES FISICOQUÍMICAS DEL MUCÍLAGO DE *Opuntia ficus indica*.

El mucílago de *Opuntia ficus indica* presenta un tamaño de partícula de 101.51 μm (0.10151 mm), buenas propiedades de flujo y buenas propiedades de compresión (tiende a formarse plásticamente, pero a mayor tiempo de mezclado los comprimidos son más débiles), por lo que es apto como excipiente para compresión directa.

IV. CARACTERIZACIÓN DE RANITIDINA

En éste trabajo se utilizó Clorhidrato de ranitidina, la cual fue donada por Helm de México, S. A. de C. V. Éste principio activo es de color amarillo ámbar opaco, en pequeños gránulos en forma de esferas. Al tener forma de esferas, no existe fricción entre las partículas, por lo que no hay ángulo de reposo y de acuerdo con "Pharmaceutical preformulation: The physicochemical properties of drug substaces" de James I. Wells (1988), si el ángulo de reposo es menor a 25°, el flujo es excelente, por lo tanto no se realizaron pruebas como: ángulo de reposo, velocidad de flujo, densidad, índice de Hausner e índice de Carr.

A. Determinación del tamaño de partícula de ranitidina.

Para la determinación del tamaño de partícula se utilizó el método del hematocitómetro propuesto por Carstensen (2001), el cual consiste en el uso de un microscopio y una cámara de Neubauer, donde se contabilizan las partículas de acuerdo a su tamaño (Figura 12).

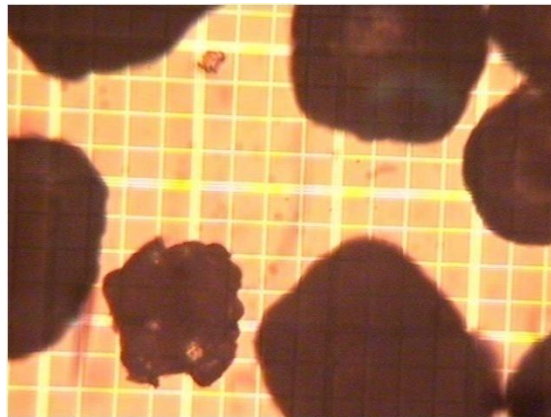


Figura 12. Partículas de ranitidina en cámara de Neubauer a 10X.

Los resultados de ésta prueba indican que el tamaño promedio de las partículas de ranitidina está entre 20 y 45 μm .

B. Pruebas de compresión para ranitidina.

Las pruebas de compresibilidad se realizaron de la misma manera que las del mucílago, de acuerdo con Pharmaceutical preformulation (Wells, 1988).

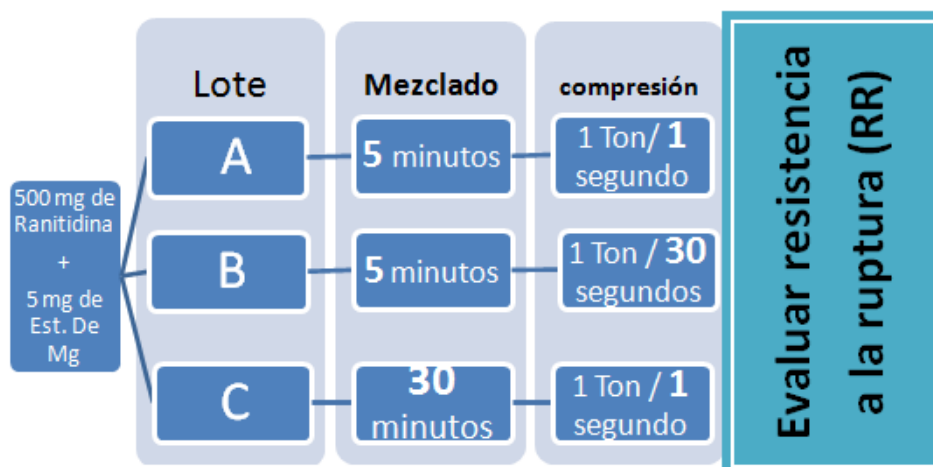


Figura 13. Procedimiento para pruebas de compresión de ranitidina.

A los comprimidos obtenidos se les evaluó la resistencia a la ruptura en un durómetro marca PHARMA TEST tipo PTB 301. Los resultados fueron los siguientes.

Tabla 16. Resultados de resistencia a la ruptura de los comprimidos de ranitidina.

Lote	Dureza promedio (Kg fuerza)
A	3.26
B	5.26
C	4.82

Para la interpretación de los resultados de resistencia a la ruptura de los comprimidos de ranitidina se utiliza la tabla 15 de Pharmaceutical preformulation (Wells, 1988).

Los comprimidos de ranitidina tienden a formarse plásticamente de la misma forma que los comprimidos de mucílago, pero con una diferencia importante en el lote C ya que a los comprimidos de mucílago sí les afecta el tiempo de mezclado con estearato de magnesio y producen un comprimido muy débil, mientras que a los comprimidos de ranitidina no les afecta el tiempo de mezclado e incluso son casi tan resistentes como los del lote B a 30 segundos de compresión.

C. Estimación de ranitidina.

Para la estimación de ranitidina se preparó una solución de la misma en HCl 0.1N a una concentración de 200 µg por mL y se realizó un barrido en un espectrofotómetro UV visible registrando la lectura máxima a 313 nm.

D. Cálculo de la dosis teórica de ranitidina.

➤ Cálculo de la dosis inmediata:

$$DI = \frac{C_{EE} \times V_d}{F}$$

$$DI = \frac{36 \times 1.4}{50} = \mathbf{100.8 \text{ mg}}$$

Donde:

DI= dosis inmediata

C_{EE} = concentración en estado estacionario

V_d = Volumen de distribución

F= fracción biodisponible

(Trivedi N. D., et. al., 2011).

➤ Cálculo de la dosis de mantenimiento.

$$DM = DI \times \left(\frac{1 + 0.693 t}{t_{1/2}} \right)$$

$$DM = 100.8 \text{ mg} \left[\frac{1 + (0.693 \times 8 \text{ h})}{2 \text{ h}} \right] = 279.41 \text{ mg} \cong \mathbf{300 \text{ mg}}$$

Donde:

DM = dosis de mantenimiento

DI = dosis inmediata

t = tiempo hasta el cual se sustenta la liberación requerida

$t_{1/2}$ = tiempo de vida media

(Trivedi N. D., et. al., 2011).

E. Curva de calibración de ranitidina.

Se preparó una solución de ranitidina en ácido clorhídrico 0.1 N a una concentración de 400 µg/mL, de la cual se tomaron alícuotas de 1, 2, 3, 4, 5 y 6 mL que se llevaron a un volumen de 25 mL para obtener las concentraciones de 16, 32, 48, 64, 80 y 96 µg/mL respectivamente (Tabla 17), estas diluciones se leyeron en el espectrofotómetro UV/Visible marca CARY 50conc, a la longitud de onda de 313 nm (Trivedi, et. al., 2011). Los resultados se muestran en la Figura 14.

Tabla 17. Concentraciones de la curva de calibración de ranitidina y sus absorbancias.

Concentración (µg/mL)	0	16	32	48	64	80	96
Absorbancia (nm)	0.006	0.0454	0.0908	0.1419	0.1813	0.2289	0.2638

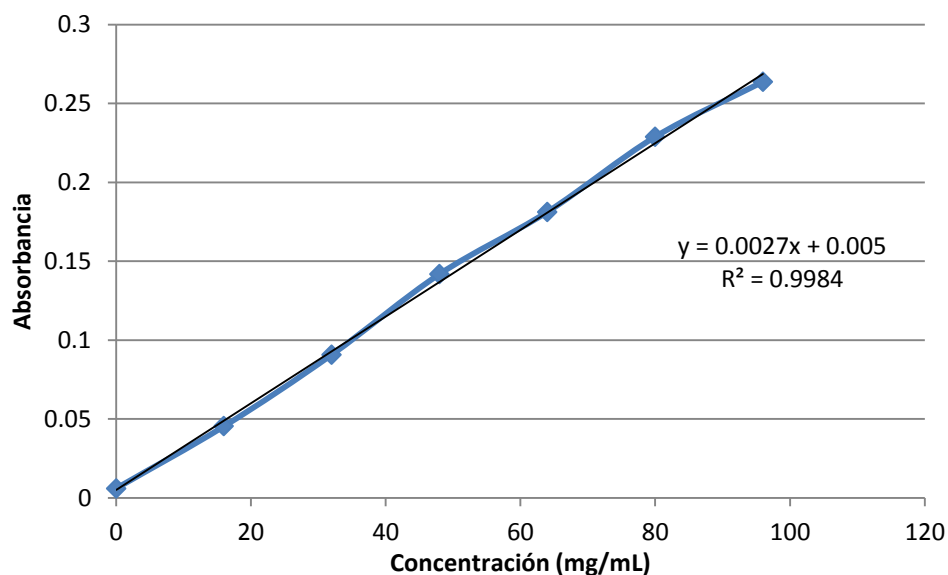


Figura 14. Curva de calibración de ranitidina y modelo matemático

Con el modelo matemático es posible estimar la cantidad de ranitidina contenida en los comprimidos.

$$y = 0.0027 x + 0.005$$

➤ Perfil de liberación teórica de ranitidina.

De acuerdo con la dosis teórica de mantenimiento en la primer hora se deberían liberar 100.8 mg que corresponden al 33.60 %. Para las 7 horas restantes ($300 - 100.8 \text{ mg} =$) deberían ser 199.2 mg, o sea 28.45 mg para cada hora (9.48 %).

Tabla 18. Perfil teórico de Liberación de ranitidina (Trivedi N. D., et. al., 2011).

Liberación %	0	33.3	43.08	52.56	62.04	71.52	81	90.48	99.96
Tiempo (h)	0	1	2	3	4	5	6	7	8

F. Conclusión de la caracterización de ranitidina.

El clorhidrato de ranitidina tiene excelentes propiedades de flujo (no forma ángulo de reposo) debido a su forma esférica, su tamaño de partícula oscila entre 20 y 45 μm , tiene buenas propiedades de compresión (los comprimidos tienden a formarse plásticamente y no les afecta el tiempo de mezclado), la longitud de onda para su cuantificación es de 313 nanómetros y la dosis para comprimidos de liberación controlada es de 300 mg.

DISEÑO EXPERIMENTAL

Para llevar a cabo el diseño experimental propuesto para la elaboración de comprimidos orales de liberación controlada de ranitidina con mucílago de nopal *Opuntia ficus indica*, se tomaron en cuenta distintos factores como:

- El tiempo de mezclado: éste no debe ser mayor de cinco minutos porque las uniones entre las partículas del mucílago serían muy pobres a mayor tiempo.
- Tiempo de compresión: el tiempo en la cámara de compresión no afecta las uniones entre las partículas de ranitidina, pero sí las uniones entre mucílago, el tiempo de compresión debe aumentar (más de 1 segundo); a mayor tiempo de compresión mayor es la unión y la fuerza del comprimido.
- Fuerza de compresión: no afecta las uniones de ranitidina ni las de mucílago.
- Cantidad de ranitidina en los comprimidos: la carga de ranitidina para liberación controlada debe ser de 336 mg, lo que indica que el mucílago debe estar en proporción similar para poder actuar como agente aglutinante (unir las partículas de ranitidina de forma plástica) y como agente gelante (formar una capa alrededor de la ranitidina que permita la entrada de agua y libera lentamente la ranitidina hacia el exterior).

Con estas consideraciones se propone un tiempo de mezclado de 5 minutos, 2 Toneladas de fuerza de compresión, 15 segundos de permanencia en la cámara de compresión, comprimidos con un peso total de 700 mg (equivalentes a 336 mg de ranitidina y 364 mg de mucílago de *Opuntia ficus indica*).

I. EQUIPOS EMPLEADOS

Para llevar a cabo los comprimidos de mucílago de *Opuntia ficus indica* con ranitidina, así como los perfiles de liberación, se emplearon los siguientes equipos:

- Balanza analítica BOECO modelo Germani, No. 1945203
- Tableteadora monopunzónica CARVER Press modelo C, No. 29000-91
- Disolutor Optimal Control modelo DT1, No. 1925911
- Espectrofotómetro CARY 50Conc. No. 1964285
- Potenciómetro Coning 430, No. 1763862

II. ELABORACIÓN DE COMPRIMIDOS (Primera formulación)

Se elaboró un primer lote de tres comprimidos de 700 mg como peso total, que contenían 336 mg de ranitidina y 364 mg de mucílago de *Opuntia ficus indica*, se mezclaron por cinco minutos en un vaso de precipitados de 50mL y se comprimieron por la técnica de compresión directa en una tableteadora monopunzónica marca CARVER Press modelo C, No. 29000-91, a 2 toneladas de fuerza por 15 segundos (Figura 15)

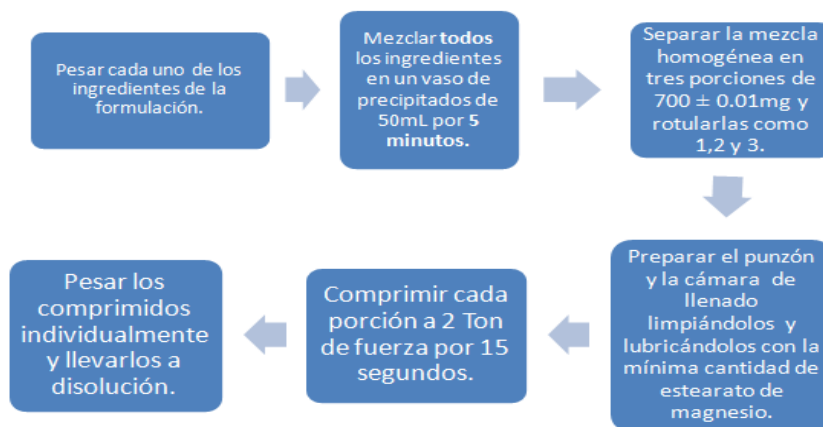


Figura 15. Procedimiento de elaboración de comprimidos.

Los comprimidos se pesaron en una balanza analítica marca BOECO modelo Germani, No. 1945203y fueron: 1) 0.704 g 2) 0.703 g y 3) 0.709 g. Posteriormente los tres comprimidos se llevaron a disolución en el disolutor Optimal Control modelo DT1, No. 1925911, de acuerdo con la USP en el aparato II a 75 rpm usando 900mL de HCL 0.1N (pH= 1.04) como medio de disolución a 37 °C (Figura 16).

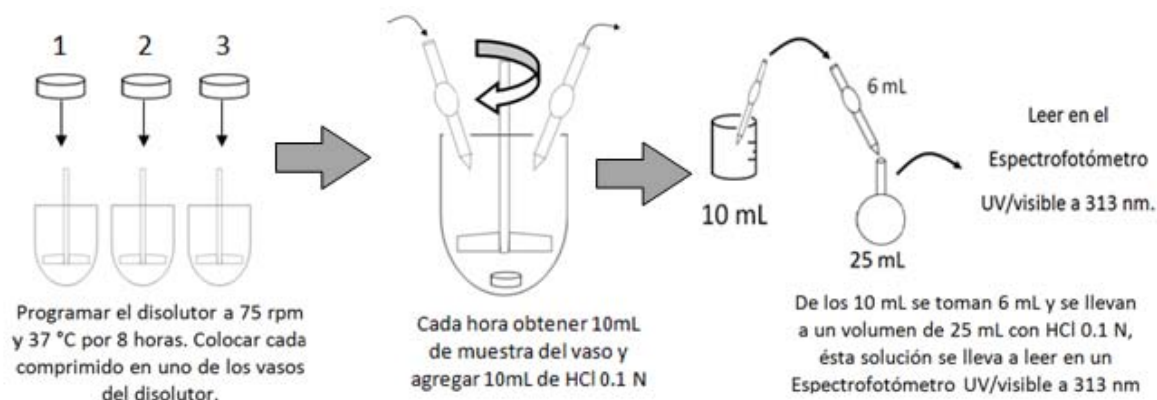


Figura 16. Procedimiento de disolución y lectura de las muestras.

Para poder determinar la cantidad de ranitidina que es liberada por los comprimidos se parte de lo siguiente:

Con base en el modelo matemático de la curva de calibración de ranitidina:

$$y = 0.0027 x + 0.005$$

$$x = \frac{y - 0.005}{0.0027}$$

y = la absorbancia obtenida

$$\left(\frac{336 \text{ mg de Ranitidina en comprimidos}}{900 \text{ mL de volumen del vaso}} \right) x \left(\frac{1000 \mu\text{g}}{1 \text{ mg}} \right) = 373.33 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}}$$

373.33 μg representa el 100 % de ranitidina en los comprimidos

De esta forma tenemos

$$\% \text{ liberado} = \left(\frac{\text{Absorbancia} - 0.005}{0.0027} \right) \times \left(\frac{25 \text{ mL}}{6 \text{ mL}} \right) \times \left(\frac{100 \%}{373.33} \right)$$

Donde:

$$\left(\frac{25 \text{ mL}}{6 \text{ mL}} \right) = \text{la dilución de los 6 mL de muestra en 25 mL de HCl 0.1 N}$$

Después de la dilución, se obtuvieron los datos de las absorbancias de cada muestra de los comprimidos 1, 2 y 3 para cada hora, se calculó el % de liberación de ranitidina en cada caso y se comparó con el perfil teórico de liberación de ranitidina, los resultados se muestran en la Tabla 19.

Tabla 19. Absorbancias de ranitidina obtenidas de cada comprimido, su porcentaje liberado y la liberación teórica.

Hora	Absorbancia de ranitidina a 313 nm			% de ranitidina liberado			Comparación	
	1	2	3	1	2	3	Promedio	Teórica
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0.0883	0.0988	0.0626	34.43	38.77	23.81	32.34	33.6
2	0.125	0.1287	0.0932	49.6	51.13	36.46	45.73	43.08
3	0.147	0.1503	0.114	58.7	60.06	45.06	54.61	52.56
4	0.1749	0.1717	0.1317	70.23	68.91	52.37	63.84	62.04
5	0.1873	0.1836	0.1498	75.35	73.83	59.85	69.68	71.52
6	0.2012	0.1912	0.1554	81.1	76.97	62.17	73.41	81
7	0.2145	0.2039	0.1677	86.56	82.22	67.22	78.67	90.48
8	0.227	0.2149	0.1817	91.76	86.76	73.041	83.85	99.96

Cabe mencionar que a los 30 minutos de que comenzó la liberación, los comprimidos se adhirieron a las paredes de los vasos del disolutor, se formó una capa gelosa alrededor de ellos y tenían un centro sólido. Al término de las 8 horas de liberación los comprimidos liberaron el 83.85 % de ranitidina (Figura 17), pero seguían adheridos a las paredes de los vasos con una capa gelosa más gruesa y aun con un centro sólido pequeño.

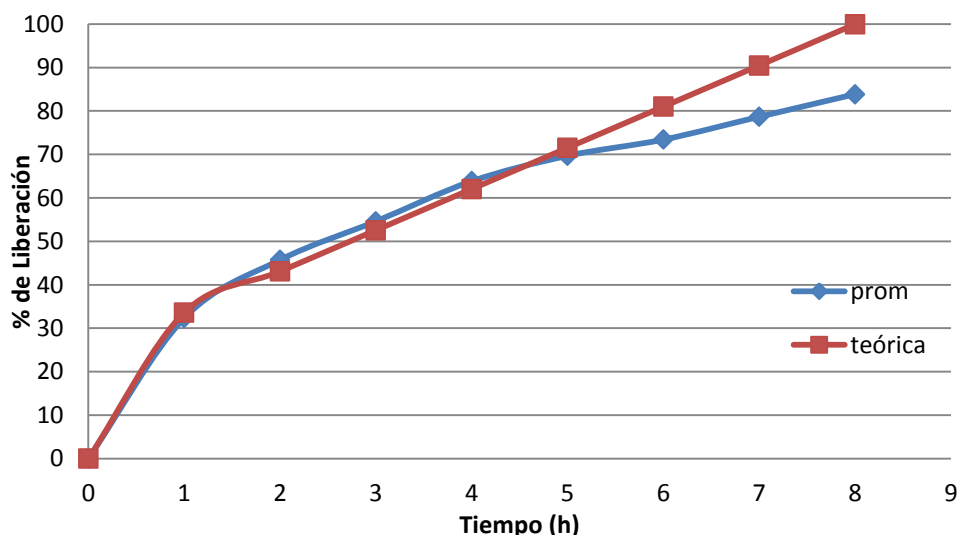


Figura 17. Perfil de liberación de la primera formulación (promedio) y su comparación con el perfil teórico de liberación de ranitidina

En éste gráfico se muestra como la liberación de ranitidina es constante y muy parecida a la liberación teórica hasta la hora 5, donde empieza a disminuir y se llega a un máximo de 83.85%, un 16% menos que la liberación teórica a las 8 horas de liberación.

III. ELABORACIÓN DE COMPRIMIDOS (Segundo lote)

Debido a que en la formulación 1 solo liberó el 83.85% de ranitidina después de las ocho horas, se decide añadir manitol en una concentración del 5%, 10% y 20% a la formulación para aumentar la velocidad de liberación de la ranitidina en las últimas horas y que el centro del comprimido se humecte más rápido ya que el manitol es osmóticamente activo.

La cantidad de ranitidina no puede disminuir en los comprimidos debido a que disminuiría la dosis, entonces se disminuye la cantidad de mucílago de nopal *Opuntia ficus indica* en la formulación, manteniendo los 700 mg como peso total del comprimido.

Tabla 20. Ingredientes y cantidades de la formulación (segundo lote).

Ingredientes	Sin manitol	5% manitol	10% manitol	20% manitol
Ranitidina	336 mg	336 mg	336 mg	336 mg
Mucílago	364 mg	329 mg	294 mg	224 mg
Manitol	0 mg	35 mg	70 mg	140 mg

Los comprimidos del segundo lote se prepararon de la misma manera que los del primer lote como se muestra anteriormente en la figura 15.

Posteriormente se pesaron los comprimidos en la balanza analítica BOECO y se registraron los pesos que se muestran en la tabla 21, después se llevaron a disolución y se leyeron las muestras como lo muestra el procedimiento anterior de la figura 16.

Tabla 21. Peso registrado de los comprimidos de las formulaciones del segundo lote.

Comprimido	Sin manitol	5% manitol	10% manitol	20% manitol
1	0.7040g	0.7034g	0.7361g	0.7008g
2	0.7041g	0.7017g	0.7329g	0.7024g
3	0.6983g	0.7016g	0.7328g	0.7017g

Los cálculos para determinar la cantidad de ranitidina liberada en los comprimidos fueron los mismos. A continuación se muestra una fórmula simplificada para la determinación.

$$\% = \frac{\text{Absorbancia} - 0.005}{0.0027} \times 1.116081$$

Los datos de las absorbancias obtenidas y los gráficos de las formulaciones del segundo lote se muestran a continuación (Tablas 22a 25 y Figuras 20 a 23).

Tabla 22. Absorbancias y % liberado de ranitidina de la formulación sin manitol del segundo lote y su comparación con la liberación teórica.

Hora	Absorbancia de ranitidina a 313 nm			% liberado de ranitidina			Comparación	
	1	2	3	1	2	3	Promedio	Teórica
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0.0855	0.1007	0.0668	33.28	39.56	25.54	32.79	33.6
2	0.0972	0.1139	0.077	38.11	45.02	29.76	37.63	43.08
3	0.1409	0.1548	0.1183	56.18	61.92	46.84	54.98	52.56
4	0.1579	0.1698	0.1354	63.21	68.12	53.9	61.74	62.04
5	0.1753	0.1847	0.1547	70.39	74.28	61.88	68.85	71.52
6	0.1925	0.1969	0.1685	77.5	79.32	67.58	74.80	81
7	0.2051	0.2092	0.1783	82.71	84.4	71.64	79.58	90.48
8	0.215	0.2181	0.1909	86.8	88.09	76.84	83.91	99.96

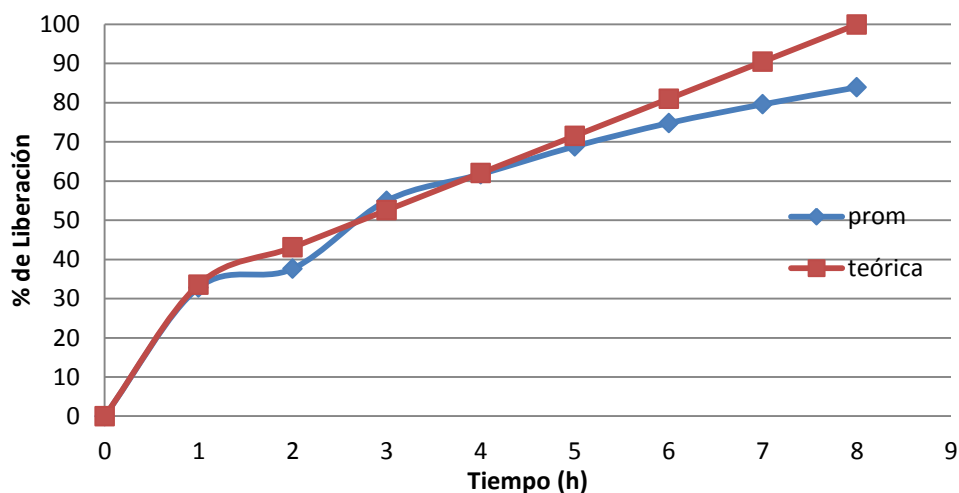


Figura 20. Perfil de disolución de la formulación sin manitol (promedio) del segundo lote y perfil teórico de liberación de ranitidina.

A pesar de que ésta formulación tiene los mismos ingredientes que la primera formulación, se aprecia una disminución en la liberación de la hora 2 con un 37.63%, que probablemente se debió a la adhesión de los comprimidos a los vasos y vuelve a disminuir a partir de la hora 6 llegando hasta un 83.91% de liberación de ranitidina a las 8 horas.

Tabla 23. Absorbancias y % liberado de ranitidina de la formulación con 5 % de manitol del segundo lote y su comparación con la liberación teórica.

Hora	Absorbancia de ranitidina			% liberado de ranitidina			Comparación	
	1	2	3	1	2	3	Promedio	Teórica
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0.0682	0.0746	0.0657	26.12	28.77	25.09	26.66	33.6
2	0.0977	0.1049	0.0949	38.32	41.3	37.16	38.93	43.08
3	0.119	0.1272	0.1163	47.12	50.51	46	47.88	52.56
4	0.1376	0.1446	0.1344	54.81	57.71	53.49	55.34	62.04
5	0.1581	0.1637	0.1526	63.29	65.6	61.01	63.30	71.52
6	0.1705	0.1761	0.1646	68.41	70.73	66.1	68.41	81
7	0.1871	0.191	0.1831	75.27	76.89	73.62	75.26	90.48
8	0.1931	0.2084	0.1996	77.75	84.08	80.44	80.76	99.96

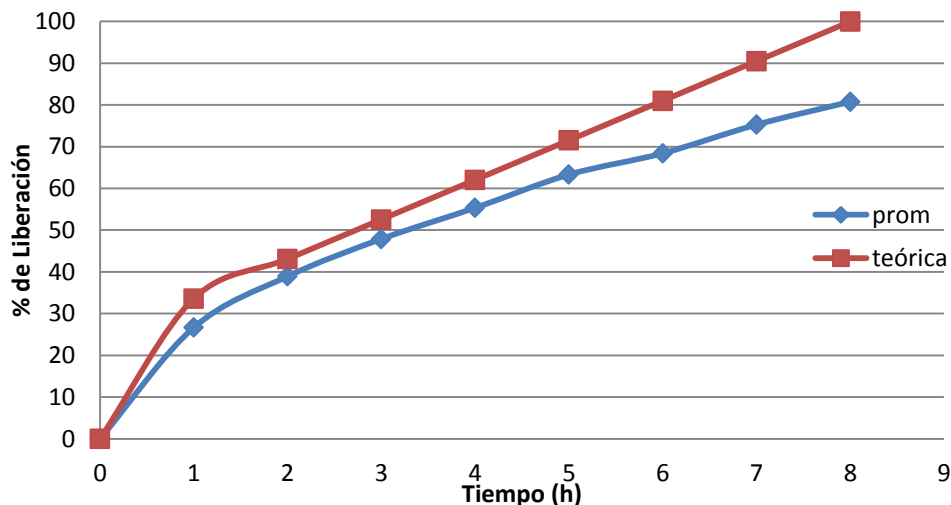


Figura 21. Perfil de disolución de la formulación con 5 % de manitol (promedio) del segundo lote y perfil teórico de liberación de ranitidina.

En este grafico se puede ver que la liberación lleva un comportamiento constante, incluso en los últimos puntos pero se mantiene por debajo del perfil teórico y además disminuye la liberación final con respecto a la formulación sin manitol (80.76%). Aun hay adhesión de los comprimidos al vaso en este lote.

Tabla 24. Absorbancias y % liberado de ranitidina de la formulación con 10 % de manitol del segundo lote y su comparación con la liberación teórica.

Hora	Absorbancia de ranitidina a 313 nm			% liberado de ranitidina			Comparación	
	1	2	3	1	2	3	Promedio	Teórica
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0.0861	0.0819	0.0894	30.04	31.79	34.89	32.24	33.6
2	0.108	0.115	0.1268	42.58	36.5	50.35	43.14	43.08
3	0.1435	0.1394	0.1569	57.25	55.55	62.79	58.53	52.56
4	0.1634	0.1579	0.1766	65.48	63.03	70.93	66.48	62.04
5	0.1809	0.1762	0.198	72.71	70.77	79.78	74.42	71.52
6	0.192	0.1907	0.2128	77.3	76.76	85.9	79.99	81
7	0.2097	0.2036	0.2234	84.62	82.1	90.28	85.67	90.48
8	0.2189	0.2173	0.2389	88.42	87.76	96.69	90.96	99.96

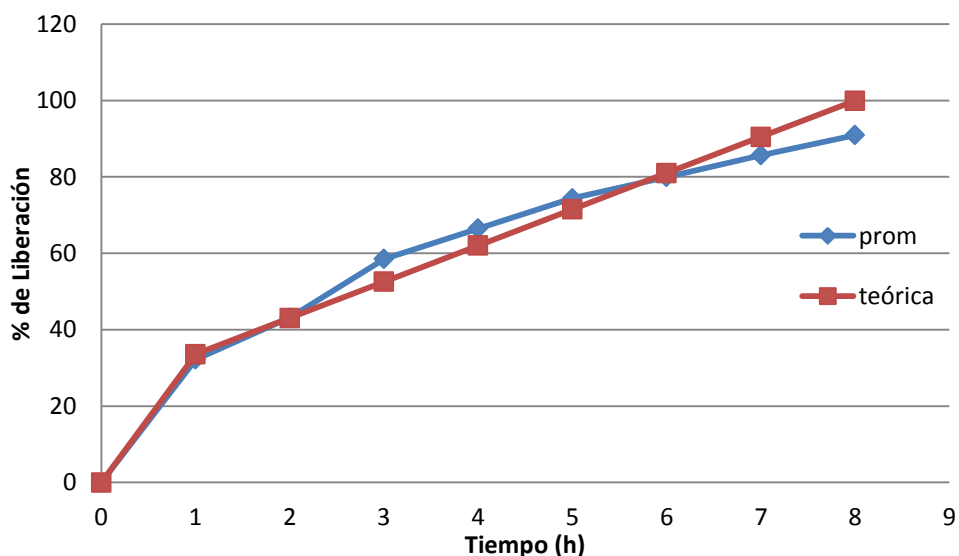


Figura 22. Perfil de disolución de la formulación con 10 % de manitol (promedio) del segundo lote y perfil teórico de liberación de ranitidina.

El perfil de la formulación con 10% de manitol muestra que las dos primeras horas de liberación son muy parecidas a la teórica y después aumenta ligeramente la concentración de ranitidina en el medio, a pesar de que se adhirieron los comprimidos al vaso, pero en los dos últimos puntos la liberación se muestra lenta llegando hasta 90.96% y al final los comprimidos no se disolvieron completamente quedaron con forma gelosa y girando en el vaso.

Tabla 25. Absorbancias y % liberado de ranitidina de la formulación con 20 % de manitol del segundo lote y su comparación con la liberación teórica.

Hora	Absorbancia de ranitidina			% liberado de ranitidina			Comparación	
	1	2	3	1	2	3	Promedio	Teórica
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0.0728	0.0905	0.1197	28.03	35.34	47.41	36.93	33.6
2	0.0944	0.1165	0.1461	36.95	46.1	58.33	47.13	43.08
3	0.1124	0.1379	0.1729	44.34	54.94	69.4	56.23	52.56
4	0.1261	0.157	0.1963	50.1	62.83	79.1	64.01	62.04
5	0.1386	0.1716	0.2118	55.23	68.87	85.48	69.86	71.52
6	0.1578	0.1842	0.2146	63.16	74.07	86.64	74.62	81
7	0.1611	0.1983	0.2158	64.53	79.9	87.14	77.19	90.48
8	0.1707	0.1999	0.2117	68.5	80.56	85.44	78.17	99.96

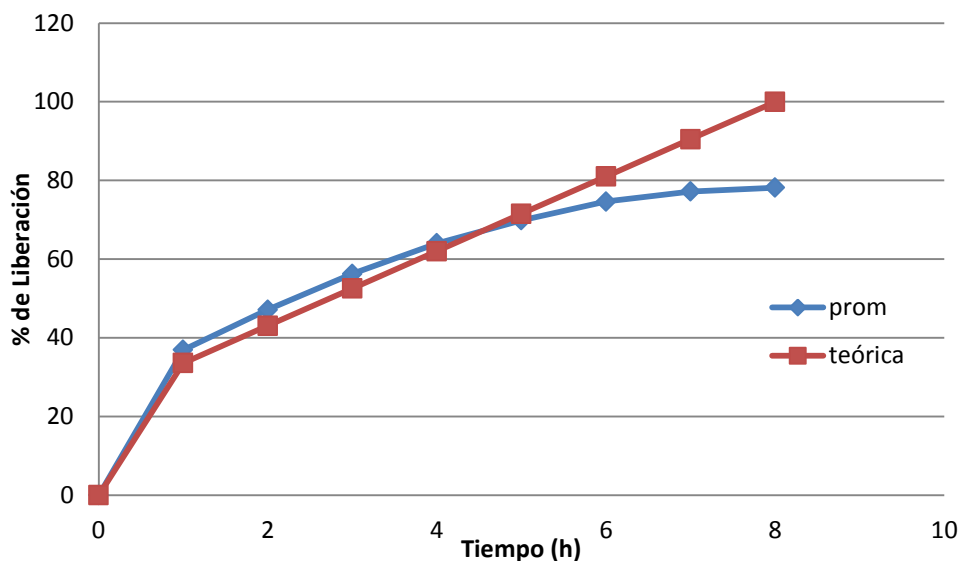


Figura 23. Perfil de disolución de la formulación con 20 % de manitol (promedio) del segundo lote y perfil teórico de liberación de ranitidina.

A pesar de que se aumentó la concentración de manitol al 20% en la formulación, no se muestra lo esperado en este gráfico en comparación con las formulaciones anteriores ya que la liberación fue más lenta llegando hasta el 78.17% de ranitidina liberada, pero el comportamiento de los comprimidos sí fue el mismo, se adhirieron al vaso y esto continuó hasta el final de la liberación donde se observó al comprimido con forma gelosa y centro sólido, lo que no permitió que se liberara completamente la ranitidina.

IV. FORMULACIÓN FINAL DE MUCÍLAGO DE *Opuntia ficus indica* Y RANITIDINA.

Dados los resultados de las formulaciones anteriores (Primer y segundo lote) nos damos cuenta de que el uso de manitol en la formulación ayuda a humectar mejor al mucílago de *Opuntia ficus indica* en los comprimidos, pero la adhesión que presentan todos los comprimidos (con ó sin manitol en la formulación) afecta la liberación de ranitidina ya que el disolvente (HCl 0.1N) no puede cubrir toda la superficie del comprimido e ingresar hasta el centro del comprimido para volver a salir con la ranitidina ya que está en contacto con el vaso (Figuras 24 y 25)

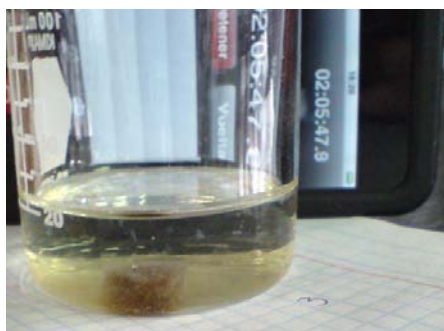


Figura 24. Comprimido de mucílago de *Opuntia ficus indica*, ranitidina y manitol al 10% en vaso de precipitados de 100 mL con 20 mL de agua destilada, se muestra la hidratación de la capa superficial del comprimido (con aspecto de gel) después de 2 horas de hidratación.



Figura 25. Adhesividad de comprimidos de mucílago de *Opuntia ficus indica*, ranitidina y manitol al 10% en vasos de precipitados después de 5 horas de hidratación en vasos de 100 mL con 20 mL agua destilada.

Se considera que los criterios de mezclado (5 minutos) y compresión son correctos (15 segundos en cámara de compresión a 2 Toneladas de fuerza), porque el porcentaje de ranitidina liberada es muy parecida a la teórica en las primeras horas y la estructura de los comprimidos durante la disolución se mantiene en algunos casos por más de 8 horas.

Debido a esto, se propone el uso de un “sinker”, esto es un “sujetador” que mantiene, a las cápsulas de gelatina blanda, sumergidas en pruebas de disolución del aparato II de la USP (Figura 26).



Figura 26. Tipos de sinkers

Con el uso de estos sinkers, no habrá contacto entre el vaso y los comprimidos, por lo que el disolvente (HCl 0.1N) podrá cubrir toda la superficie del comprimido y penetrar el centro del comprimido para liberar la ranitidina constantemente.

Se propone el uso de canastillas de aparato I de la USP que son de acero inoxidable, con apertura de malla No. 40 y su altura no interfiere con las paletas de disolución del aparato II (Fig. 27).

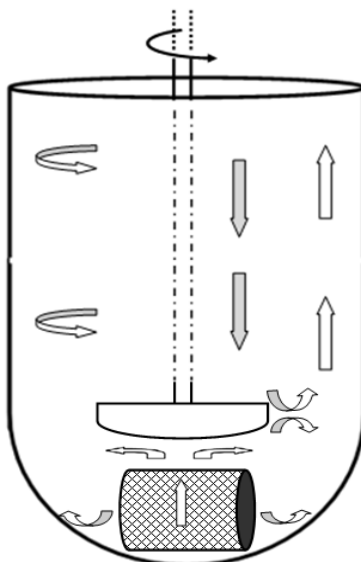


Figura 27. Flujo de disolvente en el vaso usando canastillas malla No. 40.

V. ELABORACIÓN DE COMPRIMIDOS DE LA **FORMULACIÓN FINAL**.

Los comprimidos se elaboraron con las mismas condiciones que las formulaciones anteriores (figura 15), 5 minutos de mezclado en un vaso de precipitados de 50 mL, 2 Toneladas de fuerza de compresión por 15 segundos.

Para la formulación final se prepararon cuatro lotes de tres comprimidos cada uno (n=3), el primero sólo con ranitidina y mucílago, y los siguientes con ranitidina, mucílago y manitol en concentraciones de 5, 10 y 20 %.

Tabla 26. Cantidades de los comprimidos de la **formulación final**.

Ingredientes	Lotes de la formulación final			
	Sin manitol	5% manitol	10% manitol	20% manitol
Ranitidina	336 mg	336 mg	336 mg	336 mg
Mucílago	364 mg	329 mg	294 mg	224 mg
Manitol	0 mg	35 mg	70 mg	140 mg

El procedimiento de disolución para los comprimidos de la formulación final cambió en la forma de colocar los comprimidos en los vasos del disolutor (Fig. 28).

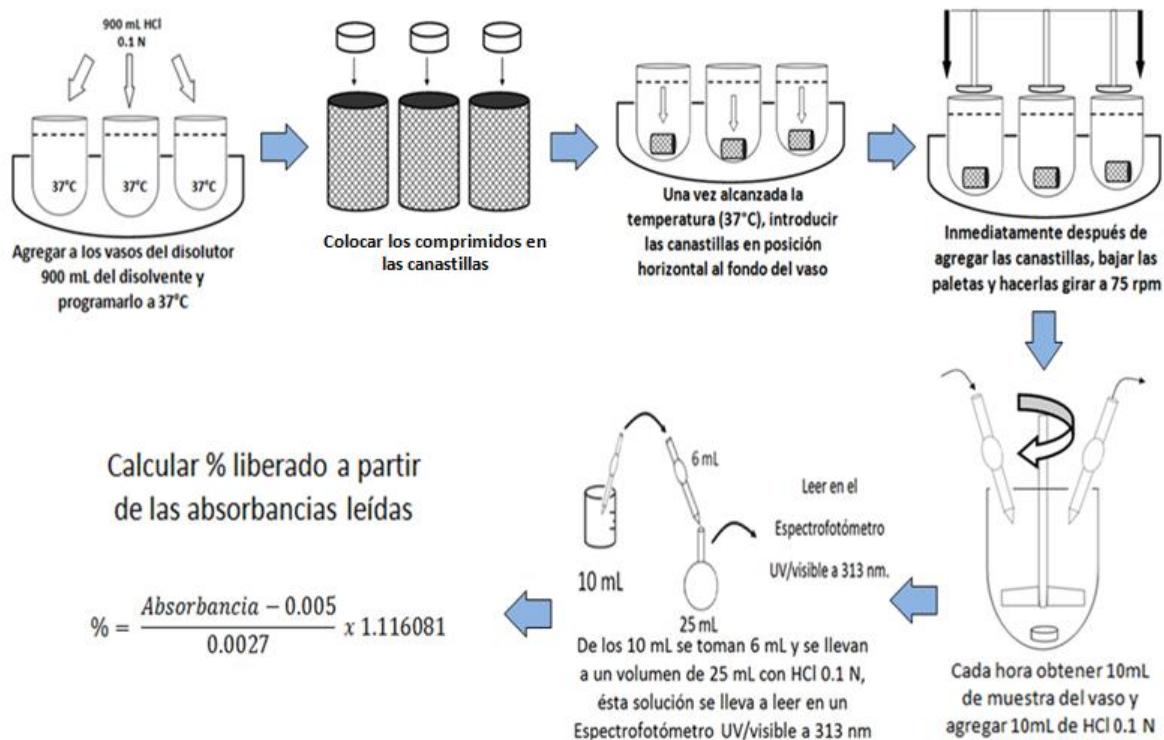


Figura 28. Procedimiento de disolución de los comprimidos de la formulación final.

RESULTADOS.

La tabla 27 resume los resultados de los pesos de los lotes de la formulación final.

Tabla 27. Peso de los comprimidos de los lotes de la formulación final.

Comprimido	Lotes de la formulación final			
	Sin manitol (g)	5% manitol (g)	10% manitol (g)	20% manitol (g)
1	0.7040	0.7034	0.7361	0.7008
2	0.7041	0.7017	0.7329	0.7024
3	0.6983	0.7016	0.7328	0.7017

Los porcentajes de liberación de ranitidina y los perfiles de liberación de la formulación final usando canastillas en la disolución se muestran a continuación (Tablas 28a 32 y Figuras 29 a 33).

Tabla 28. Absorbancias, % de ranitidina liberada y comparación con perfil teórico del lote sin manitol y usando canastillas en la disolución.

Manitol 0 %								
Tiempo (h)	Absorbancia de ranitidina a 313 nm			% liberado de ranitidina			Comparación	
	1	2	3	1	2	3	Promedio	Teórica
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0.0895	0.0946	0.0889	34.93	37.04	34.68	35.550	33.6
2	0.1225	0.1309	0.125	48.57	52.04	49.6	50.070	43.08
3	0.1501	0.1612	0.1536	59.98	64.57	61.43	61.993	52.56
4	0.1632	0.1786	0.1709	65.39	71.76	68.58	68.577	62.04
5	0.183	0.1968	0.1881	73.58	79.28	75.69	76.183	71.52
6	0.1934	0.2094	0.2023	77.88	84.5	81.55	81.310	81
7	0.199	0.2185	0.2128	80.19	88.25	90.03	86.157	90.48
8	0.2064	0.2248	0.2236	83.25	90.86	90.36	88.157	99.96
9	0.2117	0.2205	0.2272	85.44	89.08	91.85	88.790	

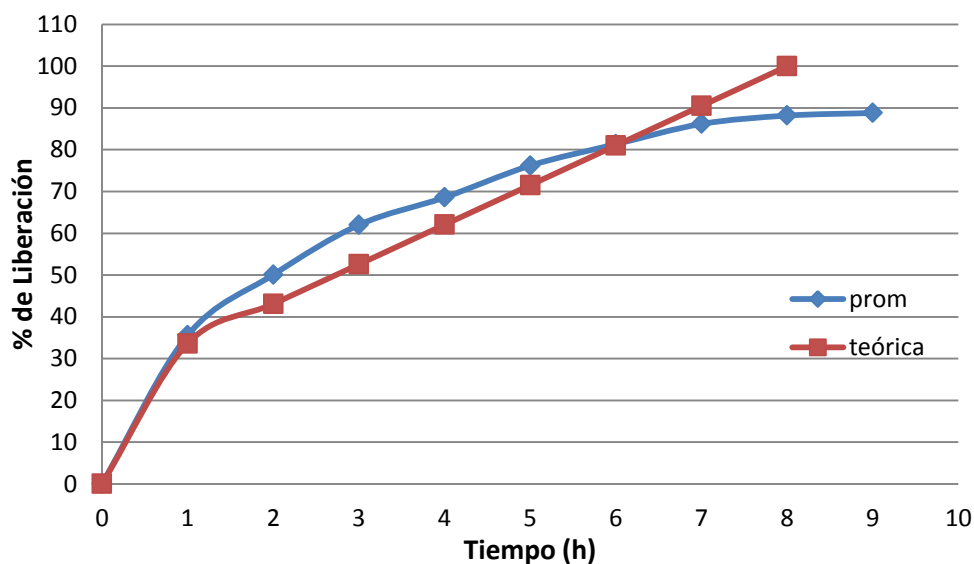


Figura 29. Perfil de liberación de lote sin manitol (0%) en comparación con perfil teórico.

En la Figura 29 se puede ver que se aumenta la liberación de ranitidina en las primeras horas en comparación con el método sin canastillas, esto puede deberse a que hay más superficie del comprimido expuesta al medio de disolución, pero el porcentaje de ranitidina sigue siendo muy bajo en las últimas horas, solo aumentó 4.24% en comparación con el método sin canastillas.

Tabla 29. Absorbancias, % de ranitidina liberada y comparación con perfil teórico del lote con 5 % de manitol y usando canastillas en la disolución.

Manitol al 5%								
Tiempo (h)	Absorbancia de ranitidina a 313 nm			% liberado de ranitidina			Comparación	
	1	2	3	1	2	3	Promedio	Teórica
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0.0892	0.0781	0.0901	34.81	30.22	35.18	33.4033	33.6
2	0.1214	0.1111	0.1263	48.12	43.86	50.14	47.3733	43.08
3	0.1505	0.135	0.1596	60.14	53.74	63.91	59.2633	52.56
4	0.1753	0.1516	0.1847	70.4	60.6	74.28	68.4266	62.04
5	0.1933	0.1681	0.2022	77.84	67.42	81.52	75.5933	71.52
6	0.2079	0.1785	0.2121	83.87	70.4	85.38	79.8833	81
7	0.2186	0.1885	0.2198	88.29	75.85	88.79	84.31	90.48
8	0.2287	0.1969	0.2296	92.47	79.32	92.84	88.21	99.96

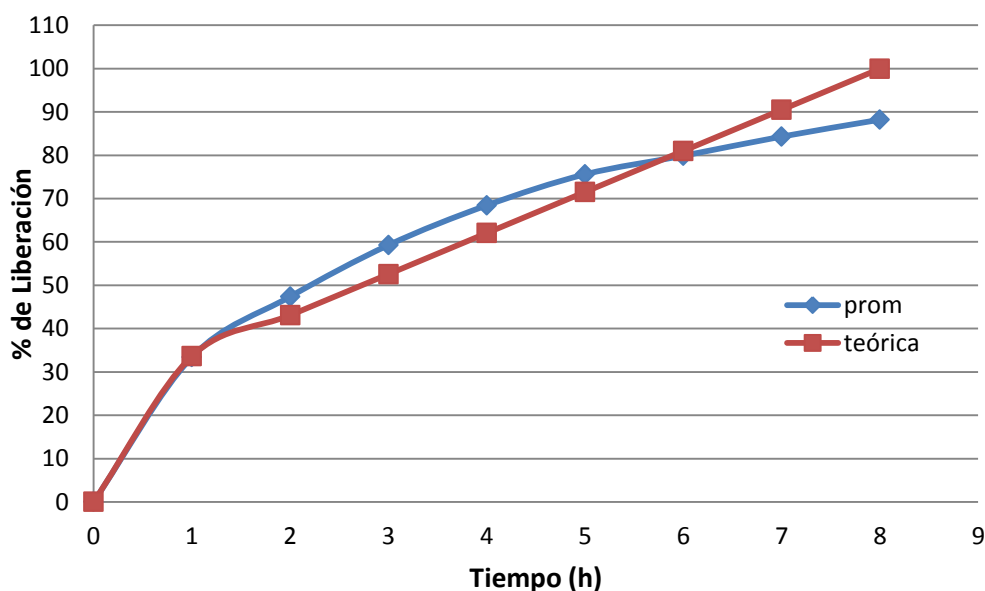


Figura 30. Perfil de liberación de lote con 5 % de manitol en comparación con perfil teórico.

La Figura 30 muestra como la formulación con 5% de manitol libera la ranitidina por encima de la formulación teórica en las primeras horas y al final disminuye, sin embargo aumentó un 7.45% en la última hora con respecto al perfil de liberación sin canastillas.

Tabla 30. Absorbancias, % de ranitidina liberada y comparación con perfil teórico del lote con 10% de manitol y usando canastillas en la disolución.

Manitol al 10%								
	Absorbancia de ranitidina a 313 nm			% liberado de ranitidina			Comparación	
Hora	1	2	3	1	2	3	Promedio	Teórica
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0.896	0.1056	0.1019	34.97	41.58	40.05	38.87	33.6
2	0.125	0.1434	0.1363	49.6	57.21	54.27	53.69	43.08
3	0.1511	0.1698	0.1641	60.4	68.12	65.76	64.76	52.56
4	0.1714	0.1926	0.1865	68.78	77.55	75.03	73.79	62.04
5	0.1863	0.2101	0.2041	74.94	84.78	82.3	80.67	71.52
6	0.1972	0.2245	0.2159	79.45	90.73	87.18	85.79	81
7	0.2086	0.2329	0.2239	84.16	94.21	90.49	89.62	90.48
8	0.2174	0.2413	0.2254	87.8	97.68	91.11	92.20	99.96

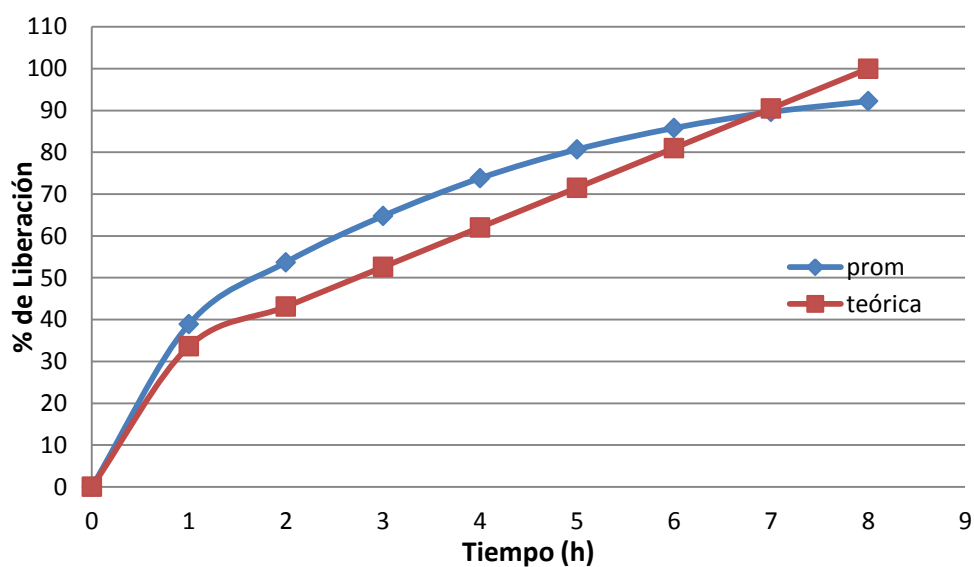


Figura 31. Perfil de liberación de lote con 10 % de manitol en comparación con perfil teórico.

En la Figura 31 se nota el aumento de la liberación de ranitidina desde la primera hora con respecto a la formulación teórica, pero en la última hora destaca el 92.20% de ranitidina liberada.

Tabla 31. Absorbancias, % de ranitidina liberada y comparación con perfil teórico del lote con 20% de manitol y usando canastillas en la disolución.

Manitol al 20%								
Hora	Absorbancia de ranitidina a 313 nm			% liberado de ranitidina			Comparación	
	1	2	3	1	2	3	Promedio	teórica
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0.1071	0.0922	0.13	42.2	36.05	51.67	43.3066	33.6
2	0.1472	0.1273	0.1826	58.78	50.55	73.41	60.9133	43.08
3	0.1718	0.1522	0.2086	68.95	60.85	84.16	71.32	52.56
4	0.196	0.1729	0.2298	78.95	69.4	92.92	80.4233	62.04
5	0.2176	0.1932	0.2515	87.88	77.8	101.89	89.19	71.52
6	0.2266	0.2042	0.2581	91.6	82.34	104.62	92.8533	81
7	0.241	0.2192	0.2623	97.55	88.54	106.36	97.4833	90.48
8	0.2514	0.2198	0.2641	101.85	88.79	107.1	99.2466	99.96

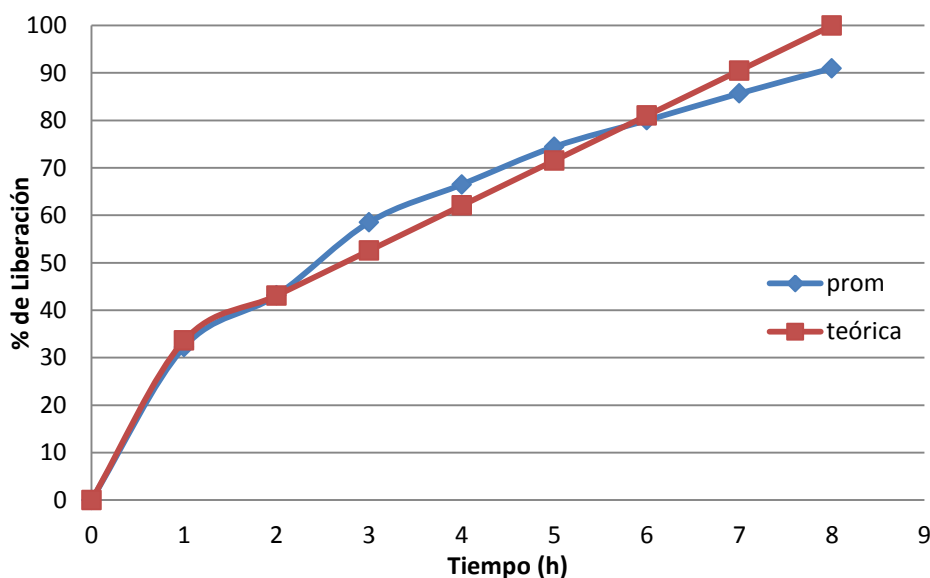


Figura 32. Perfil de liberación de lote con 20 % de manitol en comparación con perfil teórico.

Este perfil de liberación (Figura 32) muestra un gran aumento en la liberación de la ranitidina desde la primera hora en comparación con la formulación teórica (10% más), a las 8 horas alcanza un 99.25%, que se atribuye a la cantidad alta de manitol en la formulación y a que toda la superficie del comprimido está en contacto con el medio de disolución.

Tabla 32. Perfiles promedio de liberación de los lotes de la formulación final y la formulación teórica.

Tiempo (h)	Lotes de formulación final				Formulación teórica
	Sin manitol	5% manitol	10% manitol	20% manitol	
0	0	0	0	0	0
1	35.550	33.4033	38.87	43.3066	33.6
2	50.070	47.3733	53.69	60.9133	43.08
3	61.993	59.2633	64.76	71.32	52.56
4	68.577	68.4266	73.79	80.4233	62.04
5	76.183	75.5933	80.67	89.19	71.52
6	81.310	79.8833	85.79	92.8533	81
7	86.157	84.31	89.62	97.4833	90.48
8	88.157	88.21	92.20	99.2466	99.96
9	88.790				

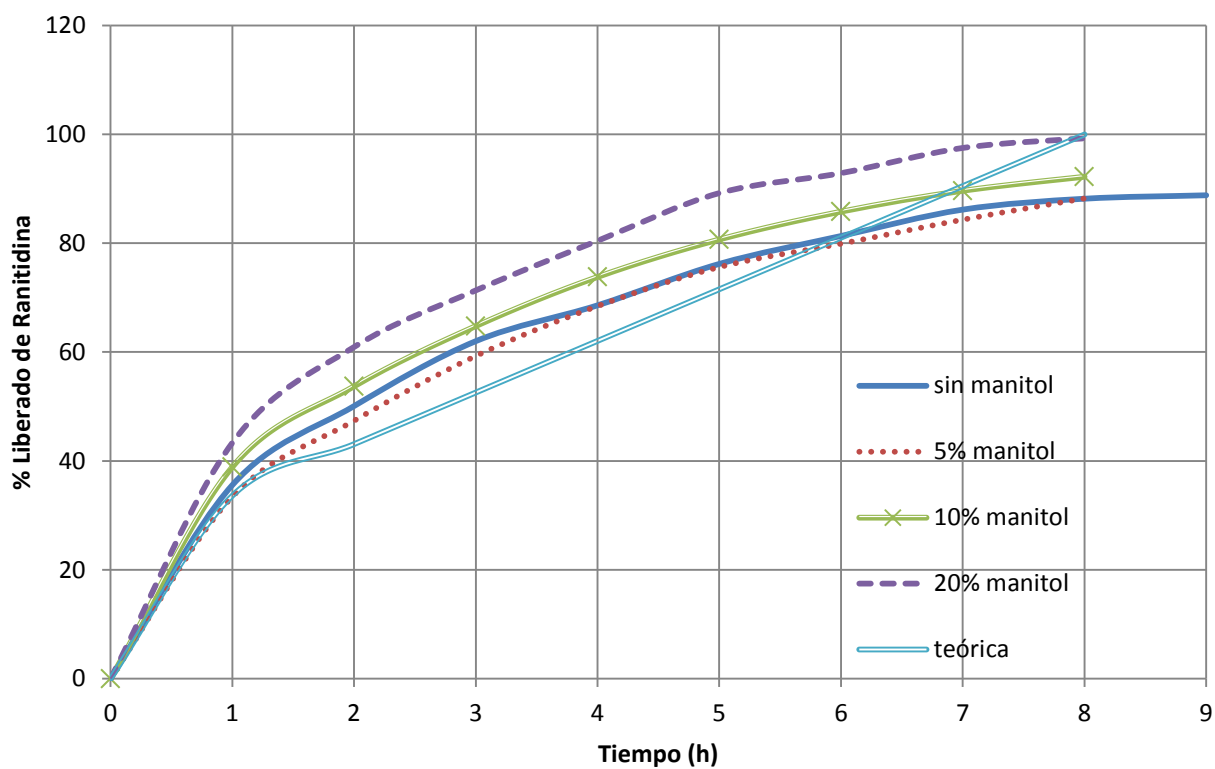


Figura 33. Comparación de perfiles de liberación de los lotes de la formulación final y perfil de liberación teórica.

El lote con 10 % de manitol es el único que libera la mayor cantidad de ranitidina de forma constante y sin alejarse demasiado del perfil teórico.

ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Para estimar que formulación es la más parecida al perfil teórico y determinar si existe diferencia significativa entre éstos, se realizó un análisis ANOVA de cada hora mediante el software Star Graphics®. Se analizaron los datos de los perfiles de liberación obtenidos de cada formulación; sin manitol, 5% de manitol, 10% de manitol, 20% de manitol y los datos calculados de la formulación teórica. El análisis completo se muestra en el **apéndice A**.

Con base en el análisis ANOVA por hora se observó que el lote con 20 % de manitol se separa del rango de error del perfil teórico en las 7 primeras horas, por lo que queda descartada como formulación para una liberación constante de ranitidina.

Tabla 33. Error estándar de la hora 8 de análisis ANOVA.

% Manitol	Cuenta	Error estándar			
		Media	(agrupación)	Límite inferior	Límite superior
0	3	88.1567	3.31527	82.9333	93.38
10	3	92.1967	3.31527	86.9733	97.42
20	3	97.87	3.31527	92.6467	103.093
5	3	88.21	3.31527	82.9867	93.4333
Teórica	3	99.96	3.31527	94.7367	105.183
Total	15	93.2787			

La tabla 33 muestra el error estándar de los lotes a la hora 8 del análisis ANOVA, los lotes de 0 y 5 % de manitol llegan a un límite máximo de liberación del 93.38 y 93.43 % respectivamente en la hora 8 (tiempo final), mientras que el lote con 10% de manitol llega al 97.42 % de liberación quedando dentro de los límites menor e inferior del perfil calculado (94.73 – 105.18), la desventaja es que en las horas 2 y 3 (tablas 34 y 35) sí existe diferencia estadística significativa entre la formulación con 10% de manitol y el perfil de liberación calculado, esto se puede atribuir a que alguno de los datos de liberación es muy alto.

Tabla 34. Diferencias entre medias en la hora

2

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límite
0 - 10		-3.62333	10.3631
0 - 20	*	-10.8433	10.3631
0 - 5		2.69667	10.3631
0 - Teórica		6.99	10.3631
10 - 20		-7.22	10.3631
10 - 5		6.32	10.3631
10 - Teórica	*	10.6133	10.3631
20 - 5	*	13.54	10.3631
20 - Teórica	*	17.8333	10.3631
5 - Teórica		4.29333	10.3631

Tabla 35. Diferencias entre medias en la hora

3

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límite
0 - 10		-2.76667	11.1449
0 - 20		-9.32667	11.1449
0 - 5		2.73	11.1449
0 - Teórica		9.43333	11.1449
10 - 20		-6.56	11.1449
10 - 5		5.49667	11.1449
10 - Teórica	*	12.2	11.1449
20 - 5	*	12.0567	11.1449
20 - Teórica	*	18.76	11.1449
5 - Teórica		6.70333	11.1449

* indica diferencia estadística significativa

A pesar de que la formulación con 10% de manitol tiene diferencia con la teórica en las horas 2 y 3, tiene la ventaja de liberar la mayor cantidad de ranitidina a la hora 8 (97.42% en el límite superior).

Debido a esta diferencia en las horas 2 y 3, se decide analizar los perfiles por medio de la comparación de perfiles de disolución como son: factor de diferenciación y factor de similitud (Aguilar, *et. al.* 2008).

También en este análisis se decide agregar la formulación de Trivedi N. D., *et. al.* del 2011, llamada: Preparation and evaluation of floating matrix tablet of Ranitidine, “preparación y evaluación de tabletas de matriz flotante de ranitidina”. Esta formulación para liberación controlada consta de 50 mg con quitosán, 100 mg de carbopol 940 y 336 mg de ranitidina, se considera como formulación de comparación bibliográfica debido a que contiene ingredientes para liberación controlada (de mayor costo en comparación con el mucílago de nopal y más ingredientes) además de la misma cantidad de ranitidina que nuestros lotes de análisis. Los resultados del perfil de liberación de la formulación bibliográfica se muestran en la tabla 36 y se muestra la comparación del perfil con el teórico en la figura 35.

Tabla 36. Porcentaje de liberación de formulación de Trivedi 2011 (bibliográfica) y porcentaje de liberación del perfil teórico.

Tiempo (h)	Formulación Bibliográfica	Perfil teórico
0	0	0
1	30.38	33.6
2	48.46	43.08
3	64.57	52.56
4	70.87	62.04
5	78.53	71.52
6	88.84	81
7	95.11	90.48
8	97.68	99.96

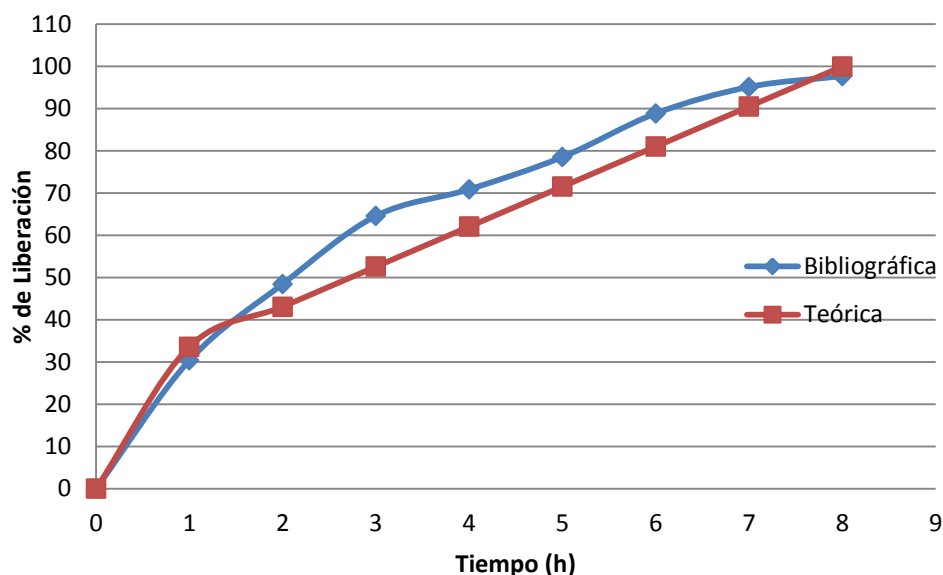


Figura 34. Perfiles de liberación de la formulación de Trivedi N. D. (Bibliográfica) y perfil de liberación teórico.

Para determinar el factor de diferencia entre los perfiles se requiere calcular las cantidades de ranitidina disuelta teniendo en cuenta la dosis total de 336 mg como lo muestra la tabla 37 (Aguilar, *et. al.* 2008).

Tabla 37. Miligramos de ranitidina disuelta cada 60 minutos.

Minutos	Cantidad de ranitidina disuelta (mg)					Bibliográfica
	Teórica	Sin manitol	5% manitol	10% manitol	20% manitol	
60	112.896	119.4373	112.2252	130.5915	145.4974	102.0768
120	144.748	168.2202	159.1609	180.3823	204.6505	162.8256
180	176.602	208.279	199.107	217.5742	239.6138	216.9552
240	208.454	230.397	229.8931	247.9123	270.1983	238.1232
300	240.307	255.9531	253.9709	271.027	299.6516	263.8608
360	272.16	273.177	268.384	288.2287	311.9593	298.5024
420	304.013	289.4606	283.2563	301.0963	327.5148	319.5696
480	335.866	296.1799	296.3591	309.7643	333.439	328.2048

Factor de diferencia (f_1)

$$f_1 = \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} * 100$$

Figura 35. Ecuación para determinar el factor de diferencia.

R_t representa la formulación de referencia y T_t la formulación problema. Para calcular f_1 se utilizan las cantidades acumuladas de fármaco disuelto, las diferencias entre las cantidades disueltas en el

mismo tiempo de muestreo se expresan en valores absolutos. Cuando f_1 toma valores entre 0 y 15 se considera que no hay diferencias entre los perfiles de disolución (Aguilar, *et. al.* 2008).

En la tabla 38 se muestran los resultados de las diferencias entre las cantidades disueltas ($R_t - T_t$) de ranitidina de la formulación con 10% de manitol y las del perfil teórico.

Tabla 38. Factor de diferencia de la formulación con 10% de manitol y el perfil teórico

Minutos	Teórica	10%manitol	$R_t - T_t$
60	112.896	130.5915	17.695
120	144.748	180.3823	35.634
180	176.602	217.5742	40.972
240	208.454	247.9123	39.458
300	240.307	271.027	30.72
360	272.16	288.2287	16.069
420	304.013	301.0963	2.9167
480	335.866	309.7643	26.101
Σ	1795.046		209.5657
	$f_1 =$	11.6746702	

$$f_1 = \frac{209.5657}{1795.046} \times 100 = 11.6747$$

Como f_1 tiene un valor de 11.6747, no existe diferencia entre la formulación con 10% de manitol y el perfil calculado.

A continuación en la tabla 39, se muestran los valores de factor de diferencia (f_1) de las demás formulaciones con respecto al perfil teórico, donde se puede ver que la formulación con 20% de manitol si es diferente al perfil teórico debido a que su valor es mayor a 15.

Tabla 39. Resultado del factor de diferencia (f_1) para las demás formulaciones

Formulación	f_1
Sin manitol	2.5658
5% manitol	0.4072
20% manitol	18.8
Bibliografía	7.5247

Con la finalidad de demostrar que no existe diferencia entre las formulaciones de Trivedi 2011 y la formulación con 10% de manitol, se muestran en la tabla 40 los resultados de ($R_t - T_t$) tomando como referencia (R_t) la formulación de Trivedi 2011 (bibliográfica) y como problema (T_t) la formulación con 10% de manitol.

Tabla 40. Factor de diferencia de la formulación de Trivedi 2011 y la formulación con 10% de manitol.

Minutos	Bibliográfica	10%manitol	$R_t - T_t$
60	102.0768	130.5915	28.515
120	162.8256	180.3823	17.557
180	216.9552	217.5742	0.619
240	238.1232	247.9123	9.789
300	263.8608	271.027	7.166
360	298.5024	288.2287	10.274
420	319.5696	301.0963	18.473
480	328.2048	309.7643	18.441
Σ	1930.1184		110.834
	fi=	5.74234202	

Como el valor del factor de referencia es 5.74, se considera que no existen diferencias entre los perfiles.

Factor de similitud (f_2)

Para determinar el factor de similitud (f_2) se utilizan los porcentajes de fármaco disuelto a cada tiempo.

$$f_2 = 50 * \log \left[\left(\frac{1}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^n (R-T)^2}{8}}} \right) * 100 \right]$$

Figura 36. Ecuación para determinar el factor de similitud.

R representa la formulación de referencia y T la formulación problema y la variable n es el número de datos utilizado, una vez alcanzado el 85% de la dosis disuelta se toma un dato más. Cuando f_2 alcanza un valor entre 50 y 100, los perfiles son similares (Aguilar, *et. al.* 2008).

Tabla 41. Datos para determinar factor de similitud (f_2) entre formulación con 10% de manitol y perfil teórico.

Minutos	Teórica	10%manitol	(R-T)	(R-T) ²
60	33.6	38.87	5.27	27.7729
120	43.08	53.69	10.61	112.5721
180	52.56	64.76	12.2	148.84
240	62.04	73.79	11.75	138.0625
300	71.52	80.67	9.15	83.7225
360	81	85.79	4.79	22.9441
420	90.48	89.62	0.86	0.7396
480	99.96	92.2	7.76	60.2176
		$n = 8$	Σ	594.8713
			$f_2 =$	53.0715

$$f_2 = 50 * \log \left[\left(\frac{1}{\sqrt{1 + \frac{594.8713}{8}}} \right) * 100 \right]$$

$$f_2 = 50 * \log \left[\left(\frac{1}{8.681} \right) * 100 \right]$$

$$f_2 = 50 * \log[11.5194]$$

$$f_2 = 50 * 1.0614$$

$$f_2 = 53.0715$$

Figura 37. Cálculo del factor de similitud (f_2) para la formulación con 10% de manitol y el perfil teórico.

El valor del factor de similitud para estas dos formulaciones (10% de manitol y perfil teórico) es de 53.0715, por lo que sí son similares.

En la tabla 42 se muestran los resultados del factor de similitud de las demás formulaciones con respecto a la teórica. La formulación con 20% de manitol no es similar al perfil teórico.

Tabla 42. Resultados del factor de similitud (f_2) de las formulaciones sin manitol, 5% de manitol, 20% de manitol y bibliográfica con respecto a la teórica.

Formulación	f_2
Sin manitol	58.3073
5% manitol	60.4285
20% manitol	42.39
Bibliográfica	57.3437

Para obtener el valor del factor de similitud de la formulación de Trivedi 2011 (bibliográfica) y la formulación con 10% de manitol se analizan los datos de la tabla 43.

Tabla 43. Datos para determinar el factor de similitud (f_2) entre la formulación de Trivedi 2011 (bibliográfica) y la formulación con 10 % de manitol.

Minutos	Bibliográfica	10%manitol	(R-T)	(R-T) ²
60	30.38	38.87	8.49	72.0801
120	48.46	53.69	5.23	27.3529
180	64.57	64.76	0.19	0.0361
240	70.87	73.79	2.92	8.5264
300	78.53	80.67	2.14	4.5796
360	88.84	85.79	-3.05	9.3025
420	95.11	89.62	-5.49	30.1401
480	97.68	92.2	-5.48	30.0304
		n= 7	Σ	152.0177
			$f_2=$	66.0914

El valor de f_2 para estas dos formulaciones es de 66.0914, por lo que se considera que los perfiles son similares.

En la figura 38 se muestran los perfiles de liberación de la formulación de Trivedi 2011, la formulación con 10% de manitol y el perfil teórico, además se aprecia el parecido de los perfiles.

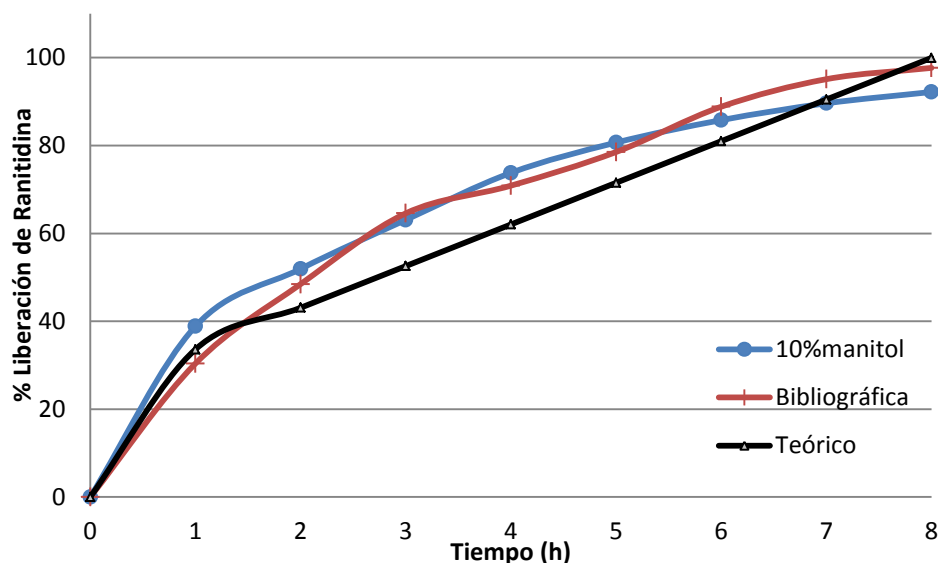


Figura 38. Perfiles de liberación de formulación de mucílago *Opuntia ficus indica* con 10 % de manitol en la formulación, formulación de Trivedi 2011 (bibliográfica) y el perfil teórico.

Para saber si el perfil de liberación de la formulación de mucílago de nopal (*Opuntia ficus indica*) con manitol al 10% cumple con las características propias de una liberación controlada, se adaptan los datos del perfil de liberación con los de la ecuación de Higuchi-Peppas, orden 0 y orden 1 como se muestra en la tabla 44.

Tabla 44. Datos del perfil de liberación de la formulación de mucílago de nopal con 10% de manitol adaptados para Higuchi-Peppas, orden 0 y orden 1.

Minutos	Raíz ² de tiempo (Higuchi)	Formulación % de liberación	Orden 0	Orden 1 Ln(% liberación)
0	0	0	100	
60	7.7459	38.87	61.13	3.6601
120	10.9544	51.93	48.07	3.9832
180	13.4164	63.08	36.92	4.1706
240	15.4919	73.79	26.21	4.3011
300	17.3205	80.67	19.33	4.3904
360	18.9736	85.79	14.21	4.4518
420	20.4939	89.62	10.38	4.4955
480	21.9089	92.20	7.80	4.5239

Con estos datos se realizaron los gráficos correspondientes, % de liberación vs raíz² del tiempo para Higuchi (figura 39), porcentaje de liberación vs minutos para orden 0 (figura 40) y Ln (%liberación) vs minutos para redon 1 (figura 41), con estos últimos se comparala r² para determinar a qué orden pertenece la liberación de ranitidina en la formulación de mucílago de nopal con 10% de manitol.

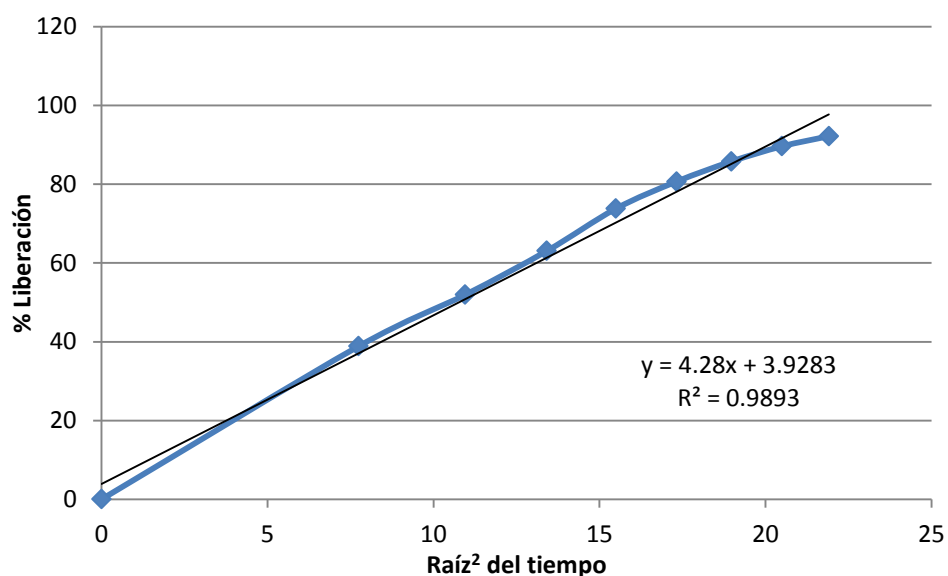


Figura 39. Datos del perfil de liberación de formulación de mucílago de nopal con 10% de manitol adaptada para la ecuación de Higuchi-Peppas.

En la figura 39 podemos observar que el perfil de la formulación tiene una r² de 0.989 por lo que cumple los requisitos de una formulación de liberación controlada de acuerdo a Higuchi-Peppas.

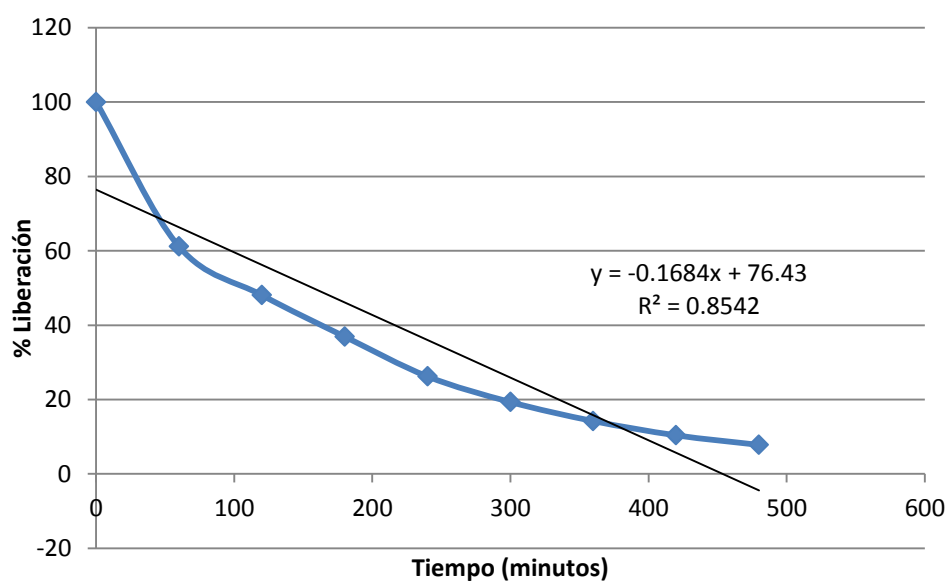


Figura 40. Datos del perfil de liberación de la formulación de mucílago de nopal con 10% de manitol adaptada para una cinética de orden 0.

Los datos de la formulación de mucílago adaptados para una cinética de orden cero no muestran linealidad por lo que la formulación no es de cinética 0.

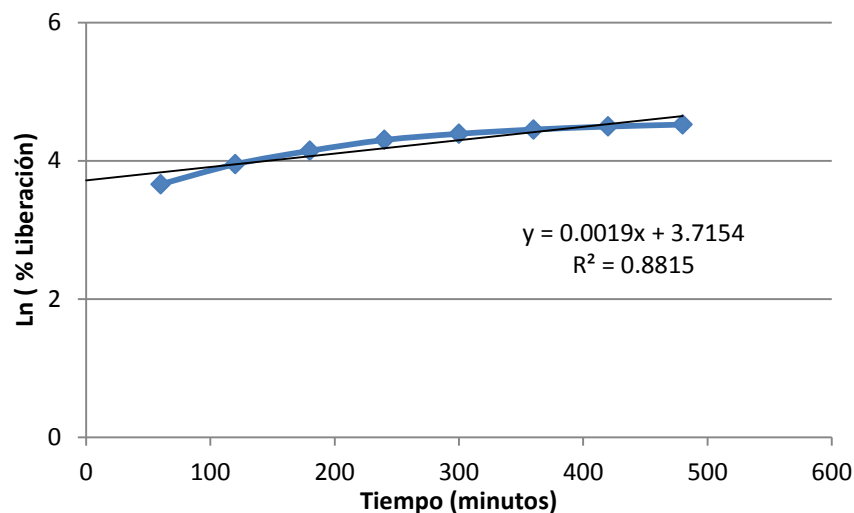


Figura 41. Datos del perfil de liberación de la formulación de mucílago de nopal con 10% de manitol adaptada para una cinética de orden 1.

En esta figura (41) podemos observar que los datos del perfil tienen una linealidad más cercana a 1 ($r^2 = 0.881$) en comparación con la cinética de orden 0, por lo que se puede decir que la formulación sigue una cinética de orden 1 (tasa de liberación decreciente) de acuerdo a la primera ley de Fick de difusión (Hong Wen, 2010).

Para evaluar las características de los comprimidos de la formulación de mucílago de nopal (*Opuntia ficus indica*) con 10% de manitol, se elaboró un lote de 16 comprimidos de ésta formulación que consistió en: 336 mg de ranitidina, 294 mg de mucílago y 70 mg de manitol. Se elaboraron bajo las mismas condiciones de compresión (5 minutos de mezclado, 15 segundos de permanencia en la cámara de compresión a 2 Toneladas de fuerza). A 10 comprimidos se les midió diámetro, espesor y peso registrando los datos de la tabla 45.

Tabla 45. Resultados de las mediciones de Diámetro, espesor y peso de los comprimidos de la formulación con 10% de manitol (336 mg de ranitidina, 294 mg de mucílago y 70 mg de manitol).

Comprimido	Diámetro (Cm)	Espesor (Cm)	Peso (g)
1	1.11	0.56	0.7045
2	1.11	0.56	0.6934
3	1.11	0.56	0.7012
4	1.11	0.56	0.7102
5	1.11	0.56	0.7006
6	1.11	0.57	0.7003
7	1.11	0.57	0.7028
8	1.11	0.56	0.6937
9	1.11	0.56	0.6965

10	1.11	0.57	0.7006
Promedio	1.11	0.563	0.70038

A los mismos 10 comprimidos de la medición anterior (tabla 45) se les realizó la prueba de friabilidad en el aparato ERWEKA Gm. b. H. a 25 rpm por 4 minutos. Se obtuvo el peso inicial de 7.0038 g para los 10 comprimidos, en una balanza analítica BOECO modelo Germani, después de la prueba se volvieron a pesar en la misma balanza analítica mostrando un peso final de 6.9931 g; obteniendo así una friabilidad de 0.153 % (figura 42).

$$\% \rho = \left(1 - \frac{\text{peso inicial}}{\text{peso final}} \right) \times 100$$

$$\% \rho = \left(1 - \frac{6.9931}{7.0038} \right) \times 100$$

$$\% \rho = 0.153$$

Figura 42. Calculo de % de friabilidad para los comprimidos de la formulación con 10% de manitol (336 mg de ranitidina, 294 mg de mucílago y 70 mg de manitol).

A los seis comprimidos restantes se les evaluó la resistencia a la ruptura (Tabla 46) en el durómetro PHARMA TEST tipo PTB 301 obteniendo los siguientes datos.

Tabla 46. Resultados de la resistencia a la ruptura de los comprimidos de la formulación con 10% de manitol (336 mg de ranitidina, 294 mg de mucílago y 70 mg de manitol).

Comprimido	Dureza (Kg fuerza)
1	12.35
2	12.29
3	12.5
4	11.5
5	12.5
6	12.86
Promedio	12.33



Figura 43. Comprimidos de 700 mg de la formulación de mucílago de *Opuntia ficus indica* con manitol al 10%, que consta de 336 mg de ranitidina, 294 mg de mucílago y 70 mg de manitol.

CONCLUSIONES

El polvo de mucílago de nopal (*Opuntia ficus indica*) presenta buenas propiedades reológicas y compresivas, con un comportamiento plástico, esto es conveniente para la adición de cualquier fármaco con propiedades de flujo bajas y comportamiento elástico (uniones débiles). Los comprimidos elaborados con éste excipiente tienen dureza aceptable y baja laminación.

La primera formulación de comprimidos consistió en 336 mg de ranitidina y 364 mg de mucílago de nopal, al analizar su perfil de liberación éste no llegó a las ocho horas esperadas además de presentar adhesión en las paredes de los vasos del disolutor, por lo que se optó por usar manitol como agente humectante y modificar el procedimiento de disolución agregando canastillas malla No. 20 para evitar la adhesión.

Después de las modificaciones en la formulación y el procedimiento nos basamos en el análisis de los perfiles de liberación para elegir la formulación con 10% de manitol (336 mg ranitidina, 294 mg de mucílago de nopal y 70 mg de manitol) como la que mejor libera ranitidina en las 8 horas (92.2 %) y de forma constante en comparación con las demás formulaciones, de acuerdo al factor de diferencia y similitud se demostró que no existe diferencia y hay similitud entre la formulación con 10% de manitol, el perfil teórico y la formulación de Trivedi 2011 (50 mg de chitosan, 100 mg de carbopol[®] 940 y 336 mg de ranitidina).

La linealidad de los datos del perfil de liberación de la formulación con 10% de manitol en la adaptación a la ecuación de Higuchi-Peppas confirma que existe una liberación controlada, la cual es de orden cinético 1, por lo tanto se demuestra que el mucílago de nopal de *Opuntia ficus indica* funciona como excipiente para la elaboración de comprimidos de liberación controlada.

APENDICE A

Análisis ANOVA por hora del % de liberación de ranitidina de las formulaciones: sin manitol, 5% de manitol, 10% de manitol, 20% de manitol y la liberación teórica, con el programa Star Graphics.

ANOVA de una sola vía- % liberación de ranitidina vs % Manitol

Variable dependiente: % liberación de ranitidina

Factor: % Manitol

HORA 1

Número de observaciones: 15

Número de niveles: 5

Tabla 47. ANOVA % liberación de ranitidina vs % Manitol

Fuente	Suma de Cuadrados	Df	Media de cuadrados	F-Ratio	P-Value
Entre los grupos	209.526	4	52.3815	3.15	0.0644
Dentro de los grupos	166.406	10	16.6406		
Total (Corr.)	375.932	14			

La tabla 47 ANOVA descompone la varianza de % liberación de ranitidina en dos componentes: uno entre los componentes de los grupos y otro dentro de los componentes de los grupos. El "F-Ratio", el cual en este caso equivale a 3.14782, es un rango del estimado de "entre los grupos" al estimado "dentro de los grupos". Ya que el valor de "P-value" de la prueba F es mayor o igual a 0.05, **no hay diferencia estadística significativa** entre la media de % de liberación de ranitidina de un nivel de % de manitol a otro en el 95% de confianza.

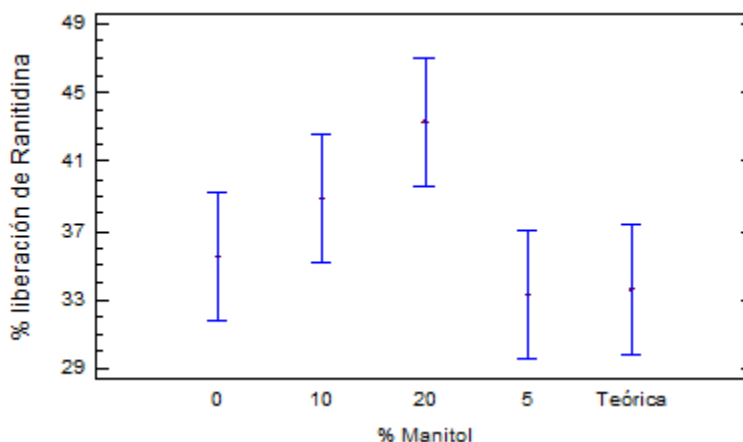


Figura 44. Medias al 95 % de confianza (hora 1).

Tabla 48. Medias de % liberación de ranitidina vs % Manitol con 95.0 % de confianza (hora 1).

% Manitol	Conteo	Media	Error estandar (agrupados)	Límite inferior	Límite superior
0	3	35.55	2.35518	31.8393	39.2607
10	3	38.8667	2.35518	35.156	42.5773
20	3	43.3067	2.35518	39.596	47.0173

5	3	33.4033	2.35518	29.6927	37.114
Teórica	3	33.6	2.35518	29.8893	37.3107
Total	15	36.9453			

La tabla 48 muestra la media de % de liberación de ranitidina por cada nivel de % de manitol. También muestra el error estándar de cada media, la cual es una medida de la variabilidad del muestreo.

El error estándar se forma a partir de la desviación estándar combinada por la raíz cuadrada del número de observaciones en cada nivel. En la tabla también se muestran los intervalos de las medias basados en el procedimiento de la menor diferencia significativa de Fisher. Estos son contruidos de tal manera que si dos medias son las mismas, sus intervalos se superpondrán el 95% de las veces (figura 44).

HORA 2

Número de observaciones: 15

Número de niveles: 5

Tabla 49. ANOVA % Liberación ranitidina vs % Manitol.

<i>Fuente</i>	<i>SumadeCuadrados</i>	<i>Df</i>	<i>Media de cuadrados</i>	<i>F-Ratio</i>	<i>P-Value</i>
Entre los grupos	546.807	4	136.702	4.21	0.0296
Dentro de los grupos	324.479	10	32.4479		
Total (Corr.)	871.285	14			

La tabla 49 ANOVA descompone la varianza de % liberación de ranitidina en dos componentes: uno entre los componentes de los grupos y otro dentro de los componentes de los grupos. El "F-Ratio", el cual en este caso equivale a 4.21296, es un rango del estimado de "entre los grupos" al estimado "dentro de los grupos". Ya que el valor de "P-value" de la prueba F es menor que 0.05, **hay diferencia estadística significativa** entre la media de % de liberación de ranitidina de un nivel de % de manitol a otro en el 95% de confianza.

Tabla 50. Medias de % Liberación ranitidina vs % Manitol con 95.0% de confianza (hora 2).

<i>% Manitol</i>	<i>Conteo</i>	<i>Media</i>	<i>Error estandar (agrupados)</i>	<i>Límite inferior</i>	<i>Límite superior</i>
0	3	50.07	3.28876	44.8884	55.2516
10	3	53.6933	3.28876	48.5118	58.8749
20	3	60.9133	3.28876	55.7318	66.0949
5	3	47.3733	3.28876	42.1918	52.5549
Teórica	3	43.08	3.28876	37.8984	48.2616
Total	15	51.026			

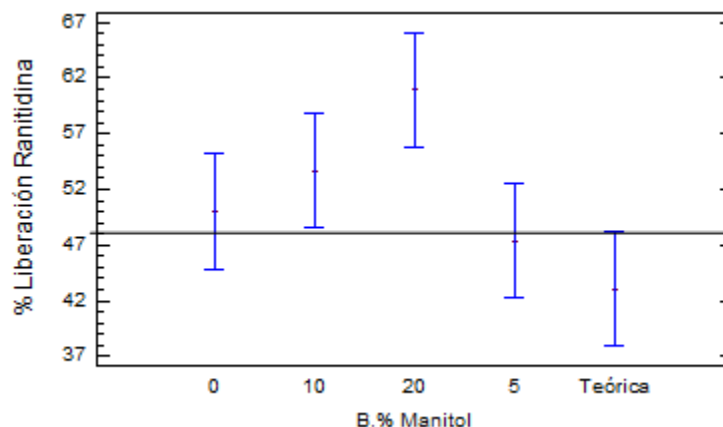


Figura 45. Promedios al 95 % de confianza (hora 2).

Tabla 51. Diferencias entre cada uno de los promedios a la hora 2 (95.0% de confianza).

Diferencia	Sig.	Diferencia	+/- Limites
0 - 10		-3.62333	10.3631
0 - 20	*	-10.8433	10.3631
0 - 5		2.69667	10.3631
0 - Teórica		6.99	10.3631
10 - 20		-7.22	10.3631
10 - 5		6.32	10.3631
10 - Teórica	*	10.6133	10.3631
20 - 5	*	13.54	10.3631
20 - Teórica	*	17.8333	10.3631
5 - Teórica		4.29333	10.3631

* Denota diferencia estadística significativa.

La tabla 51 aplica un procedimiento de múltiple comparación para determinar cuál es significativamente diferente de las demás. En la columna de en medio se muestra la diferencia estimada entre cada par de medias. Se muestra un asterisco en cuatro pares, indicando que estos pares muestran diferencia estadística significativa en un nivel de 95% de confianza.

HORA 3

Número de observaciones: 15

Número de niveles: 5

Tabla 52. ANOVA% Liberación ranitidina vs % Manitol

Fuente	SumadeCuadrados	Df	Media de cuadrados	F-Ratio	P-Value
Entre los grupos	573.243	4	143.311	3.82	0.0390
Dentro de los grupos	375.28	10	37.528		
Total (Corr.)	948.522	14			

La tabla 52 ANOVA descompone la varianza de % liberación de ranitidina en dos componentes: uno entre los componentes de los grupos y otro dentro de los componentes de los grupos. El "F-Ratio", el cual en este caso equivale a 3.81877, es un rango del estimado de "entre los grupos" al estimado "dentro de los grupos". Ya que el valor de "P-value" de la prueba F es menor que 0.05, **hay diferencia estadística significativa** entre la media de % de liberación de ranitidina de un nivel de % de manitol a otro en el 95% de confianza.

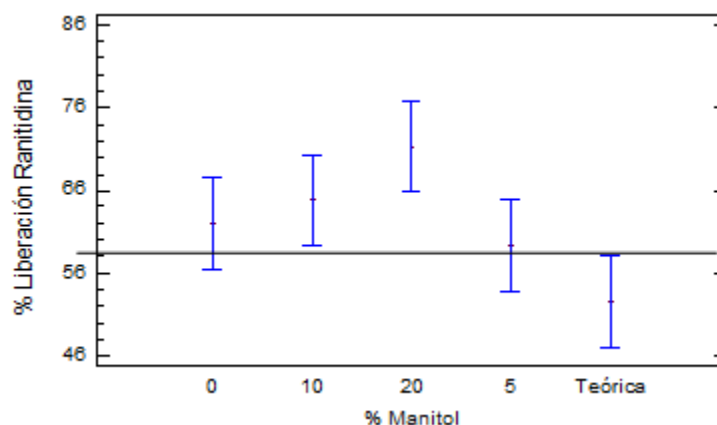


Figura 46. Promedios al 95 % de confianza (hora 3).

Tabla 53. Medias de % Liberación ranitidina vs % Manitol con 95.0% de confianza.

% Manitol	Conteo	Media	Error estandar (agrupados)	Límite inferior	Límite superior
0	3	61.9933	3.53685	56.4209	67.5658
10	3	64.76	3.53685	59.1876	70.3324
20	3	71.32	3.53685	65.7476	76.8924
5	3	59.2633	3.53685	53.6909	64.8358
Teórica	3	52.56	3.53685	46.9876	58.1324
Total	15	61.9793			

Tabla 54. Diferencias entre cada uno de los promedios a la hora 3 (95.0% de confianza).

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
0 - 10		-2.76667	11.1449
0 - 20		-9.32667	11.1449
0 - 5		2.73	11.1449
0 - Teórica		9.43333	11.1449
10 - 20		-6.56	11.1449
10 - 5		5.49667	11.1449
10 - Teórica	*	12.2	11.1449
20 - 5	*	12.0567	11.1449
20 - Teórica	*	18.76	11.1449
5 - Teórica		6.70333	11.1449

* Denota diferencia estadística significativa.

La tabla 54 aplica un procedimiento de múltiple comparación para determinar cuál es significativamente diferente de las demás. En la columna de en medio se muestra la diferencia estimada entre cada par de medias. Se muestra un asterisco en cuatro pares, indicando que estos pares muestran diferencia estadística significativa en un nivel de 95% de confianza.

HORA 4

Número de observaciones: 15

Número de niveles: 5

Tabla 55. ANOVA% Liberación ranitidina vs % Manitol

<i>Fuente</i>	<i>SumadeCuadrados</i>	<i>Df</i>	<i>Media de cuadrados</i>	<i>F-Ratio</i>	<i>P-Value</i>
Entre los grupos	566.192	4	141.548	3.21	0.0611
Dentro de los grupos	440.327	10	44.0327		
Total (Corr.)	1006.52	14			

La tabla 55 ANOVA descompone la varianza de % liberación de ranitidina en dos componentes: uno entre los componentes de los grupos y otro dentro de los componentes de los grupos. El "F-Ratio", el cual en este caso equivale a 3.21461, es un rango del estimado "entre los grupos" al estimado "dentro de los grupos". Ya que el valor de "P-value" de la prueba F es mayor o igual 0.05, **no hay diferencia estadística significativa** entre la media de % de liberación de ranitidina de un nivel de % de manitol a otro en el 95% de confianza.

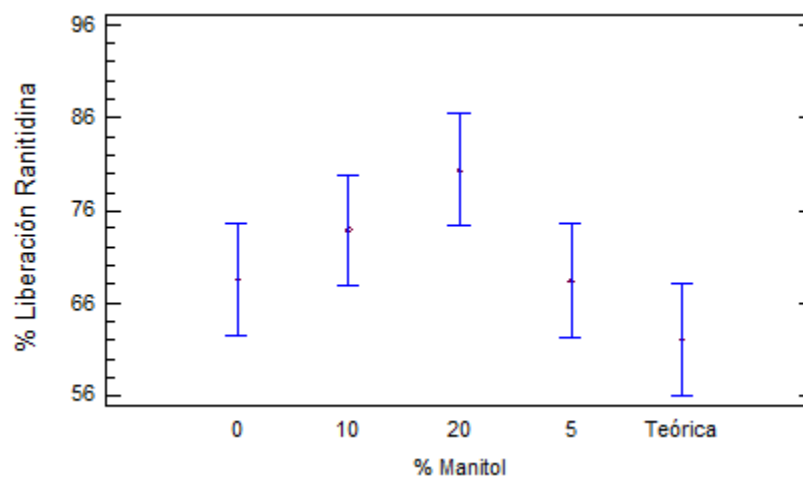


Figura 47. Promedios al 95 % de confianza (hora 4).

Tabla 56. Medias de % Liberación ranitidina vs% Manitol con 95.0% de confianza (hora 4).

			<i>Error estandar</i>		
<i>% Manitol</i>	<i>Conteo</i>	<i>Media</i>	<i>(agrupados)</i>	<i>Límite</i>	<i>Límite</i>

				<i>inferior</i>	<i>superior</i>
0	3	68.5767	3.83113	62.5406	74.6128
10	3	73.7867	3.83113	67.7506	79.8228
20	3	80.4233	3.83113	74.3872	86.4594
5	3	68.4267	3.83113	62.3906	74.4628
Teórica	3	62.04	3.83113	56.0039	68.0761
Total	15	70.6507			

HORA 5

Número de observaciones: 15

Número de niveles: 5

Tabla 57. ANOVA% Liberación ranitidina vs % Manitol

<i>Fuente</i>	<i>SumadeCuadrados</i>	<i>Df</i>	<i>Media de cuadrados</i>	<i>F-Ratio</i>	<i>P-Value</i>
Entre los grupos	544.345	4	136.086	2.90	0.0782
Dentro de los grupos	468.706	10	46.8706		
Total (Corr.)	1013.05	14			

La tabla 57 ANOVA descompone la varianza de % liberación de ranitidina en dos componentes: uno entre los componentes de los grupos y otro dentro de los componentes de los grupos. El "F-Ratio", el cual en este caso equivale a 2.90344, es un rango del estimado de "entre los grupos" al estimado "dentro de los grupos". Ya que el valor de "P-value" de la prueba F es mayor o igual 0.05, **no hay diferencia estadística significativa** entre la media de % de liberación de ranitidina de un nivel de % de manitol a otro en el 95% de confianza.

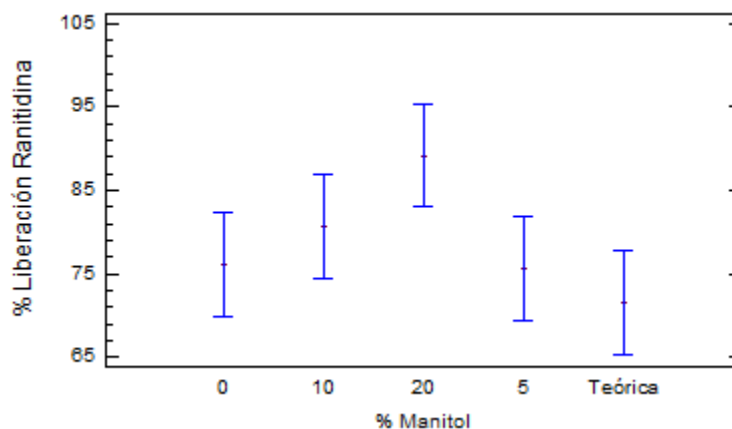


Figura 48. Promedios al 95 % de confianza (hora 5).

Tabla 58. Medias de % Liberación ranitidina vs % Manitol con 95.0% de confianza (hora 5).

			<i>Error estándar</i>		
<i>% Manitol</i>	<i>Conteo</i>	<i>Media</i>	<i>(agrupados)</i>	<i>Límite inferior</i>	<i>Límite superior</i>

0	3	76.1833	3.95266	69.9558	82.4109
10	3	80.6733	3.95266	74.4458	86.9009
20	3	89.19	3.95266	82.9624	95.4176
5	3	75.5933	3.95266	69.3658	81.8209
Teórica	3	71.52	3.95266	65.2924	77.7476
Total	15	78.632			

HORA 6

Número de observaciones: 15

Número de niveles: 5

Tabla 59. ANOVA % Liberación ranitidina vs % Manitol

Fuente	SumadeCuadrados	Df	Media de cuadrados	F-Ratio	P-Value
Entre los grupos	343.854	4	85.9634	1.81	0.2037
Dentro de los grupos	475.126	10	47.5126		
Total (Corr.)	818.979	14			

La tabla58 ANOVA descompone la varianza de % liberación de ranitidina en dos componentes: uno entre los componentes de los grupos y otro dentro de los componentes de los grupos. El "F-Ratio", el cual en este caso equivale a 1.80928, es un rango del estimado de "entre los grupos" al estimado "dentro de los grupos". Ya que el valor de "P-value" de la prueba F es mayor o igual 0.05, **no hay diferencia estadística significativa** entre la media de % de liberación de ranitidina de un nivel de % de manitol a otro en el 95% de confianza.

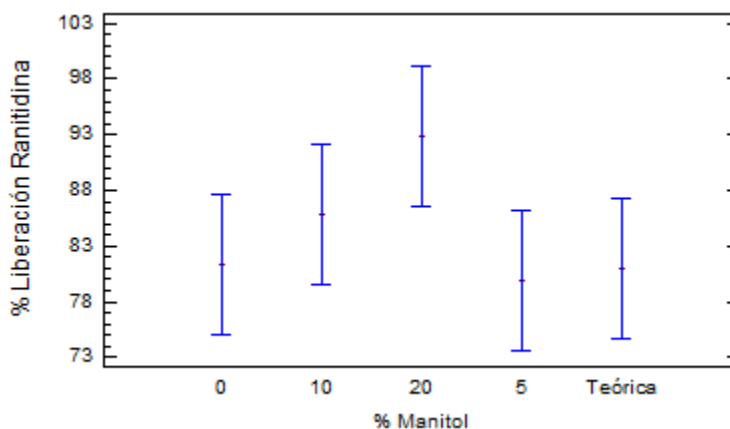


Figura 49. Promedios al 95 % de confianza (hora 6).

Tabla 60. Medias de % Liberación ranitidina vs% Manitol con 95.0% de confianza (hora 6).

% Manitol	Conteo	Media	Error estandar (agrupados)	Límite inferior	Límite superior
0	3	81.31	3.97964	75.0399	87.5801
10	3	85.7867	3.97964	79.5166	92.0567

20	3	92.8533	3.97964	86.5833	99.1234
5	3	79.8833	3.97964	73.6133	86.1534
Teórica	3	81.0	3.97964	74.7299	87.2701
Total	15	84.1667			

HORA 7

Número de observaciones: 15

Número de niveles: 5

Tabla 61. ANOVA % Liberación ranitidina vs % Manitol

Fuente	SumadeCuadrados	Df	Media de cuadrados	F-Ratio	P-Value
Entre los grupos	308.286	4	77.0714	2.07	0.1604
Dentro de los grupos	372.888	10	37.2888		
Total (Corr.)	681.173	14			

La tabla61 ANOVA descompone la varianza de % liberación de ranitidina en dos componentes: uno entre los componentes de los grupos y otro dentro de los componentes de los grupos. El “F-Ratio”, el cual en este caso equivale a 2.06688, es un rango del estimado de “entre los grupos” al estimado “dentro de los grupos”. Ya que el valor de “P-value” de la prueba F es mayor o igual 0.05, **no hay diferencia estadística significativa** entre la media de % de liberación de ranitidina de un nivel de % de manitol a otro en el 95% de confianza.

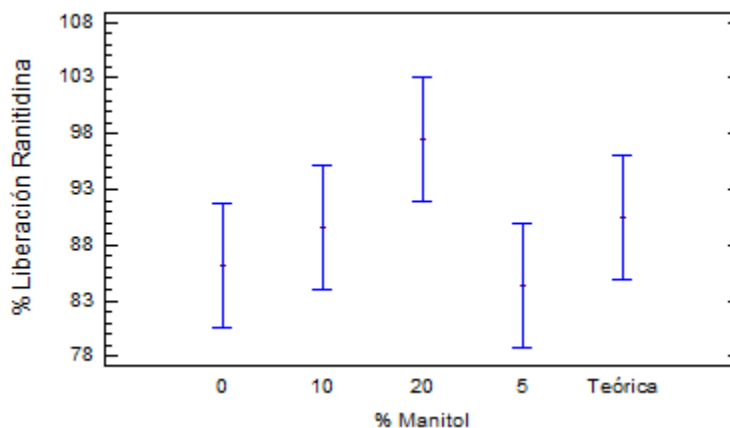


Figura 50. Promedios al 95 % de confianza (hora 7).

Tabla 62. Medias de % Liberación ranitidina vs % Manitol con 95.0% de confianza (hora 7).

% Manitol	Conteo	Media	Error estandar (agrupados)	Límite inferior	Límite superior
0	3	86.1567	3.52556	80.602	91.7113
10	3	89.62	3.52556	84.0654	95.1746
20	3	97.4833	3.52556	91.9287	103.038
5	3	84.31	3.52556	78.7554	89.8646
Teórica	3	90.48	3.52556	84.9254	96.0346
Total	15	89.61			

HORA 8

Número de observaciones: 15

Número de niveles: 5

Tabla 63. ANOVA % Liberación ranitidina vs % Manitol

Fuente	Suma de Cuadrados	Df	Media de cuadrados	F-Ratio	P-Value
Entre los grupos	356.453	4	89.1132	2.70	0.0922
Dentro de los grupos	329.73	10	32.973		
Total (Corr.)	686.183	14			

La tabla 64 ANOVA descompone la varianza de % liberación de ranitidina en dos componentes: uno entre los componentes de los grupos y otro dentro de los componentes de los grupos. El "F-Ratio", el cual en este caso equivale a 2.70261, es un rango del estimado "entre los grupos" al estimado "dentro de los grupos". Ya que el valor de "P-value" de la prueba F es mayor o igual 0.05, **no hay diferencia estadística significativa** entre la media de % de liberación de ranitidina de un nivel de % de manitol a otro en el 95% de confianza.

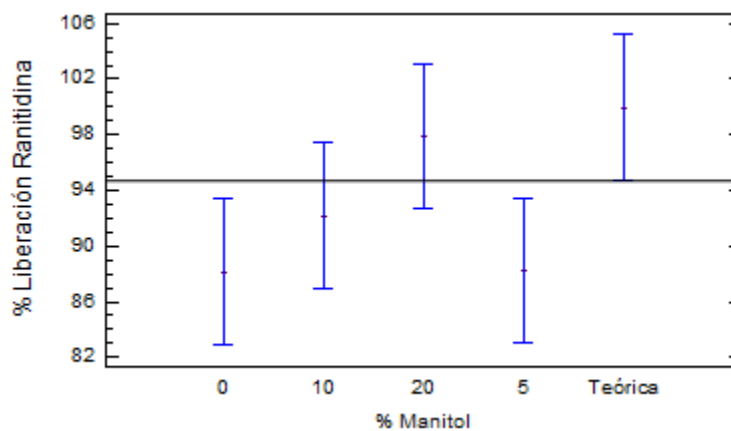


Figura 51. Promedios al 95 % de confianza (hora 8).

Tabla 64. Medias de % Liberación ranitidina vs % Manitol con 95.0% de confianza (hora 8)

% Manitol	Conteo	Media	Error estandar (agrupados)	Límite inferior	Límite superior
0	3	88.1567	3.31527	82.9333	93.38
10	3	92.1967	3.31527	86.9733	97.42
20	3	97.87	3.31527	92.6467	103.093
5	3	88.21	3.31527	82.9867	93.4333
Teórica	3	99.96	3.31527	94.7367	105.183
Total	15	93.2787			

A continuación se muestra el análisis ANOVA de los perfiles de liberación de la formulación con 10% de manitol, el perfil obtenido por Trivedi N. D. (2011) y el perfil de liberación teórico.

ANOVA de una sola vía- % liberación de ranitidina vs % Formulación

Variable dependiente: % liberación de ranitidina

Factor: formulación

Perfil de liberación completo

Número de observaciones: 24

Número de niveles: 3

Tabla 65. % de Liberación vs Formulación

Fuente	Suma de Cuadrados	Df	Media de cuadrados	F-Ratio	P-Value
Entre los grupos	139.919	2	69.9593	0.14	0.8668
Dentro de los grupos	10203.9	21	485.898		
Total (Corr.)	10343.8	23			

La tabla 65 ANOVA descompone la varianza de % liberación de ranitidina en dos componentes: uno entre los componentes de los grupos y otro dentro de los componentes de los grupos. El "F-Ratio", el cual en este caso equivale a 0.143979, es un rango del estimado "entre los grupos" al estimado "dentro de los grupos". Ya que el valor de "P-value" de la prueba F es mayor o igual 0.05, **no hay diferencia estadística significativa** entre la media de % de liberación de ranitidina de un nivel de Formulación a otro en el 95% de confianza.

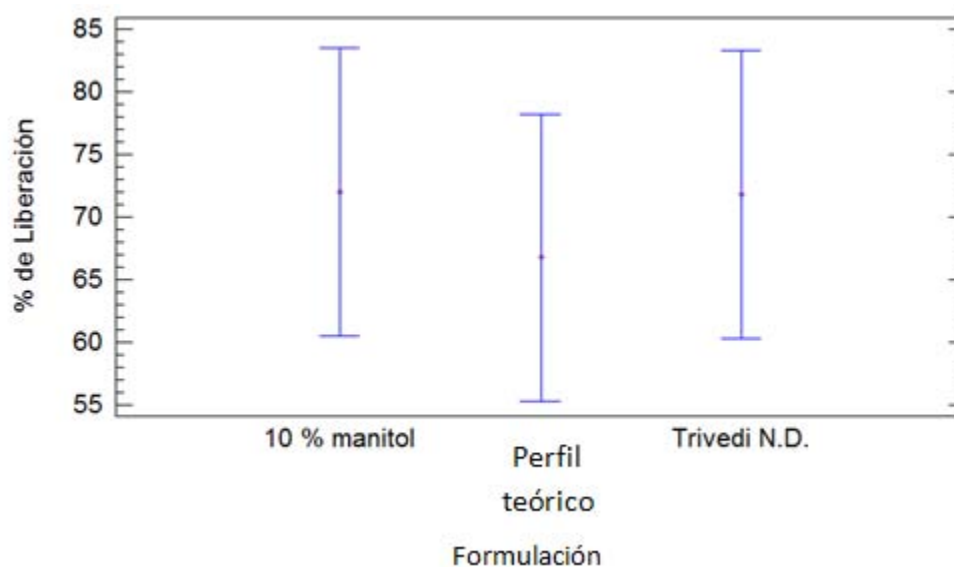


Figura 52. Promedios al 95 % de confianza, formulación de Opuntia ficus indica con 10% de manitol, formulación de Trivedi N. D. (2011) y perfil teórico.

Tabla 66. Diferencias entre cada uno de los promedios de las formulaciones al 95% de confianza.

<i>Contraste</i>	<i>Sig.</i>	<i>Diferencia</i>	<i>+/- Limite</i>
10 % manitol - Ideal		5.21375	22.9206
10 % manitol - Trivedi N.D.		0.18875	22.9206
Ideal - Trivedi N.D.		-5.025	22.9206

* Denota diferencia estadística significativa.

La tabla 66 aplica un procedimiento de múltiple comparación para determinar cuál es significativamente diferente de las demás. En la columna de en medio se muestra la diferencia estimada entre cada par de medias. Se muestra un asterisco cuando alguno de estos pares presenta diferencia estadística significativa en un nivel de 95% de confianza.

Con este análisis se demuestra que no existe diferencia estadística significativa entre el perfil de liberación obtenido por *Opuntia ficus indica* (formulación con 10% de manitol) y el perfil de liberación teórico, además de que tampoco existe diferencia con el perfil de la formulación de Trivedi N. D. (2011) que lleva como ingredientes chitosan y carbopol® 940.

BIBLIOGRAFÍA

- SÁENZ, Carmen. Utilización agroindustrial del nopal. Boletín de servicios agrícolas de la FAO, Roma, 2006, p. 1-58.
- MEDINA, Torres L. Estudio reológico del mucílago de nopal y su efecto sinérgico con otros hidrocoloides de uso alimenticio. Tesis (Doctor en ciencias), México D.F. Universidad Nacional Autónoma de México, 2005.
- GINESTRA, G., *et. al.* Anatomical, Chemical, and Biochemical Characterization of Cladodes from Prickly Pear (*Opuntia ficus-indica* (L.) Mill.), *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. Vol. 57, Oct. 2009.
- ABRAJÁN, Villaseñor M. Efecto del método de extracción en las características Químicas y Físicas del Mucílago de nopal (*Opuntia ficus indica*) y estudio de su aplicación como recubrimiento comestible. Tesis doctoral. Valencia. Universidad Politécnica de Valencia, Departamento de tecnología en alimentos, 2008.
- SAGARPA (Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación), ASERCA (Agencia de servicios a la Comercialización y Desarrollo de Mercados Agropecuarios) [en

línea] <http://www.infoaserca.gob.mx/hortalizasnacional/hna_ca4.asp> [consulta 13 Agosto 2015]

FLORES Claudio A., *et. al.* Mercado mundial del nopalito. Apoyos y servicios a la comercialización agropecuaria (ASERCA), Chapingo, México. Universidad Autónoma Chapingo (UACH), 1995.

Thesaurus and Dictionaries. Therapeutic drugs, version 3.11.4, Soft-Art, and Linguistic Software Products Inc. 1994.

MEDINA, Torres L., *et. al.* Rheological properties of the mucilage gum (*Opuntia ficus indica*). Food Hydrocolloids. Vol. 8, January, 2000.

FEUGANG, Jean, *et. al.* Nutritional and medicinal use of Cactus pear (*Opuntia spp*) cladodes and fruits. Frontiers in Bioscience. Vol. 11, September, 2006.

STINTZING C. Florian y REINHOLD Carie. Cactus stems (*Opuntia spp.*): A review on their chemistry, technology, and uses. M. N. F. Journal. 49, 175-194, November, 2004.

RISHABHA, M. Applications of Mucilages in Drug Delivery. Andances in Biological Research. Vol. 5, July, 2011.

SEPÚLVEDA, E. Extraction and characterization of mucilage in *Opuntia spp.* Journal of Arid Environments. Vol. 68, August, 2007.

FLÓREZ J., *et. al.* Farmacología humana, 3 ed, España, Ed. MASON, 1997, pp 757 – 780.

DEVESWARAN, R. *et. al.* Studies on *Hibiscus esculentus* mucilage as a pharmaceutical excipient. JITPS. Vol 2, 2011.

WELLS, James I. Pharmaceutical preformulation: The physicochemical properties of drug substances. Ed. Ellis Horwood limited. U.S.A. 1988.

CARSTENSEN, T. Jens. Advanced Pharmaceutical Solid. Ed. Marcel Dekker. U.S.A. 2001.

TRIVEDI N. D., *et. al.* Preparation and evaluation of floating matrix tablet of Ranitidine. American Journal of Drug Discovery and Development. Vol. 1, 2011.

ROBINSON J. Controlled drug delivery: Fundamentals and applications. Ed. Marcel Dekker, New York. 1989.

ARAGÓN J., *et. al.* Estudio cinético de liberación in vitro en un biomaterial compuesto por HAP-200/POVIAC/CaCO₃. Revista iberoamericana de polímeros. Vol. 10, Marzo, 2009.

ANDREETTA H. Fármacos de acción prolongada: mecanismos de liberación. Usos de distintos modelos. Acta farmacéutica bonaerense. Vol. 22, 2003.

WEN, Hong & PARK, Kinam. Oral controlled release formulation design and drug delivery: theory to practice. Ed. John Wiley & Sons, USA, 2010.

AGUILAR A., *et. al.* Biofarmacia y Farmacocinética: ejercicios y problemas resueltos. ELSEVIER. España, 2008.

The United States Pharmacopeia Convention. USP 38- NF 33: Farmacopea de los Estados Unidos de América – V. 1. 13 ed. Rockville, Meriland. 2012.