



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO

DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

**“EVALUACIÓN DE LAS PROPIEDADES DEL MUCÍLAGO DEL NOPAL
(*Opuntia spp.*) PARA LA OBTENCIÓN DE UN EXCIPIENTE
COPROCESADO”**

ALUMNA: ANDRADE MANCILLA FATIMA NADIA 2203061476

ASESORAS:

M. en C. LETICIA ORTEGA ALMANZA 35538

Dra. KENDRA IVÓN SORROZA MARTÍNEZ 46574

FECHA INICIO: MARZO 2025

FECHA TERMINO: OCTUBRE 2025

ÍNDICE

1.	RESUMEN	3
2.	INTRODUCCIÓN	5
3.	MARCO TEÓRICO.....	6
3.1.	¿Qué es un excipiente coprocesado?.....	6
3.2.	Métodos de obtención de los excipientes coprocesados	6
3.3.	Granulación por vía húmeda	6
3.4.	Propiedades del mucílago del nopal	7
3.5.	Mucílago para productos farmacéuticos	8
4.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
5.	JUSTIFICACIÓN	8
6.	HIPÓTESIS	9
7.	OBJETIVOS	9
7.1.	Objetivo general	9
7.2.	Objetivos particulares	9
8.	METODOLOGÍA	9
8.1.	Obtención del mucílago del nopal.....	9
8.2.	Caracterización del mucílago del nopal	10
8.3.	Formulaciones.....	12
8.4.	Granulación vía húmeda.....	13
8.5.	Caracterización reológica	14
8.6.	Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier (IR-FT) de los granulados.....	15
8.7.	Análisis de Heckel	16
8.8.	Pruebas de calidad	16
9.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	17
9.1.	Obtención del mucílago del nopal.....	17
9.2.	Caracterización del mucílago de nopal	18
9.3.	Pruebas reológicas.....	33
9.4.	Espectroscopia de IR-FT de los coprocesados.....	44
9.5.	Análisis de Heckel	47
9.6.	Pruebas de calidad de las tabletas obtenidas con los coprocesados.....	51
10.	CONCLUSIONES.....	68
11.	REFERENCIAS.....	69
12.	ANEXOS	73

1. RESUMEN

Los excipientes coprocesados son una combinación de excipientes que se han modificado físicamente para mejorar sus propiedades y beneficiar la preparación de las formulaciones farmacéuticas. El mucílago del nopal (*Opuntia spp.*) es un heteropolisacárido que ha presentado funciones en la obtención de medicamentos como emulsificante, espesante y aglutinante. El presente trabajo tiene como objetivo evaluar las propiedades del mucílago del nopal para la obtención de un excipiente coprocesado para fabricar formas farmacéuticas sólidas. En la metodología se utilizaron nopales de Coyoacán y pencas de nopal de Milpa Alta, CDMX para la extracción del mucílago del nopal a diferentes proporciones 0.5:1, 0.3:1 y 0.15:1 de agua:nopal. Los nopales se molieron, se calentaron a temperaturas de 50 a 75°C durante 1h, se enfriaron a temperatura ambiente y se repitió el proceso, finalmente se colaron y se filtraron por vacío. Para la caracterización del mucílago del nopal se utilizaron técnicas espectroscópicas y no espectroscópicas. El excipiente coprocesado se fabricó mediante un diseño de experimentos factorial multinivel 3×2^2 , evaluando dos factores, uno con 3 niveles (proporción del mucílago de nopal) y el otro con 2 niveles (lactosa y celulosa microcristalina). A cada coprocesado y a la materia prima se le realizaron pruebas reológicas como densidad aparente y compactada, índice de compresibilidad, índice de Hausner, ángulo de reposo y tamaño de partícula. El coprocesado se obtuvo por la técnica de granulación por vía húmeda, utilizando el mucílago de nopal como agente aglutinante. Para evaluar la compactabilidad y compresión del mucílago de nopal se empleó la ecuación de Heckel a las 6 formulaciones obtenidas utilizando diferentes fuerzas de compresión (1000, 2000, 3000, 4000 y 5000 PSI) empleando punzones redondos y planos de 10 mm en una prensa hidráulica (ENERPAC). A las tabletas obtenidas se les realizaron las pruebas de dureza, friabilidad y desintegración de acuerdo a la FEUM 13ª edición. Como resultados se obtuvieron rendimientos de 19.49% a 64.79% siendo el valor más grande con las pencas de nopal de Milpa Alta. Se caracterizó el mucílago de nopal con las técnicas mencionadas. Los coprocesados presentaron propiedades de flujo de buenas a excelentes de acuerdo con el Índice de carr y Hausner con valores de 6.315 a 13.606 y de 1.068 a 1.135 respectivamente. El análisis estadístico no presentó diferencias significativas entre estos factores. Los tamaños de partícula oscilan entre los 886.060 μm a 1366.643 μm . En el análisis de Heckel las formulaciones 5 y 6 presentaron valores de K (pendiente de la recta) mayores a 1 con valores de 2.39 y 4.20, respectivamente. La relación de la dureza y la fuerza de compresión fue proporcional con valores de 5.542 kp a 47.738 kp. En contraste, la friabilidad fue inversamente proporcional, presentando valores de 3.4% a 0%. El análisis estadístico mostró una diferencia significativa entre el factor de estudio de la materia prima utilizada y la dureza, dando valores de $p < 0.05$, indicando que hay un cambio cuando se utiliza lactosa o celulosa microcristalina. En la prueba de desintegración aumentan los tiempos de desintegración conforme aumenta la fuerza de compresión, con tiempos desde los 4 segundos a los 28 minutos. En la literatura se registra el uso del mucílago de nopal para la fabricación de tabletas y se registran buenas propiedades reológicas y compresivas, así como valores de dureza aceptables. Además, se ha estudiado al mucílago de nopal para formulaciones de liberación modificada. Como conclusiones se logró obtener y

caracterizar el mucílago de nopal con técnicas espectroscópicas y no espectroscópicas. El mucílago de nopal presentó buenas propiedades reológicas y de compresión para la fabricación de formas farmacéuticas sólidas. Las formaciones 5 y 6 presentaron mejores propiedades de compactabilidad y compresión de acuerdo con la ecuación de Heckel. Y la formulación 5 a una fuerza de compresión de 2000 PSI presentó mayor dureza, menor friabilidad y menor tiempo de desintegración con los factores de extracción de 0.3:1 y celulosa microcristalina (niveles 0, 1).

2. INTRODUCCIÓN

Recientemente, el desarrollo de excipientes coprocesados ha ganado enorme popularidad, debido a sus propiedades y beneficios que han traído en las formulaciones farmacéuticas. Estos excipientes son una combinación de mezclas existentes, diseñados para modificar físicamente sus propiedades de una manera que no es posible mediante una simple mezcla física. Por lo tanto, se debe personalizar un excipiente coprocesado ideal destinado a un mejor rendimiento para la formación de comprimidos (*Patil et al., 2021*). Cabe mencionar, que dentro de las técnicas que se utilizan para la fabricación de coprocesados son la granulación por vía seca y por vía húmeda, así como la pulverización; estas técnicas han ayudado a obtener los coprocesados de manera eficiente en la industria farmacéutica.

Por otra parte, el mucílago es un heteropolisacárido complejo de origen vegetal, el cual está compuesto principalmente por arabinosa, xilosa, galactosa, ácido galacturónico y ramnosa. Además, este hidrocoloide ha recibido considerable atención por ser un material orgánico de fácil obtención y purificación para usarse en múltiples sectores industriales tanto alimenticios como farmacéuticos, y por sus propiedades como agente espesante, estabilizante y emulsificante (*Luna-Zapién et al., 2023*). Es importante mencionar que el mucílago puede ser extraído de diferentes fuentes naturales, tales como varias especies del nopal, la cual es una verdura tradicional y de alto consumo en México.

Por lo anterior, el objetivo principal de este proyecto fue evaluar las propiedades aglutinantes del mucílago de nopal (*Opuntia spp*) para poder obtener un coprocesado que ayude a mejorar las propiedades reológicas y de compresión de formas farmacéuticas sólidas.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. ¿Qué es un excipiente coprocesado?

Los excipientes coprocesados son una mezcla de dos o más excipientes que se han modificado físicamente, dado que una mezcla física no es suficiente para conseguir un cambio considerable en sus atributos farmacotécnicos, sin alterar las características químicas de los excipientes empleados (*Díaz & Obando, 2023*).

Los excipientes coprocesados se desarrollan mediante la inclusión de un excipiente en la estructura de partículas de otro (segundo) excipiente. Estos excipientes están diseñados para abordar los problemas divergentes en cuanto a fluidez, compresibilidad, potencial de desintegración, sensibilidad, solubilidad y permeabilidad del lubricante, y aumentar las propiedades deseadas de los excipientes, así como promover el procedimiento de producción con un bajo costo (*Jain et al., 2023*).

3.2. Métodos de obtención de los excipientes coprocesados

Se debe determinar un método apropiado para la obtención de los excipientes coprocesados, dentro de estos métodos se tiene los siguientes: pulverización (aspersión), extrusión por fusión, coprecipitación, granulación en seco/Compactación con rodillo, granulación por fusión. Dentro de los métodos de granulación también se tiene la técnica de granulación por vía húmeda (*Díaz & Obando, 2023*).

3.3. Granulación por vía húmeda

La granulación por vía húmeda es un proceso de manufactura que consta de tres operaciones unitarias. Inicialmente se identifican y pulverizan los excipientes a coprocesar, se tamizan y homogeneizan. Después, se realiza una humectación de la mezcla mediante la adición de un disolvente, que en este caso es un aglutinante líquido, luego se da la consolidación y crecimiento de los núcleos de las partículas para obtener una mezcla húmeda, la cual se fuerza a través de una superficie perforada formando los gránulos húmedos. Finalmente, se continúa con la fase de secado y se vuelve a tamizar para obtener el excipiente coprocesado multifuncional (*Díaz & Obando, 2023*).

A continuación, en la **Tabla 1** se presentan algunos excipientes coprocesados obtenidos a partir de la técnica de granulación vía húmeda:

Tabla 1. Excipientes coprocesados que se obtienen por granulación vía húmeda.

Excipiente coprocesado	Función	Propiedad que se mejora
Crospovidona y Almidón glicolato sódico	Super-desintegrante	Mejora el flujo y la compresibilidad.
Lactosa, CMC y almidón de maíz	Aglutinante, relleno, diluyente y disgregante	Mejora la compresibilidad, el flujo durante el proceso de manufactura de tabletas y favorece desintegración del medicamento.
Lactosa monohidrato, PVP y crospovidona	Diluyente	Cuenta con buena compresibilidad y flujo, además proporcionan una excelente dureza y baja abrasión a las tabletas.
Quitina y Manitol cristalino (2:8 %p/p)	Relleno, aglutinante y super-desintegrante	Proporciona resistencia mecánica a las tabletas, baja sensibilidad al lubricante, estabilidad química y aumenta la desintegración de los comprimidos.
Celulosa y Crospovidona	Desintegrante	Se mejora la densidad aparente beneficiando el flujo durante la manufactura de tabletas

Tabla tomada y modificada de *Díaz & Obando, 2023*.

3.4. Propiedades del mucílago del nopal

El mucílago es un heteropolisacárido complejo de origen vegetal de alto peso molecular; por lo general, exhibe masas moleculares de entre 2.3×10^4 y 4.3×10^6 Da. El mucílago de nopal se comporta como un polielectrolito de cadena larga debido a que posee grupos funcionales cargados negativamente en toda la molécula (**Figura 1**), los cuales se repelen, dando como resultado la viscosidad. Tiene notables aplicaciones industriales y funcionales como agentes espesantes, estabilizantes y emulsificantes, además, a este compuesto se le atribuyen beneficios para la salud humana, tales como efecto antidiabético, antiinflamatorio y citoprotector en la mucosa gástrica (*Luna-Zapién et al., 2023*).

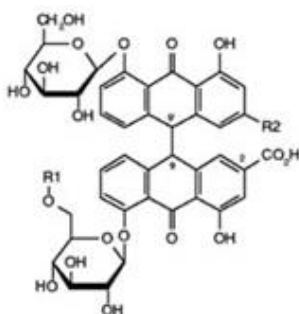


Figura 1. Estructura general de los mucílagos.

Los polisacáridos mucilaginosos están compuestos principalmente por arabinosa (10.1-44.0 %), xilosa (5.1- 22.1 %), galactosa (20.4-33.0 %), ácido galacturónico (0.18- 18.5 %) y ramnosa (4.5-15.70 %) (Luna-Zapién *et al.*, 2023).

3.5. Mucílago para productos farmacéuticos

Los mucílagos son excipientes versátiles para formulaciones farmacéuticas, como se reporta en el trabajo de Zenebe (2018) donde se evalúa el mucílago de una especie de nopal (*Opuntia stricta*) como polímero formador de matriz para formulaciones de tabletas de liberación sostenida de diclofenaco sódico. En este estudio, el mucílago se extrajo utilizando agua destilada como disolvente de extracción y etanol para precipitar el mucílago. Los gránulos preparados con agua como disolvente de granulación mostraron una excelente propiedad de flujo. El estudio de disolución *in vitro* demostró que las formulaciones preparadas por granulación por vía húmeda que utilizan mucílago de *Opuntia stricta* mantuvieron eficazmente la liberación del diclofenaco durante más de 12 h, incluso a baja concentración (10%). De esta manera se comprueba el uso del mucílago de una especie de nopal como excipiente farmacéutico alternativo en la formulación y fabricación de comprimidos de matriz de liberación sostenida.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hoy en día, se diseñan nuevos principios activos y formas de liberación modificadas que requieren de novedosos excipientes para poder ser utilizados en cada formulación de manera adecuada y así incrementar su funcionalidad en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas. Sin embargo, el déficit en la disponibilidad de nuevos excipientes desde los últimos años se ve desencadenado por la falta de nuevas entidades de materias primas (Patil *et al.*, 2021). Además, generar nuevas entidades químicas lleva todo un proceso, así como aprobaciones regulatorias de seguridad y toxicidad que conllevan mucho tiempo y gastos. Por lo tanto, se ha optado por el uso de excipientes coprocesados de origen natural, como el uso del mucílago del nopal (*Opuntia spp*) para brindar mejores propiedades de reología y compresión.

5. JUSTIFICACIÓN

El uso de excipientes con productos naturales se ha vuelto más popular en las investigaciones recientes, debido a las propiedades y a los beneficios que presentan; ya que son biocompatibles, biodegradables, disponibles en abundancia y no tóxicos para el consumo humano; esto ha permitido desarrollar nuevos productos farmacéuticos que se pueden considerar como seguros. Dentro de estos ingredientes naturales se tiene el mucílago que se ha utilizado para la fabricación de comprimidos por su naturaleza adhesiva y la capacidad que tiene para absorber agua e hincharse, de esta manera obtiene la función como aglutinante o desintegrante. Por lo anterior, el presente trabajo pretende realizar un coprocesado que permita utilizar polímeros de origen natural como lo es el mucílago de nopal (*Opuntia spp.*) para poder aprovechar sus propiedades para la obtención de formas farmacéuticas sólidas.

6. HIPÓTESIS

El mucílago de nopal (*Opuntia spp.*) presentará buenas propiedades aglutinantes, lo cual permitirá su utilización para la obtención de un excipiente coprocesado que presente buenas propiedades reológicas y de compresión para la fabricación de formas farmacéuticas sólidas.

7. OBJETIVOS

7.1. Objetivo general

Extraer, caracterizar y evaluar las propiedades del mucílago del nopal (*Opuntia spp.*) para la obtención de un excipiente coprocesado para la fabricación de formas farmacéuticas sólidas.

7.2. Objetivos particulares

- Extraer el mucílago de nopal en diferentes proporciones de agua:nopal para su uso como aglutinante.
- Caracterizar el mucílago del nopal en dispersión acuosa y en sólido mediante técnicas espectroscópicas y no espectroscópicas como, Espectroscopia de Infrarrojo (IR), titulación, cromatografía en capa fina (CCF) y viscosidad.
- Desarrollar formulaciones con mezclas binarias y ternarias para la obtención de un coprocesado a base del mucílago del nopal.
- Fabricar las formulaciones del coprocesado mediante granulación vía húmeda.
- Caracterizar las propiedades reológicas (densidad aparente, densidad compactada, índice de compresibilidad, ángulo de reposo, velocidad de flujo) de los coprocesados obtenidos.
- Evaluar las propiedades de compresión de los coprocesados mediante la ecuación de Heckel.
- Evaluar el diámetro, espesor, grosor, dureza, friabilidad y desintegración de los comprimidos obtenidos.

8. METODOLOGÍA

Para la obtención del mucílago de nopal se utilizó la metodología de *López-Ramírez et al. (2021)* con algunas modificaciones tal y como se presenta en la **Figura 2**. La investigación experimental se realizó en la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, Departamento de Sistemas Biológicos, Laboratorios N-107 y N-112.

8.1. Obtención del mucílago del nopal

Se obtuvo el mucílago de nopal como se describe a continuación: se limpiaron, lavaron y cortaron en cubos las pencas de nopal, después se colocaron en un recipiente con agua y se molieron con una licuadora de inmersión (Taurus), en seguida, se colaron con una coladera y se dejó calentando la mezcla durante 1 hora a una temperatura de 50 a 75 °C, se dejó enfriar

a temperatura ambiente y se volvió a calentar en las mismas condiciones mencionadas anteriormente. En seguida, se coló la mezcla con una coladera y se filtró al vacío (**Figura 2**).

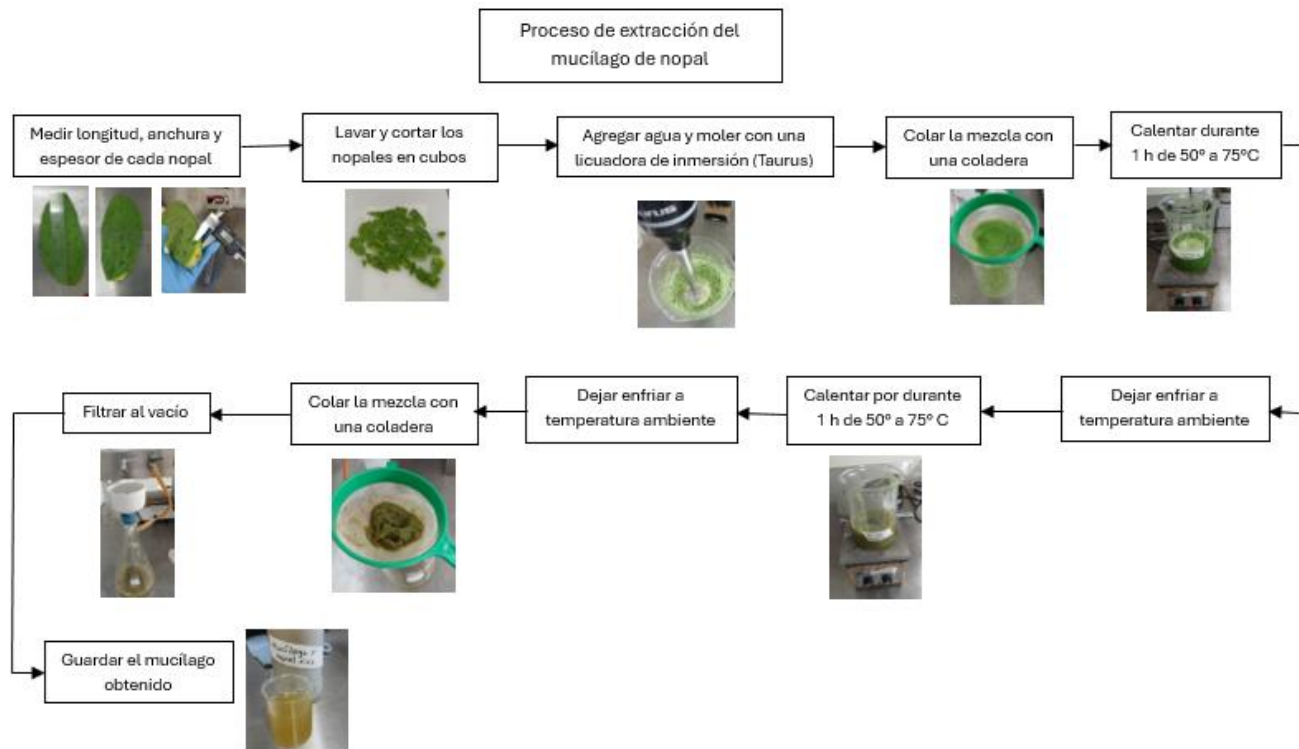


Figura 2. Diagrama del proceso de extracción del mucílago del nopal.

8.2. Caracterización del mucílago del nopal

• Caracterización macroscópica

Se tomaron las características macroscópicas del nopal, tales como peso (g), longitud (cm) de la base al ápice del nopal, anchura (cm) en la zona central más ancha del cladodio y el grosor (mm) se midió con un vernier digital (Mitutoyo) en la base (izquierda y derecha del cladodio) y el ápice.

• Titulación ácido-base

La acidez titulable (AT) se cuantificó de acuerdo con la metodología de *Maki-Díaz et al. (2015)*, utilizando el método de titulación con hidróxido de sodio (NaOH 0.01 N) y fenolftaleína como indicador, en muestras de 1.0 g del mucílago de nopal. Se tituló hasta virar un color rojo claro permanente (**Figura 3**), y se expresó como porcentaje de ácido málico. Para la estandarización del NaOH se utilizó la metodología descrita en la *FEUM 13ª edición*, en un vaso de precipitado se disolvieron 0.1 g de NaOH con agua libre de dióxido de carbono, se pasó a un matraz volumétrico de 1000 mL y se llevó a volumen con agua libre de dióxido de carbono. Se pesaron 0.05 g de biftalato de potasio y se pasaron a un matraz Erlenmeyer, se disolvieron en 28 mL de agua libre de dióxido de carbono, se agregaron 2 gotas de fenolftaleína. Se tituló con

solución de NaOH 0.01N, hasta un vire color rosa claro permanente. Se calculó la normalidad, considerando que cada mL de solución de NaOH 0.01 N es equivalente a 204.2 mg de $C_8H_5KO_4$. La prueba se realizó por triplicado.



Figura 3. Titulación del mucílago del nopal.

- **Cromatografía en capa fina (CCF)**

Se realizó la prueba de cromatografía en capa fina (CCF) del mucílago de nopal para corroborar la presencia de monosacáridos libres. La CCF se realizó de acuerdo con la metodología utilizada por *Rodríguez & Martínez (2013)*. Este método consistió en analizar el mucílago de nopal, diluyendo 1.0 g de la muestra en 0.5 mL de metanol. La muestra se colocó en una placa de sílice, la cual se introdujo en una cámara de elución con 20 mL de fase móvil acetona/n-butanol/agua (16:2:2 v/v/v); para la solución reveladora (SR) consistió en 2% de difenilamina, 2% de anilina disueltos en acetona y 85% de ácido orto fosfórico (23:23:4 v/v/v); se prepararon 50 mL

- **Perdida por secado**

Se determinó la pérdida por secado del mucílago de nopal por triplicado de acuerdo con la *Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos 3.0*. Se colocó 1.0 g de la muestra, pesada exactamente en un pesafiltros previamente seco y a peso constante, La muestra se secó en un horno a una temperatura de 105 °C. Se secó hasta que dos pesadas consecutivas no difirieron por más de 5.0 mg y se calculó la pérdida de peso en porcentaje de material seco con las siguientes ecuaciones:

$$P_i - P_f = P_s \quad (\text{Ecuación 1})$$

Donde:

- P_i = Peso inicial de la muestra en gramos.
- P_f = Peso final de la muestra en gramos.
- P_s = Peso perdido durante el secado.

$$\%P_s = (P_s/P_i)100 \quad (\text{Ecuación 2})$$

Donde:

- %Ps = Porcentaje de pérdida por secado.
- Ps = Peso perdido durante el secado en gramos.
- Pi = Peso inicial de la muestra en gramos.

- **Viscosidad**

Para la reología del mucílago del nopal se midió la viscosidad con un reómetro TA Instruments DISCOVERY IR-3, se utilizó una geometría de cilindros concéntricos de doble GAB y se realizaron las pruebas de cizalla simple y oscilatoria. Las condiciones de la muestra fueron a temperatura ambiente (25 °C), con una velocidad de corte de 100 1/s y la duración fue de 50 s. Para la frecuencia oscilatoria la temperatura fue la misma con un 80% de deformación y una frecuencia angular de 300 a 0.1 rad/s. Para el barrido de fujo la temperatura fue de 25 °C con una velocidad de corte de 300 a 0.1 1/s, el tiempo máximo de equilibrio fue de 20 s y el % de tolerancia fue de 2. Se realizaron las gráficas de la regla de Cox-Merz y el diagrama de Han. La prueba se realizó en el Instituto de Investigaciones en Materiales, Universidad Nacional Autónoma de México.

- **Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier (IR-FT) de las extracciones de mucílago de nopal**

La prueba de Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier se realizó a las tres extracciones de mucílago de los dos diferentes nopales en un instrumento NICOLET 6700 FT-IR en el Centro de Investigaciones Químicas, Instituto de Investigaciones en Ciencias Básicas y Aplicadas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos.

8.3. Formulaciones

Se propuso la formulación y la fabricación de coprocesados mediante un diseño de experimentos factorial multinivel 3×2^2 , en el cual se evaluaron los factores de proporción de extracción del mucílago de nopal; en un nivel alto, medio y bajo (0.5:1, 0.3:1 y 0.15:1 agua: nopal, respectivamente), y la materia prima utilizada (lactosa y celulosa microcristalina) (**Tabla 2**). Las variables de respuesta evaluadas fueron el índice de carr, índice de Hausner, ángulo de reposo y la dureza.

Tabla 2. Matriz del diseño de experimentos.

Formulaciones	Proporción de mucílago de nopal (agua:nopal)	Materia prima utilizada
F1	0.5:1	Lactosa
F2	0.3:1	Lactosa
F3	0.15:1	Lactosa
F4	0.5:1	Celulosa microcristalina
F5	0.3:1	Celulosa microcristalina
F6	0.15:1	Celulosa microcristalina

8.4. Granulación vía húmeda

Para la granulación vía húmeda se realizaron previamente las pruebas reológicas a la materia prima, posteriormente se pesaron 200g de lactosa y 100 g de celulosa microcristalina, se tamizaron con una malla #50, en seguida se pesaron 45 g de mucílago de nopal para las formulaciones con lactosa y 150 g de mucílago para las formulaciones con celulosa microcristalina. Se agregó poco a poco el mucílago en la materia prima ya tamizada y se fue mezclando hasta obtener una especie de masa. Se tamizó con una malla #14 para formar los gránulos y se secaron en un horno a una temperatura de 60 °C, se dejaron secar hasta obtener una humedad relativa de 1 a 2%, la cual se determinó con una termobalanza (Roca DSH-50-10). Una vez obtenido el porcentaje de humedad relativo deseado los coprocesados se almacenaron en un desecador (**Figura 4**). Los granulados de cada formulación se realizaron por triplicado.

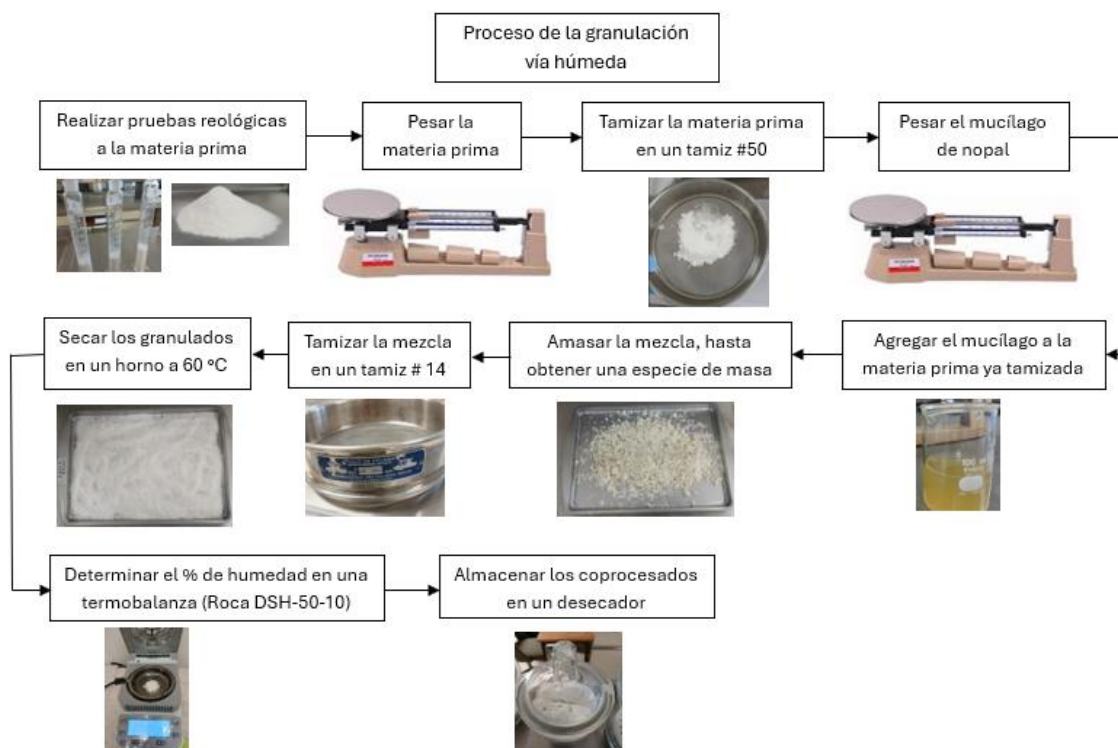


Figura 4. Diagrama del proceso de granulación vía húmeda.

8.5. Caracterización reológica

Las pruebas reológicas se realizaron por triplicado de cada lote y de acuerdo con la *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM 13ª edición)* y el *Manual No. 39 Tecnología de Formas Farmacéuticas Sólidas (Ortega & Garzón, 2013)*, las cuales se mencionan a continuación:

- **Densidad aparente**

La densidad aparente se realizó de acuerdo con el diagrama de la **Figura 5** y se realizó por triplicado.

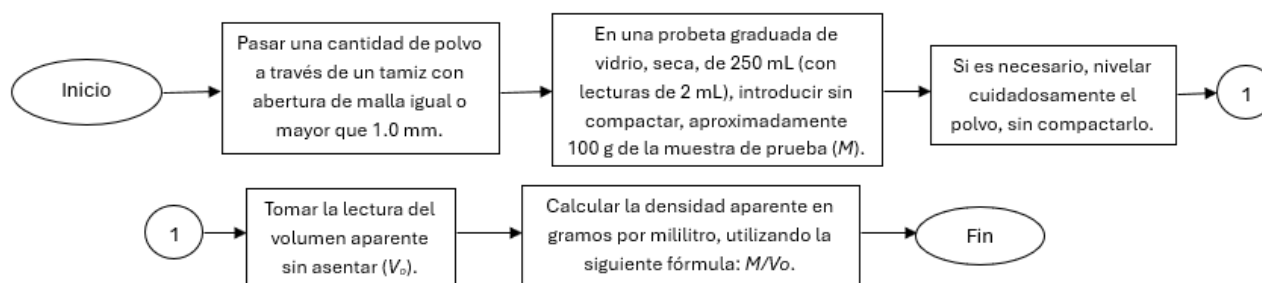


Figura 5. Diagrama de flujo de la densidad aparente.

- **Densidad compactada**

La siguiente prueba se realizó por triplicado y de acuerdo con la **Figura 6**.

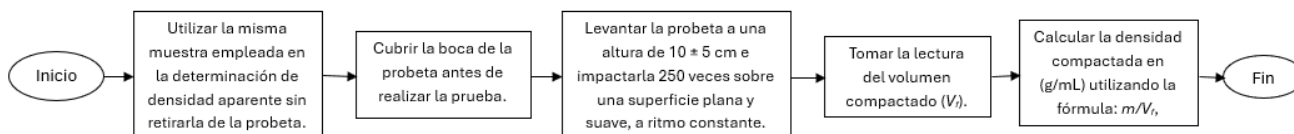


Figura 6. Diagrama de flujo de la densidad compactada.

- **Índice de compresibilidad**

El índice de compresibilidad (carr) y el índice de Hausner reflejan diferencias existentes entre las interacciones de partículas, la prueba se realizó por triplicado y para calcular el índice de carr se utilizó la siguiente fórmula:

$$\%C = [(P-A) / P] \times 100 \quad (\text{Ecuación 3})$$

Donde:

- P = Densidad aparente final.
- A = Densidad aparente inicial.

Para calcular el índice de Hausner se utilizó la siguiente fórmula:

$$V_0/V_f \text{ (Ecuación 4)}$$

- **Ángulo de reposo**

Se realizó de acuerdo con la **Figura 7** y se realizó por triplicado.

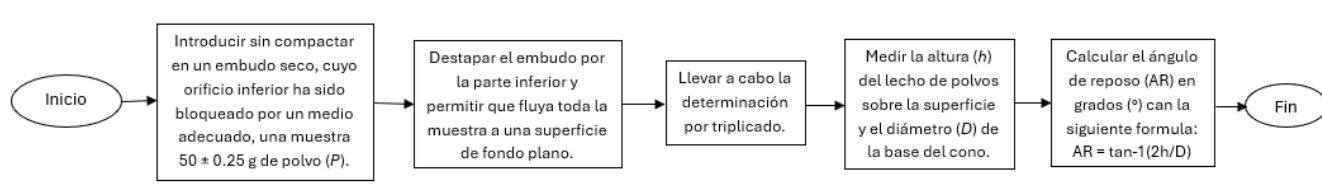


Figura 7. Diagrama de flujo de la prueba de ángulo de reposo.

- **Velocidad de flujo**

Se realizó por triplicado y de acuerdo con el siguiente diagrama:

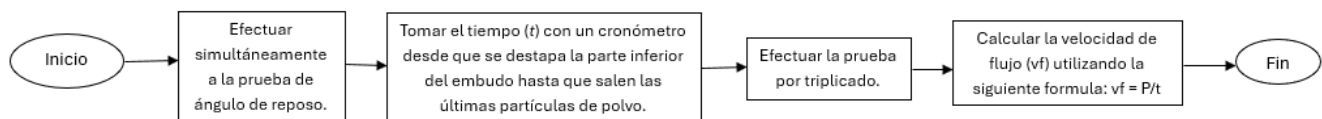


Figura 8. Diagrama de flujo de la prueba de velocidad de flujo.

- **Tamaño de partícula**

La determinación de tamaño de partícula de los coprocesados se realizó por triplicado y se llevó a cabo en una Horiba (partica LA-950V2) en el laboratorio N-012, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, Departamento de Sistemas Biológicos. El análisis se llevó a cabo con las siguientes condiciones: 99.6% de transmitancia, 0.3 MPa de aire, el alimentador estuvo en automático al igual que la forma de distribución, el número de iteración fue 15, la base de distribución fue volumen y el índice de refracción (R) de mucílago de nopal fue 0.125.

8.6. Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier (IR-FT) de los granulados

Se realizó la prueba de Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier (IR-FT) para los coprocesados de cada formulación en un instrumento NICOLET 6700 FT-IR en el Centro de Investigaciones Químicas, Instituto de Investigaciones en Ciencias Básicas y Aplicadas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos.

8.7. Análisis de Heckel

Se comprimieron 6 formulaciones a diferentes fuerzas de compresión empleando punzones redondos y planos de 10 mm en una prensa hidráulica (Eneparc). Se estudiaron 5 fuerzas de compresión 1000, 2000, 3000, 4000 y 5000 PSI (0.5, 1.0, 1.5, 2.0 y 2.5 toneladas) para evaluar las propiedades de compactibilidad mediante la ecuación de Heckel:

$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = KP + A \quad (\text{Ecuación 5})$$

Donde:

- D = densidad relativa del material compacto.
- P = presión aplicada para la compresión.
- K = indicador de plasticidad calculado por la pendiente de la parte lineal del diagrama de Heckel.
- A = constante, representa el grado de empaquetamiento obtenido por la reorganización de partículas y la unión de partículas.

8.8. Pruebas de calidad

Se realizaron las siguientes pruebas de calidad a las tabletas, descritas en el *Manual No. 39 Tecnología de Formas Farmacéuticas Sólidas (Ortega & Garzón, 2013)* y en la *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM 13ª edición)*:

- **Inspección visual**

Apariencia

Este análisis consistió en observar el color, la forma, las características superficiales, la presencia de partículas extrañas y el grabado originado por los punzones de las tabletas.

- **Pruebas farmacotécnicas**

Diámetro y espesor

Se tomaron las medidas del diámetro y espesor a 10 tabletas de cada formulación y por cada fuerza de compresión con ayuda de un vernier (SCIENCEWARE, QTY-001 EA).

- **Peso promedio**

Se tomaron los pesos de 10 tabletas de cada formulación y por cada fuerza de compresión en una balanza analítica (SHIMADZU AUX120) y se calcularon los promedios de los pesos.

- **Friabilidad**

Para la prueba de friabilidad se realizó de acuerdo con el diagrama de la **Figura 9**.

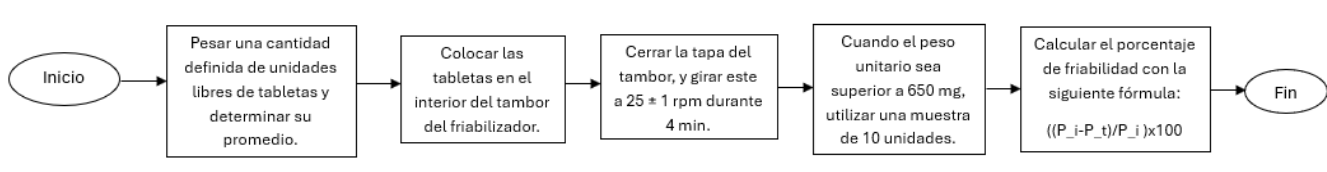


Figura 9. Diagrama de flujo de la prueba de friabilidad.

- **Dureza**

Se realizó de acuerdo con el siguiente diagrama:

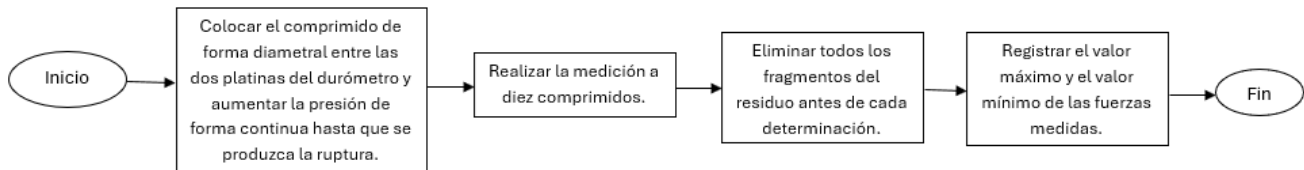


Figura 10. Diagrama de flujo de la prueba de dureza.

- **Tiempo de desintegración**

Se realizó de acuerdo con el diagrama presentado en la **Figura 11**.

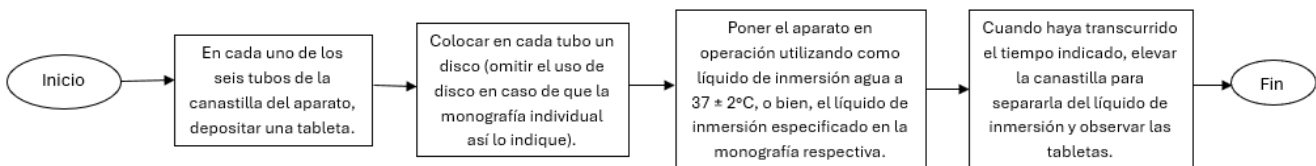


Figura 11. Diagrama de flujo de la prueba del tiempo de desintegración.

9. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

9.1. Obtención del mucílago del nopal

- **Rendimiento**

Una vez obtenido el mucílago de cada extracción, se calcularon los rendimientos los cuales se presenta en la **Tabla 3**. Como se observa, el rendimiento disminuye conforme aumenta la concentración del mucílago de nopal, esto quizá se deba a la cantidad de agua utilizada en cada extracción lo que hace que las proporciones estén más diluidas. Por otra parte, se aprecia

que los rendimientos de las pencas de nopal de Milpa Alta son mayores a los rendimientos de los nopales de Coyoacán, esto se debe a la diferencia en los tamaños de los cladodios.

Tabla 3. Rendimiento del mucílago de nopal.

Extracción (agua:nopal)	Nopal	Penca del nopal
0.5:1	51.08%	64.79%
0.3:1	21.69%	59.52%
0.15:1	19.49%	42.12%

Una relación estrecha sólido-líquido conduce a obtener un bajo rendimiento de extracción de polisacáridos; por lo tanto, es imperativo conocer la proporción adecuada de materia prima y agua para extraer el mayor contenido de polisacáridos; así, un aumento en la proporción de agua puede incrementar la difusión del solvente en las células, mejorando la desorción de sus polisacáridos (*Luna-Zapién et al., 2023*). Y, por lo tanto, ayuda a obtener mejores rendimientos, este comportamiento ayuda a explicar uno de los factores que pudieron influir en el rendimiento y justifica por qué las extracciones más diluidas contienen los mayores porcentajes de rendimiento. Además, en *Luna-Zapién et al. (2023)* se menciona que la temperatura de extracción no influyó en el rendimiento del mucílago, mientras que la hidratación, y por ende el rendimiento del mucílago, se incrementaron cuando las muestras de cladodios fueron troceadas en cubos.

En la literatura, *Vargas et al. (2018)* reportan rendimientos de $0.472 \pm 0.01\%$ y $0.949 \pm 0.01\%$ de mucílago de dos diferentes especies de nopal (*Opuntia ficus indica* y *Opuntia tehuacana*, respectivamente). Otros autores reportan rendimientos de 1.313 g en 100 g de nopal COPENA V1 (*Guardiola de León, 2018*). A diferencia de los rendimientos obtenidos en el presente trabajo, los reportados en la literatura son menores, esto se debe a que los reportados tuvieron diferentes formas de extracción en donde el producto final es un polvo seco y el mucílago de este trabajo es líquido.

9.2. Caracterización del mucílago de nopal

A cada mucílago extraído de las dos zonas de la Ciudad de México se les realizó pruebas de caracterización, las cuales se mencionan a continuación:

- **Caracterización macroscópica**

Para las extracciones del mucílago se tomaron dos especies de nopal de diferentes zonas de la Ciudad de México, unas de Coyoacán (nopal) y otras de Milpa Alta (penca de nopal) a las cuales se le realizaron características macroscópicas, presentadas en las siguientes tablas las cuales contienen los promedios, la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV) de cada característica macroscópica.

Para las extracciones con el nopal de Coyoacán se tomaron 10 nopales, de los cuales se realizaron diferentes medidas mostradas en las **Tablas 4, 5 y 6**, tal y como se observa existe variabilidad considerable entre cada característica, teniendo valores altos de desviación estándar (DE) y de coeficiente de variación (CV). Lo mismo sucede con las pencas de nopal de Milpa Alta (**Tablas 7, 8 y 9**), a pesar de que para cada extracción se tomaron diferentes cantidades de pencas de nopal, se presentan incluso valores más altos de la DE y de CV en comparación con los nopales de Coyoacán. Esto se debe en gran parte a la diferencia de tamaño de los cladodios de ambas especies, en el caso de los pesos se presentan valores promedio de 91.52 g, 41.60 g y 38.76 g de los nopales de Coyoacán (extracción 0.5:1, 0.3:1 y 0.15:1, respectivamente) y para las pencas de nopal de Milpa Alta los valores son de 247.40 g, 166.67 g y 142.05 g (extracción 0.5:1, 0.3:1 y 0.15:1, respectivamente). Las longitudes de los nopales en promedio fueron 19.42 cm, 14.8 cm y 13.82 cm; para las pencas de nopal los valores promedio fueron 29.08 cm, 26.00 cm y 24.03 cm. De anchura los valores promedio de los nopales fueron 9.44 cm, 6.96 cm y 7.05 cm; los promedios de las pencas de nopal fueron 9.48 cm, 8.93 cm y 8.75 cm. Los valores promedio del grosor también son diferentes entre cada especie, presentando valores más altos en las pencas de nopal de Milpa Alta tanto para la base como el ápice de cada nopal.

Tabla 4. Características macroscópicas de los nopales de Coyoacán para la extracción de 0.5:1 (agua:nopal).

Extracción 0.5:1 (agua:nopal)						
Nopal	Peso (g)	Longitud (cm)	Anchura (cm)	Grosor (mm)		
				Base del nopal		Ápice del nopal
				Izquierda	Derecha	
1	80.30	19.00	8.20	5.21	8.50	4.37
2	79.40	18.30	9.50	7.80	7.56	3.80
3	99.50	20.20	9.70	8.81	7.46	3.50
4	90.90	18.60	10.50	9.48	6.07	3.22
5	83.20	18.50	9.50	7.68	7.72	3.79
6	87.80	19.70	8.00	9.72	13.63	2.61
7	106.90	21.30	10.30	8.50	7.00	3.88
8	84.80	19.30	9.00	8.54	8.63	3.69
9	109.50	19.10	10.40	9.47	10.04	3.72
10	92.90	20.20	9.30	7.10	10.26	3.63
Promedio	91.52	19.42	9.44	8.23	8.69	3.62
DE	10.68	0.94	0.86	1.36	2.17	0.46
CV	11.67	4.82	9.13	16.56	24.92	12.69

Tabla 5. Características macroscópicas de los nopales de Coyoacán para la extracción de 0.3:1 (agua:nopal).

Extracción 0.3:1 (agua:nopal)						
Nopal	Peso (g)	Longitud (cm)	Anchura (cm)	Grosor (mm)		
				Base del nopal		Ápice del nopal
				Izquierda	Derecha	
1	46.30	15.30	7.50	9.01	6.28	3.35
2	31.60	14.80	5.40	6.18	5.97	2.99
3	38.70	15.20	6.10	6.22	8.27	2.99
4	45.90	14.20	7.80	8.51	5.60	2.82
5	50.30	15.10	8.20	6.91	5.28	3.14
6	42.60	14.40	7.50	7.67	6.45	3.07
7	34.40	14.50	5.90	6.19	5.88	3.17
8	43.50	15.50	7.60	5.14	6.49	2.24
9	38.90	14.50	6.30	6.13	7.69	2.83
10	43.80	14.50	7.30	6.51	6.88	2.37
Promedio	41.60	14.80	6.96	6.85	6.48	2.90
DE	5.71	0.45	0.95	1.20	0.93	0.35
CV	13.72	3.01	13.62	17.51	14.28	12.10

Tabla 6. Características macroscópicas de los nopales de Coyoacán para la extracción de 0.15:1 (agua:nopal).

Extracción 0.15:1 (agua:nopal)						
Nopal	Peso (g)	Longitud (cm)	Anchura (cm)	Grosor (mm)		
				Base del nopal		Ápice del nopal
				Izquierda	Derecha	
1	37.40	14.2	6.50	7.14	6.63	3.21
2	37.50	14.4	7.00	5.18	7.47	2.54
3	38.50	13.5	7.30	5.90	7.43	2.55
4	45.70	14.4	7.30	8.75	10.68	1.72
5	35.60	13.2	7.00	5.64	8.19	2.96
6	35.30	13.1	6.90	7.30	5.92	2.94
7	40.60	14.1	7.00	7.32	8.45	2.75
8	37.60	13.7	7.30	9.39	8.45	2.47
9	38.00	12.7	7.70	6.13	7.93	2.42
10	41.40	14.9	6.50	6.10	7.96	3.06
Promedio	38.76	13.82	7.05	6.89	7.91	2.66
DE	3.09	0.69	0.37	1.37	1.26	0.43
CV	7.97	5.02	5.28	19.84	15.97	16.05

Tabla 7. Características macroscópicas de las pencas del nopal de Milpa Alta para la extracción de 0.5:1 (agua:nopal).

Extracción 0.5:1 (agua:nopal)						
Nopal	Peso (g)	Longitud (cm)	Anchura (cm)	Grosor (mm)		
				Base del nopal		Ápice del nopal
				Izquierda	Derecha	
1	283.00	32.50	11.00	20.38	18.53	5.50
2	240.20	30.00	8.00	17.52	19.17	8.29
3	271.80	27.50	10.60	16.06	18.58	6.59
4	234.50	27.00	9.20	20.27	17.63	6.20
5	207.50	28.40	8.60	16.87	19.46	5.78
Promedio	247.40	29.08	9.48	18.22	18.67	6.47
DE	30.30	2.23	1.29	1.99	0.70	1.10
CV	12.25	7.66	13.56	10.92	3.77	16.96

Tabla 8. Características macroscópicas de las pencas del nopal de Milpa Alta para la extracción de 0.3:1 (agua:nopal).

Extracción 0.3:1 (agua:nopal)						
Nopal	Peso (g)	Longitud (cm)	Anchura (cm)	Grosor (mm)		
				Base del nopal		Ápice del nopal
				Izquierda	Derecha	
1	132.90	24.00	9.30	12.27	15.30	6.00
2	127.10	25.00	8.30	15.77	12.77	3.46
3	240.00	29.00	9.20	18.64	19.43	8.29
Promedio	166.67	26.00	8.93	15.56	15.83	5.92
DE	63.58	2.65	0.55	3.19	3.36	2.42
CV	38.15	10.18	6.17	20.50	21.23	40.84

Tabla 9. Características macroscópicas de las pencas del nopal de Milpa Alta para la extracción de 0.15:1 (agua:nopal)

Extracción 0.15:1 (agua:nopal)						
Nopal	Peso (g)	Longitud (cm)	Anchura (cm)	Grosor (mm)		
				Base del nopal		Ápice del nopal
				Izquierda	Derecha	
1	162.80	26.70	9.20	16.97	16.98	2.18
2	169.60	26.00	7.70	20.93	17.57	6.15
3	102.70	18.60	9.30	12.15	9.00	4.03
4	133.10	24.80	8.80	18.35	18.95	4.15
Promedio	142.05	24.03	8.75	17.10	15.63	4.13
DE	30.65	3.70	0.73	3.69	4.49	1.62
CV	21.58	15.40	8.37	21.55	28.76	39.30

La variabilidad presente entre las especies se debe a la diferencia de tamaño de los cladodios de nopal. Las pencas de nopal de Milpa Alta presentaron valores mayores de peso, longitud, anchura y grosor en comparación con los nopales de Coyoacán. Como se presenta en el trabajo de *Maki-Díaz et al. (2015)* con diferencias significativas en los valores de las características físicas de nopales de diferentes lugares. Esta diferencia se puede deber a la selección y colecta de los productores, ya que muchos de ellos basan la recolección a simple vista y sin medirlos; además, como lo indica *Maki-Díaz et al. (2015)* el crecimiento desigual de los nopales puede ser debido a diferentes condiciones como la precipitación pluvial o la época de cosecha entre los grupos de productores lo que genera variabilidades físicas entre cada cladodio cosechado.

- **Titulación ácido-base**

Una de las pruebas realizadas para poder caracterizar al mucílago es la titulación ácido-base de la cual los resultados obtenidos se representan como el porcentaje de ácido málico (**Tabla 10**), característica química que tienen los nopales. En la **Tabla 10** se muestran los diferentes porcentajes de ácido málico (AM) obtenidos de cada extracción, se aprecia que la acidez es proporcional a la concentración del mucílago de nopal. Las pencas de nopal de Milpa Alta contienen mayores % de ácido málico en comparación con los nopales de Coyoacán, lo que las vuelve más ácidas.

Tabla 10. Porcentaje de ácido málico (AM) en el mucílago de nopal.

Extracción (agua:nopal)	Nopal	Penca de nopal
0.5:1	0.38% AM	0.67% AM
0.3:1	0.42% AM	1.13% AM
0.15:1	0.64% AM	1.14% AM

La acidez titulante (AT) no solo afecta la calidad gustativa de los nopales, sino que también explica comportamientos metabólicos del nopal, tal y como lo describe *Maki-Díaz et al. (2015)*, que hay diferencias significativas en los porcentajes de ácido málico (AM), en su estudio de nopales de diferentes zonas, y se pudo deber a la hora del muestreo y análisis, ya que se presentan cambios en la acidez en periodos menores a una hora, debido al metabolismo tipo MAC (metabolismo ácido de las crasuláceas) de los nopales, que se caracteriza por variaciones de la acidez debido a la acumulación de ácidos orgánicos durante la tarde y noche y su degradación acelerada durante el amanecer. Lo que indica que tener los nopales en diferentes tiempos y al sufrir degradaciones afecta su metabolismo y por lo tanto su acidez. Sin embargo, también se pudo atribuir a la edad del cladodio, el manejo del cultivo, el área de producción y, de manera importante, a la hora en que se realiza el corte (*Maki-Díaz et al., 2015*).

Los valores de acidez titulable reportados por *Calvo-Arriaga et al. (2010)* obtuvieron valores entre 0.41 y 0.55 % en nopales de los cultivares Milpa Alta, estos valores son menores a los obtenidos en este trabajo, a pesar de que el mucílago obtenido de las pencas de nopal de este

trabajo son de la misma zona, la diferencia se puede deber a los valores distintos de las características físicas entre cada nopal y a los rendimientos obtenidos del mucílago de nopal, lo que indica que estos últimos son factores que afectan el % de AM. En contraste, en el trabajo de *Maki-Díaz et al. (2015)* se encuentran valores mayores a los reportados en este trabajo teniendo valores de 12% de AM. Otros autores reportan acidez de 0.28 a 0.76% en nopales de 10 cultivares cosechados a las 06:00 horas, y para nopales de Atlixco fue de 0.41 % AM (*Corrales-García et al., 2004*).

- **Cromatografía en capa fina (CCF)**

Para la prueba de cromatografía en capa fina, se colocaron 4 muestras de mucílago de nopal en la palca de sílice, se tomó en cuenta la estructura del mucílago el cual está compuesto por monosacáridos, y se encontraron los siguientes azúcares presentados en la **Figura 12**, inciso B.

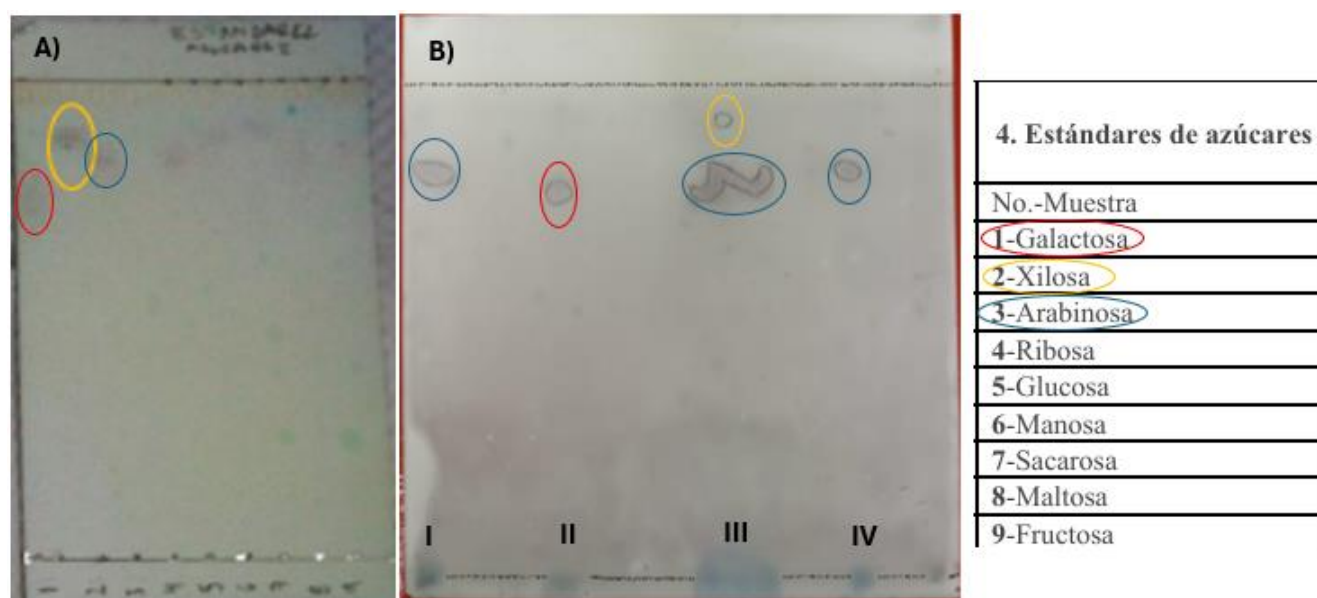


Figura 12. CCF del mucílago de nopal. A) CCF de estándares de azúcares. Imagen y tabla tomada de *Rodríguez & Martínez (20013)*. B) Fotografía CCF mucílago de nopal.

En la **Figura 12**, inciso A y B se distinguen 3 tipos de monosacáridos libres, la galactosa, xilosa y arabinosa, siendo la arabinosa con mayor presencia en las muestras I, II y IV; en la muestra II se presenta la galactosa y en la muestra III además de mostrar la arabinosa se presenta la Xilosa. Cabe mencionar que esta última tuvo mayor cantidad de muestra lo que pudo influir en que se presentaran estos dos azúcares. Para la muestra I y IV el valor de factor de retención (R_f) fue 0.756, para la muestra II fue de 0.744, para la muestra pequeña III fue de 0.867 y para la muestra grande III fue de 0.778. Estos valores indican la afinidad por la fase móvil, la cual es polar. Los monosacáridos son moléculas hidrosolubles, fuertemente polares y volátiles debido a los grupos hidroxilo, además de ácidos urónicos los cuales a menudo se encuentran en su forma iónica o cargada (*Rodríguez & Martínez, 2013*) lo que explica los valores de R_f y la afinidad por la fase móvil.

Se ha reportado la presencia de diferentes monosacáridos como galactosa, arabinosa, xilosa, ramnosa y ácido urónicos en la composición química del mucílago de nopal (*Opuntia spp.*), por lo anterior se realizó la metodología de CCF para poder evaluar la presencia de dichos compuestos en el mucílago. *Rodríguez & Martínez (2013)* encontraron la presencia de monosacáridos libres (mayoritariamente xilosa) y ácidos urónicos en una especie de mucílago de nopal (*Opuntia hyptiacantha*) (Figura 13). Los estándares de azúcar se encuentran en la tabla de la Figura 12.

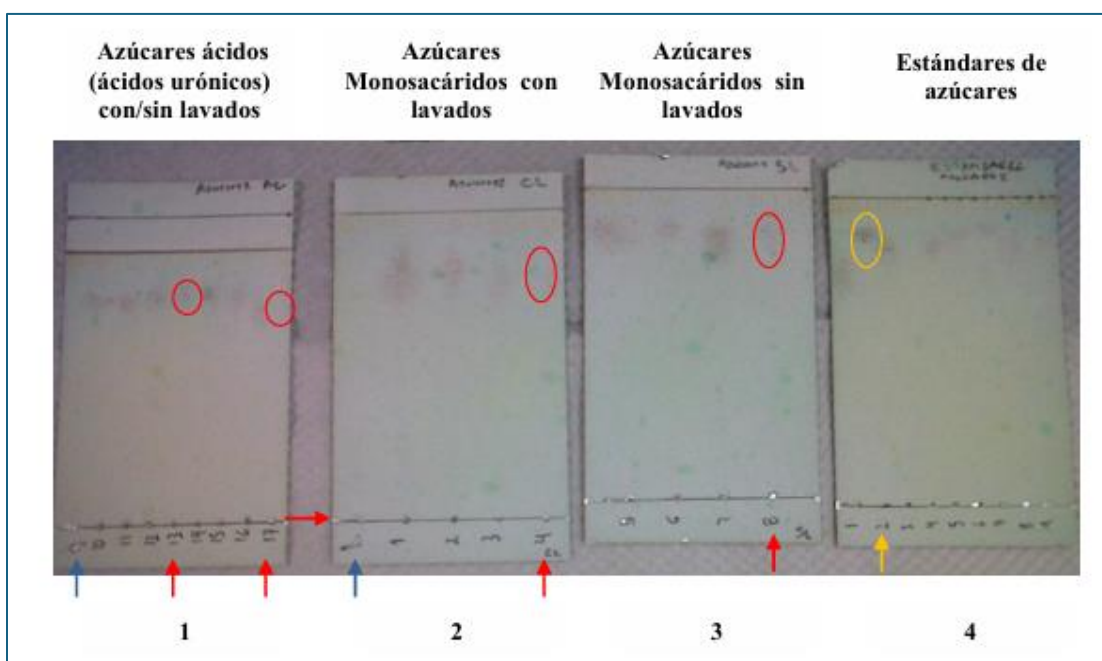


Figura 13. Placas de CCF para azúcares ácidos (ács. Urónicos) y monosacáridos de la extracción de mucílago de *O. hyptiacantha* a 65°, 75° y 83° C con y sin lavados, y CCF de los lavados del nopal, y de los estándares de azúcar. Imagen tomada de *Rodríguez & Martínez (2013)*.

Otro estudio de *Salazar & Córdova (2018)* evaluaron los Rf de mucílago de nopal (*Opuntia ficus indica*) y observaron la presencia de arabinosa con un Rf de 0.45 (Figura 14, inciso a), en la muestra 2 se observa la presencia de galactosa y arabinosa con Rf de 0.51 y 0.45, respectivamente (Figura 14, inciso b). Dichos azúcares se han reportado como los de mayor proporción en el mucílago de nopal, al igual que la xilosa lo que confirma la presencia del mucílago en las muestras. La diferencia de los valores de Rf se debe quizá a la fase móvil con la que se corrieron las placas. Sin embargo, se confirma la presencia de estos azúcares con el estudio de *Rodríguez & Martínez (2013)*. Además, *Salazar & Córdova (2018)* explican que los demás azúcares no se presentaron probablemente por la baja proporción en la que se encuentran o probablemente porque la ramnosa y el ácido galacturónico parecen encontrarse confinados en la parte ácido-resistente de la cadena lineal principal. Este comportamiento puede ayudar a explicar por qué en las placas de la Figura 12, inciso b solo se encontraron la presencia de galactosa, arabinosa y xilosa.

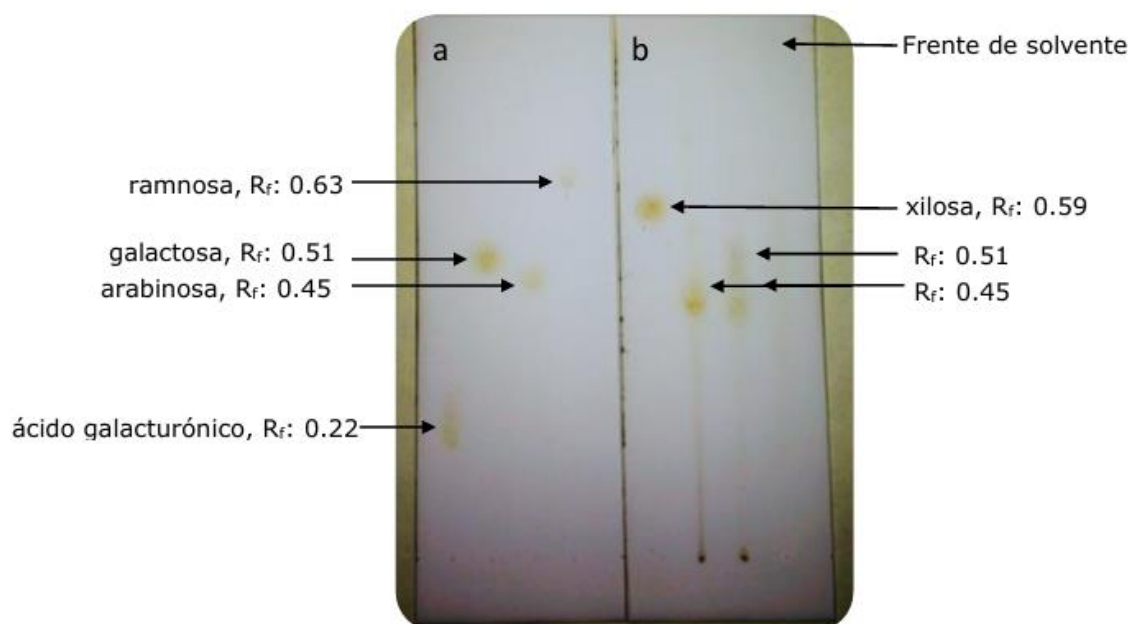


Figura 14. CCF del mucílago de nopal. Inciso a): estándares de ácido galacturónico, arabinosa, galactosa, ramnosa; inciso b): estándar xilosa, muestra de mucílago de nopal 1 y 2. Imagen tomada de Salazar & Córdova (2018).

- **Perdida por secado**

En la **Tabla 11** se presentan los valores del porcentaje de la materia seca que se quedó en los pesafiltros y el % de agua que se perdió, se aprecia que conforme aumenta la concentración del mucílago de nopal, mayor es el porcentaje. En el mucílago extraído de los nopales de Coyoacán se aprecia que el valor más alto del material seco es de 4.07% correspondiente a la proporción de 0.15:1, es decir, el que contiene menor agua y mayor cantidad de nopal, lo que significa que la pérdida de agua corresponde al 95.93%, esto indica que al tener menores cantidades de agua menor será su pérdida y viceversa. Con respecto al mucílago extraído de las pencas de nopal de Milpa Alta, los valores de la materia seca en los pesafiltros son mayores en comparación con el mucílago extraído del nopal de Coyoacán, esto quizá se deba a que se obtuvieron mayores rendimientos de mucílago de las pencas de nopal de Milpa Alta. Sin embargo, en la **Tabla 11** se observa que la proporción de 0.15:1 de las pencas de nopal (última columna de la tabla) contienen menor % que la proporción de 0.3:1, esto quizá se deba a que los cladodios utilizados para la extracción de mucílago contenían más agua que los otros cladodios utilizados en las otras extracciones de las otras proporciones.

Tabla 11. Porcentaje de pérdida por secado del mucílago del nopal.

Extracción (agua:nopal)	Material seco del nopal	% de agua perdida del nopal	Material seco de la penca del nopal	% de agua perdida de la penca del nopal
0.5:1	1.85%	98.15	2.28%	97.72
0.3:1	2.31%	97.69	3.28%	96.72
0.15:1	4.07%	95.93	2.94%	97.06

Un exceso de agua en materiales de plantas medicinales fomentará el crecimiento microbiano, la presencia de hongos o insectos y el deterioro seguido de hidrólisis. El límite para el contenido de agua es específico para cada material vegetal. Este es especialmente importante para materiales que fácilmente absorben humedad o que se deterioran rápidamente con la presencia de agua (*Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos*, 2021). El nopal, absorbe y almacena agua mediante la secreción de polisacáridos en los espacios extracelulares (*Luna-Zapién et al.*, 2023) y con el tiempo se degrada. Para poder determinar los límites del contenido de agua se utilizan diferentes métodos uno de ellos es la pérdida por secado donde no solo se determina la cantidad de agua, sino también el material volátil. En la literatura, *Medina et al.* (2022) emplean otros métodos como el sistema de deshidratación (secado convencional en horno) utilizando diferentes temperaturas de 45 °C a 85 °C. Sin embargo, este método altera las propiedades fisicoquímicas de las muestras, ya que la pérdida de agua causa un fenómeno de endurecimiento que aumenta a medida que aumenta la temperatura. Este endurecimiento puede deberse a una alteración en la estructura química y física del mucílago.

González-Rodríguez et al. (2019) en un estudio de la evaluación del contenido de mucílago de nopal (*Opuntia spp.*) de un cerro y del invernadero del Estado de Michoacán reportan porcentajes de humedad de 89.9881% para el mucílago de nopal del cerro y 88.8412% del mucílago de nopal del invernadero, utilizando el método gravimétrico, similar al que se utilizó en este trabajo con la diferencia de que en el trabajo de González-Rodríguez et al. (2019) utilizaron cápsulas de porcelana en lugar de pesafiltros. Los porcentajes reportados por estos autores son menores a los reportados en este trabajo.

- **Viscosidad**

Para la viscosidad se realizó la prueba de cizalla simple que determina el tipo de viscosidad que presentan las muestras, tal y como se observa en la **Figura 15** las proporciones de 0.3:1 y 0.15:1 (agua:nopal) mostraron comportamiento Newtoniano a bajas velocidades al flujo de cizalla y un adelgazamiento a altas velocidades. Este cambio se notó en la velocidad de cizalla 10 (1/s). En contraste, la extracción de 0.5:1 presentó comportamiento no Newtoniano diferente a la de las extracciones anteriores, posiblemente por un cambio conformacional. Al calcular las pendientes se obtuvieron los valores de $-3.2365 \times 10^{-0.5}$ para la proporción de 0.5:1, $-7.44 \times 10^{-0.5}$ para la extracción de 0.3:1 y -0.0001 para la de 0.15:1, lo que indica un cambio conformacional o cambio de estructura en cada extracción del mucílago. Cabe mencionar que la manera en que se obtuvo el mucílago de nopal no se considera la más adecuada para este tipo de pruebas, ya que se generaron pequeñas fibras que pudieron intervenir en la lectura de las muestras, pero de acuerdo con las proporciones el comportamiento es adecuado, ya que al tener mayores concentraciones de mucílago la viscosidad es mayor.

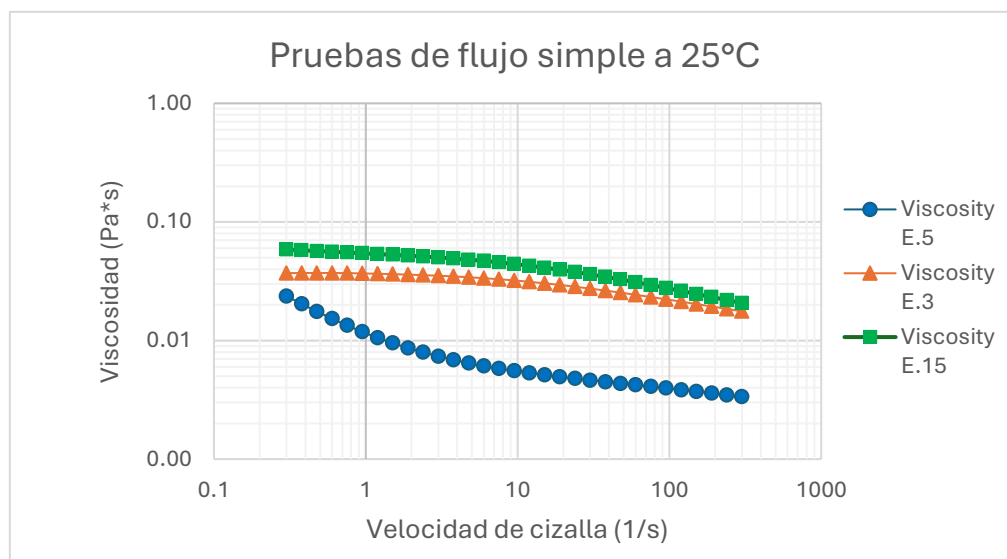


Figura 15. Gráfico de viscosidad prueba de cizalla simple a 25°C del mucílago de nopal. E.5 = Extracción 0.5:1 (agua:nopal), E.3 = Extracción 0.3:1 (agua:nopal), E.15= Extracción 0.15:1 (agua:nopal).

El comportamiento de las proporciones 0.3:1 y 0.15:1 se pueden explicar con el modelo de Cross, ya que es el que mejor se ajusta al presentarse la meseta Newtoniana. Esta es más visible al incrementarse la concentración, indicando una probable estabilización de las cadenas del polímero a bajas velocidades de deformación, probablemente por entrecruzamientos aleatorios entre las cadenas, así como algunas interacciones no covalentes como fuerzas magnéticas, electrostáticas, y de Van der-Waals (Flores, 2013)

En la literatura, Flores (2013) describe un comportamiento no-Newtoniano del tipo de adelgazamiento a la cizalla, es decir, que la viscosidad disminuye conforme aumenta la velocidad de corte en mucílago de nopal (*Opuntia ficus indica*). Cabe mencionar que en este trabajo se utilizaron diferentes métodos de extracción del mucílago como el secado por aspersión. Además, en este estudio se presentan diferentes concentraciones del mucílago que van del 1, 3 y 6%. La concentración del 6% mostró mayor viscosidad lo que confirma que la concentración del mucílago es directamente proporcional a la viscosidad. Otro estudio de Vargas-Rodríguez et al. (2016) reportaron fluidos no Newtonianos en mucílago de nopal (*Opuntia spinulifera*) Sin embargo, a las temperaturas de 65 °C y 80 °C la viscosidad se mantiene en el mismo orden, no obstante, continúa siendo un fluido no-newtoniano debido al incremento de la viscosidad al aumentar la concentración.

Medina-Torres et al. (2000) reportan en un estudio de propiedades reológicas de la goma mucilagínosa (*Opuntia ficus indica*) un comportamiento de fluidos pseudoplásticos, lo que significa que la viscosidad disminuye a medida que aumenta la velocidad de deformación. El comportamiento pseudoplástico se atribuye a la presencia de materiales de alto peso molecular. Esto es el resultado de un efecto de orientación, es decir, a medida que aumenta la velocidad de corte, la larga cadena de moléculas de polímero y las cadenas colocadas aleatoriamente se alinean cada vez más en la dirección del flujo, lo que resulta en una menor

intersección entre las cadenas de polímero adyacentes. Se han encontrado aumentos en la pseudoplasticidad correspondientes a un aumento en la concentración del mucílago (*León-Martínez et al., 2011*). De igual manera *Medina-Torres et al. (2000)* mencionan que se presenta un comportamiento Newtoniano a bajas velocidades de deformación. Este comportamiento es similar al reportado en este estudio.

Por otro lado, la prueba de cizalla oscilatoria mide las propiedades viscoelásticas de un material determinado. En la **Figura 16** se observa que predominó el módulo viscoso sobre el elástico ($G'' > G'$) y esta respuesta mecánica al flujo es dependiente de la concentración. La proporción de 0.5:1 presentó las menores magnitudes de G' y G'' en comparación con las proporciones 0.3:1 y 0.15:1, indicando que estas últimas tienen mejores propiedades viscoelásticas.

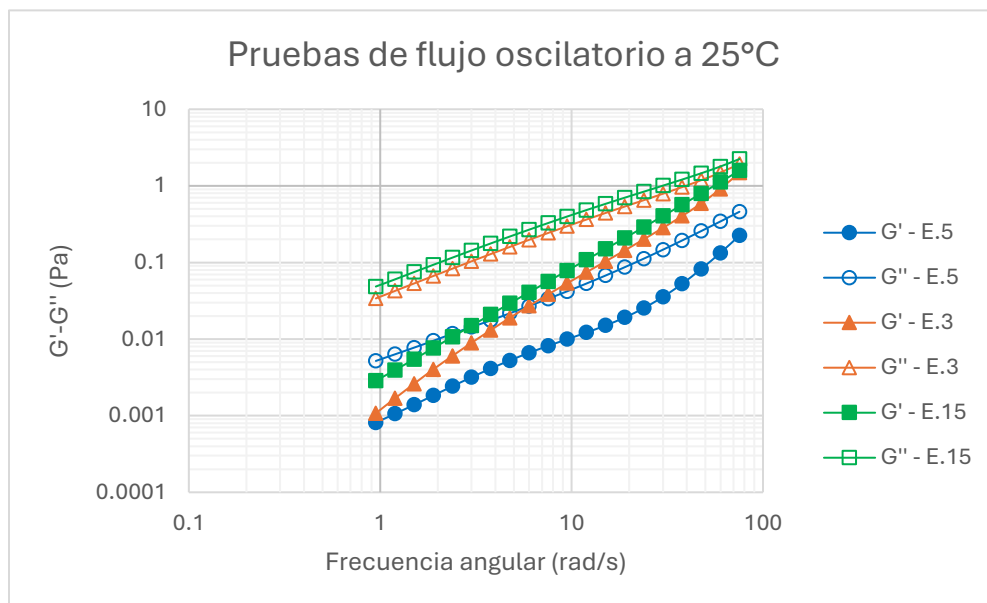


Figura 16. Gráfico prueba de cizalla oscilatoria a 25°C del mucílago de nopal. E.5 = Extracción 0.5:1 (agua:nopal), E.3 = Extracción 0.3:1 (agua:nopal), E.15= Extracción 0.15:1 (agua:nopal). Los símbolos llenos representan el G' y los símbolos vacíos los G'' .

En el trabajo de *Medina-Torres et al. (2000)*, se encontró un comportamiento similar a este trabajo para la goma de mucílago de nopal (*Opuntia ficus indica*) y sugieren que se debe a una conformación estructural de espiral al azar. Por otro lado, *García (2011)* explican que al incrementar la concentración de hidrocoloides, aumenta las magnitudes de las propiedades viscoelásticas G' y G'' , también describen que este comportamiento se debe a un aumento en el número de zonas de unión entre las cadenas de polímero a mayor concentración; en cambio, cuando la concentración es baja, hay un mayor número de uniones intramoleculares, que no contribuyen a los choques intermoleculares lo cual ayudaría a explicar el comportamiento presentado en las tres proporciones del mucílago de nopal.

En cambio, en el estudio de *Flores (2013)* sobre una especie de mucílago de nopal (*Opuntia ficus indica*) describen que el comportamiento elástico es mayor al viscoso ($G' > G''$), esto implica una formación de redes macromoleculares con propiedades elásticas y presenta un comportamiento parecido al sólido a altas concentraciones de mucílago en disolución, es decir, sin dejar de ser viscoso hay una independencia con respecto a la frecuencia (deformación), por la formación de una estructura más estable, este es un comportamiento parecido al presentado en geles. Un comportamiento distinto al obtenido en el presente trabajo, sin embargo, se debe tomar en cuenta que en el trabajo de *Flores (2013)* la extracción del mucílago fue por medio de secado por aspersion, lo que pudo influir en esta diferencia.

En otro estudio de *Quinzio et al. (2013)* realizaron pruebas reológicas de mucílago de tuna (*Opuntia ficus indica L. Mill*) y se compararon con diferentes soluciones una de ellas con Carboximetilcelulosa (CMC), el cual presentó el módulo de G'' mayores al módulo G' , indicando un carácter predominantemente viscoso. Estos espectros son característicos de sistemas de tipo fluido. Lo que sugiere un cambio conformacional en la molécula y ha sido explicado como el cambio de una conformación de ovillo estadístico a una conformación de red enredada a medida que aumente la frecuencia. Las cadenas de polímeros que existen en forma de ovillos estadísticos cuando se incrementa la frecuencia comienzan a penetrar otros ovillos haciendo que se enreden. Este enredamiento de las cadenas poliméricas es la razón de la resistencia de muchos polímeros, incrementándose además con el aumento de la concentración (*Quinzio et al., 2013*). Lo anterior puede ayudar a explicar otro posible comportamiento con el mucílago de nopal de este trabajo, ya que el módulo G'' es mayor al módulo G' . En este punto se puede ver la importancia y diferencia que se pueden presentar al realizar distintas extracciones de un mismo producto natural.

La regla de Cox-Merz se cumplió únicamente en las extracciones más concentradas (0.3:1 y 0.15:1) (**Figura 17**), lo que indica que, independientemente del flujo sea destructivo o no destructivo, el material es mecánicamente estable al flujo. Es decir, que a largos tiempos el mucílago de nopal es estable, de esta manera al transportarlo o al almacenarlo su viscosidad será la misma. A tiempos cortos se presenta una disminución pronunciada de la viscosidad estacionaria de ambas extracciones lo que posiblemente se deba a que la muestra sufrió una fractura.

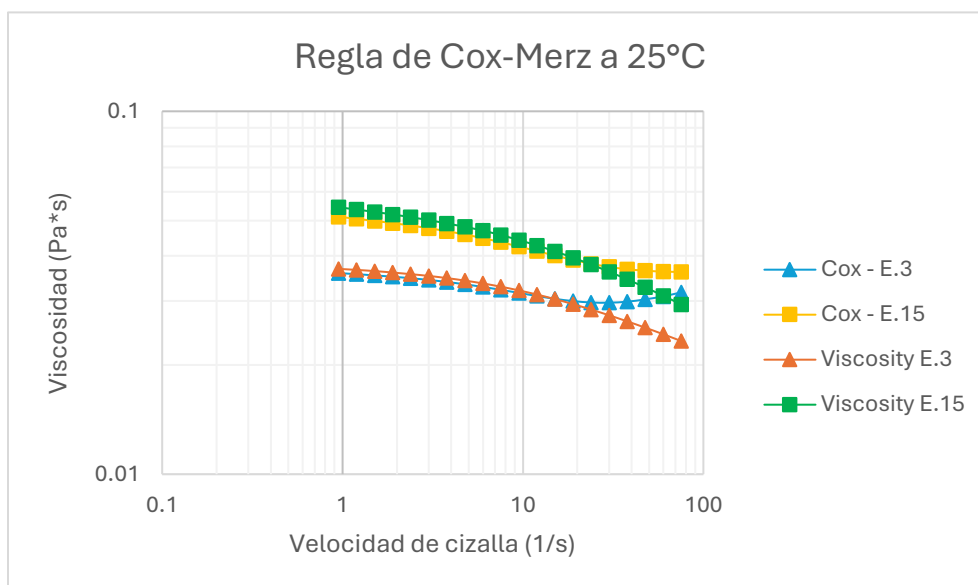


Figura 17. Gráfica de la regla de Cox-Merz a 25 °C del mucílago de nopal. E.3 = Extracción 0.3:1 (agua:nopal), E.15= Extracción 0.15:1 (agua:nopal).

Se utilizó el diagrama de Han para poder analizar el comportamiento dependiente del flujo no destructivo de las muestras de mucílago de nopal en la frecuencia. En la **Figura 18** se observa una línea continua que representa una pendiente de 45° lo que indica la frecuencia en $G'G''$ llamada equimódulo. Todos los datos por debajo de esta línea representan un comportamiento viscoso dominante y todos los datos por encima de la línea de equimódulo representan un comportamiento sólido dominante (*Medina-Torres et al., 2024*). En la **Figura 18**, se aprecia que las proporciones de 0.3:1 y 0.15:1 se encuentran por debajo de esta línea lo que indica un comportamiento viscoso dominante. A altas frecuencias, la proporción de 0.5:1 presenta el mismo comportamiento que las anteriores extracciones. Sin embargo, a bajas frecuencias se observa que se encuentra por encima de la línea equimódulo, lo que indicaría un comportamiento sólido dominante, esto posiblemente se deba al cambio conformacional de la muestra, como se mencionó anteriormente. La gráfica de Han confirma el comportamiento viscoelástico presentado en la **Figura 16**.

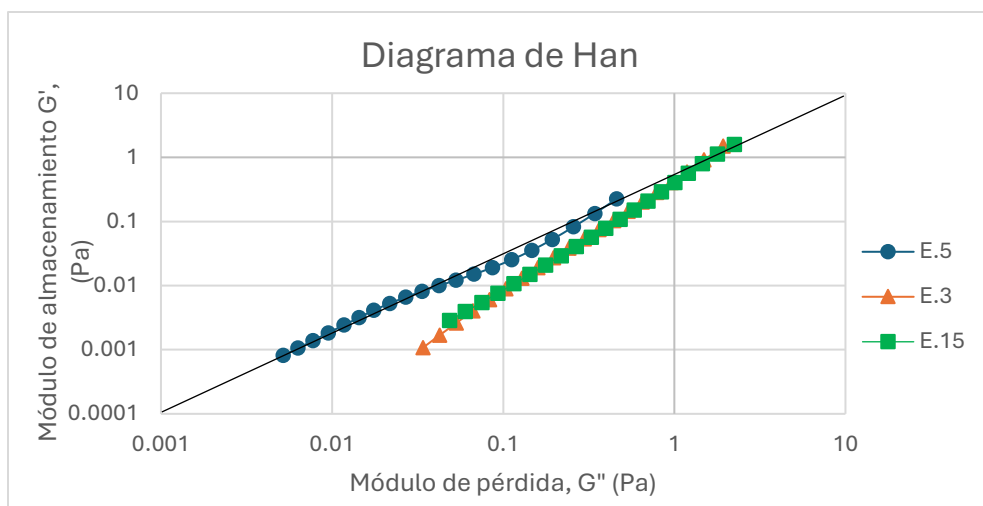


Figura 18. Diagrama de Han del mucílago de nopal. E.5 = Extracción 0.5:1 (agua:nopal), E.3 = Extracción 0.3:1 (agua:nopal), E.15 = Extracción 0.15:1 (agua:nopal).

- **Espectroscopia infrarroja por Transformada de Fourier (IR-FT) de las extracciones de mucílago de nopal**

Los espectros de FT-IR de las extracciones de mucílago de los nopales de Coyoacán y de las pencas de nopal de Milpa Alta se presentan en la **Figura 19**, las bandas de los grupos funcionales se identificaron de acuerdo con *Guardiola de León (2018)* y *Medina et al. (2022)*.

En todos los gráficos (**Figura 19**, incisos A, B y C) de las extracciones, se identificaron las señales de $3500\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$ pertenecientes al enlace O-H de hidroxilos. En la banda de $2919\text{--}2920\text{ cm}^{-1}$ se registra estiramiento C-H sp^3 de grupos de piranosa. La banda ubicada en 2175 cm^{-1} indica la presencia de estiramientos de los enlaces C-C. La banda de 1600 cm^{-1} corresponde al enlace C=C estiramiento de la vibración del grupo carboxilo (COOH) o el carbonilo libre atribuible al ácido urónico. La banda de 1400 cm^{-1} pertenece a las vibraciones de flexión de H-C-H. En la señal 1158 cm^{-1} se observó el enlace de torción de C-O-H, característico de la arabinosa. La banda de $1033\text{--}1300\text{ cm}^{-1}$ (g) corresponde a vibraciones del anillo de la piranosa. La banda a $840\text{--}890\text{ cm}^{-1}$ (h) indicó la presencia de azúcares con configuración α o bien el enlace α -glucosídico de la pectina.

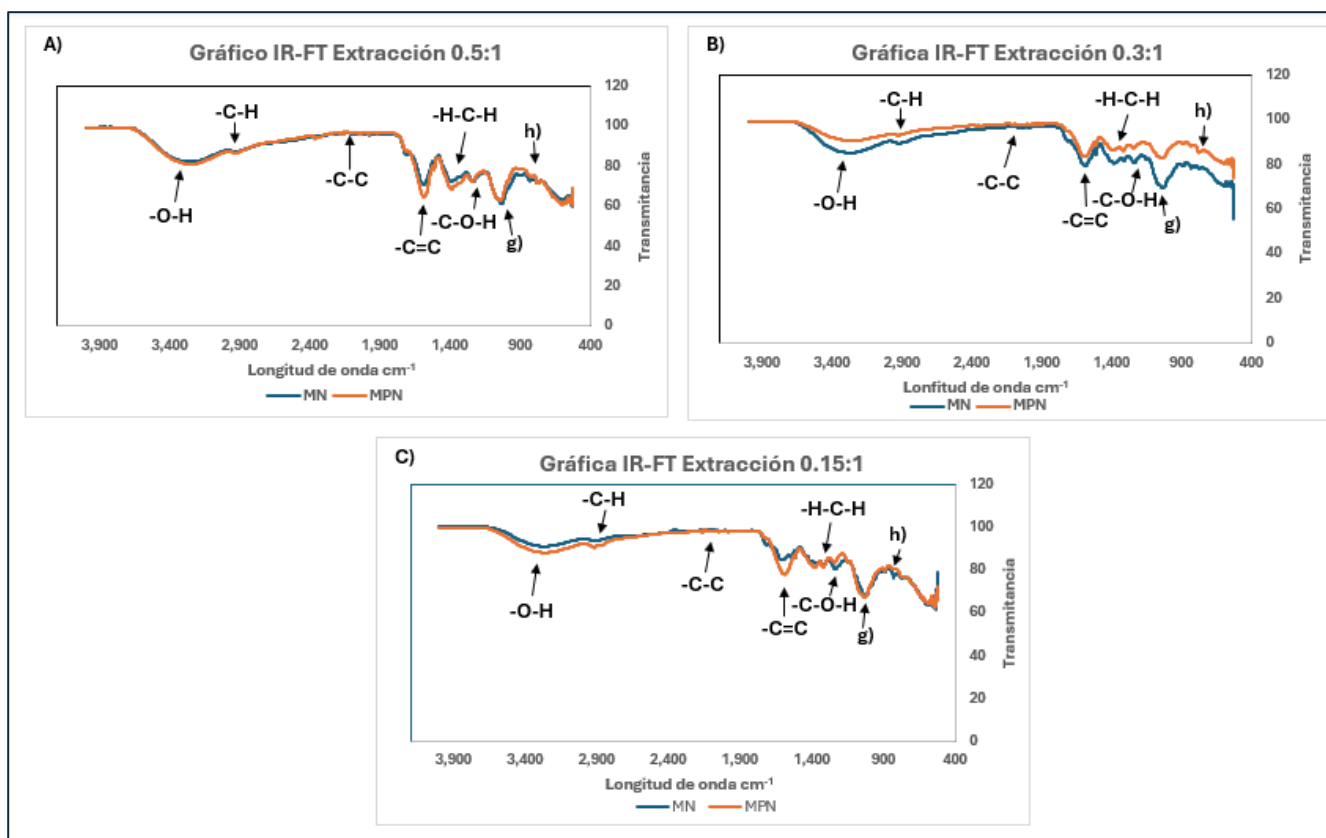


Figura 19. Gráficos de FT-IR para las extracciones de mucílago de nopal. A) Gráfica de la proporción de 0.5:1 (agua:nopal). B) Gráfica de la proporción 0.3:1 (agua:nopal). C) Gráfica de la proporción 0.15:1 (agua:nopal). MN: Mucílago de nopal de Coyoacán. MPN: Mucílago penca de nopal de Milpa Alta.

Se identificaron los grupos funcionales característicos del mucílago de nopal. En la **Figura 19**, inciso A (proporción 0.5:1), se aprecia que tanto la extracción del mucílago de los nopales de Coyoacán como el mucílago de las pencas de nopal de Milpa Alta presentaron las mismas bandas. Sin embargo, la banda del enlace C=C presenta mayor estiramiento en el mucílago de la penca de nopal de Milpa Alta (MPN). En la gráfica B (**Figura 19**) perteneciente a la proporción 0.3:1, se presentan mayores estiramientos en las bandas del mucílago de los nopales de Coyoacán (MN). Por último, en la gráfica C (**Figura 19**) perteneciente a la proporción de 0.15:1, las bandas de las pencas de nopal de Milpa Alta (MPN) tienen mayor estiramiento que las bandas de los nopales de Coyoacán (MN), teniendo al del enlace C=C con mayor estiramiento, tal y como sucede con la proporción de 0.5:1.

Lo anterior se puede deber a la maduración que tuvieron los cladodios utilizados en cada extracción, ya que en el trabajo de *Guardiola de León (2018)* explica que los espectros de infrarrojo que obtuvieron presentaban mayores estiramientos en el mucílago que tenía mayor maduración (en su caso 12 meses). Los mucilagos de los nopales de Coyoacán presentaban una maduración de apenas 1 semana y los mucilagos de las pencas de nopal de Milpa Alta presentaban maduración de 2 semanas, lo que indica la diferencia pronunciada en los espectros de este trabajo.

9.3. Pruebas reológicas

Se realizaron las siguientes pruebas reológicas tanto a la materia prima utilizada (lactosa monohidratada y celulosa microcristalina) como a los coprocesados obtenidos para evaluar las propiedades de flujo y de compresión.

- **Densidad aparente y compactada**

En las **Tablas 12 y 13** se presentan los valores promedio de la densidad aparente y compactada, así como la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV) de las materias primas utilizadas, así como de las formulaciones de los coprocesados. Las formulaciones F1, F2 y F3 se realizaron con la lactosa y con el mucílago de nopal en sus 3 proporciones y las formulaciones F4, F5 y F6 se realizaron con la celulosa microcristalina y con el mucílago de nopal, como se describe en la **Tabla 2** de formulaciones. La lactosa sin procesar presenta valores de 0.550 g/mL y 0.815 g/mL de densidad aparente y de densidad compactada, respectivamente; y los valores de las formulaciones son 0.446 g/mL (F1), 0.467 g/mL (F2), 0.454 g/mL (F3) para la densidad aparente y para la densidad compactada los valores son 0.516 g/mL (F1), 0.524 g/mL (F2) y 0.513 g/mL (F3), al comparar estos valores con los de la lactosa se aprecia que los coprocesados presentan menores densidades tanto aparentes como compactadas. No se presenta mucha variabilidad en los datos, ya que los valores de la DE y del CV son relativamente bajos.

Tabla 12. Densidad aparente y compactada a la materia prima utilizada

	Densidad aparente (g/mL)	Densidad compactada (g/mL)
Lactosa	0.550	0.815
DE Lactosa	0.016	0.016
CV Lactosa	2.886	1.913
Celulosa microcristalina (Avicel)	0.336	0.494
DE Avicel	0.003	0.027
CV Avicel	0.858	5.489

En el caso de la celulosa microcristalina y las formulaciones hechas con esa materia prima y el mucílago de nopal (F4, F5 y F6) presentan el mismo comportamiento que con la lactosa, ya que los valores de densidad aparente y compacta de la celulosa microcristalina son mayores (0.336 g/mL para la densidad aparente y 0.494 g/mL para la densidad compactada) en comparación con los coprocesados de las formulaciones 4, 5 y 6 (**Tabla 13**). De igual manera, se presenta poca variación en los datos porque los valores de la DE y del CV son bajos.

Tabla 13. Densidad aparente y compactada a los coprocesados de las formulaciones.

	Densidad aparente (g/mL)	Densidad compactada (g/mL)	DE Densidad aparente	CV Densidad aparente	DE Densidad compactada	CV Densidad compactada
F1	0.446	0.516	0.033	7.495	0.020	3.847
F2	0.467	0.524	0.003	0.724	0.002	0.408
F3	0.454	0.515	0.009	1.874	0.013	2.475
F4	0.313	0.337	0.018	5.795	0.011	3.206
F5	0.289	0.314	0.009	2.978	0.006	1.759
F6	0.309	0.330	0.018	5.970	0.015	4.578

La densidad aparente de un sólido no es un valor constante como la densidad absoluta de un líquido, ya que es una medida indirecta y que depende de muchos factores como el tamaño, la forma y la distribución de las partículas (*Ortega & Garzón, 2013*). Los coprocesados al presentar baja densidad aparente indican que ocupan un gran volumen aparente y se catalogan como polvos ligeros, en cambio los polvos que contienen altas densidades aparentes ocupan volúmenes bajos y se consideran como polvos densos tal y como se explica en el Manual No. 39 Tecnología de Formas Farmacéuticas Sólidas (*Ortega & Garzón, 2013*). En la densidad compactada se obtiene un valor más grande al de la densidad aparente, debido al asentamiento mecánico de la muestra de polvo (*Vélez, 2017*).

En la literatura, la lactosa presenta entre 0.4 y 0.8 g/mL de densidad aparente y entre 0.5 a 0.9 g/mL de densidad compactada (*Morelle et al., 2017*). Estos valores entran dentro de los que se obtuvieron en este estudio. La celulosa microcristalina presenta densidad aparente de 0.33 g/mL y 0.41 g/mL de densidad compactada, similar a los de este estudio (*Vélez, 2017*). Por otra parte, se registran densidades aparentes de 0.7614 g/mL del mucílago de nopal (*Opuntia ficus indica*) (*Delgadillo, 2015*), esta densidad es del polvo del mucílago de nopal.

- **Índice de compresibilidad**

Índice de carr e índice de Hausner

En las **Tablas 14 y 15** se presentan los promedios de los valores del índice de carr y el índice de Hausner para la materia prima y los granulados, en los cuales se observa que las formulaciones de los coprocesados presentan mejores propiedades de flujo en comparación con la materia prima, ya que presentan buenas y excelentes propiedades de flujo, de acuerdo con la **Tabla 16**. Las formulaciones con celulosa microcristalina con el mucílago de nopal (F4, F5, y F6) presentan excelentes propiedades de flujo, mientras que las formulaciones con lactosa (F1, F2 y F3) presentan buenas propiedades de flujo. Lo que indica que la celulosa mejora considerablemente al combinarla con el mucílago de nopal. También se presentan los valores de la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV), la materia prima contiene valores más altos de DE y de CV indicando una variación en las mediciones de las pruebas reológicas, las formulaciones presentan valores más bajos de DE y de CV indicando poca variabilidad en las mediciones realizadas de cada coprocesado.

Tabla 14. Índice de compresibilidad de la materia prima utilizada.

	índice de carr	Índice de Hausner
Lactosa	32.539	1.485
DE Lactosa	3.168	0.072
CV Lactosa	9.736	4.837
Celulosa microcristalina (Avicel)	31.856	1.470
DE Avicel	3.339	0.070
CV Avicel	10.483	4.753

Tabla 15. Índice de compresibilidad de las formulaciones de los coprocesados.

	índice de carr	Índice de Hausner	DE Índice de carr	CV Índice de carr	DE Índice de Hausner	CV índice de Hausner
F1	13.606	1.161	3.724	27.367	0.051	4.387
F2	10.754	1.121	0.282	2.626	0.004	0.353
F3	11.894	1.135	0.952	8.004	0.012	1.088
F4	7.271	1.079	2.461	33.851	0.028	2.614
F5	7.653	1.084	2.165	28.292	0.025	2.274
F6	6.315	1.068	1.356	21.479	0.015	1.427

Tabla 16. Índice de compresibilidad e índice de Hausner.

Índice de compresibilidad	Propiedades de flujo	Índice de Hausner
5 a 11	Excelentes	1.00 a 1.11
12 a 17	Buenas	1.12 a 1.18
18 a 22	Aceptables	1.19 a 1.34
26 a 31	Pobres	1.35 a 1.45
35 a 38	Muy pobres	1.46 a 1.59
> 38	Extremadamente malas	> 1.60

Tabla tomada de la *FEUM 11va. Edición, (2011)*.

Para el análisis estadístico, se analizaron la tabla ANOVA, el diagrama de Pareto y la gráfica de efectos principales tomados del programa Statgraphics, el ANOVA (**Figura 20**) arrojó valores de $p > 0.05$, indicando que no hay diferencia significativa entre los factores de estudio (materia prima utilizada y extracción del mucílago de nopal) para las variables de respuesta del índice de carr y el índice de Hausner. El diagrama de Pareto es utilizado para evaluar el impacto que tienen los factores de estudio en las variables de respuesta, y en este caso en la **Figura 21**, se observa que ni los factores de estudio mencionados anteriormente, ni sus interacciones presentan un efecto significativo en las variables de respuesta, índice de carr e Índice de Hausner, ya que no atraviesan la línea crítica, esto a pesar de que se mejoran las

propiedades de flujo en los coprocesados. En la **Figura 21** también se observa que el factor más influyente podría ser la materia prima utilizada en el experimento.

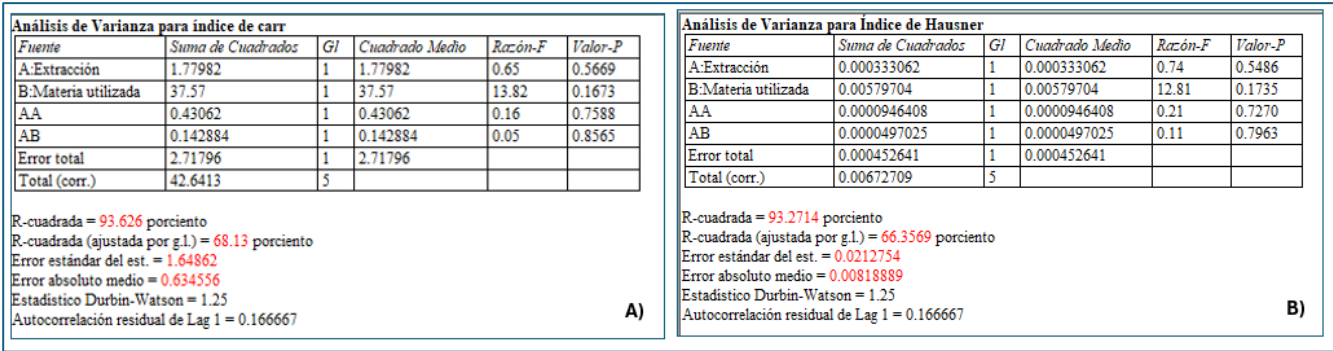


Figura 20. Tablas de ANOVA del índice de carr (inciso A) y el índice de Hausner (inciso B).

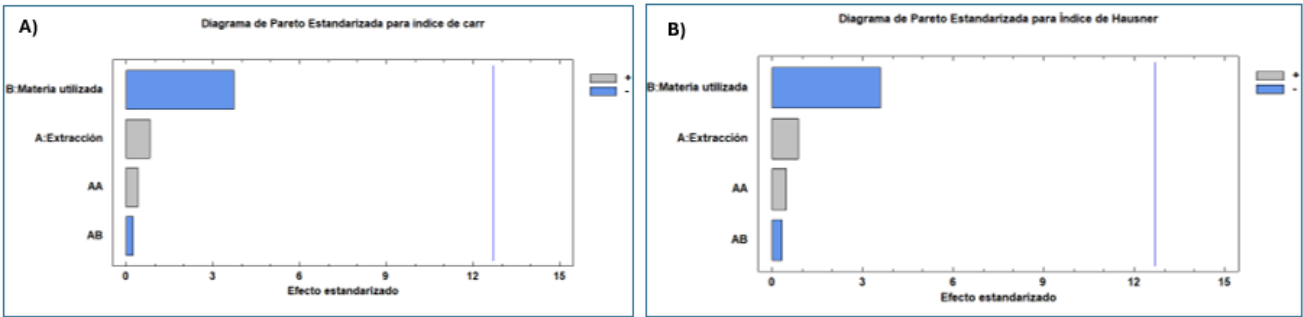


Figura 21. Diagramas de Pareto del índice de carr (inciso A) y el índice de Hausner (inciso B).

En la **Figura 22** se presentan las gráficas de efectos principales para el índice de carr y el índice de Hausner, en la cual se observa que al obtener más mucílago de nopal (al tener la proporción de 0.15:1) y al combinarlo con la celulosa microcristalina el índice de carr y el índice de Hausner disminuyen, indicando el mejoramiento de las propiedades de flujo de los coprocesados.

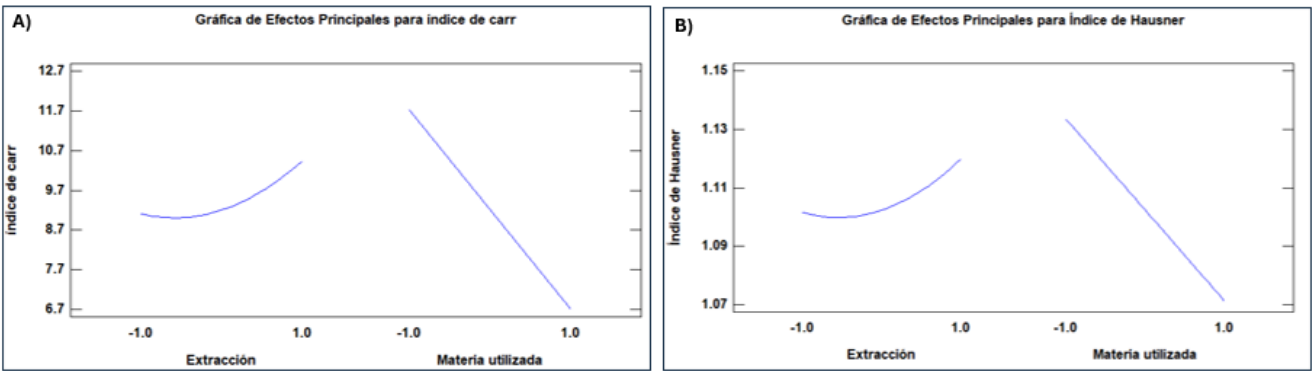


Figura 22. Gráficas de efectos principales para el índice de carr (inciso A) y el índice de Hausner (inciso B).

El índice de compresibilidad es la relación entre la densidad aparente y la densidad compacta, entre más se compacte un polvo, mayor será la diferencia entre la densidad final y la inicial y el índice de compresibilidad será más pequeño, indicando mejores propiedades de flujo (Ortega & Garzón, 2013). Al analizar los coprocesados se observan mejoras en las propiedades de flujo al tener menores valores del índice de carr y el índice de Hausner.

En la literatura, Amador (1995) registra valores de 16.044 para el índice de carr y 1.191 para el índice de Hausner de la lactosa, similares a las que reporta la empresa Meggle con valores de 16.9 para el índice de carr y 1.2 para el índice de Hausner, indicando propiedades de flujo aceptables, a diferencia de la lactosa utilizada para este estudio, ya que se registran valores de índice de carr e índice de Hausner mayores lo que indica propiedades de flujo muy pobres, esto se puede deber a las diferencias entre los proveedores y las propiedades de cada materia prima. En el caso de la celulosa microcristalina se reportan valores de 20 para el índice de carr y 1.25 para el índice de Hausner indicando propiedades de flujo aceptables (Vélez, 2017). Los reportados en este estudio indican propiedades de flujo muy pobres al igual que la lactosa. Sin embargo, esta poca fluidez puede ser mejorada mediante la combinación con otros excipientes que presenten flujo libre o la adición de deslizantes (Vélez, 2017). Para el polvo de mucílago de nopal se reportan valores de 14.47 para el índice de carr y 1.169 para el índice de Hausner presentando buenas propiedades de flujo (Delgadillo, 2015). Al utilizar el mucílago de nopal con la lactosa y la celulosa microcristalina ayudó a mejorar las propiedades de flujo de estas materias primas.

En el análisis estadístico, se observa que a pesar de que no hay diferencias estadísticamente significativas en los factores de estudio, al cambiar la proporción del mucílago de nopal mejoran las propiedades de flujo. Cabe mencionar que los coprocesados con celulosa microcristalina reflejan mejores condiciones de fluidez y se comprueba con el análisis estadístico (**Figura 21**), esto probablemente se deba a las propiedades de la celulosa microcristalina, ya que mejora cuando se utiliza con otros excipientes con propiedades de flujo buenos, como se explicó anteriormente, y al uso de aglutinantes, de los cuales el mucílago de nopal ha sido estudiado para comprobar esta propiedad. Siguiendo con el análisis, en las gráficas de efectos principales (**Figura 22**) se observa que la proporción del mucílago puede afectar los índices de compresibilidad, ya que al tener la proporción más diluida del mucílago (0.5:1 agua:nopal) los índices aumentan y con las proporciones de 0.3:1 y 0.15:1 los índices se mantienen con valores más bajos, esto probablemente se deba a que la propiedad de aglutinante depende de la concentración que se agregue a la formulación y estos van del 1 al 10%, tal y como lo explica Delgadillo (2015). Cabe mencionar que el mucílago de nopal presenta propiedades elásticas, las cuales al utilizarse en diferentes concentraciones pueden presentar distintos comportamientos.

- **Ángulo de reposo**

En las **Tablas 17 y 18** se presentan los promedios del ángulo de reposo de la materia prima y de los coprocesados, teniendo valores de 49.102° para la lactosa lo que indica que la capacidad de flujo es pobre y necesita someterse a vibración, y 35.090° para la celulosa microcristalina indicando que la capacidad de flujo es buena. En el caso de los coprocesados se presentan valores menores, que van desde 24° hasta 30°, estos valores indican que la capacidad de flujo es excelente, la interpretación de estos valores se realizó de acuerdo con la **Tabla 19**. Las formulaciones con lactosa (F1, F2 y F3) son las que presentan valores más bajos de ángulo de reposo, en comparación con las formulaciones con la celulosa microcristalina (F4, F5 y F6). En las **Tablas 17 y 18** también se presentan valores bajos de la desviación estándar (DE) y del coeficiente de variación (CV) representando poca variabilidad en las mediciones de esta prueba.

Tabla 17. Ángulo de reposo para la materia prima.

	Ángulo de reposo (°)
Lactosa	49.102
DE Lactosa	1.821
CV Lactosa	3.709
Celulosa microcristalina (Avicel)	35.090
DE Avicel	1.266
CV Avicel	3.608

Tabla 18. Ángulo de reposo para las formulaciones de los coprocesados.

	Ángulo de reposo (°)	DE Ángulo de reposo	CV Ángulo de reposo
F1	24.862	3.488	14.028
F2	23.101	2.326	10.068
F3	24.307	2.233	9.189
F4	30.039	0.632	2.105
F5	26.576	3.235	12.174
F6	28.711	1.627	5.668

Tabla 19. Capacidad de flujo y su correspondiente ángulo de reposo.

Ángulo de reposo (θ)	Capacidad de flujo
25° a 30°	Excelente
31° a 35°	Buena
36° a 40°	Adecuada (no necesita ayuda)
41° a 45°	Aceptable (puede demorarse)
46° a 55°	Pobre (es necesario someter a vibración)
56° a 65°	Muy pobre
> 66°	Extremadamente pobre

Tabla tomada de FEUM 11va. Edición, (2011).

Para el análisis estadístico se tomó la tabla ANOVA, el diagrama de Pareto y la gráfica de efectos principales realizadas en el programa de Statgraphics. El ANOVA arrojó valores $p > 0.05$ (**Figura 23**), indicando que no hay una diferencia significativa entre los factores de estudio (proporciones de las extracciones del mucílago de nopal y la materia prima utilizada) para la variable de respuesta (ángulo de reposo). En el diagrama de Pareto (**Figura 24**), se observa que ningún factor ni sus combinaciones cruzan la línea crítica, lo que indica que ningún factor tiene efecto significativo en el ángulo de reposo, pero al igual que el diagrama del índice de carr y el índice de Hausner (**Figura 21**) el factor más influyente es la materia prima utilizada.

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A:Extracción	0.88727	1	0.88727	1.54	0.4321
B:Materia utilizada	28.4064	1	28.4064	49.22	0.0901
AA	6.1117	1	6.1117	10.59	0.1898
AB	0.149189	1	0.149189	0.26	0.7006
Error total	0.577154	1	0.577154		
Total (corr.)	36.1317	5			

R-cuadrada = 98.4026 por ciento
 R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 92.0132 por ciento
 Error estándar del est. = 0.759706
 Error absoluto medio = 0.292411
 Estadístico Durbin-Watson = 1.25
 Autocorrelación residual de Lag 1 = 0.166667

Figura 23. Tabla ANOVA del ángulo de reposo.

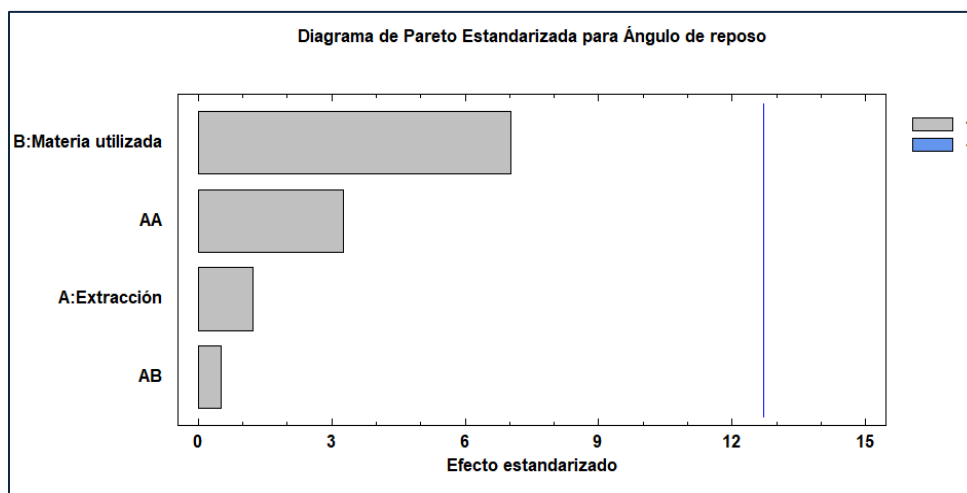


Figura 24. Diagrama de Pareto del ángulo de reposo de los coprocesados.

Para la gráfica de efectos principales (**Figura 25**) se observa que el ángulo de reposo disminuye cuando se tiene un punto intermedio de la proporción del mucílago de nopal (0.3:1) y posteriormente aumenta con la proporción de 0.5:1. Con respecto a la materia prima utilizada, la lactosa disminuye el ángulo de reposo y al utilizar la celulosa microcristalina el ángulo de reposo aumenta, este comportamiento se observa en la **Tabla 18** donde se observan valores menores del ángulo de reposo para las formulaciones con lactosa (F1, F2 y F3) y valores mayores con las formulaciones con celulosa microcristalina (F4, F5 y F6). Además, se obtienen mejores valores del ángulo de reposo de la proporción de 0.3:1 y por lo tanto mejoran el flujo de los coprocesados.

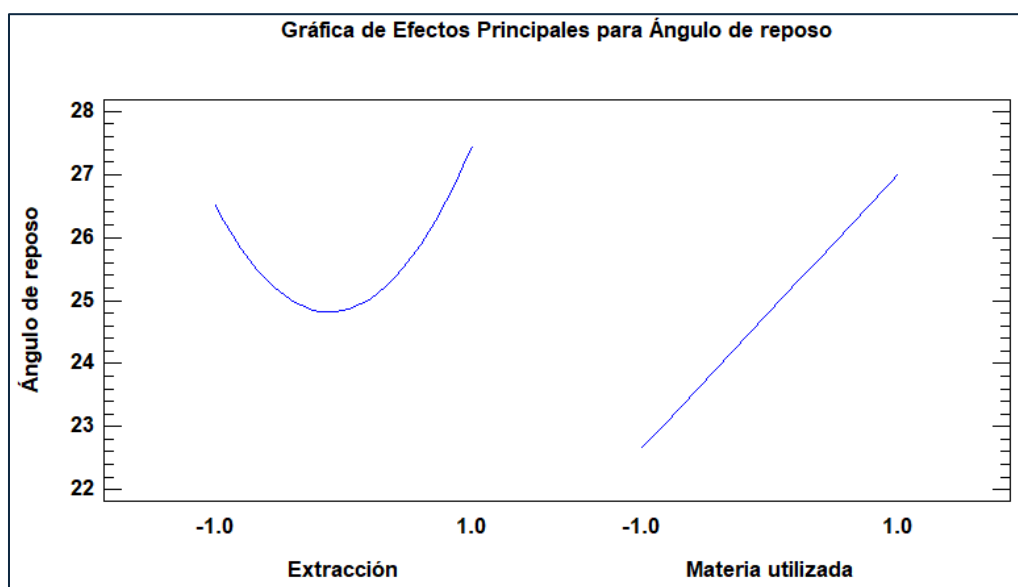


Figura 25. Gráfica de efectos principales para el ángulo de reposo de los coprocesados.

Uno de los requisitos con los que debe cumplir el material que se va a comprimir es el de tener buena fluidez para ello se determina el ángulo de reposo, el cual entre menor sea su valor, mayor será la capacidad de flujo del material y mientras más grande sea el ángulo, el polvo tendrá menos flujo y será más cohesivo. Esta medición varía con las condiciones en las que se realiza la prueba debido a la fricción que generan las partículas al deslizarse sobre las paredes del embudo, por lo que se debe mantener constante ciertos criterios como el tamaño de partícula y el diámetro del embudo (Ortega & Garzón, 2013).

En la literatura, se reportan valores de 55.44° para el ángulo de reposo de la lactosa (Amador, 1995), esto indica que la capacidad de flujo de esta materia prima es pobre y se debe someter a vibración, de igual manera, en este estudio se presentaron capacidades de flujo pobres. Para la celulosa microcristalina se reportan valores de 32.90° indicando buenas capacidades de flujo (Vélez, 2017) al igual que en este estudio. Para el polvo de mucílago de nopal se reportan valores de 30.06° para el ángulo de reposo (Delgadillo, 2015) indicando excelente capacidad de flujo, igual que los coprocesados, de esta manera se confirma que el mucílago de nopal ayuda a mejorar la fluidez de los coprocesados. Sin embargo, la proporción del mucílago es importante, ya que como se observa en la gráfica de efectos principales (**Figura 25**) el ángulo tiende a bajar al tener una concentración intermedia y luego sube al tener una concentración más baja del mucílago de nopal, esto se puede deber a las propiedades que tiene el mucílago como se mencionó en el análisis del índice de compresibilidad.

Además, es importante mencionar que el ángulo de reposo puede verse afectado por diversos factores como la forma de la partícula, ya que al tener partículas esféricas tienen un muy buen flujo contrario a lo que pasa con las partículas irregulares, Por esta razón es de esperarse que los granulados formados por partículas lisas o esféricas presenten ángulos de reposo

pequeños y viceversa. Otro factor es el tamaño de partícula, ya que las partículas inferiores a 75 μm no fluyen debido a su alta cohesión y las partículas dentro del rango de 250-2000 μm tienen muy buen flujo (Ortega & Garzón, 2013). Estos factores pueden ayudar a explicar el comportamiento de las formulaciones de este trabajo y el justificar por qué se mejoran las propiedades de fluidez de los granulados.

- **Velocidad de flujo**

La **Tabla 20** presenta los promedios de la prueba de velocidad de flujo para la materia prima utilizada, teniendo valores de 42.274 g/s para la lactosa y 22.222 g/s para la celulosa microcristalina. También se presentan los valores de la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV), se observa que estos valores son altos lo que indica que hay variabilidad significativa en las mediciones de esta prueba, pero se presentan valores más altos en la celulosa microcristalina.

Tabla 20. Velocidad de flujo de la materia prima utilizada en el experimento.

	Velocidad de flujo (g/s)
Lactosa	42.274
DE Lactosa	1.132
CV Lactosa	2.678
Celulosa microcristalina (Avicel)	22.222
DE Avicel	4.811
CV Avicel	21.650

En la **Tabla 21**, se presentan los promedios de la velocidad de flujo de los coprocesados, en las formulaciones con lactosa (F1, F2 y F3) se presentan valores de 23 a 24 g/s y poca variabilidad entre las mediciones, al tener valores de DE y del CV bajos. Las formulaciones con celulosa microcristalina presentan los mismos valores de velocidad de flujo de 12.5 g/s.

Tabla 21. Velocidad de flujo de los coprocesados de las formulaciones.

	Velocidad de flujo (g/s)	DE Velocidad de flujo	CV Velocidad de flujo
F1	24.074	1.604	6.662
F2	24.074	1.604	6.662
F3	23.148	1.604	6.928
F4	12.500	0.000	0.000
F5	12.500	0.000	0.000
F6	12.500	0.000	0.000

Los polvos pueden clasificarse en dos tipos de acuerdo con su capacidad de movimiento al ser vertidos: fluidos y adherentes. La adhesión se debe a la presencia de cargas electrostáticas superficiales en las partículas, que se manifiestan en mayor grado cuando las partículas son menores a 10 μm , y que presentan mayor área superficial. También puede deberse a la humedad superficial que contiene el polvo, por lo que al secarse tiende a desaparecer. Por otra parte, el flujo de un polvo es dependiente del tamaño promedio y la dispersión del tamaño de las partículas. Siempre que exista menos del 20% de partículas pequeñas se incrementa el flujo ya que, al adherirse a las más grandes, funcionan como deslizante. La presencia de finos en combinación con la adición de un deslizante, mejoran sustancialmente el flujo del granulo (*Ortega & Garzón, 2013*). De acuerdo con la descripción anterior, se puede establecer que el tipo de granulado de los coprocesados es fluido, ya que se presentan diferentes tamaños de los gránulos y polvo lo que ayuda a deslizar de mejor manera los coprocesados y de esta manera se mejora el flujo.

En la literatura, *Amador (1995)* reporta valores de 2.8200 g/s de la lactosa sin vibraciones, diferentes a los reportados en este estudio. Para la celulosa microcristalina se registran valores de 2.50 g/s de velocidad de flujo (*Vélez, 2017*), también son diferentes a los reportados en este estudio. Para el polvo del mucílago de nopal se reportan valores de 8.13 g/s, menores a los reportados en este trabajo. Estas diferencias se pudieron deber a las propiedades como el tamaño de partícula que presentan tanto la materia prima y los coprocesados. Sin embargo, se confirma las mejoras de flujo de los granulados de las formulaciones del presente trabajo. Las formulaciones 4, 5 y 6 presentaron las mejores velocidades de flujo.

- **Tamaño de partícula**

En la **Tabla 22** se presentan los valores del tamaño de partícula de los granulados de las formulaciones con lactosa (Formulación 1, 2 y 3), se presentan valores promedio de 1086.204 μm para la formulación 1, 1224.929 μm para la formulación 2 y 886.060 μm para la formulación 3, se aprecia que a pesar de tener la misma materia prima, las proporciones del mucilago de nopal afectan el tamaño de la partícula, ya que el que presenta el tamaño de partícula mayor es el de la formulación 2 (proporción 0.3:1) y el valor más bajo es el de la formulación 3 (proporción 0.15:1). Los valores de las desviaciones estándar (DE) indican variabilidad significativa para las mediciones de esta prueba, debido a que se presentan valores altos.

Tabla 22. Tamaño de partícula de las formulaciones con lactosa.

Formulación 1		
Número de lote	Tamaño de partícula (µm)	DE (µm)
1	1124.789	559.061
2	913.421	387.981
3	1220.402	528.132
Promedio	1086.204	491.725
Formulación 2		
4	1178.697	487.233
5	727.610	387.165
6	1768.481	808.038
Promedio	1224.929	560.812
Formulación 3		
7	770.128	323.531
8	1050.242	470.054
9	837.810	412.037
Promedio	886.060	401.874

En la **Tabla 23** se presentan los valores de tamaño de partícula para las formulaciones con celulosa microcristalina (Formulación 4, 5 y 6). Los promedios de estos valores son 1366.643 µm, 1213.907 µm y 1083.196 µm. En este caso, el valor más alto de tamaño de partícula es de la formulación 4 (0.5:1) y el más bajo es de la formulación 6 (0.15:1) indicando que, al tener mayor concentración de mucílago de nopal, los tamaños de partícula son menores y viceversa. De igual manera.

Tabla 23. Tamaño de partícula de las formulaciones con celulosa microcristalina.

Formulación 4		
Número de lote	Tamaño de partícula (µm)	DE (µm)
10	1429.451	1489.047
11	1768.481	808.038
12	901.998	233.520
Promedio	1366.643	843.535
Formulación 5		
13	959.809	339.827
14	1360.318	530.252
15	1321.594	608.191
Promedio	1213.907	492.757
Formulación 6		
16	1019.644	547.770
17	1248.860	614.887
18	981.084	426.621
Promedio	1083.196	529.759

Los gráficos de la prueba de tamaño de partícula se encuentran en **Anexos**.

El tamaño de partícula del granulado influye en la distribución uniforme de mezclado con otros excipientes, afecta el flujo y la buena compactación durante la elaboración de las tabletas. Los valores inferiores a 75 μm no fluyen debido a su alta cohesión, en cambio las partículas con tamaño dentro del rango de 250-2000 μm tienen buen flujo (Ortega & Garzón, 2013). De esta manera, al tener valores de partícula entre los rangos mencionados anteriormente se presentan buenas propiedades de flujo y compactación de los coprocesados y no de la materia prima sin procesar, ya que se han registrado valores <75 μm de tamaño de partícula para la lactosa (Ramírez, 2016), 69 μm para la celulosa microcristalina (Vélez, 2017); y el polvo de mucílago de nopal (*Opuntia ficus indica*) presenta tamaño de partícula de 101.51 μm (Delgadillo, 2015).

9.4. Espectroscopia de IR-FT de los coprocesados

En la **Figura 26** se presentan los espectros de FT-IR de las formulaciones con lactosa (Formulación 1, 2 y 3), junto con los espectros de IR y de la extracción correspondiente del mucílago de nopal. La identificación de los grupos funcionales se realizó de acuerdo con Guardiola de León (2018), Medina et al. (2022) para el mucílago de nopal y López-Pablos et al. (2017) para la lactosa.

Se identificaron las bandas descritas en el espectro de FT-IR de las proporciones de las extracciones del mucílago de nopal (líneas naranjas), las señales de 3500-3200 cm^{-1} pertenecientes al enlace O-H de hidroxilos. En la banda de 2919-2920 cm^{-1} se registran estiramientos de C-H sp^3 de grupos de piranosa. La banda ubicada en 2175 cm^{-1} indica la presencia de estiramientos de los enlaces C-C. La banda de 1600 cm^{-1} corresponde al enlace C=C estiramiento de la vibración del grupo carboxilo (COOH) o el carbonilo libre atribuible al ácido urónico. La banda de 1400 cm^{-1} pertenece a las vibraciones de flexión de H-C-H. En la señal 1158 cm^{-1} se observó el enlace de torción de C-O-H, característico de la arabinosa. La banda de 1033-1300 cm^{-1} (g) corresponde a vibraciones del anillo de la piranosa. La banda a 840-890 cm^{-1} (h) indicó la presencia de azúcares con configuración α o bien el enlace α -glucosídico de la pectina.

Por otra parte, en las líneas azules pertenecientes a la lactosa se presentan las bandas en 3200 a 3600 cm^{-1} , correspondientes a la vibración de estiramiento simétrico de los grupos hidroxilo (OH). La banda de alta intensidad en 1070 a 1200 cm^{-1} se debe a la vibración de flexión del enlace glicosídico (C-O-C) que une a las moléculas de galactosa y glucosa en la lactosa, considerado también como un enlace éter. Así mismo, se observa la banda característica del anómero α a 915 cm^{-1} . Las líneas verdes pertenecen a los coprocesados de cada formulación y se puede ver la semejanza que tienen con la lactosa y con el mucílago de nopal, lo que confirma la obtención de los coprocesados.

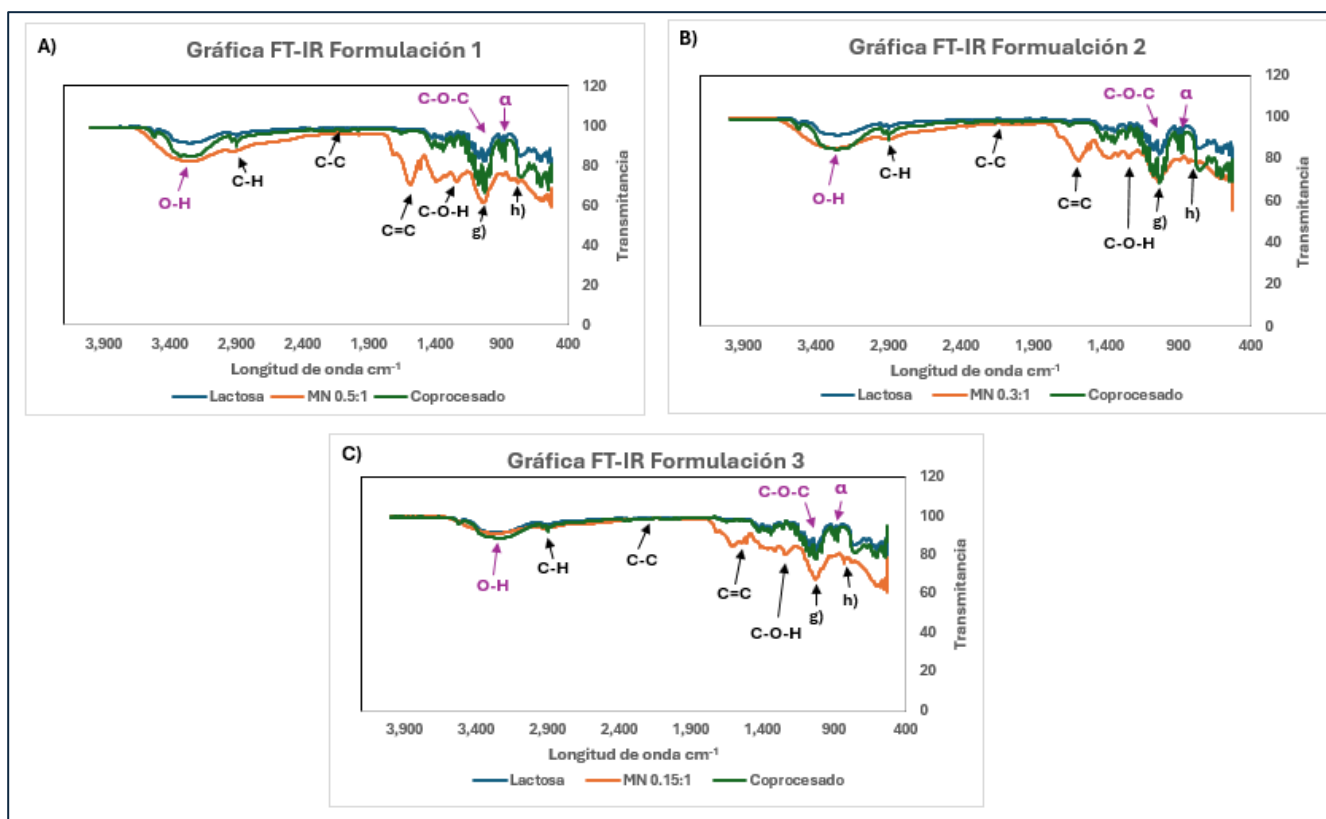


Figura 26. Gráficas de FT-IR de las formulaciones con lactosa. A) Gráfica formulación 1. B) Gráfica formulación 2. C) Gráfica formulación 3. MN 0.5:1 = mucílago de nopal de Coyoacán proporción 0.5:1. MN 0.3:1 = mucílago de nopal de Coyoacán proporción 0.3:1. MN 0.15:1 = mucílago de nopal de Coyoacán proporción 0.15:1.

En la **Figura 27** se presentan los espectros de FT-IR de las formulaciones con celulosa microcristalina (Formulación 4, 5 y 6), junto con los espectros de IR y de la extracción correspondiente del mucílago de nopal. La identificación de los grupos funcionales se realizó de acuerdo con *Guardiola de León (2018)*, *Medina et al. (2022)* para el mucílago de nopal y *Benarbia et al. (2015)* para la celulosa microcristalina (Avicel).

Se identificaron las bandas del mucílago de nopal (líneas naranjas) como se mencionaron anteriormente. Para la celulosa microcristalina (líneas azules) se identificaron las bandas en 3391 cm^{-1} asignado al estiramiento de los grupos hidroxilo (OH). Las bandas a 2906 cm^{-1} y 1373 cm^{-1} se asignan a vibraciones de estiramiento y deformación del grupo C-H en la unidad de la glucosa. La banda a 898 cm^{-1} es característica del enlace β -glucosídico entre unidades de la glucosa. La señal a 1061 cm^{-1} se asigna al grupo C-O de las funciones de alcoholes secundarios y éteres existentes en la cadena principal de la celulosa. Las líneas verdes pertenecen a los coprocesados de las formulaciones 4, 5 y 6 y se observa un comportamiento similar a las formulaciones con la lactosa, ya que se tienen bandas de la celulosa microcristalina y del mucílago de nopal, de esta manera se confirma la obtención del coprocesado.

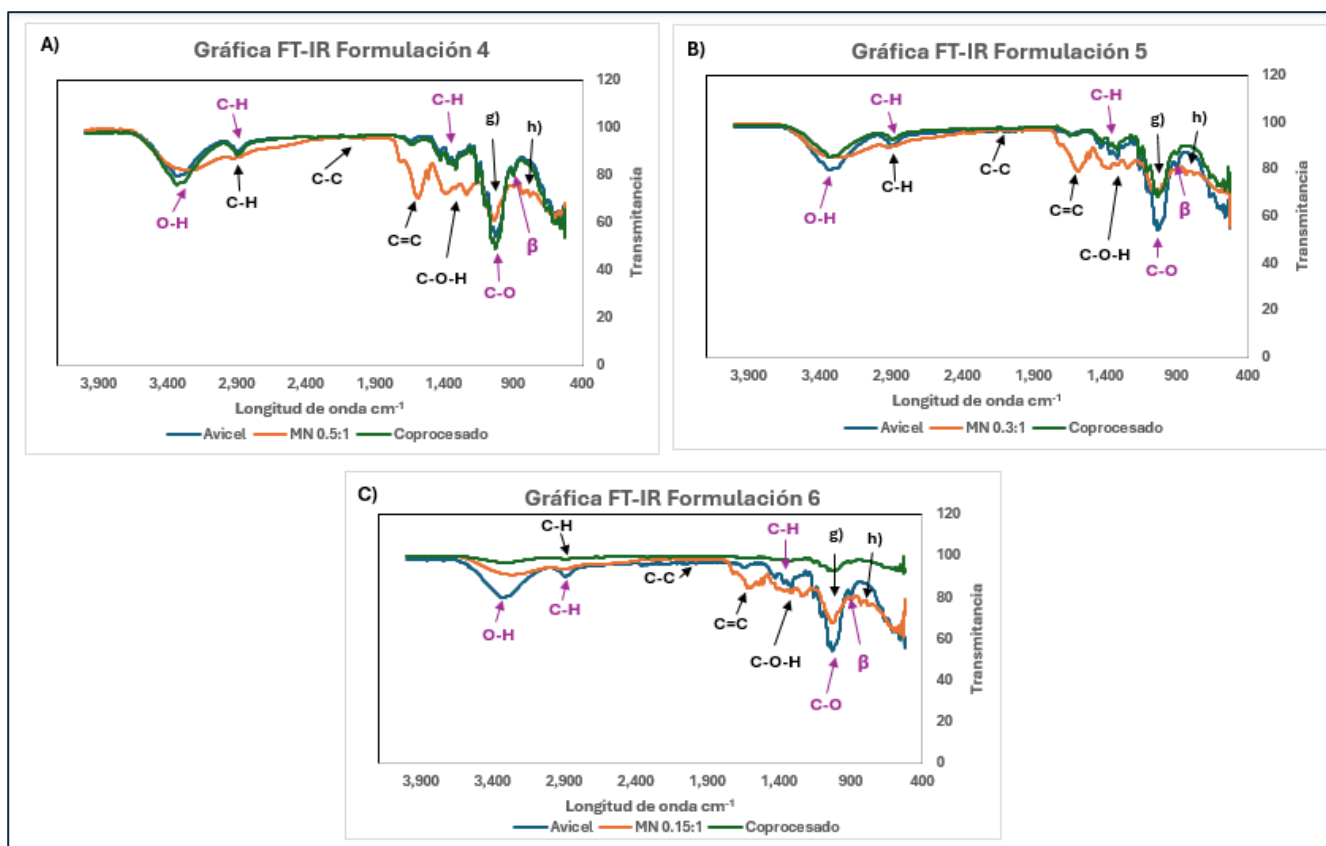


Figura 27. Gráficas de FT-IR de las formulaciones con celulosa microcristalina (Avicel). A) Gráfica de la formulación 4. B) Gráfica de la formulación 5. C) Gráfica de la formulación 6. MN 0.5:1 = mucílago de nopal proporción 0.5:1. MN 0.3:1 = mucílago de nopal proporción 0.3:1. MN 0.15:1 = mucílago de nopal proporción 0.15:1.

En los espectros de las formulaciones 1, 2 y 3 (**Figura 26**, incisos A, B y C) se presentan a los coprocesados (líneas verdes) los cuales tienen parecido a las bandas de la lactosa y el mucílago de nopal, esto para las formulaciones 1 y 2 (**Figura 26**, inciso A y B), aunque los grupos hidroxilo (OH) presentan mayores estiramientos en la del mucílago de nopal y en los coprocesados comparados con la lactosa, de igual manera la banda de C-O-C tiene mayor estiramiento en los coprocesados de la formulación 1 y 2 que la lactosa. Con respecto a la formulación 3, las bandas de los enlaces hidroxilo, C-H y C-C se estiran de la misma manera para la lactosa, el mucílago de nopal y el coprocesado. Los espectros de los coprocesados difieren a las entidades individuales de la materia prima y de los mucílagos de nopal, de esta manera se confirma que se obtuvieron los coprocesados y no solo es una mezcla física.

Para los espectros de las formulaciones 4, 5 y 6 (**Figura 27**, incisos A, B y C), se presentan comportamientos similares que las formulaciones 1, 2 y 3, ya que los coprocesados de las formulaciones 4 y 5 (**Figura 27**, inciso A y B) presentan las mismas señales que la celulosa microcristalina, sobre todo en la formulación 4, ya que la formulación 5 presenta bandas de $1033-1300\text{ cm}^{-1}$ (g) corresponde a vibraciones del anillo de la piranosa del mucílago de nopal. Esto quizá se deba a que se aumentó la cantidad de mucílago para estas formulaciones y se

disminuyó la cantidad de celulosa microcristalina. En la formulación 6 (**Figura 27**, inciso C) se aprecia menores estiramientos en el coprocesado lo que hace más difícil su interpretación, esto quizá se deba a la concentración del mucílago de nopal el cual es mayor al de las otras formulaciones. Sin embargo, las cantidades de mucílago utilizadas para los granulados es la misma en estos coprocesados.

9.5. Análisis de Heckel

Durante el análisis, en las formulaciones 1, 2 y 4 se obtuvieron valores mayores a 1 de densidad relativa, lo que no permitió el cálculo, ya que se obtuvieron valores negativos y estos son indefinidos en los logaritmos, de esta manera el modelo de Heckel no se aplicó en estas formulaciones. Sin embargo, esto no impidió la aplicación del modelo en las formulaciones 3, 5 y 6.

En la **Tabla 24** se presentan los valores de K para las formulaciones 4, 5 y 6, ya que como se mencionó no aplicó (NA) para las demás formulaciones. Al presentarse valores altos de K el análisis indica que el material es plástico y que hay una prevalencia del mecanismo por fragmentación. En la tabla se observa que el valor más alto de K es de 4.20 perteneciente a la formulación 6, la cual está constituida por celulosa microcristalina y por la proporción de extracción de mucílago de nopal de 0.15:1 (es decir la más concentrada), esto indica que esta formulación tiende a tener una mayor compactibilidad. La formulación 3 (lactosa con la proporción 0.15:1) presenta un valor de K de 3.29 y por último la formulación 5 (celulosa microcristalina con la proporción de 0.3:1) presenta un valor de 2.39, estos valores indican la deformación plástica que presentaron dichas formulaciones y, por lo tanto, una mejor compresibilidad para la formación de tabletas.

Tabla 24. Valores obtenidos de la ecuación de Heckel.

Formulación	Slope (K)	Intercept (A)	Yield Strength	Mean Yield Pressure
1	NA	NA	NA	NA
2	NA	NA	NA	NA
3	3.29	1.16	9.87	0.30
4	NA	NA	NA	NA
5	2.39	1.35	7.16	0.42
6	4.20	0.01	12.61	0.24

En la **Figura 28** se presentan los gráficos del análisis de Heckel de la formulación 1, 2, 3 y 4, en los cuales se observa que la presión de compresión es directamente proporcional a la resistencia a la atracción, es decir, que conforme aumenta la presión de compresión también aumenta la resistencia de atracción.

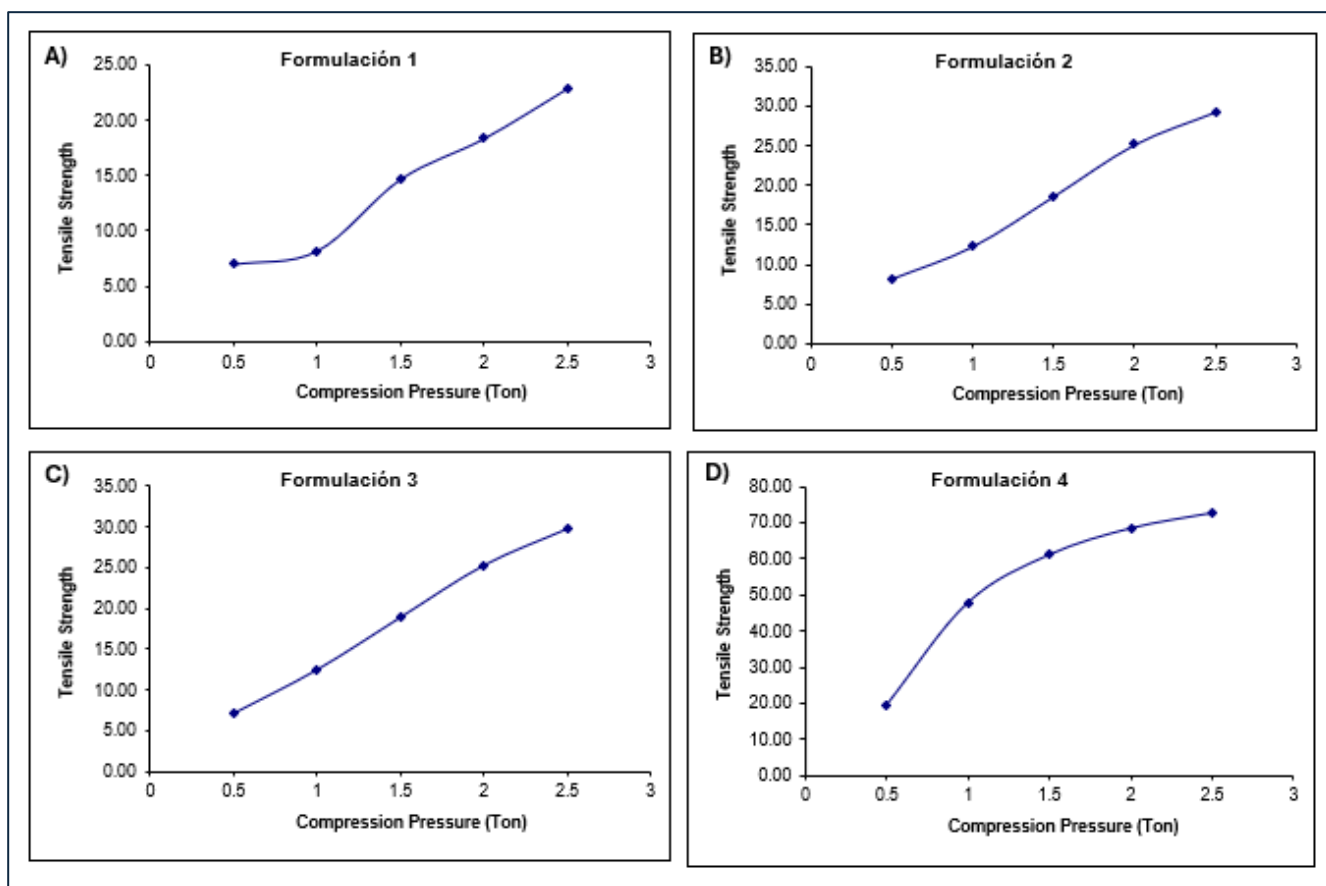


Figura 28. Gráficas obtenidas de la ecuación de Heckel. A) Gráfica de la formulación 1. B) Gráfica de la formulación 2. C) Gráfica de la formulación 3. D) Gráfica de la formulación 4.

En la **Figura 29** se presentan los gráficos del modelo de Heckel y la regresión lineal de las formulaciones 5 y 6. Se observa que el valor del coeficiente de determinación (R^2) para la formulación 5 es de 0.728 y para la formulación 6 la R^2 es de 0.9423. En las gráficas del inciso A y B se aprecian comportamientos similares al gráfico de la formulación 4 (**Figura 28**, inciso D).

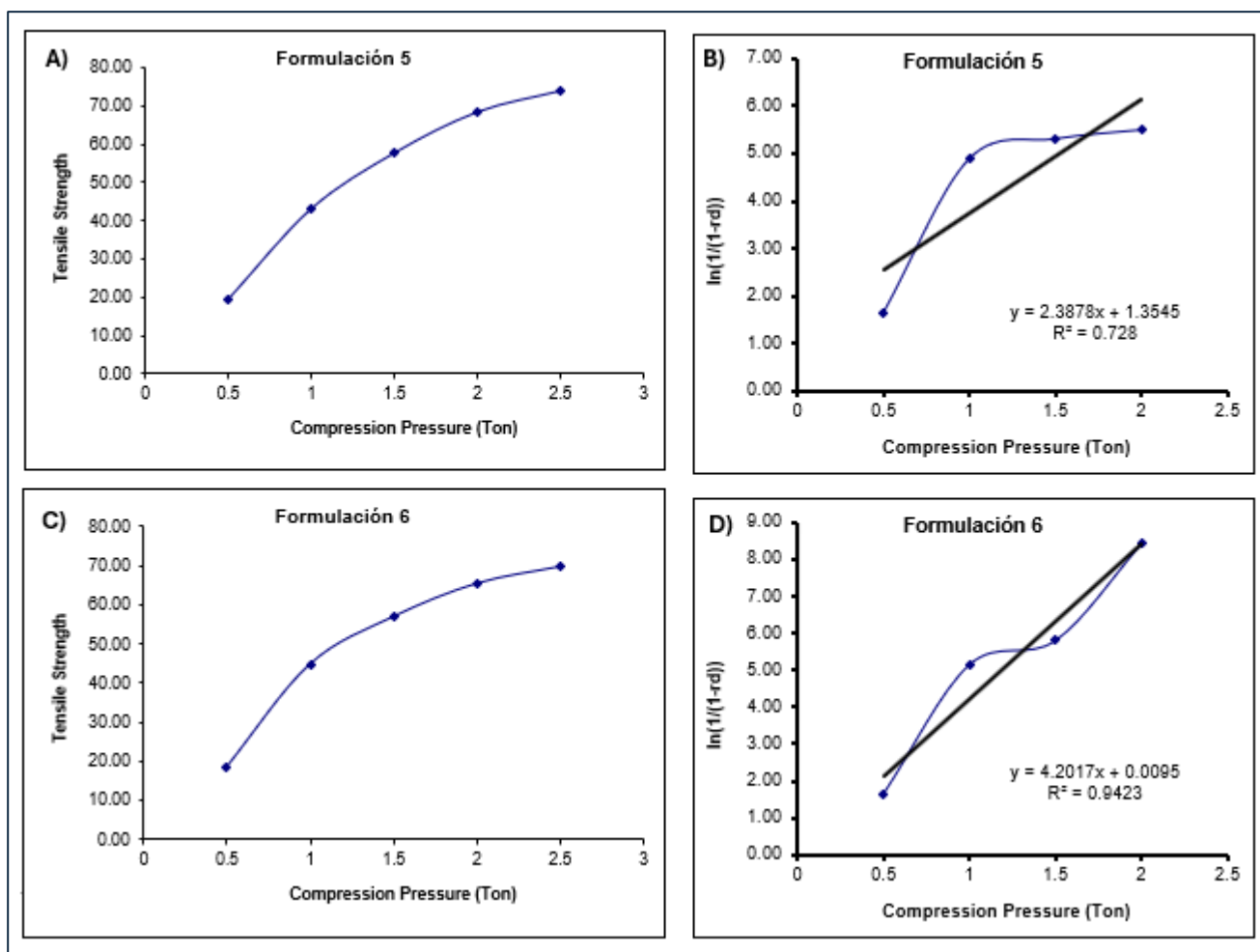


Figura 29. Gráficas obtenidas de la ecuación de Heckel de la formulación 5 (incisos A y B) y la formulación 6 (incisos C y D).

La ecuación de Heckel puede ser descrita como una línea recta, en donde K es la pendiente de la recta, que es un valor indicativo de cada material y es indicativo del mecanismo de consolidación, mientras que A (intercepto) es la constante asociada con la densidad del polvo en el llenado de la cámara de compresión durante la compactación. Pero esta función al ser graficada no presenta un comportamiento puntualmente lineal, el comportamiento a fuerzas de compresión bajas no tiene linealidad, así que es en el intervalo de presiones elevadas donde tiene relevancia el gráfico del modelo de Heckel (*García, 2008*). Lo anterior explica el comportamiento que se presenta en los coprocesados, ya que al aplicar fuerzas de compresión menores el análisis no se puede aplicar.

Las gráficas del modelo de Heckel muestra 3 fases (**Figura 30**) de las cuales la tercera no ha sido muy estudiada. En las gráficas de las formulaciones (**Figura 28**, incisos A, B, C y D y **Figura 29**, incisos A y C) se presentan las dos primeras fases, pronunciadas de mejor manera en las formulaciones 4, 5 y 6, ya que estas presentan un ligero cambio de la fase I a la fase II. La fase I se lleva a cabo cuando la presión a la que se encuentra sometido el material es muy baja, durante esta fase el material se reacomoda y puede llegar a fragmentar según la

naturaleza del material; en la fase II el material ha sobrepasado el umbral de plasticidad y comienza a manifestar el mecanismo de consolidación por el cual forma del compacto. Los datos de la fase II de la gráfica de Heckel son tratados mediante regresión lineal (*García, 2008*).

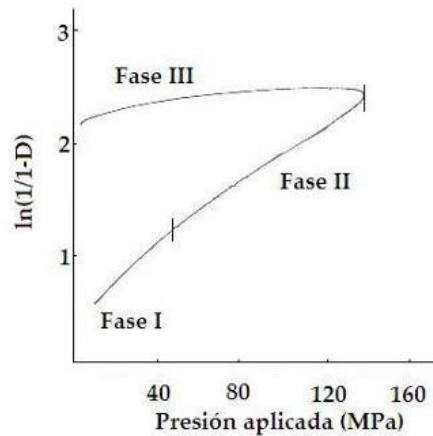


Figura 30. Gráfico de Heckel. Imagen tomada de: *García (2008)*.

En las formulaciones 5 y 6 los valores de K sobrepasan el valor de 1 (**Tabla 24**), indicando que se tienen materiales plásticos y que, por lo tanto, tienen mejores propiedades de compactibilidad lo que hará que su desintegración sea más lenta. Sin embargo, la formulación 6 presenta un valor más alto de K en comparación con la formulación 5, ya que es la que tiene la mayor concentración de mucílago de nopal junto con la celulosa microcristalina lo que indica que probablemente al tener mayores concentraciones de mucílago de nopal, los coprocesados con celulosa microcristalina tienden a tener mejores propiedades de compactibilidad y de compresión. En un estudio de *Hortiales (2006)* se muestran valores menores de celulosa microcristalina al utilizarla en diferentes proporciones y a pesar de ser utilizada con diferentes lubricantes sus valores de K son menores a 1 indicando que hay deformaciones plásticas. Sin embargo, *Hortiales (2006)* explica que el grado de consolidación depende principalmente del número de enlaces del grado de entrelazamientos físico de las partículas y de la formación de puentes sólidos y no de la capacidad de deformación del material, por lo que al utilizar un aglutinante se puede alcanzar el grado de consolidación y esto ayudaría a explicar por qué el mucílago de nopal mejora las propiedades de compactibilidad de los coprocesados.

Por otra parte, la formulación 3 presentó valores superiores a la formulación 5 (**Tabla 24**), este coprocesado al igual que la formulación 6 contienen el mucílago de nopal más concentrado y a pesar de que la materia prima utilizada es diferente, el mucílago de nopal pudo haber ayudado a que se mejoraran las propiedades de compactibilidad de los granulados como se mencionó anteriormente, ya que se reporta que la lactosa disminuye los valores de K (*García, 2008*).

Las gráfica de las formulación 6 (**Figura 28**, incisos D), presentan valores de R^2 de 0.9423, a pesar de que pareciera que existe una mala correlación, no se descalifica este modelo, ya que

es posible tener variaciones en estos resultados, esto se debe porque al utilizar una escala logarítmica y por la naturaleza de la ecuación de Heckel genera variaciones de este tipo. Así que pese a que parecen muy bajos los valores de R^2 un valor > 0.91 se puede considerar como aceptable para el caso de Heckel (*García, 2008*). Por lo tanto, el valor obtenido de la formulación 6 es aceptable, no obstante, el valor de la formulación 5 (**Figura 28**, inciso B) no es aceptable, ya que es menor a 0.91.

9.6. Pruebas de calidad de las tabletas obtenidas con los coprocesados

- Inspección visual

Apariencia

Las tabletas obtenidas, presentan diversas características dependiendo de la materia prima utilizada, tal y como se observa en la siguiente tabla:

Tabla 25. Descripción física de las tabletas.

Tabletas con lactosa				
Tabletas	Color	Forma de la superficie	Presencia de partículas extrañas	Grabado en la superficie
	Blanco uniforme	Redondo y plano	No se presentan partículas extrañas	Sin grabado en la superficie
Tabletas con celulosa microcristalina				
Tabletas	Color	Forma de la superficie	Presencia de partículas extrañas	Grabado en la superficie
	Beige	Redondo y plano	No presenta partículas extrañas	Sin grabado en la superficie

En la **Tabla 25**, se observa que en lo único que varían las tabletas es en el color, ya que las que tienen lactosa presentan un color blanco uniforme y las tabletas con celulosa microcristalina presentan un color beige.

El color de las tabletas se utiliza para identificarlas y facilita la aceptación por parte del paciente, por tanto, debe ser uniforme entre los lotes y no debe presentar moteado (*Ortega & Garzón, 2013*) y este va a depender de las características de los excipientes utilizados. En el caso de las tabletas con lactosa presentan colores blancos uniformes predominando el color de la

lactosa, ya que esta materia prima es un polvo de color blanco (*Medina, 2014*). La tabletas con celulosa microcristalina presentan un color beige, en este caso se tiene una mezcla del mucílago de nopal y la celulosa microcristalina, ya que la celulosa microcristalina presenta un color blanco a casi blanco (*Hortiales, 2006*) y el mucílago del nopal fue de color verde. En la literatura, *Arroyo & Villareal (2014)* reportan un color amarillo-beige para tabletas con celulosa microcristalina y mucílago de nopal (*Opuntia ficus indica*).

El tipo de punzones y la matriz respectiva determinarán la forma y el diámetro de los comprimidos, así como las marcas de identificación, por lo que el tamaño, la forma y las marcas deseadas deben tomarse en cuenta para la selección del tipo de empaque (*Ortega & Garzón, 2013*). Al utilizar el mismo punzón y matriz en las tabletas de lactosa y celulosa microcristalina se obtuvieron los mismos tamaños y formas de las mismas.

- **Pruebas farmacotécnicas**

Diámetro y espesor

En las **Tablas 26, 27, 28, 29, 30 y 31** se presentan los valores promedio del diámetro y espesor de cada formulación a las distintas fuerzas de compresión, así como los valores de desviación estándar (DE), estos valores son bajos lo que indica poca variabilidad en las mediciones de esta prueba y al no tener variaciones mayores a 5, la prueba se cumple.

En la formulación 1 (**Tabla 26**) se presentan valores similares de diámetro en cada fuerza de compresión, teniendo valores de 10.0932 mm para la fuerza de compresión menor y 10.0922 mm de la fuerza de compresión mayor; para los valores de espesor sucede lo contrario, ya que se presentan valores de 5.044 mm para la fuerza de compresión menor y 4.0714 para la fuerza de compresión mayor.

Tabla 26. Promedios de diámetro y espesor de las tabletas de la formulación 1.

Formulación 1				
Fuerza de compresión (PSI)	Diámetro (mm)	DE Diámetro	Espesor (mm)	DE Espesor
1000	10.0932	0.0011	5.0044	0.0034
2000	10.0932	0.0011	4.0894	0.0014
3000	10.0926	0.0005	4.0823	0.0029
4000	10.0928	0.0004	4.0753	0.0018
5000	10.0922	0.0009	4.0714	0.0022

En la formulación 2 (**Tabla 27**) los valores más altos del diámetro son los de las fuerzas de compresión de 2000 y 3000 PSI, aunque no hay mucha diferencia en los valores de las otras fuerzas de compresión.

Tabla 27. Promedios de diámetro y espesor de las tabletas de la formulación 2.

Formulación 2				
Fuerza de compresión (PSI)	Diámetro (mm)	DE Diámetro	Espesor (mm)	DE Espesor
1000	10.0927	0.0005	5.0044	0.0027
2000	10.0932	0.0008	4.0902	0.0017
3000	10.0933	0.0008	4.0821	0.0025
4000	10.0923	0.0007	4.0775	0.0016
5000	10.0926	0.0005	4.0729	0.0018

En la formulación 3 (**Tabla 28**) , los valores más altos de diámetro pertenecen a las fuerzas de compresión de 2000 y 4000 PSI, sin haber tanta diferencia en los demás diámetros, con respecto a los valores del espesor estos mantienen el mismo comportamiento que las formulaciones 1 y 2.

Tabla 28. Promedios de diámetro y espesor de las tabletas de la formulación 3.

Formulación 3				
Fuerza de compresión (PSI)	Diámetro (mm)	DE Diámetro	Espesor (mm)	DE Espesor
1000	10.0909	0.0006	5.0047	0.0023
2000	10.0923	0.0008	4.0881	0.0013
3000	10.0921	0.0010	4.0795	0.0014
4000	10.0923	0.0005	4.0753	0.0017
5000	10.0918	0.0006	4.0717	0.0026

Para la formulación 4 (**Tabla 29**) el valor más alto de diámetro es de 10.0925 mm para la fuerza de compresión de 1000 PSI y el valor más bajo es de 10.0903 mm de la fuerza de compresión de 4000 PSI, los valores no difieren significativamente de los otros. Los valores de espesor mantienen el mismo comportamiento que las otras formulaciones.

Tabla 29. Promedios de diámetro y espesor de las tabletas de la formulación 4.

Formulación 4				
Fuerza de compresión (PSI)	Diámetro (mm)	DE Diámetro	Espesor (mm)	DE Espesor
1000	10.0925	0.0007	5.0253	0.0030
2000	10.0913	0.0007	4.0896	0.0025
3000	10.0909	0.0006	4.0803	0.0011
4000	10.0903	0.0005	4.0744	0.0019
5000	10.0905	0.0008	4.0732	0.0021

Para la formulación 5 (**Tabla 30**), el valor más alto de diámetro pertenece a la fuerza de compresión de 1000 PSI y los valores más bajos de diámetro pertenecen a las fuerzas de compresión de 3000 y 5000 PSI. Los valores del espesor mantienen el comportamiento de las otras formulaciones.

Tabla 30. Promedios de diámetro y espesor de las tabletas de la formulación 5.

Formulación 5				
Fuerza de compresión (PSI)	Diámetro (mm)	DE Diámetro	Espesor (mm)	DE Espesor
1000	10.0915	0.0007	5.0278	0.0033
2000	10.0907	0.0009	4.0930	0.0021
3000	10.0899	0.0010	4.0810	0.0014
4000	10.0903	0.0007	4.0753	0.0018
5000	10.0899	0.0006	4.0740	0.0044

La formulación 6 (**Tabla 31**) presenta el mismo comportamiento que la formulación 5 con respecto a los valores del diámetro y con respecto a los valores del espesor, mantiene el mismo comportamiento que las demás formulaciones.

Tabla 31. Promedios de diámetro y espesor de las tabletas de la formulación 6.

Formulación 6				
Fuerza de compresión (PSI)	Diámetro (mm)	DE Diámetro	Espesor (mm)	DE Espesor
1000	10.0922	0.0016	5.0199	0.0034
2000	10.0910	0.0008	4.0919	0.0016
3000	10.0899	0.0009	4.0781	0.0012
4000	10.0900	0.0007	4.0758	0.0017
5000	10.0898	0.0010	4.0732	0.0039

La relación entre el peso de la tableta y la presión ejercida durante la compresión es la que controla el grosor de las tabletas (*Ortega & Garzón, 2013*) es por eso que en las tabletas conforme aumenta la fuerza de compresión, su grosor (espesor) disminuye, a pesar de este comportamiento las tabletas cumplen con este requisito, ya que las medidas deben tener un valor máximo de variación del 5% (*Ortega & Garzón, 2013*) y los valores obtenidos están por debajo de esa variación.

El diámetro varía depende el uso de los punzones y la matriz, al haber utilizado punzones de 10 mm de diámetro se espera que se obtengan valores similares, los valores obtenidos están entre los 10.0899 mm y 10.0933 mm. Los factores que pueden afectar el grosor y el diámetro de las tabletas, además la longitud de los punzones, son las propiedades de los granulados incluyendo la densidad, el tamaño de partícula y la distribución del tamaño de partícula; además, la variación de peso también puede ser un factor importante para las mediciones del diámetro y el espesor (*Ortega & Garzón, 2013*).

En la literatura, *Delgadillo (2015)* reportan diámetros de 1.11 cm de diámetro y 0.56 cm de espesor en tabletas con manitol, ranitidina y mucílago de nopal. En otro estudio de *Haruna et al. (2020)* se registraron valores de grosor entre 3.83 y 3.90 mm para tabletas con celulosa microcristalina y crospovidona en este estudio utilizaron punzones planos de 12 mm. *Villar (2017)* reportan diámetros de 6.11 mm en formulaciones donde utilizan lactosa.

- **Peso promedio**

En la **Tablas 32** se presentan los valores promedios de los pesos promedios de cada formulación y a cada fuerza de compresión, así como su respectiva desviación estándar (DE), los valores de DE son más altos en comparación con los del diámetro y espesor lo que indica que hay mayor variabilidad en las mediciones de esta prueba. Las tabletas cumplen con el peso promedio, ya que no superan el 10% del peso indicado.

Tabla 32. Peso promedio de cada fuerza de compresión de las tabletas de la formulación 1.

Fuerza de compresión (PSI)	Formulación 1		Formulación 2		Formulación 3		Formulación 4		Formulación 5		Formulación 6	
	Peso (mg)	DE	Peso (mg)	DE	Peso (mg)	DE	Peso (mg)	DE	Peso (mg)	DE	Peso (mg)	DE
1000	498.70	4.51	499.76	3.35	500.67	3.23	499.50	2.68	499.49	3.06	497.47	5.51
2000	501.32	3.53	502.68	2.90	498.83	3.33	497.73	3.79	498.72	4.27	498.77	2.03
3000	499.60	4.20	502.66	2.97	499.58	3.95	501.08	2.36	498.45	1.80	498.36	2.95
4000	499.72	4.82	501.14	3.39	498.63	3.57	497.93	3.81	495.22	3.34	499.48	1.81
5000	495.63	4.94	499.64	2.69	498.85	3.68	497.64	5.63	500.07	3.65	495.25	6.57

El peso de las tabletas se ajusta mediante la posición del punzón inferior. La variación del peso se debe a problemas mecánicos y al uso de granulados de mala calidad; la principal razón es la capacidad de flujo que puede causar llenados intermitentes en las matrices. Otras causas de la variación de peso son el tamaño y forma irregular del granulado, el exceso de finos, la humedad excesiva, el exceso de velocidad de compresión, el punzón inferior flojo, entre otros (*Ortega & Garzón, 2013*). Estos factores pudieron influir en los resultados finales del peso de las tabletas y las variaciones encontradas, a pesar de lo anterior, se cumple con la prueba ya que los promedios de peso se encuentran entre 495.25 mg a 502.68 mg y estos no rebasan el 10% del peso de 500 mg.

En la literatura, Haruna et al. (2020) reportan entre 491 mg y 497 mg del peso medio de tabletas con celulosa microcristalina con crospovidona. Delgadillo (2015) reportan pesos promedio de 700.38 mg para tabletas con mucílago de nopal, manitol y ranitidina y Villar (2017) reportan pesos promedios de 0.0869 g en formulaciones donde utilizan a la lactosa.

- **Friabilidad**

En las **Tablas 33, 34 y 35** se presenta el porcentaje de friabilidad de las formulaciones con lactosa, el cual se calculó con el peso inicial (Pi) y el peso final (Pt) de 10 tabletas por cada fuerza de compresión estudiada. En la **Tabla 33** se observan los resultados obtenidos para la formulación 1 y solo las tabletas obtenidas con fuerza de compresión de 5000 PSI pasan la prueba, ya que su porcentaje de friabilidad es menor a 1% de acuerdo con lo establecido en la *FEUM*.

Tabla 33. Friabilidad de cada fuerza de compresión de las tabletas de la formulación 1.

Formulación 1			
Fuerza de compresión (PSI)	Pi (g)	Pt (g)	Friabilidad (%)
1000	4.78	4.71	1.46
2000	5.00	4.90	2.00
3000	4.99	4.93	1.20
4000	4.97	4.92	1.01
5000	4.97	4.93	0.81

En la **Tabla 34** se observan los resultados obtenidos para la formulación 2, dos valores pasan la prueba, pertenecientes a las fuerzas de compresión de 4000 y 5000 PSI, las demás fuerzas de compresión no pasaron la prueba, ya que tienen valores mayores al 1%.

Tabla 34. Friabilidad (%) de cada fuerza de compresión de las tabletas de la formulación 2.

Formulación 2			
Fuerza de compresión (PSI)	Pi (g)	Pt (g)	Friabilidad (%)
1000	5.00	4.83	3.40
2000	5.02	4.95	1.39
3000	5.01	4.95	1.20
4000	5.02	4.98	0.80
5000	4.99	4.96	0.60

En la **Tabla 35** se observan los resultados para la formulación 3, los últimos tres valores pertenecientes a las fuerzas de compresión más altos pasan la prueba al tener valores menores a 1%.

Tabla 35. Friabilidad (%) de cada fuerza de compresión de las tabletas de la formulación 3.

Formulación 3			
Fuerza de compresión (PSI)	Pi (g)	Pt (g)	Friabilidad (%)
1000	4.99	4.84	3.01
2000	4.98	4.92	1.21
3000	4.99	4.95	0.80
4000	4.98	4.95	0.60
5000	4.98	4.94	0.80

La friabilidad es inversamente proporcional a la fuerza de compresión, ya que al aumentar la fuerza de compresión la friabilidad disminuye, este comportamiento se puede observar en la **Figura 31**. En la formulación 2 y 3 se ve más pronunciado este comportamiento (**Figura 31**, inciso B y C), sin embargo, en la formulación 1 (**Figura 31**, inciso A) se observa que el valor de 2000 PSI es mayor que el de 1000 PSI.

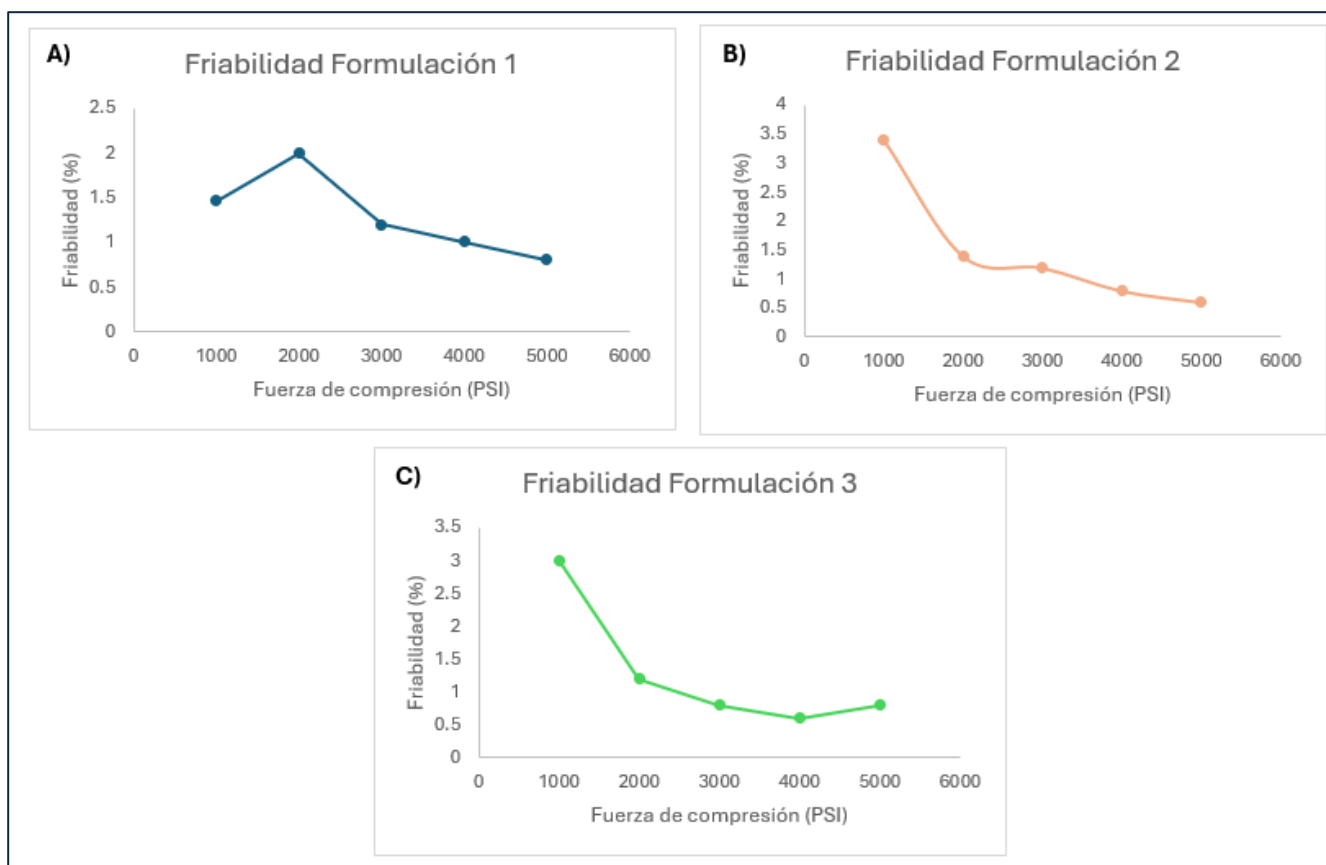


Figura 31. Gráfica de friabilidad de las formulaciones con lactosa. A) Gráfica formulación 1. B) Gráfica formulación 2. C) Gráfica formulación 3.

En las **Tablas 36, 37 y 38** se encuentran los valores del % de friabilidad de las formulaciones con celulosa microcristalina. En la formulación 4 (**Tabla 36**) se observa que el valor de friabilidad de la fuerza de compresión 4000 PSI es 0.40 y el de las demás fuerzas de compresión es 0, dado estos datos la prueba se cumple al tener valores menores del 1%.

Tabla 36. Friabilidad (%) de cada fuerza de compresión de las tabletas de la formulación 4.

Formulación 4			
Fuerza de compresión (PSI)	Pi (g)	Pt (g)	Friabilidad (%)
1000	4.99	4.99	0
2000	4.99	4.99	0
3000	5	5	0
4000	4.98	4.96	0.40
5000	4.97	4.97	0

En la formulación 5 (**Tabla 37**) dos valores se encuentran arriba de 0 pero menores a 1, estos valores pertenecen a las fuerzas de compresión de 3000 y 5000 PSI, los demás valores son 0%, de esta manera se cumple la prueba para esta formulación.

Tabla 37. Friabilidad (%) de cada fuerza de compresión de las tabletas de la formulación 5.

Formulación 5			
Fuerza de compresión (PSI)	Pi (g)	Pt (g)	Friabilidad (%)
1000	4.98	4.98	0
2000	4.97	4.97	0
3000	4.95	4.94	0.202
4000	4.96	4.96	0
5000	4.97	4.96	0.2012

En la formulación 6 (**Tabla 38**) se aprecia que de igual manera que en la formulación 5, dos valores son mayores a 0 y menores a 1, con la diferencia de que estos valores pertenecen a las fuerzas de compresión 2000 y 4000 PSI. Todos los datos cumplen la prueba al tener valores menores al 1%.

Tabla 38. Friabilidad (%) de cada fuerza de compresión de las tabletas de la formulación 6.

Formulación 6			
Fuerza de compresión (PSI)	Pi (g)	Pt (g)	Friabilidad (%)
1000	4.96	4.96	0
2000	4.98	4.97	0.2008
3000	4.94	4.94	0
4000	4.99	4.98	0.2004
5000	4.96	4.96	0

La friabilidad se relaciona con la capacidad que tienen las tabletas para resistir los golpes y la abrasión, sin que se desmoronen durante el proceso de manufactura, empaque, transporte y uso por parte del paciente (*Ortega & Garzón, 2013*). En el caso de las formulaciones con lactosa (Formulación 1, 2 y 3) se aprecia que son afectadas cuando se obtienen con fuerzas de compresión bajas, esto pasa sobre todo en la formulación 1 donde solo se cumple la prueba cuando tienen una fuerza de compresión mayor (5000 PSI) e incluso las tabletas al pasar por la prueba sufren deformaciones, tal y como se ve en la **Figura 32**. Esto quizá se deba a las durezas bajas que tienen las tabletas. En la gráfica de la formulación 1 (**Figura 31**, inciso A) se observa que la friabilidad aumenta en la fuerza de compresión 2000 PSI, esto quizá se deba a que su valor de dureza es de 5.134 kp y el de la fuerza de compresión de 1000 PSI es 5.542 kp. Otro factor, se debe probablemente a la concentración del mucílago de nopal, ya que las formulaciones con concentraciones menores del mucílago (proporción 0.5:1) no pasan la prueba; y en las formulaciones con mayor proporción (0.15:1), solo dos valores no pasan la prueba y estos son de las fuerzas de compresión más baja. Además, se sabe que la lactosa requiere altas fuerzas de compresión para formar comprimidos de buenas características;

aunque se ha reportado que a presiones cercanas a 140 MPa los comprimidos presentan decapeo y/o laminación. (García, 2008).



Figura 32. Tabletas con lactosa y mucílago de nopal después de la prueba de friabilidad.

Por otro lado, en las formulaciones con la celulosa microcristalina (formulación 4, 5 y 6) las tabletas en todas las fuerzas de compresión pasan la prueba por tener valores de friabilidad menores al 1%. Esto se debe a que las tabletas obtenidas con celulosa microcristalina presentaron mayores durezas en comparación con las formulaciones con lactosa. En la literatura, se reportan porcentajes de 0.153% en tabletas con mucílago de nopal, ranitidina y manitol, la cantidad de mucílago que se utilizó fue de 294 mg y este agregó en forma de polvo (Delgadillo, 2015).

- **Dureza**

En la **Tabla 39** se presentan los valores promedio y la desviación estándar (DE) de la dureza de tabletas obtenidas con lactosa a las diferentes fuerzas de compresión (formulación 1, 2 y 3). En la formulación 1 se presentan valores desde 5.314 kp hasta 14.775 kp de dureza, en la fuerza de compresión de 2000 PSI disminuye la dureza en comparación con la dureza de la fuerza de compresión de 1000 PSI. Los valores de DE son relativamente bajos lo que indica poca variabilidad en la medición de la prueba. En la formulación 2 las durezas van desde los 6.549 hasta 18.911 kp, estas durezas son mayores a las de la formulación 1, por lo que al utilizar una mayor concentración del mucílago de nopal las durezas aumentaron y los valores de DE son relativamente bajos, lo que indica poca variabilidad en las mediciones en la prueba. Para la formulación 3 se presentan valores de 5.734 a 19.156 kp de dureza. Sin embargo, la dureza en la fuerza de compresión de 1000 PSI fue menor a la de la formulación 2, pero el resto de los resultados de dureza de las fuerzas de compresión aumentaron.

Tabla 39. Dureza de cada fuerza de compresión de las tabletas de las formulaciones con lactosa.

	Formulación 1		Formulación 2		Formulación 3	
Fuerza de compresión (PSI)	Dureza (kp)	DE	Dureza (kp)	DE	Dureza (kp)	DE
1000	5.542	0.705	6.549	2.189	5.734	1.101
2000	5.314	2.073	7.976	0.487	8.130	0.522
3000	9.506	1.475	12.073	0.757	12.239	0.843
4000	11.862	1.182	16.273	0.583	16.309	0.926
5000	14.775	0.959	18.911	1.419	19.157	1.197

La dureza es directamente proporcional a la fuerza de compresión, es decir, que al aumentar la fuerza de compresión aumenta la dureza en las tabletas, tal y como se ve en las gráficas de la **Figura 33**.

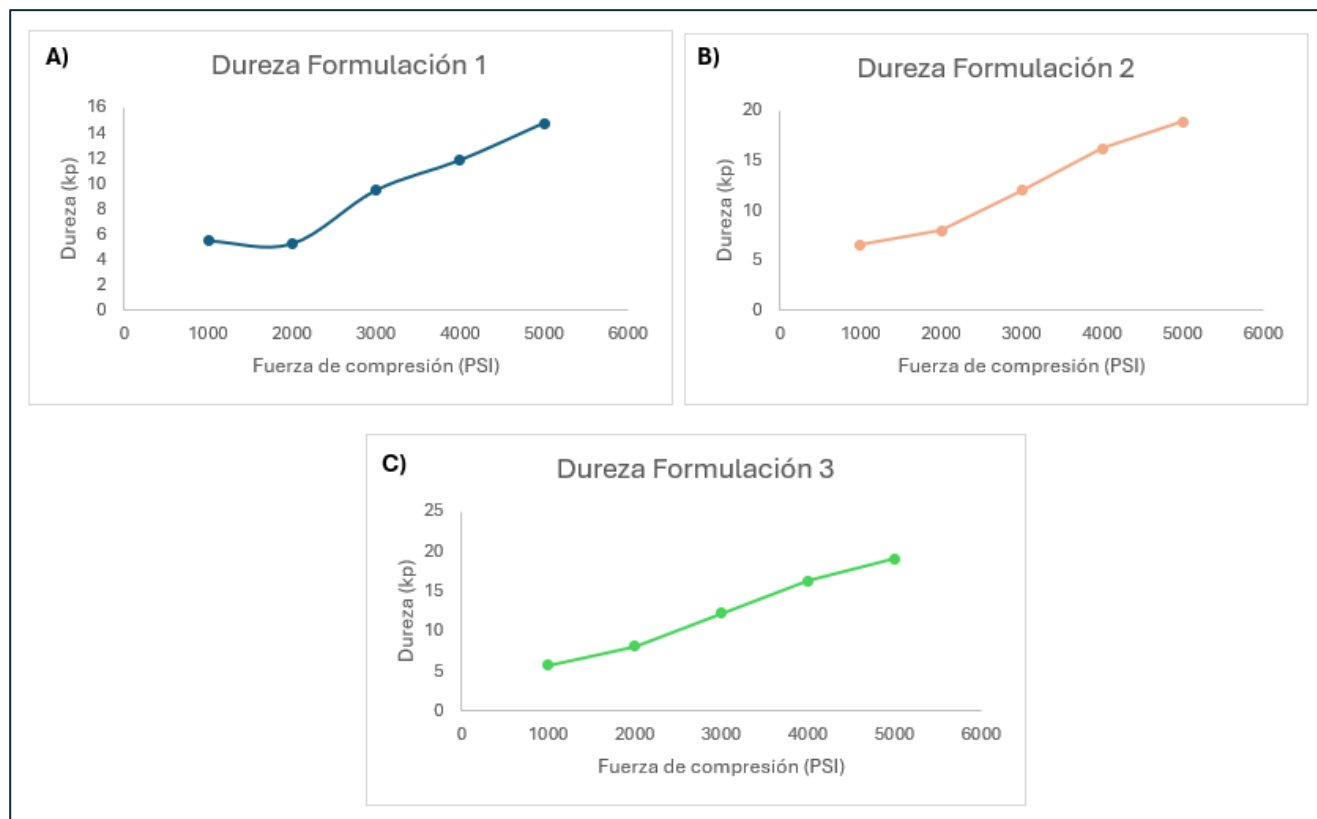


Figura 33. Gráfica de dureza de las formulaciones con lactosa. A) Gráfica formulación 1. B) Gráfica formulación 2. C) Gráfica formulación 3.

En la **Tabla 40** se presentan los valores promedio de dureza para las formulaciones con celulosa microcristalina (formulación 4, 5 y 6). Para la formulación 4 se presentan durezas mayores en comparación con las formulaciones con lactosa, ya que van de los 15.304 kp para la fuerza de compresión menor hasta 46.878 kp para la fuerza de compresión mayor. Las DE al igual que las formulaciones de la lactosa, presenta poca variabilidad debido a que los valores de DE son bajos. En la formulación 5 se presentan valores de 15.247 a 47.738 kp de dureza. Sin embargo, en las fuerzas de compresión de 1000, 2000 y 3000 PSI las durezas son menores a las de la formulación 4, pero no representan diferencias significativas. Las durezas de las fuerzas de compresión de 4000 y 5000 PSI aumentaron en la formulación 5 en comparación con las de la formulación 4 y las DE siguen siendo valores bajos como sucede con las otras formulaciones.

En la formulación 6 las durezas son menores a las formulaciones 4 y 5, presentando valores desde 14.69 hasta 45.062 kp. No obstante, las DE siguen siendo valores bajos indicando poca variabilidad en las mediciones de esta prueba.

Tabla 40. Dureza de cada fuerza de compresión de las tabletas de las formulaciones con celulosa microcristalina.

	Formulación 4		Formulación 5		Formulación 6	
Fuerza de compresión (PSI)	Dureza (kp)	DE	Dureza (kp)	DE	Dureza (kp)	DE
1000	15.304	0.815	15.247	0.989	14.69	0.582
2000	30.918	1.332	27.86	1.566	29.059	1.069
3000	39.464	1.386	37.354	1.493	36.825	1.195
4000	44.144	2.034	44.157	1.325	42.297	1.341
5000	46.878	1.750	47.738	1.171	45.062	1.709

El comportamiento que se observó en las formulaciones con lactosa también se puede observar en las formulaciones con celulosa microcristalina, conforme aumenta la fuerza de compresión aumenta la dureza de las tabletas obtenidas (**Figura 34**).

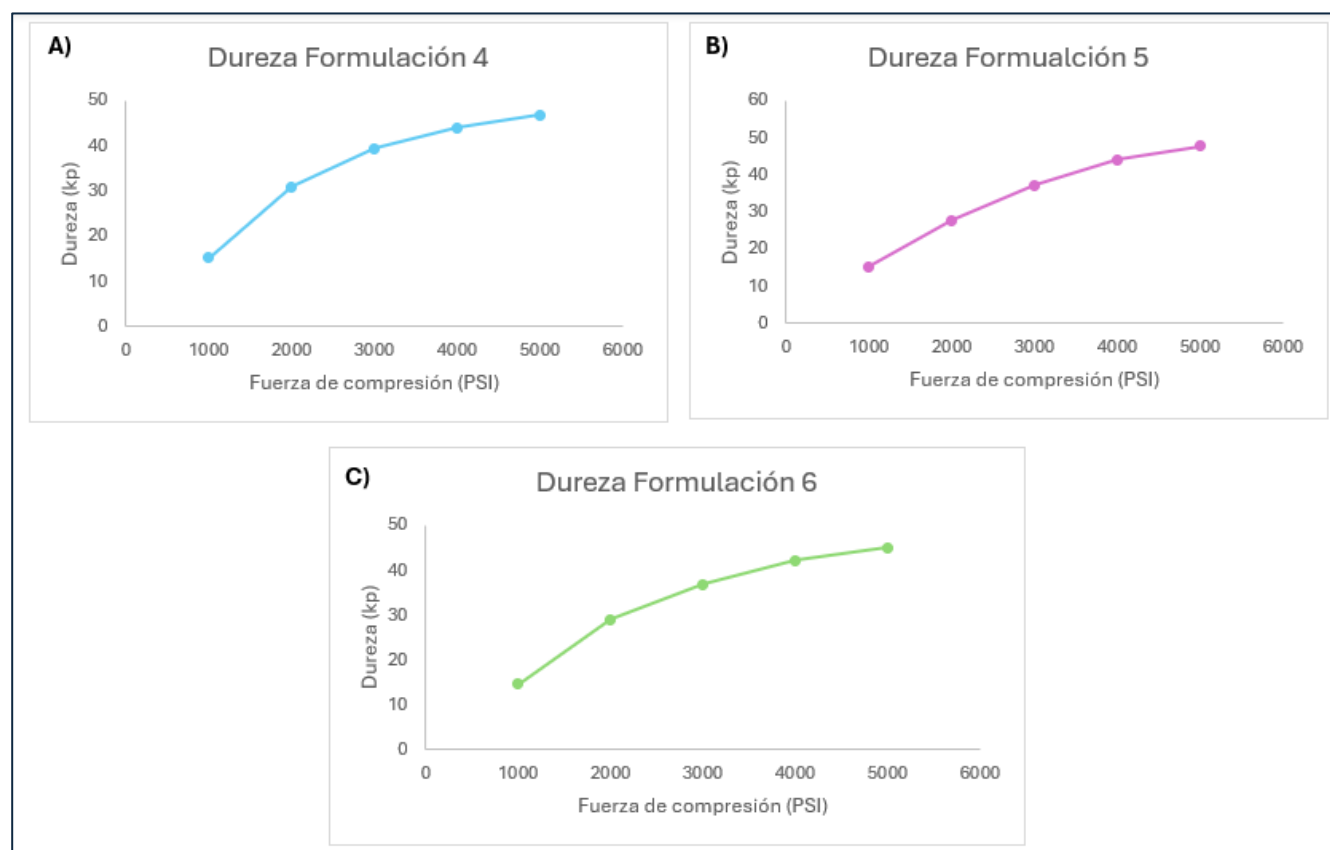


Figura 34. Gráficas de dureza para las formulaciones con celulosa microcristalina. A) Gráfica formulación 4. B) Gráfica formulación 5. C) Gráfica formulación 6.

Para el análisis estadístico del diseño de experimentos, se tomaron los factores de la proporción del mucílago de nopal y la materia prima utilizada para evaluar la dureza a las diferentes fuerzas de compresión, para ello se tomó la tabla ANOVA, el diagrama de Pareto y el gráfico de efectos principales realizados en el programa Statgraphics.

La tabla ANOVA (**Figura 35**) arrojó valores $p < 0.05$ para la materia prima utilizada en las fuerzas de compresión de 1000 a 4000 PSI, lo que indicó que hay diferencia significativa en este factor (materia prima utilizada) con respecto a la variable de respuesta (dureza), es decir, que dependiendo de la materia prima que se utilice en las formulaciones, sea lactosa o celulosa microcristalina, afecta la dureza en esas cuatro fuerzas de compresión. Para la fuerza de compresión de 5000 PSI (**Figura 36**), el factor de la materia prima utilizada, la interacción entre las proporciones del mucílago de nopal y las interacciones entre la extracción del mucílago de nopal con la materia prima utilizada, presentaron valores $p < 0.05$ lo que indica que hay una diferencia significativa entre estos factores en la variable de respuesta.

Análisis de Varianza para Dureza					
Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A:Extracción del mucilago	0.044521	1	0.044521	0.31	0.6785
B:Materia prima utilizada	125.273	1	125.273	860.15	0.0217
AA	0.449307	1	0.449307	3.09	0.3295
AB	0.162409	1	0.162409	1.12	0.4827
Error total	0.14564	1	0.14564		
Total (corr.)	126.075	5			

R-cuadrada = 99.8845 por ciento
R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 99.4224 por ciento
Error estándar del est. = 0.381629
Error absoluto medio = 0.146889
Estadístico Durbin-Watson = 2.66667
Autocorrelación residual de Lag 1 = -0.416667

A)

Análisis de Varianza para Dureza					
Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A:Extracción	0.228962	1	0.228962	0.06	0.8470
B:Materia prima utilizada	735.203	1	735.203	192.78	0.0458
AA	0.254917	1	0.254917	0.07	0.8389
AB	5.46391	1	5.46391	1.43	0.4431
Error total	3.81377	1	3.81377		
Total (corr.)	744.965	5			

R-cuadrada = 99.4881 por ciento
R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 97.4403 por ciento
Error estándar del est. = 1.95289
Error absoluto medio = 0.751667
Estadístico Durbin-Watson = 1.66667
Autocorrelación residual de Lag 1 = 0.0833333

B)

Análisis de Varianza para Dureza					
Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A:Extracción	0.002209	1	0.002209	0.00	0.9740
B:Materia prima utilizada	1062.01	1	1062.01	803.72	0.0224
AA	0.0560333	1	0.0560333	0.04	0.8707
AB	7.2146	1	7.2146	5.46	0.2574
Error total	1.32136	1	1.32136		
Total (corr.)	1070.6	5			

R-cuadrada = 99.8766 por ciento
R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 99.3829 por ciento
Error estándar del est. = 1.1495
Error absoluto medio = 0.442444
Estadístico Durbin-Watson = 1.91667
Autocorrelación residual de Lag 1 = -0.166667

C)

Análisis de Varianza para Dureza					
Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A:Extracción	9.90361	1	9.90361	18.98	0.1436
B:Materia prima utilizada	1237.09	1	1237.09	2371.41	0.0131
AA	3.25313	1	3.25313	6.24	0.2425
AB	1.69	1	1.69	3.24	0.3228
Error total	0.521667	1	0.521667		
Total (corr.)	1252.45	5			

R-cuadrada = 99.9583 por ciento
R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 99.7917 por ciento
Error estándar del est. = 0.722265
Error absoluto medio = 0.278
Estadístico Durbin-Watson = 1.25
Autocorrelación residual de Lag 1 = 0.166667

D)

Figura 35. Tablas de ANOVA de la prueba de dureza a las diferentes fuerzas de compresión. A) Fuerza de compresión 1000 PSI. B) Fuerza de compresión 2000 PSI. C) Fuerza de compresión 3000 PSI. D) Fuerza de compresión 4000 PSI.

Análisis de Varianza para Dureza <table> <tr> <th>Fuente</th><th>Suma de Cuadrados</th><th>Gl</th><th>Cuadrado Medio</th><th>Razón-F</th><th>Valor-P</th></tr> <tr> <td>A:Extracción</td><td>1.64609</td><td>1</td><td>1.64609</td><td>157.63</td><td>0.0506</td></tr> <tr> <td>B:Materia prima utilizada</td><td>1256.72</td><td>1</td><td>1256.72</td><td>120340.85</td><td>0.0018</td></tr> <tr> <td>AA</td><td>4.59546</td><td>1</td><td>4.59546</td><td>440.05</td><td>0.0303</td></tr> <tr> <td>AB</td><td>9.6038</td><td>1</td><td>9.6038</td><td>919.64</td><td>0.0210</td></tr> <tr> <td>Error total</td><td>0.010443</td><td>1</td><td>0.010443</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Total (corr.)</td><td>1272.58</td><td>5</td><td></td><td></td><td></td></tr> </table> R-cuadrada = 99.9992 por ciento R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 99.9959 por ciento Error estándar del est. = 0.102191 Error absoluto medio = 0.0393333 Estadístico Durbin-Watson = 2.83333 Autocorrelación residual de Lag 1 = -0.5						Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P	A:Extracción	1.64609	1	1.64609	157.63	0.0506	B:Materia prima utilizada	1256.72	1	1256.72	120340.85	0.0018	AA	4.59546	1	4.59546	440.05	0.0303	AB	9.6038	1	9.6038	919.64	0.0210	Error total	0.010443	1	0.010443			Total (corr.)	1272.58	5			
Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P																																										
A:Extracción	1.64609	1	1.64609	157.63	0.0506																																										
B:Materia prima utilizada	1256.72	1	1256.72	120340.85	0.0018																																										
AA	4.59546	1	4.59546	440.05	0.0303																																										
AB	9.6038	1	9.6038	919.64	0.0210																																										
Error total	0.010443	1	0.010443																																												
Total (corr.)	1272.58	5																																													

Figura 36. Tabla ANOVA de la prueba de dureza con una fuerza de compresión de 5000PSI.

Al analizar los diagramas de Pareto (**Figura 37**) se observa que, a las fuerzas de compresión de 1000 a 4000 PSI, el factor de la materia prima utilizada cruza la línea crítica, lo que indica que la lactosa y la celulosa microcristalina tienen un efecto significativo en la dureza a las fuerzas de compresión de 1000 (**Figura 37**, inciso A), 2000 (**Figura 37**, inciso B), 3000 (**Figura 37**, inciso C) y 4000 PSI (**Figura 37**, inciso D). Y en la fuerza de compresión de 5000 PSI (**Figura 37**, inciso E) el factor de la materia prima utilizada junto con su interacción con la extracción del mucílago de nopal y las interacciones entre estas proporciones del mucílago atraviesan la línea crítica indicando el efecto significativo en la dureza de las tabletas.

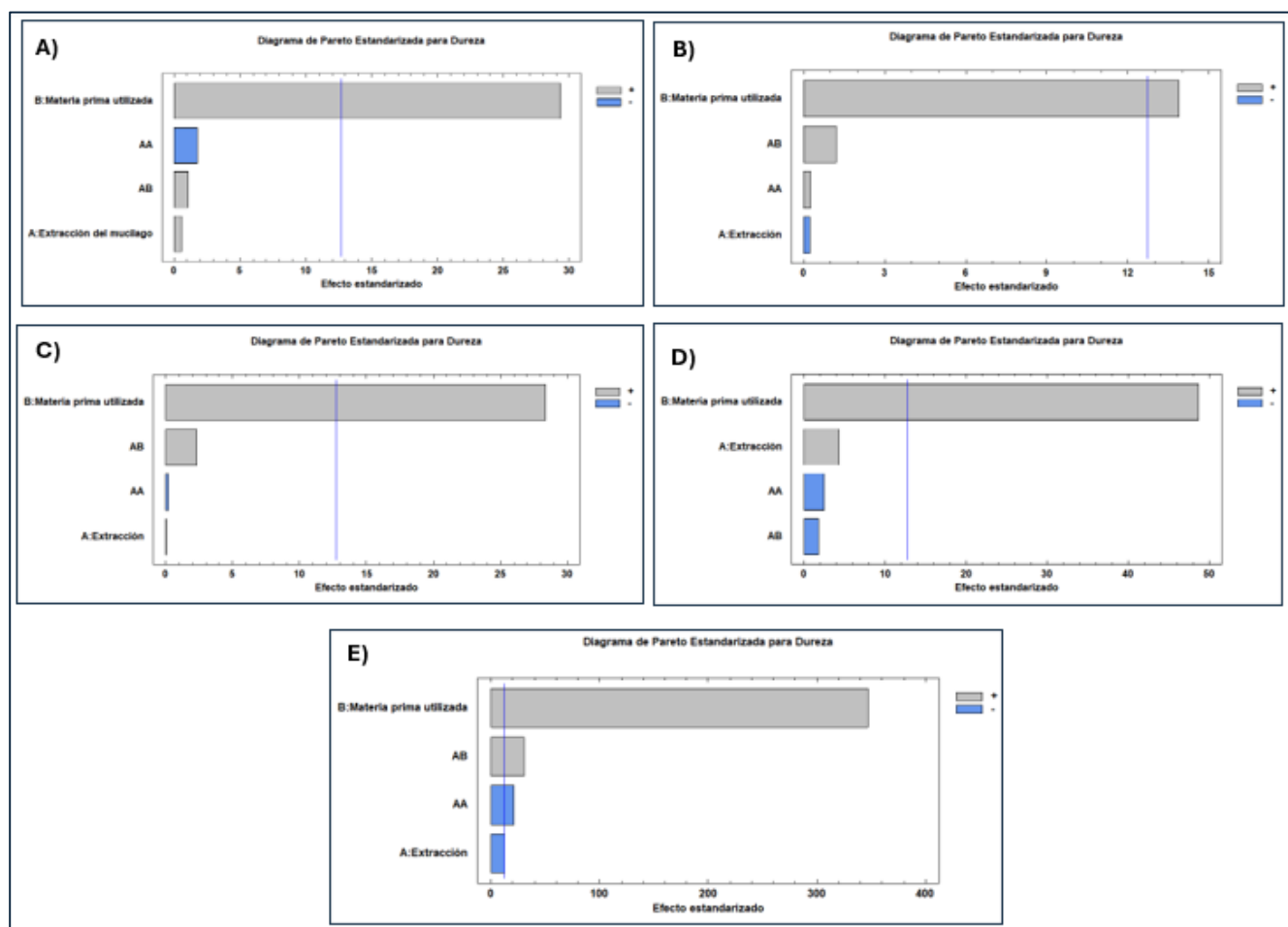


Figura 37. Diagramas de Pareto para la dureza a las diferentes fuerzas de compresión. A) Diagrama fuerza de compresión de 1000 PSI. B) Diagrama fuerza de compresión de 2000 PSI. C) Diagrama fuerza de compresión de 3000 PSI. D) Diagrama fuerza de compresión 4000 PSI. E) Diagrama fuerza de compresión de 5000 PSI.

En el diagrama de efectos principales (**Figura 38**) se observa que al utilizar la lactosa en las formulaciones a las distintas fuerzas de compresión la dureza disminuye y al utilizar la celulosa microcristalina la dureza aumenta. Con respecto a la extracción del mucílago de nopal, se aprecia que en las fuerzas de compresión de 2000 y 4000 PSI (**Figura 38**, inciso B y C) la dureza se mantiene constante, es decir que esta no aumenta ni disminuye al usar el mucílago

de nopal en sus tres proporciones. Sin embargo, en las fuerzas de compresión de 1000, 4000 y 5000 PSI las durezas aumentan relativamente en el punto intermedio de las extracciones del mucílago de nopal, es decir que en las proporciones de 0.3:1 del mucílago de nopal las durezas tienden a aumentar, no obstante, este aumento no es tan notorio.

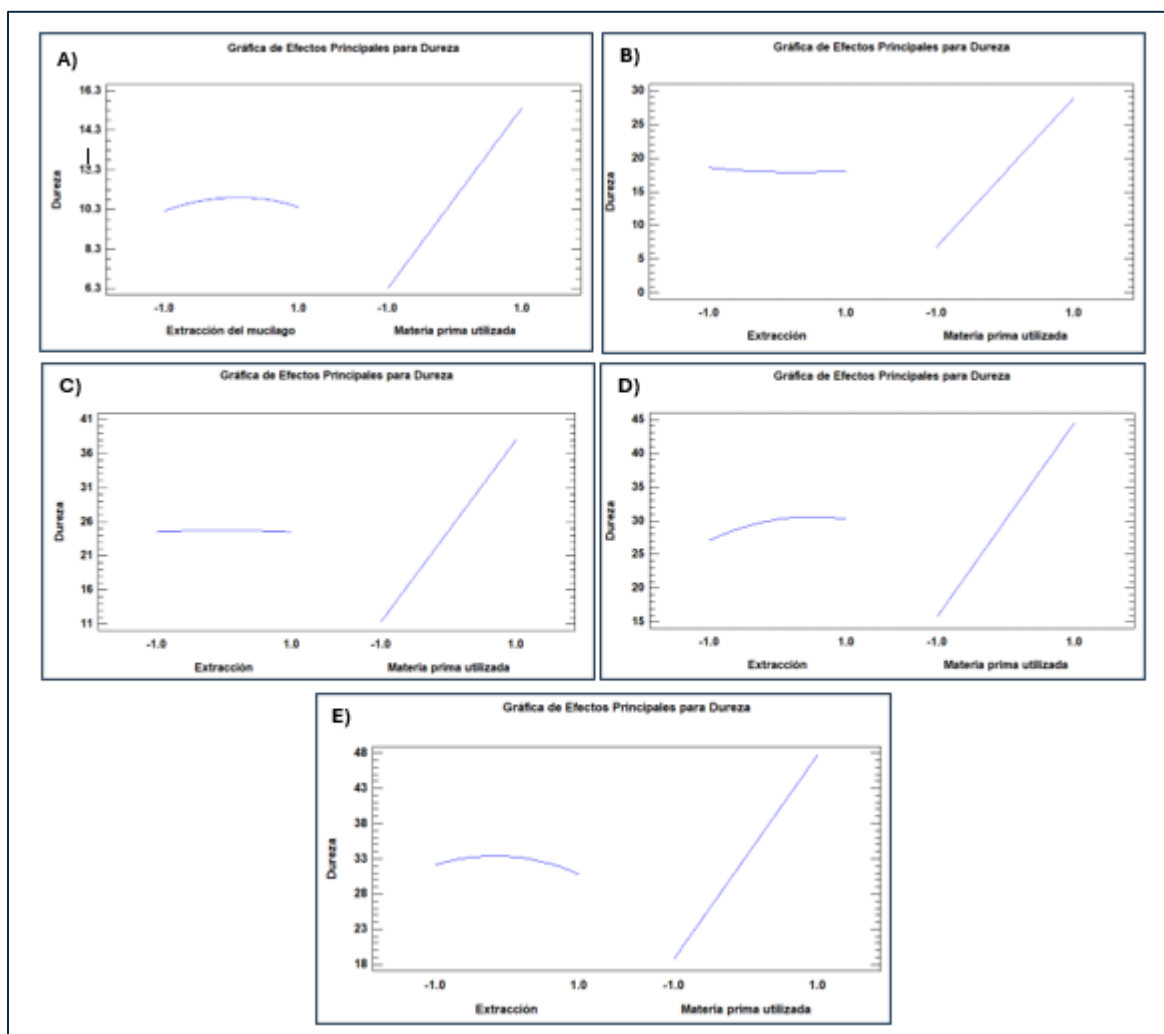


Figura 38. Gráficas para la dureza a las diferentes fuerzas de compresión. A) Diagrama fuerza de compresión de 1000 PSI. B) Diagrama fuerza de compresión de 2000 PSI. C) Diagrama fuerza de compresión de 3000 PSI. D) Diagrama fuerza de compresión 4000 PSI. E) Diagrama fuerza de compresión de 5000 PSI.

La dureza se controla al regular la presión y la velocidad de compresión durante el proceso de compactación. Es la resistencia a la ruptura que presenta la tableta al aplicarle una fuerza diametral. Las tabletas requieren un cierto nivel de dureza para soportar los choques mecánicos originados por la manipulación durante su fabricación, empaque, distribución y uso; las tabletas planas requieren mayor fuerza para su fractura que la forma convexa (*Ortega & Garzón, 2013*) lo que explicaría por qué las tabletas de este trabajo requirieron más fuerza, ya que se obtuvieron tabletas planas.

En todas las formulaciones se observó que la dureza es proporcional a la fuerza de compresión, ya que al aumentar la fuerza de compresión aumenta también la dureza. Sin embargo, las formulaciones con lactosa presentaron las durezas más bajas en comparación con las formulaciones con celulosa microcristalina lo que indicó que utilizar diferentes materias primas puede afectar la dureza de las tabletas, lo cual se pudo comprobar con el análisis estadístico. Este comportamiento quizá se deba a las propiedades y características que tiene cada materia prima, ya que la lactosa es amorfa y tiene un mecanismo de deformación por fragmentación, además de que requiere altas fuerzas de compresión para formar comprimidos de buenas características (García, 2008). En cambio, la celulosa microcristalina presenta una deformación plástica; además, de que puede formar compactos a muy bajas fuerzas de compresión (García, 2008).

Otro factor importante es la proporción de mucílago de nopal utilizado, ya que en las formulaciones con la celulosa microcristalina, la formulación 6 conformada por la proporción 0.15:1 de mucílago de nopal (la más concentrada) tiende a disminuir sus durezas en comparación con las formulaciones 4 y 5, teniendo que la formulación 5 es la que presenta mayor dureza, lo que indicaría que probablemente al utilizar mayores concentraciones de mucílago de nopal las durezas tienden a disminuir al combinarlas con la celulosa microcristalina. Este comportamiento se ve reflejado en el diagrama de Pareto con la compresión de 5000 PSI (**Figura 37**, inciso E), ya que es el que presenta que tanto la materia prima utilizada como la extracción del mucílago del nopal afectan la dureza e incluso en la gráfica de efectos principales (**Figura 38**, inciso E) se observa que la dureza aumenta en el punto intermedio de la extracción de mucílago de nopal (proporción 0.3:1)

En la literatura, se reportan valores de dureza de 11.5 a 12.86 kp en formulaciones con mucílago de nopal, ranitidina y manitol, lo cual las hace ideales para formulaciones con liberación modificada (Delgadillo, 2015).

- **Desintegración**

En la **Tabla 41** se presentan los valores del tiempo de desintegración de las formulaciones con lactosa (formulaciones 1, 2 y 3), se aprecia que el tiempo de desintegración es directamente proporcional a la fuerza de compresión, ya que al aumentar la fuerza de compresión el tiempo de desintegración aumenta. En la formulación 1 los tiempos de desintegración van desde los 1.21 min para la fuerza de compresión más baja hasta los 5.58 min para la fuerza de compresión más alta. En la formulación 2 los valores de desintegración van de los 1.19 min a los 6.58 min, aumentando los tiempos de desintegración en comparación con la formulación 1. Para la formulación 3 los tiempos de desintegración son mayores a las formulaciones 1 y 2, estos van de los 1.40 min a los 8.19 min.

Tabla 41. Desintegración de cada fuerza de compresión de las tabletas de la formulación 1

	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3
Fuerza de compresión (PSI)	Tiempo de desintegración (min)		
1000	1.21	1.19	1.4
2000	1.3	1.35	2.18
3000	1.46	2.51	3.57
4000	2.19	3.22	6
5000	5.58	6.58	8.19

En la **Figura 39**, se aprecia de mejor manera el comportamiento que se describió anteriormente de las tabletas con lactosa y mucílago de nopal, se observa que al cambiar las proporciones del mucílago de nopal los tiempos de desintegración aumentan.

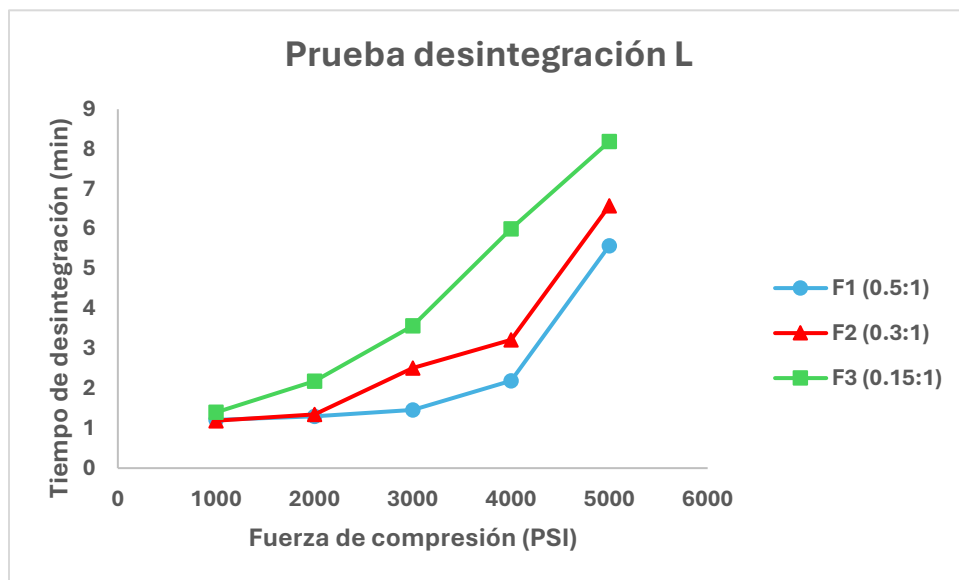


Figura 39. Gráfica de la prueba de desintegración de las formulaciones con lactosa (L). F1: formulación 1. F2: formulación 2. F3: formulación 3.

En la **Tabla 42** se presentan los tiempos de desintegración de las formulaciones con celulosa microcristalina (formulación 4, 5 y 6), estos al igual que las formulaciones con lactosa son directamente proporcionales a la fuerza de compresión. En la formulación 4 se observa que los tiempos de desintegración van desde 20 s hasta 23.55 min. En la formulación 5 se observa el mismo comportamiento que la formulación 4, ya que se presentan valores bajos de los tiempos de desintegración en las fuerzas de compresión más bajas (1000 y 2000 PSI), incluso en este caso las fuerzas de compresión de 1000, 2000 y 3000 PSI son menores en comparación con la formulación 4, lo que hace a las tabletas aún más rápidas de desintegrarse. En la formulación 6 las tabletas a una fuerza de compresión de 1000 PSI se desintegran más rápido en comparación con las tabletas de la formulación 4 en esa misma fuerza de compresión, las demás presentan una desintegración más lenta en comparación de todas las demás formulaciones.

Tabla 42. Desintegración de cada fuerza de compresión de las tabletas de la formulación 4.

	Formulación 4	Formulación 5	Formulación 6
Fuerza de compresión (PSI)	Tiempo de desintegración		
1000	20 s	4 s	18 s
2000	2.13 min	1.22 min	2.49 min
3000	12.28 min	7.46 min	12.43 min
4000	20.25 min	17.49 min	18.46 min
5000	23.55 min	29.08 min	28.16 min

En la **Figura 40** se presentan los tiempos de desintegración de las formulaciones con celulosa microcristalina y al igual que las tabletas con lactosa y mucílago, se presentan mayores tiempos de desintegración al cambiar la proporción del mucílago de nopal.

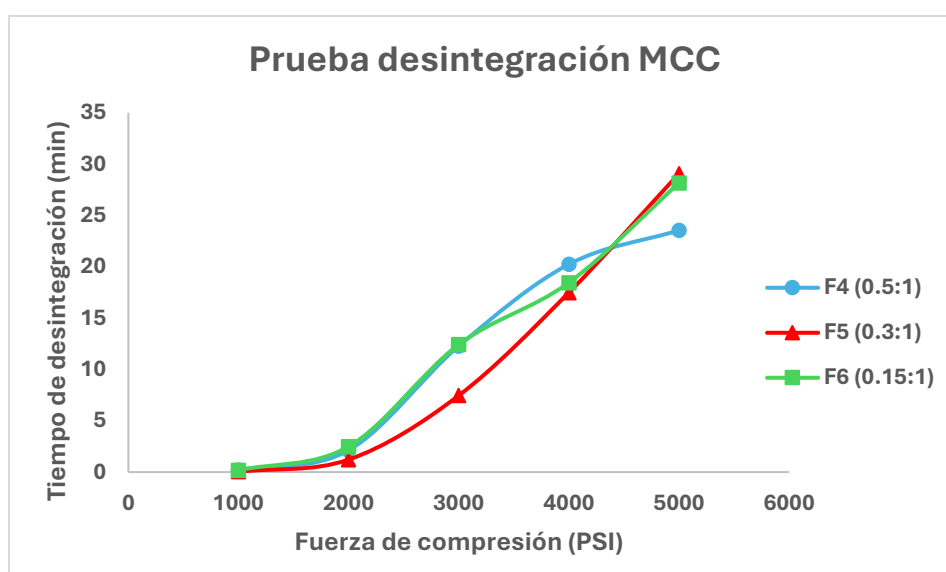


Figura 40. Gráfica de la prueba de desintegración de las formulaciones con celulosa microcristalina (MCC). F4: formulación 4. F5: formulación 5. F6: formulación 6.

Las formulaciones con lactosa presentan los tiempos de desintegración más bajos, esto puede ser debido a las bajas fuerzas de compresión, esto las haría ideales para una liberación inmediata. Sin embargo, las tabletas no pasarían la prueba a excepción de las que tienen fuerzas de compresión de 5000 PSI y 4000 PSI para la formulación 3, ya que como lo establece *Ortega & Garzón (2013)* el *Manual No. 39 Tecnología de Formas Farmacéuticas Sólidas*, las tabletas no recubiertas deben generalmente presentar tiempos de desintegración entre los 5 y 10 min.

Existen diversos factores que pueden afectar el tiempo de desintegración de las tabletas los cuales pueden ser las propiedades del diluyente, tipo y cantidad de aglutinante y del desintegrante, cantidad de lubricante, método de incorporación de los ingredientes y la fuerza de compresión (*Ortega & Garzón, 2013*). Además, la lactosa al presentar bajo potencial de disolución genera comprimidos no desintegrantes (*García, 2008*).

En el caso de las formulaciones con la celulosa microcristalina solo las tabletas obtenidas con fuerzas de compresión más bajas no pasarían el criterio mencionado (*Ortega & Garzón, 2013*), ya que presentan tiempos de desintegración menores a 5 min. Las demás tabletas obtenidas con fuerzas de compresión más altas presentan los valores de tiempos de desintegración y de dureza más altos lo que las hace ideales para formulaciones de liberación prolongada, esto se debe en gran parte a que la celulosa microcristalina tiene un alto potencial de disolución, formando comprimidos desintegrantes (*García, 2008*) contrario al comportamiento de la lactosa. Además, se tienen estudios de que el mucílago de nopal funciona como excipiente para la elaboración de comprimidos de liberación controlada (*Delgadillo, 2015*). Y en otros estudios se han registrado tiempos de desintegración de 1.23 a 26.88 minutos para formulaciones con celulosa microcristalina (*Haruna et al., 2020*).

10. CONCLUSIONES

El mucílago de nopal presentó buenas propiedades reológicas y de compresión para la fabricación de formas farmacéuticas sólidas lo que lo hace ideal para la obtención de un excipiente coprocesado.

Se logró extraer el mucílago de nopal y se obtuvieron mayores rendimientos en las pencas de nopal de Milpa Alta en comparación con los nopales de Coyoacán. Sin embargo, se sugiere mejorar el método de extracción ya que se presentaron dificultades en el análisis de la viscosidad. Se caracterizó al mucílago de nopal mediante titulación, cromatografía en capa fina (CCF), viscosidad y espectroscopia infrarroja (FT-IR). Sin embargo, se sugiere complementar la reología del mucílago con otras pruebas como microscopia electrónica de barrido, calorimetría diferencial de barrido, distribución de tamaño de partícula, entre otras.

En el análisis de Heckel, las formulaciones 5 y 6 presentaron comportamiento plástico lo que mejora las propiedades de compactibilidad y compresión de los coprocesados. El análisis estadístico no presentó diferencias significativas para las variables de respuesta del índice de compresibilidad y el ángulo de reposo, lo que indica que la materia prima utilizada y las diferentes proporciones del mucílago de nopal mejoran las propiedades de flujo de los coprocesados. Con respecto a la dureza a las diferentes fuerzas de compresión se encontraron diferencias significativas, ya que al utilizar la lactosa en los coprocesados su dureza disminuye y al utilizar la celulosa microcristalina la dureza aumenta.

En la friabilidad las formulaciones con la celulosa microcristalina cumplieron con la prueba al tener porcentajes menores al 1% y en la desintegración presentaron los tiempos más largos, lo que las hace ideales para formulaciones con liberación prolongada.

La formulación 5 a una fuerza de compresión de 2000 PSI presentó mayor dureza, menor friabilidad y menor tiempo de desintegración con los factores de extracción 0.3:1 (agua:nopal) y celulosa microcristalina (niveles 0, 1 del diseño de experimentos)

11. REFERENCIAS

- Amador González, E. (1995). Caracterización física y mecánica de lactosas para compresión directa. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. 169 pág. DOI: <https://tesiunamdocumentos.dgb.unam.mx/pmig2016/0227193/0227193.pdf>
- Arroyo Hernández, A. Villarreal Díaz, L. (2014). Estudios de preformulación y formulación de extracto de nopal (*Opuntia ficus-indica*) en polvo dispersable con tratamiento alternativo para la diabetes mellitus. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. 95 pág. DOI: https://www.zaragoza.unam.mx/wp-content/Portal2015/Licenciaturas/qfb/tesis/tesis_arroyo_hernandez.pdf
- Benarbia, A. Elidrissi, A. Aqil, M. Tabaght, F. Tahani, A. Ouassini, K. (2015). Kinetic Thermal Degradation of Cellulose, Polybutylene Succinate and a Green Composite: Comparative Study. World Journal of Environmental Engineering. Science & Education Publishing. Vol. 3. No. 4: 95-110. DOI:10.12691/wjee-3-4-1.
- Calvo-Arriaga, A. O., A. Hernández-Montes, C. B. Peña-Valdivia, J. Corrales-García, and E. Aguirre-Mandujano. 2010. Preference mapping and rheological properties of four nopal (*Opuntia* spp.) cultivars. J. Prof. Assoc. Cactus Develop. 12: 127-142.
- Corrales-García, J., C. B. Peña-Valdivia, Y. Razo-Martínez, and M. Sánchez-Hernández. 2004. Acidity modification associated to hour of the day of cut and elapsed time since harvest, and pH-buffer capacity in nopalitos (*Opuntia* spp.). Postharvest Biol. Tec. 32: 169-174.
- Delgadillo Lara, J. L. (2015). Evaluación del mucílago de nopal (*Opuntia ficus indica*) como excipiente de liberación controlada y adyuvante regenerador de las mucosas del tracto gastrointestinal. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. 76 pág. DOI: <https://tesiunamdocumentos.dgb.unam.mx/ptd2015/septiembre/0735630/0735630.pdf>
- Díaz Bonilla, A. M., Obando González, G., (2023), Revisión sobre la aplicación de excipientes co-procesados en la producción de formas farmacéuticas sólidas, Universidad El Bosque, Bogotá DC: 59 pp. DOI: <https://repositorio.unbosque.edu.co/server/api/core/bitstreams/b55951da-87e7-45da-a77c-d824c8fbb2ff/content>
- Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos 3.0. (2021). Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 490 pág. ISBN: 978607 4606089.
- FEUM. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Undécima Edición, (2011), Secretaría de Salud, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Vol. 1, ISBN: 978-607-460-455-9.
- Flores Alcantar, M. E. (2013). Estudio del proceso de secado por aspersión de mucílago de nopal (*Opuntia ficus indica*) y su efecto en las propiedades reológicas. Universidad Nacional Autónoma de México. FES Zaragoza. DOI:

https://www.zaragoza.unam.mx/wp-content/Portal2015/Licenciaturas/iq/tesis/tesis_flores_alcantar.pdf

- García Campos, A. (2008). Caracterización de las propiedades de compactabilidad en una máquina tableteadora instrumentada para mezclas de compresión directa de lactosa y celulosa microcristalina empleando la ecuación de Heckel y Kawakita. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. 89 pág.
- García Cruz, E. E. (2011). Optimización del secado por aspersión de mucílago de pitahaya (*Hylocereus undatus*) en función de sus propiedades reológicas. Centro Interdisciplinario de Investigación para el Desarrollo Integral Regional Unidad Oaxaca. Instituto Politécnico Nacional. 93 pp.
- González-Rodríguez, F. Chávez-Polanco, D. A. González-de la Torre, S. González-Govea, M. Suárez-Medina, E. A. Soltero-Sánchez, J. R. Castañeda-Aguirre, E. Trejo-Perea, N. A. Luna-Díaz, J. J. (2019). Determinación del valor bromatológico y contenido de mucílago en el nopal (*Opuntia spp.*) de cerro y de invernadero, del estado de Michoacán. Investigación y Desarrollo en Ciencia y Tecnología de Alimentos: 5 pág. DOI: <http://www.fcb.uanl.mx/IDCyTA/files/volume5/5/3/37.pdf>
- Guardiola de León, A.J. (2018). Extracción y caracterización de mucílago del nopal (*Opuntia ficus indica* (L.) Miller) de cinco cultivares, en tres estados de maduración. Universidad Autónoma de Nuevo León. Facultad de Agronomía. 77 pp. DOI: <http://eprints.uanl.mx/18573/1/1080289242.pdf>
- Haruna, F. Apeji, Y. E. Oparaeché, C. Rukayat Ovi, A. Gamlen, M. (2020). Propiedades de compactación y formación de comprimidos de partículas compuestas de celulosa microcristalina y crospovidona diseñadas para compresión directa. Revista Futura de Ciencias Farmacéuticas 6. No. 35. DOI: <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00055-9>
- Hortiales Rendón, D. (2006). Efecto de las propiedades mecánicas de la maltosa cristalina y de la celulosa microcristalina, durante la compactación de sus mezclas. Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. 119 pág. DOI: <https://repositorio.xoc.uam.mx/jspui/bitstream/123456789/2230/1/91906.pdf#:~:text=de%20compresi%C3%B3n%20alternativo%2C%20tal%20como%20fractura.%20La,la%20compactaci%C3%B3n%20de%20polvos%20farmac%C3%A9uticos%20permite%20una>
- Jain, S., Kaur, S., Rathi, R., Nagaich, U., & Singh, I. (2023). Application of co-processed excipients for developing fast disintegrating tablets: A review. *Polimery w medycynie*, 53(1), 59–68. <https://doi.org/10.17219/pim/158009>
- León-Martínez, F. M. Rodríguez-Ramírez, J. Medina-Torres, L. L. Méndez Lagunas, L. L. Bernad-Bernad, M. J. (2011). Effects of drying conditions on the rheological properties of reconstituted mucilage solutions (*Opuntia ficus-indica*). *Carbohydrate Polymers*. 84: 439-445.
- López-Pablos, A.L. Silva-Cázares, M.B. López-Martínez, L.A. Martínez-Juárez, L.G. Leyva-Porras, C.C. Saavedra-Leos, M.Z. (2017). Caracterización física química y

térmica de dos polimorfos de la lactosa y la comparación de sus propiedades para su uso como excipientes. Universidad Autónoma de Guadalajara. Congreso Internacional Biología, Química y Agronomía. 15 pág. DOI: <https://cimav.repositorioinstitucional.mx/jspui/bitstream/1004/1805/1/2017%20CONGRESO%20INTERNACIONAL%20DE%20BIOLOG%C3%8DA%20QU%C3%8DMICA%20Y%20AGRONOM%C3%8DA-CARACTERIZACI%C3%93N%20F%C3%8DSICA%2C%20QU%C3%8DMICA%20Y%20T%C3%89RMICA%20DE%20DOS%20POLIMORFOS%20%282%29.pdf>

- López-Ramírez, M. A., Aguilar-Rodríguez, M. F., Pérez-Cortés, R., Castañeda-Chávez, M. R., Lango-Reynoso, F., Mata-Alejandro, H., Rodríguez-Martínez, G., Castellanos-Onorio, O. P., (2021), Obtención del mucílago de nopal (*Opuntia ficus-indica*) a partir de un método tradicional, Innovación y Desarrollo Tecnológico, 23(4): 1-8, ISSN: 2007-4786. DOI: https://iydt.wordpress.com/wp-content/uploads/2021/11/4-01_obtencion-del-mucilago-de-nopal-opuntia-ficus-indica.pdf
- Luna-Zapién, E. A. Zegbe, J. A. Meza-Velázquez, J. A. Minjares-Fuentes, R. (2023). Mucílago de nopal (*Opuntia spp.*) y su aplicación como aditivo alimentario: una visión general. Revista fitotecnia mexicana. Vol. 49. No. 1: 51-61 ISSN 0187-7380. DOI: <https://doi.org/10.35196/rfm.2023.1.51>
- Maki-Díaz, G. Peña-Valdivia, C. B. García-Nava, R. Arévalo-Galarza, M. L. Calderón-Zavala, G. Anaya-Rosales, S. (2015). Características físicas y químicas de nopal verdura (*Opuntia ficus-indica*) para exportación y consumo nacional. Agrociencia. Vol. 49. No. 1. ISSN: 2521-9766. DOI: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-31952015000100003
- Medina, O. J. Patarroyo, G. Moreno, L. M. (2022). Current trends in cacti drying processes and their effects on cellulose and mucilage from two Colombian cactus species. Heliyon. CelPress. Vol. 8. Núm. 12. e12618. ISSN 2405-8440. DOI: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844022039068>
- Medina Pérez, T. (2014). Trabajo monográfico de actualización función de la lactosa en la Industria Farmacéutica. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Química. 78 pág.
- Medina-Torres, L. Brito-De la Fuente, E. Torrestiana-Sanchez, B. Katthain, R. (2000). Rheological properties of the mucilage gum (*Opuntia ficus indica*). Food Hydrocolloids 14: 417-424.
- Medina-Torres, L. Núñez-Ramírez, D. M. González Laredo, R. F. González Lozano, M. A. Alonso, S. Zitzumbo, R. Gallegos-Infante, J. A. (2024). Rheological modeling of the linear viscoelastic behavior of maltenes mixed with styrene-butadiene-styrene (SBS) block copolymer. Check for updates 81: 12777-12794. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00289-024-05320-y>
- Meggle. (s/f). FlowLac® 100. Cita [Internet Recuperado el 15 de octubre de 2025 de: <https://www.meggle-pharma.de/es/lactose/10-flowlac-100.html>

- Morelle, D. Laroche, C. Kerriou, L. (2017). Producto lácteo seco en forma sólida y su procedimiento de preparación. Oficina Española de Patentes y Marcas. 9 pág. DOI: https://www.oepm.es/pdf/ES/0000/000/02/87/53/ES-2875399_T3.pdf
- Ortega Almanza, L. & Garzón Serra, M. L. (2013). Manual No. 39 Tecnología de Formas Farmacéuticas Sólidas. Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. ISBN: 978-607-477-956-1.
- Patil S, Pandit A, Godbole A, Dandekar P, Jain R., (2021), Chitosan based co-processed excipient for improved tableting, Carbohydrate Polymer Technologies and Applications, Vol. 2, 100071, ISSN 2666-8939, DOI: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666893921000396?via%3Dihub>
- Quinzio, C. López de Mishima, B. Iturriaga, L. (2013). Estudio del comportamiento reológico de soluciones acuosas de mucílago de tuna (*Opuntia ficus indica* L. Mill). Parte II: Propiedades viscoelásticas. Universidad Nacional de Santiago del Estero. 5 pp.
- Ramírez Santos, F. (2016). Lactosa monohidratada. PROQUINAT. DOI: <https://www.proquinat.mx/pdf/LACTOSA-MONOHIDRATADA-743183.pdf>
- Rodríguez González, S. & Martínez Flores, H. E. (2013). Caracterización del mucílago de seis especies de *Opuntia* colectadas en Morelia, Michoacán y municipios aledaños. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Facultad de Química Farmacobiología. 86 pp.
- Salazar Ramírez, P. P. & Córdova Aguilar, M. S. (2018). Mucílago de *Opuntia ficus indica*. Extracción y aplicación como agente dispersante en suspensiones alimenticias. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Química. 89 pp.
- Vargas-Rodríguez, L., Arroyo Figueroa, G., Herrera Méndez, C. H., Pérez Nieto, A., García Vieyra, M. I., Rodríguez Núñez, J. R. (2016). Propiedades físicas del mucílago de nopal. Acta Universitaria, 26(NE-1), 8-11. DOI: 10.15174/ au.2016.839 https://www.actauniversitaria.ugto.mx/index.php/acta/article/view/839/pdf_112
- Vargas, Rodríguez, L. Gamiño Arroyo, Z. Fuentes Ramírez, R. Contreras López, D. (2018). Mucilago de nopal y su aplicación en la obtención de biopolímeros. Universidad de Guanajuato. Año 5. Núm. 1: 1-12. ISSN:2007-672X.
- Vélez Contreras, A. V. (2017). Ingeniería de partículas farmacéuticas por lecho fluido, coprocesados de celulosa microcristalina con azúcares de uso farmacéutico, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. 84 pág. DOI: <https://repositorio.xoc.uam.mx/jspui/bitstream/123456789/2361/1/183462.pdf>
- Villar Alvez, J. (2017). Factores que afectan a la compresión de comprimidos. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. 44 pág. DOI: <https://idus.us.es/server/api/core/bitstreams/ff0722b4-1a38-47be-829d-ffdb4f5796d7/content>
- Zenebe, E., (2018), Evaluation of Cactus (*Opuntia stricta*) Mucilage as Sustained Release Excipient in Diclofenac Sodium Matrix Tablet Formulation, Addis Ababa University: 1-71, DOI: <https://etd.aau.edu.et/items/34dfb9dd-03c2-4dad-ad64-ff2570042516>

12. ANEXOS

Gráficas tamaño de partícula

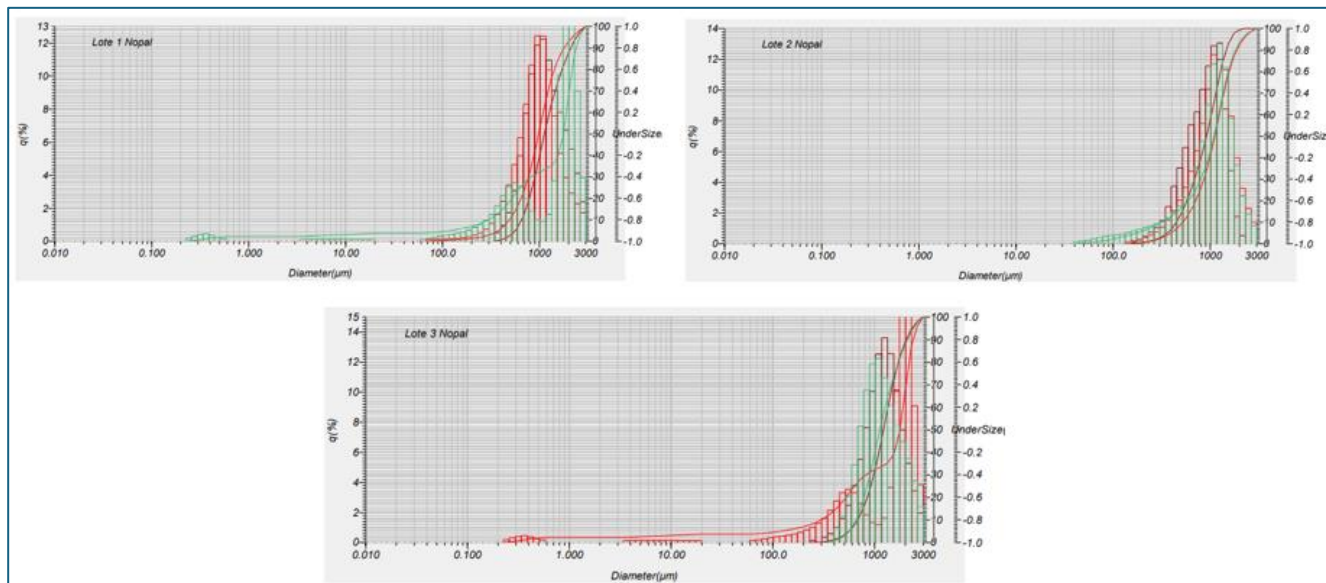


Figura 41. Gráficas de tamaño de partícula de los lotes de la formulación 1.

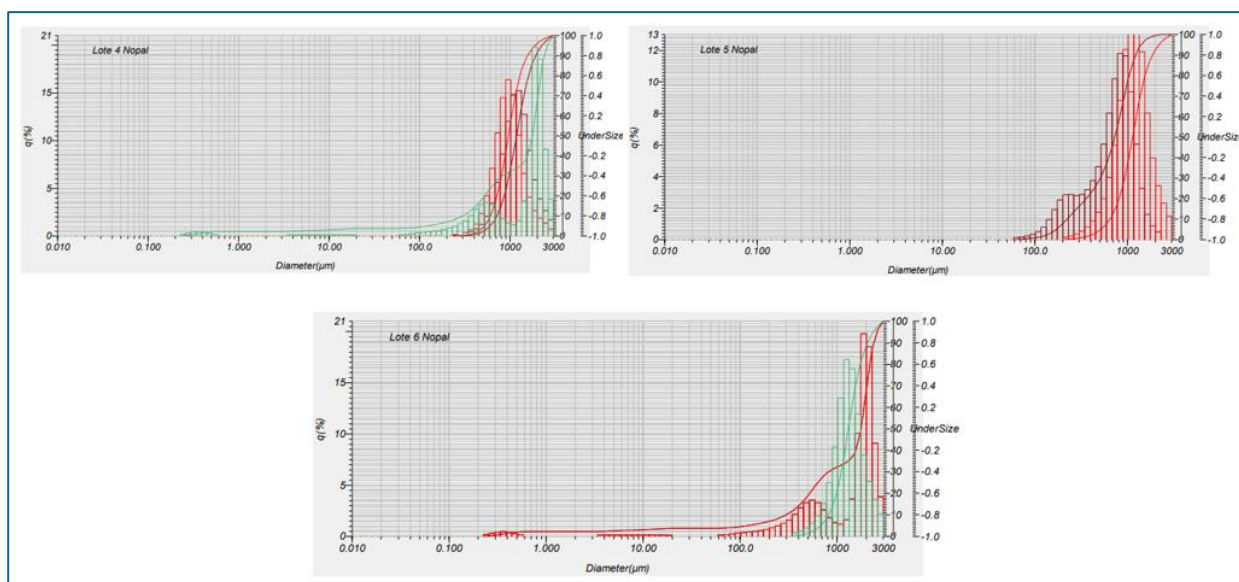


Figura 42. Gráficas de tamaño de partícula de los lotes de la formulación 2.

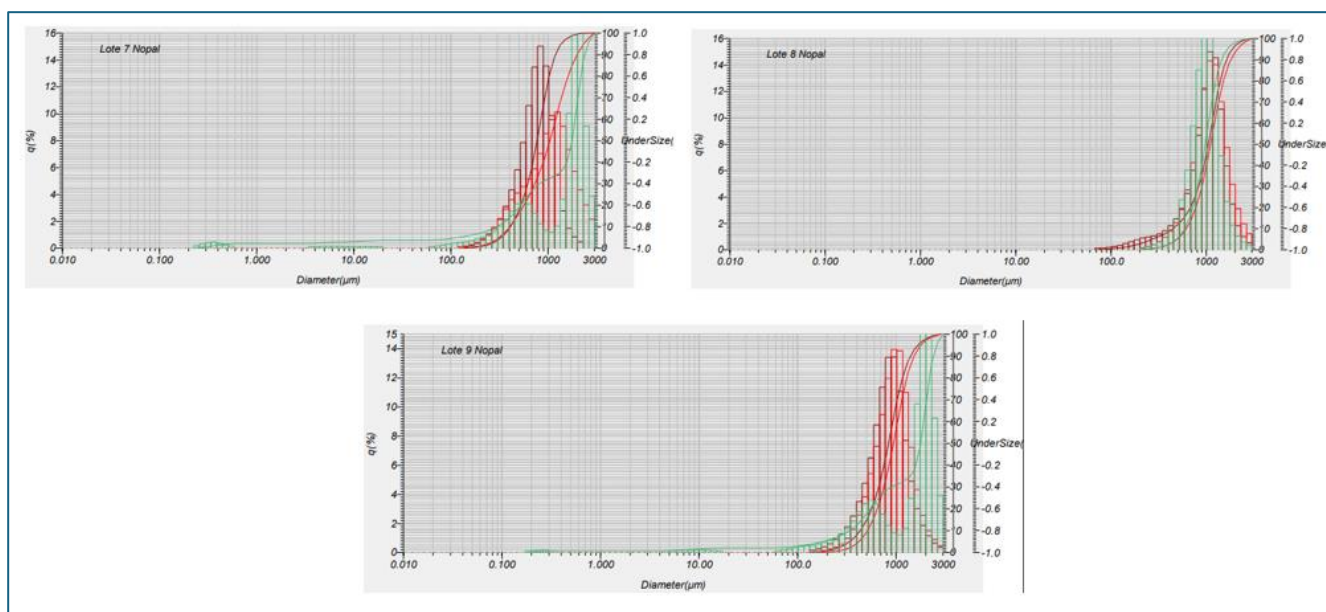


Figura 43. Gráficas de tamaño de partícula de los lotes de la formulación 3.

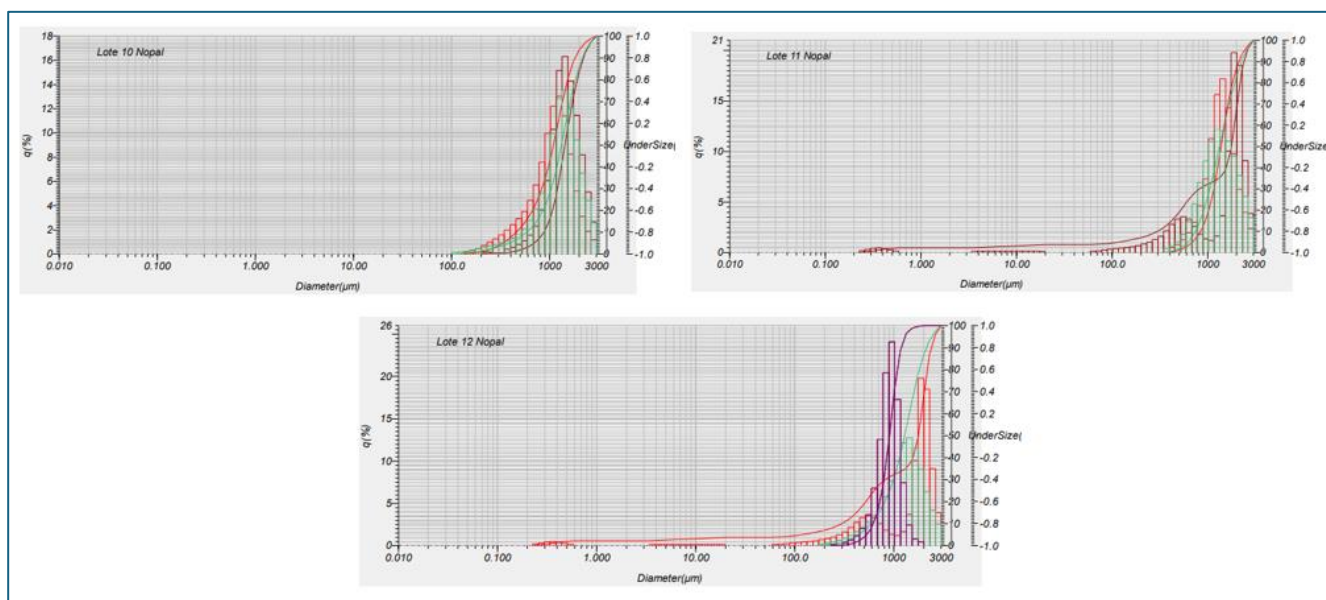


Figura 44. Gráficas tamaño de partícula de los lotes de la formulación 4.

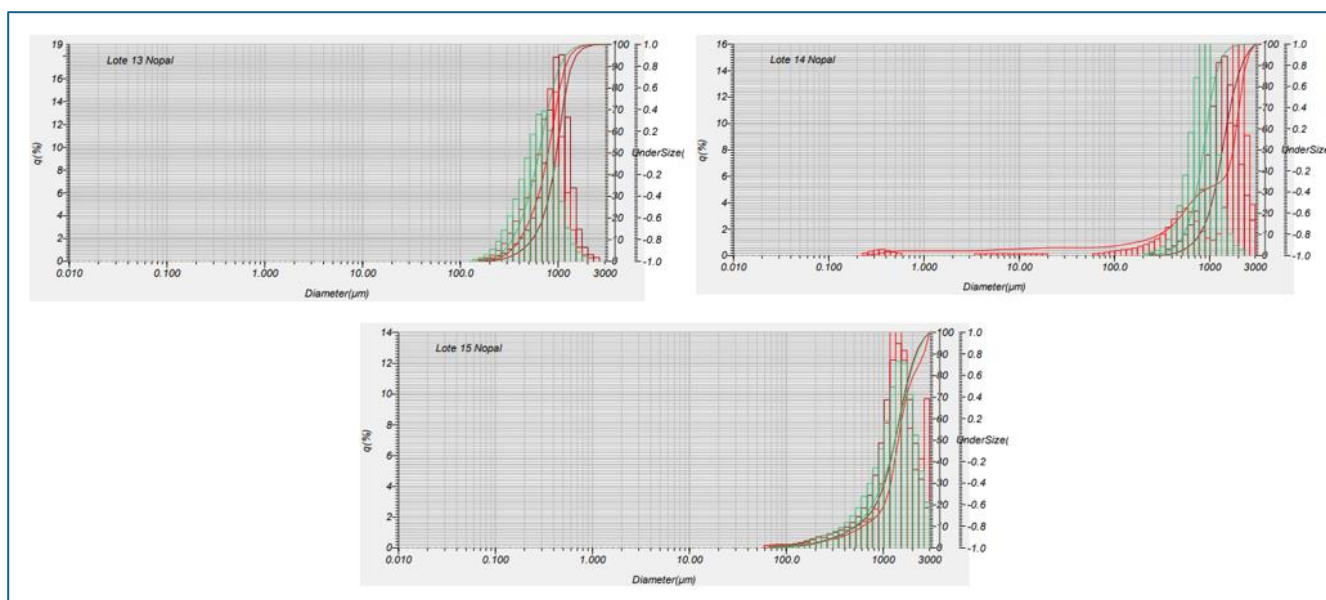


Figura 45. Gráficas de tamaño de partícula de los lotes de la formulación 5.

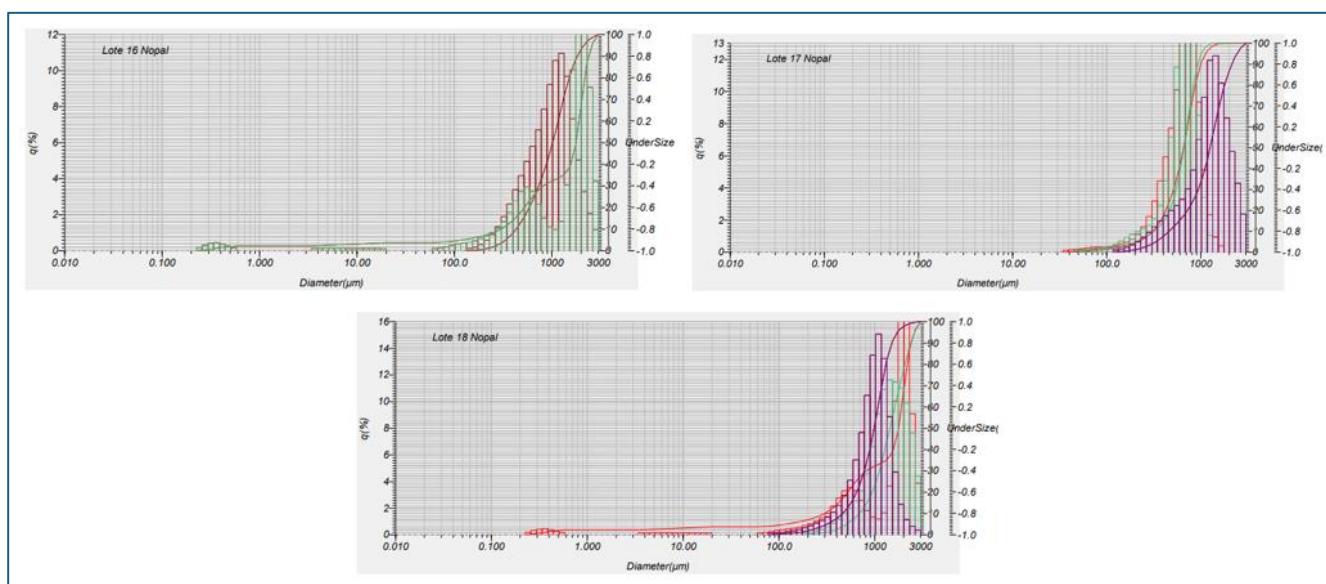


Figura 46. Gráficas de tamaño de partícula de los lotes de la formulación 6.