



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**“ELABORACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DE COMPRIMIDOS
FITOFARMACÉUTICOS A BASE DE EXTRACTOS DE MANZANILLA
(*Matricaria chamomilla L.*), AJO (*Allium sativum*) Y JENGIBRE (*Zingiber
officinale*)”**

TESIS DE GRADO
PREVIA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
BIOQUÍMICO FARMACEÚTICO

PRESENTADO POR

FALCONI CEDILLO MÓNICA SUSANA

RIOBAMBA – ECUADOR

2011

DEDICATORIA

La presente investigación y toda mi carrera universitaria le dedico a Dios, por darme el don de la vida siendo mi fortaleza para poder continuar en el buen camino y logrando así culminar con éxito mi etapa estudiantil.

A mis padres Ruperto Falcontí y Narcisa Cedillo, por que con su esfuerzo y dedicación me han educado para ser alguien en la vida que se han sacrificado para que nunca me falta nada y lograr ser una profesional que aporte al país.

A mis Hermanos David y Andrés por acompañarme en todo momento por darme ánimos para no dejarme vencer ante las dificultades que se me presentan en la vida.

A mis amigas Fanny, Ivette, Vero, Vivi, Vanne que me motivaron cada instante y nunca me dejaron sola en los situaciones más difíciles.

AGRADECIMIENTO

A la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, por ser la institución que me ha formado profesionalmente.

A la Dra. Cumanda Jativa por el asesoramiento en la dirección de la presente Tesis.

Al Dr. Pablo Naveda por colaboración en la elaboración del trabajo de investigación.

A todas las personas que colaboraron de cualquier manera para la culminación de este trabajo de investigación

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

El Tribunal de Tesis certifica que: El trabajo de investigación: “ELABORACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DE COMPRIMIDOS FITOFARMACEUTICOS A BASE DE EXTRACTOS DE MANZANILLA (*Matricaria chamomilla L.*), AJO (*Allium sativum*) Y JENGIBRE (*Zingiber officinale*)”, de responsabilidad de la señorita egresada Mónica Susana Falconí Cedillo, ha sido prolijamente revisado por los Miembros del Tribunal de Tesis, quedando autorizada su presentación.

NOMBRE	FIRMA	FECHA
Dra. Yolanda Díaz DECANA FAC. CIENCIAS	-----	-----
Dr. Luis Guevara DIRECTOR ESCUELA BIOQUÍMICA Y FARMACIA	-----	-----
Dra. Cumanda Jativa DIRECTOR DE TESIS	-----	-----
Dr. Pablo Naveda MIEMBRO DEL TRIBUNAL	-----	-----
Tc. Carlos Rodríguez DIRECTOR CENTRO DE DOCUMENTACIÓN	-----	-----
NOTA DE TESIS ESCRITA	-----	

Yo, Mónica Susana Falconí Cedillo, soy responsable de las ideas, doctrinas y resultados expuestos en esta Tesis; y el patrimonio intelectual de la Tesis de Grado, pertenece a la ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

MÓNICA SUSANA FALCONÍ CEDILLO

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

BGBL	Verde brillante bilis lactosa.
CT	Cenizas Totales
CI	Cenizas Insoluble en acido clorhídrico
Ca	Cenizas solubles en agua en base hidratada
°C	Grados Celsius
c.s.p	Cantidad suficiente para
DL 50	Dosis letal 50.
Ejm	Ejemplo
ESCOP	European Scientific Cooperative on Phytotherapy
etc	Etcétera
FU	Fórmula Unitaria
g	Gramo
% H	Porcentaje de humedad
Kg	Kilogramo
M	Masa de la cápsula vacía
M ₁	Masa de la cápsula con la muestra de ensayo desecada (g)
M ₂	Masa de la cápsula con la muestra de ensayo (g)
mg	Miligramos
ml	Mililitros
min	Minutos
N°	Número
NMP	Número más probable
OMS	Organización Mundial de la Salud
pH	Potencial de hidrógeno
p.a	Principio Activo
PVP	Polivinilpirrolidona
Rf	Factor de retención
UFC	Unidades formadoras de colonia
UV	Ultravioleta (Luz)

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ÍNDICE DE CUADROS

ÍNDICE DE GRÁFICOS

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE ANEXOS

INTRODUCCIÓN

1	MARCO TEÓRICO	1
1.1	La Fitoterapia.....	1
1.2	Fitomedicamentos o Fitofármacos.....	1
1.3	Plantas Medicinales.....	3
1.3.1	Ajo.....	3
1.3.1.1	Descripción botánica.....	4
1.3.1.2	Hábitat.....	4
1.3.1.3	Composición química.....	4
1.3.1.4	Acciones farmacológicas.....	4
1.3.1.5	Farmacocinética.....	13
1.3.1.6	Efectos adversos y/o tóxicos.....	13
1.3.1.7	Contraindicaciones.....	14
1.3.1.8	Interacciones medicamentosas.....	14
1.3.1.9	Formas Galénicas.....	14
1.3.2	Jengibre.....	16
1.3.2.1	Descripción Botánica.....	16
1.3.2.2	Hábitat.....	16
1.3.2.3	Composición química.....	17
1.3.2.4	Acciones farmacológicas.....	17
1.3.2.5	Farmacocinética.....	22
1.3.2.6	Efectos adversos y/o tóxicos.....	23
1.3.2.7	Contraindicaciones.....	23
1.3.2.8	Interacciones medicamentosas.....	24
1.3.2.9	Formas Galénicas.....	24
1.3.3	Manzanilla.....	25
1.3.3.1	Descripción botánica.....	25
1.3.3.2	Hábitat.....	25
1.3.3.3	Composición Química.....	26
1.3.3.4	Acciones farmacológicas.....	27
1.3.3.5	Efectos adversos y/o tóxicos.....	28
1.3.3.6	Contraindicaciones.....	28
1.3.3.7	Administración.....	29
1.4	Los extractos.....	29
1.4.1	Métodos de extracción de productos naturales.....	30
1.4.1.1	Extracción por incisiones.....	30
1.4.1.2	Destilación por arrastre de vapor.....	30
1.4.1.3	Maceración.....	30
1.4.1.4	Extracción continua con disolvente.....	31
1.4.2	Tipos de extractos.....	31

1.5	Control de calidad de las drogas vegetales.....	32
1.5.1	Calidad de las drogas crudas.....	32
1.6	Comprimidos.....	33
1.6.1	Clasificación de los comprimidos.....	34
1.6.2	Partes y propiedades de los comprimidos.....	35
1.6.3	Composición de los Comprimidos.....	36
1.6.3.1	Principio Activo.....	36
1.6.3.2	Excipientes.....	36
1.6.4	Métodos de manufactura.....	40
1.6.4.1	Compresión directa.....	40
1.6.4.2	Granulación por vía húmeda.....	41
1.6.4.3	Granulación vía seca (Doble compresión).....	42
1.7	Control de calidad del comprimido.....	42
1.7.1	Parámetros de Comprobación de Calidad	43
2	PARTE EXPERIMENTAL	47
2.1	Lugar de investigación.....	47
2.2	Materiales, equipos y reactivos.....	47
2.2.1	Material Vegetal.....	47
2.2.2	Material biológico.....	47
2.2.3	Materiales de laboratorio.....	47
2.2.4	Equipos.....	48
2.2.5	Reactivos.....	49
2.3	Metodología.....	50
2.3.1	Pruebas de control de calidad de la especie vegetal.....	50
2.3.1.1	Determinación de la humedad.....	50
2.3.1.2	Determinación de Cenizas Totales.....	51
2.3.1.3	Determinación de Cenizas insolubles en ácido clorhídrico.....	51
2.3.1.4	Determinación de cenizas solubles en agua.....	52
2.3.2	Elaboración de los extractos fluidos.....	52
2.3.3	Pruebas de control de calidad del extracto.....	53
2.3.3.1	Descripción organoléptica.....	53
2.3.3.2	Determinación de pH.....	53
2.3.3.3	Determinación de índice de refracción.....	53
2.3.3.4	Determinación de la densidad.....	54
2.3.3.5	Determinación de sólidos totales.....	54
2.3.3.6	Determinación de microorganismos contaminantes en el extracto.....	54
2.3.3.6.1	Método de conteo de aerobios mesófilos totales en placa.....	54
2.3.3.6.2	Determinación de coliformes totales.....	55
2.3.3.6.3	Determinación de coliformes fecales.....	56
2.3.3.6.4	Método de conteo de mohos en placa.....	56
2.3.4	Tamizaje fitoquímico del extracto fluido.....	57
2.3.5	Control de calidad de excipientes.....	61
2.3.6	Determinación de las cantidades y tipos de excipientes adecuados para la formulación de los comprimidos.....	62
2.3.6.1	Determinación de la Fórmula Unitaria.....	62
2.3.6.2	Lote de fabricación.....	62
2.3.6.3	Procedimiento de Manufactura.....	63

2.3.7	Control de calidad de la fabricación de los comprimidos.....	63
2.3.7.1	Humedad del granulado antes de su compresión.....	63
2.3.8	Control de calidad de los comprimidos fitofarmacéuticos.....	64
2.3.8.1	Aspecto.....	64
2.3.8.2	Dimensiones.....	64
2.3.8.3	Variación de peso.....	64
2.3.8.4	Dureza.....	64
2.3.8.5	Friabilidad.....	64
2.3.8.6	Desintegración.....	65
2.3.8.7	Límites microbiológicos.....	65
2.3.8.7.1	Método de conteo de aerobios mesófilos totales en placa.....	65
2.3.8.7.2	Determinación de coliformes totales.....	65
2.3.8.7.3	Determinación de coliformes fecales.....	66
2.3.8.7.4	Método de conteo de mohos en placa.....	67
2.3.9	Identificación del compuesto representativo.....	67
2.3.10	Ensayos farmacológicos y Toxicológicos de los comprimidos fitofarmacéuticos.....	69
2.3.10.1	Procesamiento de las muestras.....	71
3	RESULTADOS Y DISCUSIONES	73
3.1	Control de calidad de la especie vegetal.....	73
3.1.1	Determinación del contenido de humedad.....	73
3.1.2	Determinación de cenizas totales.....	74
3.1.3	Determinación de cenizas insolubles en ácido.....	74
3.1.4	Determinación de cenizas solubles en agua.....	75
3.2	Determinación parámetros de calidad del extracto fluido.....	75
3.2.1	Descripción organoléptica.....	75
3.2.2	Parámetros físicos.....	76
3.2.3	Reacciones de caracterización, tamizaje fitoquímico.....	76
3.2.4	Análisis microbiológico del extracto.....	78
3.3	Control de calidad del proceso de fabricación de los comprimidos.....	79
3.3.1	Humedad del granulado antes de su compresión.....	79
3.4	Control de calidad de los comprimidos.....	79
3.4.1	Aspecto.....	79
3.4.2	Análisis geométrico de los comprimidos.....	80
3.4.3	Variación de peso.....	80
3.4.4	Dureza.....	81
3.4.5	Desintegración.....	82
3.4.6	Friabilidad.....	82
3.4.7	Análisis microbiológico.....	83
3.5	Identificación del compuesto químico representativo.....	83
3.5.1	Cromatografía de capa fina para detección de flavonoides.....	83
3.5.2	Cromatografía de capa fina para detección de compuestos azufrados.....	84
3.5.3	Cromatografía de capa fina para detección de principios picantes.....	85
3.6	Comprobación de la actividad adelgazante del comprimido.....	86
3.7	Ensayo de Toxicidad Aguda.....	88
3.7.1	Necropsia del Animal en estudio.....	89
4	CONCLUSIONES	92
5	RECOMENDACIONES	94

6	RESUMEN	95
7	SUMMARY.....	96
8	BIBLIOGRAFÍA	97
9	ANEXOS	100

ÍNDICE DE CUADROS

CUADRO No. 1	Lista de excipientes utilizados para la elaboración de comprimidos fitofarmacéuticos.....	61
CUADRO No 2	Justificación de la formulación con su respectiva fórmula unitaria y fórmula de manufactura.....	62
CUADRO No. 3	Resultados de la determinación de humedad en los bulbos de Ajo (<i>Allium sativum</i>), Jengibre (<i>Zingiber officinale Roscoe</i>) y Manzanilla (<i>Matricaria chamomilla L.</i>). Realizado en el laboratorio de Farmacognosia ESPOCH. Mayo 2011.....	73
CUADRO No. 4	Resultados de la determinación de cenizas totales en los bulbos de Ajo (<i>Allium sativum</i>), Jengibre (<i>Zingiber officinale Roscoe</i>) y Manzanilla (<i>Matricaria chamomilla L.</i>). Realizado en el laboratorio de Farmacognosia ESPOCH. Mayo 2011.....	74
CUADRO No 5	Resultados de la determinación de cenizas insolubles en ácido para los bulbos de Ajo (<i>Allium sativum</i>), Jengibre (<i>Zingiber officinale Roscoe</i>) y Manzanilla (<i>Matricaria chamomilla L.</i>). Realizado en el laboratorio de Farmacognosia ESPOCH. Mayo 2011.....	74
CUADRO No 6	Resultados de la determinación de cenizas solubles en agua de los bulbos de Ajo (<i>Allium sativum</i>), Jengibre (<i>Zingiber officinale Roscoe</i>) y Manzanilla (<i>Matricaria chamomilla L.</i>). Realizado en el laboratorio de Farmacognosia ESPOCH. Junio 2011.....	75
CUADRO No 7	Resultados de la descripción organoléptica del extracto fluido del Ajo (<i>Allium sativum.</i>), rizoma de jengibre (<i>Zingiber officinale Roscoe.</i>) y manzanilla (<i>Matricaria chamomilla L.</i>). Realizado en el laboratorio de Farmacognosia ESPOCH. Junio2011.....	75
CUADRO No 8	Resultados de la determinación de parámetros de calidad del extracto fluido de ajo, jengibre y manzanilla. Realizado en el laboratorio de Farmacognosia. ESPOCH junio 2011.....	76
CUADRO No 9	Resultados del tamizaje fitoquímico en extracto fluido de ajo, jengibre y manzanilla. Realizado en el laboratorio de farmacognosia. ESPOCH. Junio 2011.....	77
CUADRO No10	Resultados del análisis microbiológico del extracto fluido de ajo, jengibre y manzanilla. Realizado en el laboratorio de microbiología. ESPOCH. Junio 2011.....	78
CUADRO No 11	Determinación de humedad del granulado para los comprimidos. Realizado en la planta piloto de la Universidad Central del Ecuador. Quito. Julio 2011.....	79
CUADRO No 12	Resultado del análisis sensorial de los comprimidos de 460 mg Realizado en la planta piloto de la Universidad Central del Ecuador. Quito. Julio2011.....	79

CUADRO No. 13	Resultado del análisis geométrico de los comprimidos de 460 mg. Realizado en la Planta piloto de la Universidad Central del Ecuador. Quito. Julio 2011.....	80
CUADRO No. 14	Resultado de la variación de peso de los comprimidos de 460 mg. Realizado en la Planta piloto de la Universidad Central del Ecuador. Quito. Julio 2011.....	80
CUADRO No. 15	Resultado de dureza de los comprimidos de 460 mg. Realizado en la Planta piloto de la Universidad Central del Ecuador. Quito. Julio 2011.....	81
CUADRO No. 16	Resultado de desintegración de los comprimidos de 460 mg. Realizado en la Planta piloto de la Universidad Central del Ecuador. Quito. Julio 2011.....	82
CUADRO No. 17	Resultado de la friabilidad de los comprimidos de 460 mg. Realizado en la Planta piloto de la Universidad Central del Ecuador. Quito. Julio 2011.....	82
CUADRO No. 18	Resultados de la determinación de microorganismos contaminantes de los comprimidos de 460 mg. Realizado en la Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Ciencias de la ESPOCH. Julio. 2011.....	83
CUADRO No.19	Resultados del % de pérdida de peso en los diferentes tratamientos.....	87
CUADRO No. 20	Resultados de análisis de varianza de un factor.....	87
CUADRO No. 21	Resultado estadístico para grupos homogéneos aplicando Tukey.....	88
CUADRO No. 22	Resultados de los signos clínicos presentes en el animal de estudio.....	88
CUADRO No 23	Registro de pesos de los ratones del grupo control.....	105
CUADRO No 24	Registro de pesos de los ratones (<i>Mus musculus</i>) con el tratamiento de L-Carnitina.....	107
CUADRO No25	Registro de pesos de los ratones (<i>Mus musculus</i>) con los comprimidos al 3%.....	107
CUADRO No 26	Registro de pesos de los ratones (<i>Mus musculus</i>) con los comprimidos al 6%.....	108
CUADRO No 27	Registro de pesos de los ratones (<i>Mus musculus</i>) con los comprimidos al 8%.....	109

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO No. 1	Resultados de la variación de peso en función de los días del estudio farmacológico.....	86
---------------	--	----

ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS

FOTOGRAFÍA No. 1	Bulbo de Ajo, <i>Allium sativum</i>	3
FOTOGRAFÍA No. 2	Rizoma de jengibre, <i>Zingiber officinale Roscoe</i>	16
FOTOGRAFÍA No. 3	Planta de manzanilla, <i>Matricaria chamomilla L.</i>	25
FOTOGRAFÍA No. 4	Placa cromatográfica del extracto de manzanilla (<i>Matricaria chamomilla L.</i>) con los comprimidos.....	83
FOTOGRAFÍA No. 5	Placa cromatográfica del extracto de ajo, con los comprimidos extraídos con cloroformo y metanol.....	84
FOTOGRAFÍA No. 6	Placa cromatográfica del extracto de jengibre, con los comprimidos extraídos con cloroformo.....	85
FOTOGRAFÍA No. 7	Necropsia en el animal de estudio realizado en el bioterio de la facultad de ciencias. Agosto 2011.....	89
FOTOGRAFÍA No. 8	Extensión de los estómagos en el ensayo realizado...	90
FOTOGRAFÍA No. 9	Corte histológico de la estructura del hígado.....	90
FOTOGRAFÍA No. 10	Corte histológico de la estructura de los riñones.....	91
FOTOGRAFÍA No. 11	Preparación del ensayo farmacológico en los ratones (<i>Mus musculus</i>)	105
FOTOGRAFÍA No. 12	Determinación de humedad en ajo (<i>Allium sativum.</i>), jengibre (<i>Zingiber officinale Roscoe.</i>) y manzanilla (<i>Matricaria chamomilla L.</i>).....	111
FOTOGRAFÍA No 13	Determinación de cenizas totales en ajo (<i>Allium sativum.</i>), Jengibre (<i>Zingiber officinale Roscoe.</i>) y manzanilla (<i>Matricaria chamomilla L.</i>).....	111
FOTOGRAFÍA No 14	Concentración del extracto en rotavapor.....	112
FOTOGRAFÍA No 15	Realización del análisis microbiológico de los extractos.....	112
FOTOGRAFÍA No 16	Tamizaje fitoquímico del ajo (<i>Allium Sativum</i>).....	113
FOTOGRAFÍA No 17	Tamizaje fitoquímico del jengibre (<i>Zingiber officinale Roscoe</i>).....	114
FOTOGRAFÍA No 18	Tamizaje fitoquímico de la manzanilla (<i>Matricaria chamomilla L.</i>).....	115
FOTOGRAFÍA No19	Esquema de elaboración de los comprimidos de manzanilla, ajo y jengibre. Realizado en la planta piloto Universidad Central del Ecuador. Julio 2011 ..	116
FOTOGRAFÍA No 20	Control de dureza, friabilidad y desintegración en los comprimidos fitofarmacéuticos. Julio 2011.....	117
FOTOGRAFÍA No. 21	Control microbiológico de los comprimidos fitofarmacéuticos.....	117

INDICE DE ANEXOS

ANEXO No. 1	Certificado de calidad del Sodio glicolato de Almidón.....	100
ANEXO No. 2	Certificado de calidad del P.V.P.....	101
ANEXO No. 3	Certificado de calidad de Almidón de maíz.....	102
ANEXO No. 4	Certificado de calidad de Lactosa Monohidratado.....	103
ANEXO No. 5	Certificado de calidad de Estearato de Magnesio.....	104
ANEXO No. 6	Certificado de calidad del Talco.....	105
ANEXO No. 7	Ensayo Farmacológico.....	105
ANEXO No. 8	Reporte del estudio histopatológico.....	110
ANEXO No. 9	Determinación de humedad.....	111
ANEXO No. 10	Determinación de cenizas totales.....	111
ANEXO No. 11	Evaporación del contenido alcohólico de los extractos.....	112
ANEXO No. 12	Análisis Microbiológico del extracto fluido.....	112
ANEXO No. 13	Tamizaje fitoquímico de los extractos de Manzanilla (<i>Matricaria chamomilla L.</i>), ajo (<i>Allium sativum</i>) y jengibre (<i>Zingiber officinale Roscoe</i>).....	113
ANEXO No. 14	Proceso de manufactura de comprimidos fitofarmacéuticos..	116
ANEXO No. 15	Control de calidad de los comprimidos fitofarmacéuticos.....	117
ANEXO No. 16	Control microbiológico de los comprimidos fitofarmacéuticos.....	117

INTRODUCCIÓN

El uso de plantas en la práctica médica tradicional no solo ha sobrevivido, sino que ha experimentado un notable crecimiento en la pasada década frente a los grandes avances científicos y tecnológicos en la medicina alopática. (9)

A medida que avanzaron las ciencias médicas y de modo particular el conocimiento teórico de la medicina, el uso de estos recursos se fue sentando sobre bases cada vez más científicas y mantiene aún una amplia validez a pesar del poderío y de la competencia de la Química Farmacéutica Convencional. (2) (18)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Parlamento Europeo han adoptado resoluciones que ponen de manifiesto la necesidad de racionalizar el empleo de los productos derivados de las plantas medicinales con el objetivo de limitar la prescripción, de aquellos productos de fitoterapia que carezcan de estudios previos para avalar el uso de los mismos, o de plantas de las que no se conocen suficientemente los riesgos de su utilización. (5)

Los productos naturales de origen vegetal son recursos renovables que han sido muy utilizados por la humanidad para fines terapéuticos y han logrado su mejor aprovechamiento creando nuevas presentaciones que conducen a un producto más atractivo y eficaz para el consumidor. (11)

El consumo de preparados a partir de plantas medicinales (infusiones, decocciones, tinturas, extractos, etc.) es una práctica frecuente en nuestra sociedad; sin embargo la aparición de la tecnología farmacéutica aplicada a las plantas ha dado un gran avance en la creación de formas farmacéuticas que van hacer elaboradas bajo distintas etapas de manufactura según las necesidades de la industria farmacéutica. (11)

Existen innumerables sustancias químicas vegetales que pueden considerarse fármacos y son empleados en uno o más países, de las cuales el 74 % fue descubierto a partir de su empleo en medicina tradicional. (22)

Esto nos brinda la oportunidad de encontrar nuevos agentes activos desde el punto de vista farmacológico, a partir de una fuente de materia prima más económica y natural: las plantas medicinales. (11)

Dentro de las formas de dosis farmacéuticas, los comprimidos ocupan un lugar de preferencia en general, de modo que puede afirmarse que es la forma más ampliamente usada en la medicina actual, lo que incluye la medicina natural; entre las ventajas que ofrecen los comprimidos se encuentran la administración por vía oral logrando efectos sistémicos; dosificación exacta; costo más bajo; mayor estabilidad de todas las formas de dosis orales. (10) (12)

En este estudio se ha utilizado la mezcla de tres vegetales como es la Manzanilla (*Matricaria chamomilla L.*), Ajo (*Allium sativum*), y Jengibre (*Zingiber officinale Roscoe*) para la elaboración de comprimidos y así proveer a la sociedad un fitomedicamento ya comprobado.

Planteando como objetivos específicos elaborar los extractos vegetales y su respectivo control microbiológico, físico y fitoquímico; formular los comprimidos con excipientes adecuados y en concentraciones correctas y evaluar la calidad de los comprimidos.

Se considera necesario, entonces, el desarrollo de formas farmacéuticas que contemplen la composición química de la droga vegetal, así como pautas de elaboración que satisfagan requerimientos farmacéuticos básicos de calidad y reproducibilidad en la preparación del producto de uso medicinal. (23)

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO

1.1 FITOTERAPIA

El uso de plantas con fines terapéuticos es una práctica tan antigua que se sigue usando hasta nuestros días. Esta medicina herbolaria tradicional tiene dos aspectos:

1. A través de la historia de la humanidad, experiencias obtenidas por diversas culturas, han logrado una selección muy importante de vegetales con definidas acciones sobre la salud; descartando muchas plantas que pueden ser tóxicas.
2. Las propiedades medicinales que tienen algunos vegetales solo se basan en creencias y testimonios personales siendo un lado negativo, debido a que las sustancias no son reveladas al igual que sus mecanismos bioquímicos de acción que van a ser responsables de las actividades terapéuticas. (2) (5)

La fitoterapia surge entonces, como una nueva disciplina que supera la herboristería tradicional rescatando, las informaciones históricas sobre el uso popular de plantas con fines medicinales pero orientando la investigación con base científica y apoyándose en aportes tecnológicos, para el descubrimiento de los principios activos que poseen estos vegetales, su posterior estudio y empleo racional de los mismos. (5) (8)

1.2 FITOMEDICAMENTOS O FITOFÁRMACOS

Preparación farmacéutica a base de material vegetal a la que se le ha demostrado actividad terapéutica (por tradición, experimentación o clínica). (9)

Es el producto medicinal elaborado con droga vegetal pura, preparados con extractos estandarizados obtenidos del insumo natural vegetal con uso en la salud con actividad y seguridad farmacológica comprobada; cuya sustancia activa corresponde a alguna de las partes de dicho recurso o resulta de las asociaciones, combinaciones o mezclas de extractos naturales estandarizados. Es presentado en forma farmacéutica y se administra bajo indicación terapéutica o con fines terapéuticos de corregir o modificar las condiciones fisiológicas del cuerpo, pueden ingerirse en condiciones específicas y sin supervisión médica. (15)

Las ventajas del empleo de productos de origen fitoterápico son numerosas:

1. La presencia de principios activos en muchas plantas que son técnicamente difíciles o costosos su aislamiento o síntesis por la vía química. (15)
2. La acción combinada, en un mismo vegetal, de dos o más componentes que al actuar en conjunto potencian una acción terapéutica determinada. (15)
3. La diversidad de efectos que un mismo extracto vegetal puede ejercer sobre un paciente cuando los distintos principios activos que posee actúan positivamente sobre distintos órganos. (2)
4. La ausencia o prácticamente irrelevante presencia, de efectos secundarios o colaterales como lo confirma el uso histórico de numerosas plantas. (2)
5. Las materias primas usadas en fitoterapia son reciclables por la naturaleza: estas verdaderas fábricas químicas que son los vegetales contribuyen al equilibrio ecológico del medio ambiente. (15)

Según la Norma Ecuatoriana los Fitoterápicos se definen como preparados basándose en plantas, a los que se les ha demostrado actividad terapéutica y pueden ser de varias categorías:

- Fitoterápico Categoría A: Producto respaldado por estudios farmacológicos y toxicológicos, experimentales preclínicos y clínicos.
- Fitoterápico Categoría B: Productos respaldados por estudios farmacológicos y toxicológicos experimentales preclínicos.

- Fitoterápico Categoría C: Productos respaldados por referencias bibliográficas en uso tradicional en estudios de toxicidad aguda y que no se presenten en formas farmacéuticas definidas. (20)

1.3 PLANTAS MEDICINALES

En el mundo vegetal, es frecuente que solo una parte de la planta sea en la que radica su actividad farmacológica y por tanto la que determina que una simple especie botánica adquiere el rango de planta medicinal. (20)

Las plantas medicinales son aquellos vegetales que elaboran unos metabolitos secundarios, llamados «principios activos», sustancias que ejercen una acción farmacológica, beneficiosa o perjudicial, sobre el organismo vivo. Su utilidad primordial, a veces específica, es servir como droga o medicamento que alivie las enfermedades o restablezca la salud perdida. (1) (3)

La parte de la planta empleada medicinalmente se conoce con el nombre de droga vegetal, y puede suministrarse bajo diferentes formas galénicas: cápsulas, comprimidos, crema, decocción, elixir, infusión, jarabe, tintura, unguento, etc. (3)

1.3.1 AJO



FOTOGRAFÍA No. 1 BULBO DE AJO, *Allium sativum* .

Nombre Científico: *Allium sativum*.

Familia: *Alliaceae*.

Otros Nombres: Ajo común.

1.3.1.1 Descripción Botánica

Se trata de una hierba anual perenne, perteneciente a la familia de las Alliaceas (Liliaceas), caracterizada por crecer formando bulbos de hasta 20 dientes o más. El tallo nace a partir de estos bulbos, pudiendo alcanzar una altura cercana a los 50 cm. A partir de la vaina alargada que rodea al tallo nacen las hojas, lineares, dispuestas en forma de roseta, pudiendo alcanzar hasta 60 cm de largo. Las flores son blancas o rosadas, conformando una umbela en el extremo del tallo que se cierra antes de la floración. Hacen su aparición generalmente en el verano. (3)

1.3.1.2 Hábitat

El género *Allium* contiene unas 700 especies, nativas en su mayoría del hemisferio norte. En cuanto a *Allium sativum*, es originario de Asia central, probablemente del sudoeste de Siberia. En la actualidad se encuentra distribuido y cultivado en casi todo el mundo. (3)

1.3.1.3 Composición Química

Compuestos azufrados (0.1- 0.2%):

- **Solubles en agua:** Derivados de la cisteína: S-alil-cisteína (21%); S-alil-mercaptopcisteína, S-metilcisteína y γ -glutamyl-cisteína. Este último componente da origen a la S-alil-cisteína. Caracterizada por ser inodoros.
- **Solubles en aceite:** Sulfuro dialílico; disulfuro dialílico (dialil-disulfuro), alicina (u óxido de disulfuro dialílico), trisulfuro dialílico (dialil- trisulfuro); trisulfuro alilmetílico; aliína (precursor de la alicina), ditiínas, viniloditiínas y ajoeno. Caracterizan por ser olorosos.

Compuestos no azufrados: allixina (compuesto fenólico), saponinas, polisacáridos (fructosanos), mucílago, minerales y oligoelementos. (1) (3)

1.3.1.4 Acciones Farmacológicas.

ACCIÓN HIPOLIPEMIANTE

Los primeros estudios realizados con extractos de ajo revelaban un incremento inicial de lípidos en sangre y menores depósitos de grasas en hígado al cabo de unas pocas

semanas. Esto se interpretó como una movilización de lípidos desde el hígado hacia el torrente circulatorio en un primer momento, para luego iniciar una disminución plasmática con posterior eliminación por tracto intestinal principalmente. (3)

A nivel sérico en ratas se pudo observar tras la administración de extractos secos de ajo, un descenso en los niveles de colesterol total y LDL- colesterol (con incremento del HDL-colesterol), y disminución en la cifra de triglicéridos. Estudios en animales han reportado que la actividad hipolipemiente del ajo estaría vinculada principalmente al compuesto disulfuro-dialílico (dialil-disulfuro), un subproducto de la alicina. Esta actividad se llevaría a cabo por medio de una inhibición en la síntesis de lípidos y a un incremento en la eliminación de esteroides ácidos y neutros. (1) (3)

Otros estudios realizados con extractos de ajo solubles en agua, demostraron inhibir la síntesis de colesterol, ácidos grasos y triglicéridos cuando fueron administrados en hepatocitos de ratas. En bajas concentraciones, actúan inhibiendo los primeros pasos de la biosíntesis de colesterol, los mismos no pudieron ser comprobados in vitro a través de cultivos de células hepáticas de roedores. (1)

La actividad hipolipemiente también fue observada con el extracto añejado de ajo administrado durante dos semanas junto a una dieta de cereales a dos grupos de gallinas (unas con hiperlipidemia y otras con cifras lipídicas normales). Al finalizar el ensayo se pudo observar una reducción (de tipo dosis-dependiente) del colesterol total, LDL colesterol, apolipoproteína B y la actividad de 3 -HO-metil-coenzima-A-reductasa, en el primer grupo de gallinas. (3)

En cultivos de células hepáticas de roedores, el extracto añejado de ajo demostró inhibir la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos, mientras que en otro estudio posterior demostró que los suplementos de extractos añejados de ajo administrados junto a una dieta normal en humanos, promueve el descenso del LDL-colesterol, permaneciendo sin cambios el HDL-colesterol. Similares resultados fueron observados en otro estudio realizado sobre 41 pacientes con moderada hipercolesterolemia (220-290 mg/100ml) a los cuales se les suministró 7.2 g de extracto añejado de ajo durante 6 meses. (3) (6)

De acuerdo con un estudio doble ciego realizado en pacientes con hipercolesterolemia moderada a lo largo de 12 semanas, el agregado de extracto seco de ajo en pacientes que

previamente habían recibido aceite omega de pescado, logra reducir los niveles de LDL que se mantenían inalterados. En un estudio randomizado a doble ciego, controlado con placebo, efectuado sobre pacientes con moderada hipercolesterolemia, la administración de cápsulas de extractos de ajo con cubierta entérica conteniendo 9.6 mg de alicina sumado a una dieta pobre en grasas, demostró luego de 12 semanas de tratamiento, disminuir las cifras de colesterol total y LDL-colesterol, a la vez que el HDL-colesterol lograba incrementos significativos versus el placebo. Sólo las cifras de triglicéridos no demostraban variaciones. (1) (3)

ACCION ANTIAGREGANTE- ANTITROMBOTICA

En estudios realizados sobre modelos de superficies arteriales simuladas, el extracto añejado de ajo ha demostrado poseer propiedades inhibitorias de la agregación plaquetaria inducida por agentes adherentes como el ADP, colágeno, ácido araquidónico o adrenalina, lo cual no estaría vinculado a la actividad antioxidante demostrada en el ajo. (2) (3)

Un trabajo clínico realizado sobre 20 pacientes relaciono una mayor actividad fibrinolítica del ajo del 72 % en el grupo del ajo crudo contra un 63% del grupo que consumió ajo cocido. Los principales parámetros sanguíneos observados tras una ingesta rica en ajo son elocuentes de la actividad antiagregante incremento en el fibrinógeno sérico y descenso del tiempo de coagulación y en la actividad fibrinolítica. (7)

Un estudio llevado a cabo en India, comprobó una sustancial reducción de la tasa de mortalidad en 222 pacientes, afectados de coronopatías de diferente grado, a los cuales se les administro jugo de ajo mezclado con leche, durante varios días. La principal acción cardioprotectora fue vinculada a una mayor producción de fibrinolisisina en los pacientes consumidores de ajo, lo que al parecer dependería de la dosis ingerida, manteniéndose el efecto entre dos y cuatro semanas. (2) (3)

Entre los mecanismos propuestos figuran: inhibición de las vías de la ciclooxigenasa y lipooxigenasa (provocan menor producción de tromboxano), inhibición de la actividad de las fosfolipasas de las membranas, incorporación del ácido araquidónico dentro de los fosfolípidos de la membrana plaquetaria, e inhibición de la actividad de calcio dentro de las plaquetas. (3)

Otros estudios han podido demostrar tanto in vitro como in vivo, que el ajoeno también intervendría inhibiendo la función de agregación plaquetaria de manera reversible y en forma dosis-dependiente, siendo para muchos el componente antiplaquetario más potente entre los distintos componentes del ajo estudiados. La actividad antiagregante del ajoeno es sinergizante a la de otros productos tales como la prostaciclina, forskolina, indometacina y dipiridamol. Así mismo potencia la acción inhibitoria de la PGI₂. (3) (6)

Otro de los mecanismos de la acción en la inhibición de la agregación plaquetaria estaría determinado por la mayor producción de óxido nítrico a nivel intracelular, lo cual fue puesto en evidencia en tejidos placentarios expuestos a la acción de epinefrina y adenosindifosfato. Dicha actividad fue verificada tras la administración de los extractos acuosos y alcohólicos de ajo. (6) (20)

Experimentalmente se pudo constatar que los compuestos sulfurados solubles en agua S-alil-cisteína y S-alil-mercaptocisteína actúan inhibiendo el crecimiento y multiplicación de las células endoteliales, a la vez que disminuyen los niveles de tromboxano B₂. La actividad disminuida del tromboxano B₂ también fue observada en pacientes que consumían un diente de ajo por día durante 26 semanas. Recientemente se pudo constatar la actividad antiagregante plaquetaria in vitro del compuesto metil-alil-trisulfuro, presente mayoritariamente en el vapor destilado del aceite de ajo. (3) (23)

ACTIVIDAD ANTITUMORAL

Una investigación estadística realizada a fines de la década de los 80 por el Instituto Nacional del Cáncer de USA, sobre 1695 personas (de los cuáles 564 padecían cáncer de estómago), confirmó que la tasa de incidencia de esta patología en el noroeste de China y en Italia, disminuía a medida que aumentaba el consumo de ajo y cebolla; debido a un análisis de tejido gástrico reveló menores niveles de nitritos (nitrosaminas) en estómago.

Un metaanálisis efectuado sobre 18 estudios realizados en diferentes partes del mundo con pacientes con cáncer de estómago y colon, reveló el papel preventivo de diferentes extractos de ajo (crudo, cocido, aceite o polvo) en estas patologías. (1) (3)

Es conocido que la acidez del jugo gástrico es un elemento protector contra la proliferación de bacterias y hongos. Pero en aquellas condiciones en las cuales se altera

el pH ácido llevándolo a 5, se favorece el crecimiento de dichos gérmenes, generando así una mayor susceptibilidad por parte de la mucosa gástrica para transformar los nitratos absorbidos con los alimentos, en nitritos primero y en nitrosaminas después, lo cual aumenta la potencial carcinogenicidad. Es por ello que la ingesta de ajo ha demostrado neutralizar el efecto catalizador de dichos gérmenes y evitar la referida transformación.

El papel protector evidenciado por el germanio y el selenio en patologías oncológicas, los cuáles se hallan en adecuadas concentraciones en el ajo. (1)

Un trabajo in vivo demostró que la S-dialil-cisteína disminuye la incidencia de cáncer de colon en ratas expuestas a un potente carcinógeno como la dimetilhidrazina. (3)

En otro trabajo similar se pudo demostrar que la aplicación del aceite de ajo sobre la piel de ratas expuestas a dimetilbenzotraceno descendía la incidencia de cáncer de piel en las mismas. La administración de ajo en la dieta diaria de roedores (250mg/k, 3 veces a la semana) demostró reducir significativamente la carcinogénesis en lengua bajo inducción de óxido de nitroquinolina, revelando un incremento en los sistemas de detoxificación mediados por el sistema glutatión, junto a una disminución de la peroxidación lipídica.

Los compuestos de tipo alil-sulfuro solubles en aceite demostraron mayor actividad antineoplásica que los compuestos solubles en agua. Actuarían bloqueando la división celular en fase G2M, lo cual podría estar relacionado con un descenso de la p34 (cdc 2) kinasa. El dialil-disulfuro ha resultado ser el compuesto de mayor actividad antimetabólica en los preparados con aceite de ajo. Dicha sustancia ha demostrado in vitro alterar el crecimiento del adenocarcinoma de colon humano HT-29. (3) (23)

Continuando con los compuestos solubles en aceite, el ajoeno ha demostrado ser más eficaz que la alicina como sustancia antineoplásica, en cultivos celulares de linfoma de Burkitt. A su vez, el grado de citotoxicidad del ajoeno demostró ser doblemente mayor sobre células tumorales que sobre células normales. En modelos in vitro, la alicina purificada (y no su precursor aliina) ha demostrado efectos antiproliferativos en cultivos de fibroblastos, células de cáncer de mama (MCF-7), cáncer de endometrio y colon con un 50% de inhibición a una concentración de 10-25 microM. El mecanismo antiproliferativo estuvo directamente relacionado con una caída en los niveles de glutatión intracelular. (2) (3)

Se sabe que la aflatoxina B1 en su estado natural no es perjudicial. Sin embargo al ingresar al organismo puede sufrir una transformación enzimática que hacen que los productos resultantes se unan al ADN (mecanismo mutagenético) lo cual puede derivar en el origen de un proceso oncológico; tanto el compuesto S-dialil-cisteína como el ajoeno estimula la producción enzimática de ácido glucorónico y glutatión que permite la excreción de aflatoxina B1 del organismo. (3)

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

La alicina le brinda a esta planta protección frente a agentes contaminantes, ya que se han comprobado in vitro efectos antibacterianos y antimicóticos sobre gérmenes fitopatógenos. (15)

Las bacterias más sensibles a los componentes sulfurados del ajo resultaron ser los siguientes: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* metilino resistentes, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella typhi*, *Providencia sp*, *Citrobactersp*, *Klebsiella pneumoniae*, *Hafnia sp*, *Aeromonas sp*, *Vibrio cholerae* y *Bacillus subtilis*.

En un estudio a doble ciego realizado sobre roedores a los cuales se les inoculó por vía intranasal el virus de la influenza B, el extracto añejado de ajo resulto ser tan efectivo como la vacuna antigripal. (3) (23)

En otros estudios antivirales in vitro, los extractos de ajo demostraron poseer efectos inhibitorios contra el *Herpes simplex tipo I* y *Coxsackie virus*.

Con referencia a la actividad antimicótica del ajo se pudo observar en cultivos celulares in vitro así como en estudios realizados in vivo sobre roedores y pollos, que el extracto añejado de ajo junto a extractos hidroalcoholicos presentan una efectiva inhibición en el crecimiento de *Candida albicans*. Al parecer el extracto añejado de ajo actuaría alterando la síntesis lipídica de su membrana, dificultando la entrada de oxígeno al hongo. La actividad anticandidiasica ha resultado ser más efectiva que la aportada por nistatina. En estudios comparativos sobre diferentes tipos de micosis, el compuesto ajoeno ha demostrado ser más efectivo que la alicina. (2) (3) (23)

A nivel parasitario el ajo cuenta con una actividad inhibitoria casi legendaria, debido a la actividad repelente de los compuestos azufrados contra hospedantes del intestino humano *Taenia saginata*, *Oxyurossp*, *Giardia Lamblia* y *Entamoeba Histolytica*.(3)

En caso de la alicina se ha observado in vitro que su actividad antiparasitaria sobre *E. histolitica* es debida a su reacción química con los grupos tiol enzimáticos (alcohol-dehidrogenasa, tioreduxin-reductasa, ARN-polimerasa) los cuales afectan el metabolismo esencial de la actividad de la cistein-proteinasa. Estudios realizados en China demostraron actividad antiprotozoaria in vitro frente a *Trichomonas vaginalis*. (30)

ACTIVIDAD CARDIOVASCULAR

Los efectos beneficiosos del ajo a este nivel están en relación a su capacidad hipolipemiente, hipotensora arterial, antiagregante, antioxidante y fibrinolítica. (3)

En un estudio realizado sobre 77 pacientes hipertensos leves a moderados, el extracto de polvo de ajo demostró efecto reductor significativo en el 45% de los casos, moderado en otro 45%, regular en el 5.5% y nulo en el 4.5%. En pruebas realizadas sobre pacientes normotensos e hipertensos a los cuales se les administro entre 600 y 900 mg de extracto de polvo de ajo, se pudo observar una reducción de la presión sistólica en el 90% del total de casos acompañado de una reducción de la presión diastólica significativamente menor. (3) (23)

Los compuestos sulfurados solubles en agua, en especial los derivados de la S-metil-cisteina han demostrado ejercer una acción inhibitoria de la enzima convertidora de angiotensina I en angiotensina II, demostrado en pruebas in vitro. (2)

Estudios demostraron que en dosis de 0.02 mg/k de extractos purificados de dializados de ajo administrados por vía endovenosa a perros anestesiados, produjo un incremento de 6.5 a 7 veces los valores basales de diuresis y natriuresis. (2)

El efecto de los dializados de ajo sobre músculo cardíaco aislado demostraron una reducción en la fuerza de contracción y en la frecuencia cardiaca; por otra parte los dializados de ajo demostraron capacidad antiarritmica para contrarrestar los efectos inducidos por ouabaína. (3)

ACTIVIDAD HEPATOPROTECTORA

Los compuestos sulfurados del ajo (en especial dialil-sulfuro y dialil-disulfuro = disulfuro de dialilo) cumplen un papel protector cuando es suministrado junto a determinados tóxicos hepáticos; así se pudo comprobar en animales de laboratorio con intoxicaciones producidas por tetracloruro de carbono, D-galactosamina, mercurio y aluminio, plomo, veneno de cobra, aflatoxina B1 y acetaminofeno. (2)

En el caso de tetracloruro de carbono (productor de hígado graso en caso de intoxicación), al ingresar en tejido hepático, se convierte en tricloruro de carbono, el cual ataca a los ácidos grasos insaturados del hígado para poder producir peróxidos lipídicos, lo que genera una mayor acumulación de triglicéridos en el hígado y el consiguiente hígado graso. La administración por vía oral de extracto añejado de ajo incluso seis horas después de la intoxicación por tetracloruro de carbono, inhibe gran parte de este proceso.

Respecto al mercurio se sabe que se trata de un metal integrante de amalgamas dentales junto a la plata, lo cual constituye un factor de riesgo de toxicidad en los pacientes que las utilicen; un estudio pudo demostrar que los extractos de ajo permiten eliminar el mercurio lentamente del organismo en estos pacientes. El mecanismo de acción está relacionado con el incremento de los niveles de glutatión hepático y de la enzima glutatión- S-transferasa junto a la actividad antioxidante de los principios activos del ajo. Otro órgano importante en el papel detoxificador del organismo es el intestino. Las fracciones proteicas del extracto añejado de ajo han demostrado incrementar el número de bacterias benéficas tales como *Lactobacillus acidophilus* y *B.bifidum*. (2) (3)

ACCIÓN ANTIOXIDANTE

En un ensayo a doble ciego, la administración de 600 mg diarios de polvo de ajo administrados a voluntarios humanos durante dos semanas produjo una reducción significativa (cerca al 34%) en la susceptibilidad a la oxidación de apolipoproteína B.

El principal mecanismo de acción estaría determinado por la actividad antioxidante sobre las membranas celulares hepáticas de los compuestos S-alil-cisteína, S-alil-mercaptocisteína, selenio y vitamina C frente a la agresión de peróxidos lipídicos, la protección del endotelio vascular frente al peróxido hidrógeno, la inhibición de bajos

niveles de quimioluminiscencia y en la temprana formación de TBA-RS (marcadores de oxidación) causados por radicales libres. Se ha considerado que la actividad antioxidante del ajo sería la principal responsable del efecto cardioprotector frente a doxorubicina. En cuanto al compuesto dialil sulfuro, demostró reducir la peroxidación lipídica sobre mucosa digestiva en ratas infectadas por *Trichinella spiralis*. (3)

ACTIVIDAD INMUNOESTIMULANTE

Diferentes extractos de ajo han demostrado estimular, tanto in vitro y en animales, la actividad fagocitaria de los macrófagos, a la vez que incrementan la actividad de células natural killer, IL-2, TNF (Factor de necrosis tumoral) y gamma-interferón. Estudios en humanos sanos y en pacientes con HIV evidenciaron un incremento en la actividad de células natural killer. Otros trabajos han podido demostrar que la inyección subcutánea de extracto añejado de ajo en ratas genera un incremento en el número de macrófagos y linfocitos en el sitio de inoculación, siendo más alta la actividad sobre células de la cavidad peritoneal y del bazo. En un modelo de alergia en ratones mediado por Ig E, el extracto añejado de ajo demostró disminuir significativamente la inflamación auricular antígeno-específica inducida por aplicación local de cloruro pícrico y por inyección intravenosa de anticuerpos de antitrinitrofenilo. (3) (23)

OTROS USOS

Extractos de polvo de ajo demostraron experimentalmente, efectos contráctiles en útero e ileón aislados de cobayo. Por otra parte, extractos de ajo demostraron inhibir en ratas la contracción del fundus gástrico bajo inducción por acetilcolina y PGE2. El uso de extractos de ajo administrados junto a otras especies y suplementos dietarios (*Panax ginseng*, vitamina B) han demostrado aliviar la fatiga en atletas de alto rendimiento y en ratas expuestas a estrés por inmersión. Estudios epidemiológicos revelaron que las poblaciones que mayor proporción de ajo y boro consumen en su dieta presentan una menor incidencia de artritis. (3)

Se ha verificado en modelos animales de senescencia precoz que los extractos de ajo aceleran el aprendizaje y la memoria lo cual se ha comprobado a través de diferentes test. En ratas alimentadas con dieta hiperproteica, la incorporación de extractos de polvo de ajo durante 28 días de tratamiento demostró alterar el nivel de hormonas asociadas con el

anabolismo proteico orgánico, lo cual produjo elevación de la testosterona testicular y descenso de corticosterona plasmática. (2) (3)

1.3.1.5 Farmacocinética

La alicina es un compuesto altamente inestable y de reacción oxidante, fácilmente transformable en otros compuestos azufrados tales como sulfuro, disulfuro y trisulfuro dialílico. Luego de administrar 25g de ajo crudo conteniendo niveles significativos alicina a humanos voluntarios, la misma no fue detectada ni en suero ni en orina al cabo de 24 horas de ingesta, como así tampoco se han encontrado compuestos que pueden actuar como marcadores. (3) (6)

Esto sugiere que la alicina una vez ingerida por vía oral no parece incursionar hacia otros órganos o tejidos. Incluso la alicina es incorporada en cultivos de células hepáticas de ratas, ha demostrado provocar severos daños en el hepatocito. Por su parte la aliinasa (enzima convertidora de aliina en alicina) ha demostrado ser irreversiblemente desactivada a un pH 3 o inferior, es decir un pH similar al estomago humano. (2) (3)

1.3.1.6 Efectos adversos y/o tóxicos

El ajo crudo y extractos de polvo de ajo por lo general no son bien tolerados en pacientes con antecedentes gástricos, anemia. Por otra parte se han documentado varios casos de reacciones alérgicas respiratorias ocupacionales de tipo asmático o rinitis y también en forma de dermatitis de contacto. Las personas que siguen una dieta con ajo crudo desprenden a través del aliento y del sudor un característico olor sui generis atribuido posiblemente a la alicina, lo cual genera un problema de tipo social en el entorno de la persona consumidora. La ingesta de aceite esencial de ajo, genera una odorización característica del líquido amniótico luego de la amniocentesis. (2) (3)

Extractos de ajo añejado arrojaron resultados negativos en los diferentes test de toxicidad aguda, subaguda y crónica, mutagenicidad y evaluación clínico toxicológica efectuada sobre miles de pacientes. (3)

La DL₅₀ para la alicina en ratas por vía subcutánea fue valorada en 120mg/k y de 60 mg/k por vía intravenosa. Estudios de toxicidad crónica tras la administración de extractos de ajo añejado en ratas constataron una disminución de peso. Recientes

estudios de antimutagenicidad con extractos de ajo en ratones, demostraron reducciones del índice mitótico y del número de aberraciones causados por inyección intraperitoneal de 25 mg/k de ciclosfosfamida, un reconocido agente mutagénico. (2) (3)

1.3.1.7 Contraindicaciones

Gastritis aguda y úlcera gastroduodenal en actividad, cuando se ingiere en forma cruda. No se recomiendan altas ingestas de ajo durante el embarazo, debido a la uterocontractilidad documentada en estudios in vitro ni tampoco durante la lactancia, aunque parte de los componentes sulfurados pueden pasar a la leche materna, causando el rechazo a la alimentación del lactante. (3)

1.3.1.8. Interacciones medicamentosas.

Los extractos de ajo pueden interactuar con tratamientos anticoagulantes reduciendo su concentración plasmática (especialmente warfarina). Lo mismo con drogas hipotensoras arteriales e hipoglucemiantes. (3)

A su vez ha demostrado interferir con la farmacocinética de algunas drogas como el paracetamol e inducir hipoglucemia junto con clorpotopamida. (3)

Recientemente se ha descubierto que extractos de ajo pueden reducir hasta el 50% los niveles plasmáticos de la droga saquinavir empleada en pacientes HIV positivos. Al respecto estudios in vitro hallaron que los extractos de ajo (frescos, añejos o el aceite) interactúan con las isoenzimas 2C, 2D y 3 A4 de la citocromo P450, involucrada en la metabolización de varias drogas, entre ellas los agentes antiretrovirales. (2) (3)

1.3.1.9. Formas Galénicas

Aceite de ajo: Los preparados basados en aceites esenciales por destilación al vapor de ajo molido y macerado en aceite, producen una inhibición de la actividad de la alinasa, generando así productos secundarios únicamente de la aliina, alterando también el metabolismo in vivo de la misma. Se comercializan en Europa cápsulas de este aceite inodoro solo o en combinación con aceite de perejil. El agregado de perejil contrarresta el olor característico del ajo y además aporta propiedades diuréticas y vitamínicas. (3)

Polvos: La dosis es de 1-3g/día. Se preparan como saborizantes para condimentos y comidas procesadas, como así también para el relleno de cápsulas o comprimidos con uso medicinal. En este último caso, los principales componentes de estos productos (aliina y alicina) son sumamente inestables y pueden deteriorarse a temperatura ambiental. Más de la mitad de la aliina se pierde durante la manufacturación mientras que la biodisponibilidad de la alicina resulta alterada. (3)

Según la ESCOP, como preventivo de arterosclerosis se recomienda de 6-10 mg de aliina al día (equivale a un diente de ajo ó a 0.5-1g de polvo de ajo desecado, conteniendo de 3-5 mg de alicina). En la profilaxis o tratamiento de trastornos circulatorios periféricos, se aconsejan tratamientos prolongados. En afecciones respiratorias preconiza 2-4 g de polvo, 3 veces al día. (3)

Tintura (1:5): 45 gotas, 2-3 veces al día. La ESCOP preconiza para el abordaje de procesos respiratorios 2-4 ml de tintura, 3 veces al día. Con el macerado de 24 gramos de dientes frescos de ajo en 60 ml de coñac, ron o solución hidroalcohólica (40%), se prepara tradicionalmente la tintura de ajo. (3)

Extracto Fluido (1:5): Se administran 50-100 gotas, 2 -3 veces al día. (3)

Óvulos vaginales: Se prepara en base a 500 mg de extracto seco/óvulo. Un óvulo por noche. (3)

Extracto seco (5:1): 200-600 mg/día. Se administran en forma de cápsulas. (3)

Aplicación externa: En casos de hiperqueratosis, callosidades y verrugas plantares, se aplica una rodaja de ajo fresco. Se recomienda proteger las zonas circundantes con vaselina filante. (3)

1.3.2 JENGIBRE



FOTOGRAFÍA No. 2 RIZOMA DE JENGIBRE, *Zingiber officinale Roscoe*

Nombre Científico: *Zingiber officinale Roscoe*

Familia: *Zingiberáceas*.

Nombres Populares: Gengibre, ajijilla (Colombia), ajilla, jengibre.

1.3.2.1 Descripción Botánica

Se trata de una planta perenne, reptante, perteneciente a la familia de las Zingiberáceas, caracterizada por presentar una altura entre 60 y 120 cm; rizoma tuberoso y grueso; hojas envainantes lanceoladas de 15-30 cm de longitud; flores verdosas con manchas púrpuras dispuestas en espigas radicales de hasta 7cm de largo, con pedúnculos de 30cm de largo. Algunos tallos son estériles y no presentan flores, sirviendo únicamente para asimilación. El fruto es de forma capsular aunque rara vez el jengibre fructifica. (3) (30)

1.3.2.2 Hábitat

El jengibre es originario del Asia tropical, en especial de la región comprendida entre la India y China, no habiéndose conocido en estado salvaje. Posteriormente fue introducido ampliamente en el resto de las regiones, creciendo en terrenos arcillosos y bien drenados, hasta los 1500 metros de altitud. Actualmente es cultivado en India, extremo Oriente y regiones tropicales de Australia, Nigeria, Dahomey, Sierra Leona, Jamaica e Indonesia. En Argentina se cultiva en las provincias de Chaco, Salta, Misiones, Tucumán y

Corrientes. En Brasil se ha aclimatado muy bien y se cultiva en regiones con suelos arenosos, fértiles y con buen drenaje. (3) (9)

1.3.2.3 Composición Química

Aceite esencial de la oleoresina (0.50-3%): Compuesto por monoterpenos: canfeno (8%), α -pineno (2.5%), cineol, citral, borneol, mirceno, limoneno, felandreno; Sesquiterpenos: α -anforfeno, β -cariofileno, β -elemeno, β -ilangeno, calameneno, capaeno, ciclocopacanfeno, ciclosafireno, cis- γ -bisaboleno, selina-zonareno, germacreno B, sesquifelandreno, trans- β -farneseno, zingibereno, bisaboleno, alcoholes sesquiterpénicos: nerolidol, elemol, bisabolol, sesquisabineno, trans- β -sesquifelandrol, zingiberenol, β -eudesmol. Otros: hidrocarburos (undecano, hexadecano, dodecano, folueno, p-cimeno, etc), alcoholes alifáticos (2-butanol, 2-heptanol, 2-nonanol), aldehídos alifáticos (butanal, 2-metil-butanal, 3-metil-butanal, pentanal), cetonas (acetona, 2-hexanona, 2-novanona, heptanona, criptona, carvotanacetona, metil-heptanona), aldehídos monoterpénicos (citrotenal, mirtenal, felandral, neral, geranial).

Principios picantes: Presentes en la fracción resinosa (5-8%) entre los que destacan : gingerdiol, gingeroles: (6)-gingerol, (8)-gingerol, (10)-gingerol (en la raíz fresca), con una concentración del 33%, originando por desecación: zingerona, zingibereno, (6)-sogaol, (8)-sogaol y (10)-sogaol (los cuales se caracterizan por ser menos picantes), fenilalcanonas, fenilalcanonoles, diarilhepatonoides (gingerenonas A-C, isogingerenona B, gingerdiona y 1-dihidrogeningerdiona).

Otros: almidón 60%, ácido fosfatídico, lecitina, proteínas, vitaminas y minerales. (3) (9)

1.3.2.4 Acciones Farmacológicas

Se han realizado estudios en animales, in vitro y en humanos. Destacan en el jengibre sus cualidades antieméticas, antiinflamatorias, antimicrobianas y coadyuvantes de procesos diabéticos. (6)

ACTIVIDAD ANTIEMÉTICA-DIGESTIVA

El conjunto de principios picantes de la fracción resinosa: gingeroles y sogaoles, son responsables del efecto antiespasmódico y antiemético. La administración a humanos del

extracto en polvo de la raíz de jengibre, en dosis de 1.88g demostró poseer una actividad antiemética más potente que la demostrada por 100mg de dimenhidrinato. La acción se ejercería sobre el tracto digestivo y no a nivel central, lo cual representa una ventaja respecto a drogas antihistamínicas que por lo general generan somnolencia. (2) (3)

Los extractos de jengibre se han visto útiles en casos de náuseas y vómitos postquirúrgicos; o mareos durante viajes en avión, barco o auto. Los gingeroles y sogaol suministrados oralmente en forma de extracto acetónico (0.5g), presentan una actividad comparable a la de metoclopramida (10 mg inyectable) y domperidona, en cuanto a su actividad gastroquínica, antiemética e inhibitoria del reflujo gastroesofágico. Administrados en forma de extracto etanólico inhiben el efecto emetizante del sulfato de cobre pentahidratado en animales de laboratorio. (2) (3)

Experimentalmente el jugo y los extractos acetónicos y etanólicos de la raíz de jengibre demostraron su eficacia como antiemético en perros con vómitos inducidos por 3mg/kg de cis-platino. Los dos primeros resultaron ser más efectivos que el extracto etanólico al 50%. Un estudio sobre seis estudios clínicos randomizados donde se evaluó la eficacia del jengibre en casos de náuseas y vómitos, determinó una actividad similar a metoclopramida y superior al placebo. (3)

Los extractos acetónicos y etanólicos de la raíz administrados en forma oral, presentan efecto antsecretorio ácido, levemente inferior al logrado por cimetidina, pero sin provocar efectos negativos en la esfera sexual y equitativamente similar al misoprostol.

Estudios en ratas con lesiones ulcerosas inducidas por etanol, encontrándose resultados inhibitorios de lesión cercanos al 97.5% con dosis de 1g/kg de extractos totales. En tal sentido se ha visto como más efectivo el extracto acetónico respecto al etanólico, en tanto los diarilheptanoides, uno de los principales componentes activos serían útiles como preventivos de las úlceras inducidas por estrés. (3)

Finalmente el compuesto 6-sogaol demostró experimentalmente disminuir los movimientos intestinales inducidos por carbacol, estimulación eléctrica de baja intensidad y cloruro de bario. (20)

ACTIVIDAD ANTIAGREGANTE

En un estudio realizado en la India sobre 20 pacientes voluntarios, la administración de 5 g diarios de polvo de jengibre tomados durante una semana, provocaban un significativo descenso en la enzima tromboxano sintetasa. Estudios preliminares in vitro con el extracto acuoso habían evidenciado una respuesta antiagregante de tipo dosis dependiente con inhibición de la actividad de la ciclo-oxigenasa plaquetaria. El gingerol y los diarilheptanoides gingerdiona y dihidrogingerdiona han sido señalados como los principios activos con actividad inhibitoria de la síntesis de prostaglandinas y de la agregación plaquetaria. (3)

Un estudio realizado en ratas con el extracto acuoso de la raíz, administrado en dosis orales de 500 mg/kg a lo largo de 4 semanas, produjo un descenso importante de los niveles de tromboxano B₂. (3)

ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA-ANTIPIRÉTICA

El extracto alcohólico del rizoma de jengibre demostró en animales de laboratorio, actividad antiinflamatoria y antipirética similar al ácido acetil salicílico. Se postulo en ese sentido una acción inhibitoria de los gingeroles sobre la lipooxigenasa. Tanto el gingerol como la gingerdiona y la dihidrogingerona han sido reportados como potentes agentes inhibidores de la biosíntesis de prostaglandinas in vitro, con una eficacia superior a la ofrecida por la indometacina. Un estudio más reciente efectuado en ratas con el extracto acuoso de la raíz (500 mg/kg) administrado por vía oral e intraperitoneal, demostró un descenso importante en los niveles de PGE₂. Otros estudios realizados sobre cultivos de células monocíticas, dan cuenta que el extracto etanólico de la raíz, en bajas dosis, aumenta la secreción de citoquinas, mientras que en altas dosis la disminuye. (3) (6)

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

El conjunto de los Sesquiterpenos de la oleorresina, en especial el β -sesquifelandreno, demostró in vitro actividad inhibitoria frente al rinovirus. El extracto diclorometano y metanólico de la raíz de jengibre ha exhibido actividad bactericida (in vitro) frente gérmenes Gram positivos y negativos. En este sentido el extracto alcohólico al 80% del rizoma resultó ser activo en dosis de 500 μ g/disco frente a *Bacillus antracis*, *Bacillus*

subtilis, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomona aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus hemolyticus*. En la misma dosis pero extraído en alcohol al 90% resultó activo frente a *B. subtilis*, *E. coli* y *Streptococcus fecalis*. Por su parte el extracto metanólico de la raíz demostró actividad inhibitoria in vitro frente a *Bacillus cereus*. (2) (3)

Frente a hongos causantes de micosis humanas no ha resultado activo ningún extracto. En cambio frente a hongos fitopatógenos como *Descslera oryzae*, *Rhizoctonia solani*, *Sclerotium oryzae* y *Sclerotum rolfsii* si ha sido efectivo. El extracto al 10% de la raíz de jengibre evidencio actividad fungicida frente a *Fusarium udum*, hongo causante del deterioro del cultivo de Cjanus cajan. El 6-gingerol combinado con piperonil-butóxido demostró poseer actividad molusquicida sobre *Lymnaeae acuminata*. Por último el extracto etilacético del rizoma de jengibre ha demostrado ser eficaz frente al desarrollo de *Schistosoma mansoni* (macho y hembra adultos) tanto in vivo como in vitro. (3)

ACTIVIDADES METABÓLICAS

Tanto el extracto acuoso como el jugo fresco de jengibre administrados por vía oral, han exhibido actividad hipoglucemiante en conejos normoglucémicos y en diabéticos alloxanizados, siendo más marcado el efecto en este último caso. Respecto ello, un reciente estudio efectuado en conejos diabéticos bajo inducción con haloxano demostró la utilidad del extracto etanólico de jengibre en dosis de 500mg/k/día a lo largo de 2 semanas de tratamiento. (3) (30)

Actividad hipocolesterolemianta pudo ser comprobada en ratas a partir del suministro intragástrico de la oleorresina, como así también del extracto etanólico del rizoma de jengibre. Esta acción obedecería a la propiedad que tiene la oleorresina de “secuestro” los ácidos biliares, promoviendo a la vez una mayor excreción de colesterol por las heces. Por otra parte, el extracto acuoso administrado en dosis orales de 500 mg/kg a ratas produjo, luego de 4 semanas de tratamiento, descensos significativos en los niveles de colesterol sanguíneo. Una dosis baja (50mg/kg) del extracto acuoso de raíz por vía intraperitoneal redujo también los niveles de colesterolemia de manera significativa. Tal actividad no pudo ser evidenciada por el mismo extracto y misma dosis, pero por vía

oral. Tanto en dosis altas o bajas del extracto acuoso, los niveles de triglicéridos no sufrieron mayores modificaciones. (2) (3)

ACTIVIDAD CARDIOVASCULAR

A nivel cardiovascular, el extracto metanólico crudo de jengibre exhibe una actividad inotrópica positiva sobre el atrium izquierdo aislado de cobayo, siendo responsable de dicho efecto los compuestos polifenólicos. Así mismo, el mismo preparado provoca hipertensión pasajera seguida luego de hipotensión arterial. En cambio la administración endovenosa a ratas de 6-sogaol produce una rápida hipotensión arterial, seguida de un marcado efecto presor, bradicardia y apnea. Este tipo de respuesta sería idéntico al observado con capsaicina. Además se pudo observar que *Zingiber officinale* inhibe la cascada de biotransformación del ácido araquidónico, lo cual juega un rol importante en el tipo de respuesta cardiovascular. (2) (3)

ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE

El extracto etanólico y metanólico de la raíz de jengibre han demostrado poseer una fuerte actividad antioxidante. De igual modo ratas alimentadas con jengibre evidenciaron una disminución de la peroxidación lipídica, con aumento de la actividad de enzimas antirradicales como la superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa. Esta actividad demostró ser similar a la evidenciada por 100 mg/k de ácido ascórbico. (3)

ACTIVIDAD SOBRE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La actividad anticonvulsivante, la misma fue demostrada experimentalmente en ratas a través de diferentes extractos. La administración intravenosa de 1.75 mg/kg de 6-sogaol y 3.5 mg/kg de 6-gingerol como así también la administración oral de 70-140 mg/kg de ambas sustancias, demostraron inhibición de los movimientos espontáneos e incremento del sueño inducido por hexobarbital en ratas. La administración en ratas de la fracción benzénica del extracto éter petrólico del rizoma de jengibre produjo efectos ansiolítico. No obstante, la ingesta de preparados con jengibre en humanos no produjo en ningún caso efectos sobre el sistema nervioso central que evidenciaran algún cambio o trastorno. (2) (3)

ACTIVIDAD INMUNOLÓGICA

La administración intraperitoneal de la parte interna del rizoma de jengibre en ratones, produjo (en dosis de 250 mg/kg) un incremento de la actividad macrofágica, acumulación de linfocitos T en cavidad peritoneal y bazo, tiene actividad estimulante de la blastogénesis linfocitaria de las células B. Por otra parte una dieta muy rica en jengibre en ratas que recién habían dado a luz sus crías demostró estimular el sistema inmunológico medido a través del índice de migración de macrófagos y activación de sustancias mediadoras inmunitarias. Por otra parte extractos de jengibre demostraron en cultivos mixtos de linfocitos un efecto inmunosupresor, por disminución en la producción de IL-2 (interleuquina 2). (2) (3)

OTROS USOS.

Los gingeroles han sido reportados como agentes colagogos de acuerdo a estudios realizados bajo administración intraduodenal en ratas de extractos de jengibre. El polvo de rizoma de jengibre ha exhibido, en estudios doble-ciego sobre voluntarios sanos, reducción de nistagmo y vértigo inducidos por estímulo calórico del aparato vestibular. Respecto a la supuesta actividad afrodisiaca los extractos de rizoma de jengibre provocan aumento en la producción y motilidad de espermatozoides en epidídimo y conducto deferente de ratas, sin inhibir efecto espermatotóxico. (3)

Se ha reportado que el consumo de jengibre fresco ha resultado benéfico en algunos casos de migraña. (2)

Los compuestos picantes 6-gingerol y 6 paradol presentes en la raíz de jengibre demostraron poseer efectos inhibitorios sobre sustancias promotoras de tumores (benzatracenos, nitroso-dietilamida) como así también efectos antiproliferativos en cultivos de células tumorales humanas vía inducción de la apoptosis. (3)

1.3.2.5 Farmacocinética

La administración de un bolus intravenoso de 3 mg/kg de 6-gingerol en ratas ha demostrado tener una vida media de 7.23 minutos y un clearance corporal total de 16.8 ml/min/kg. Los efectos farmacológicos son mantenidos durante algo más de 180 minutos posteriores a la administración intravenosa. (3)

1.3.2.6 Efectos Adversos y/o Tóxicos

Estudios en humanos: En las dosis adecuadas no se han observado. Debe prescribirse con precaución durante el embarazo, no sobrepasando los 1000 mg diarios en casos de hiperémesis gravídica. En un estudio sobre 15 ejemplares de jengibre analizados, se han detectado en 8 de ellos aflatoxinas. Un ejemplar contenía 25 µg de aflatoxina B₁ y 15 µg de aflatoxina B₂ por kg. (3)

Los estudios efectuados sobre piel de ratas y en piel de 25 voluntarios humanos (en este último caso con parches oclusivos durante 24 hs con 4% del aceite en una base petrolada) evidenciaron la inocuidad del aceite de jengibre a nivel dérmico. Los estudios controlados con pacientes afectados con náuseas y vértigos no arrojaron señales de toxicidad en ninguno de los casos. (3)

Estudios In vitro-animales: La DL₅₀ para el aceite de jengibre por vía oral en ratas y por vía dérmica en conejos se ha calculado superior a los 5g/kg. La DL₅₀ para el 6-gingerol y el 6-sogaol fue calculada en 250 mg/kg y 680 mg/kg, respectivamente considerándose dichas cifras entre 3500 y 9000 veces superiores a las dosis normales de jengibre. Estudios de mutagenicidad in vitro encontraron que la sustancia 6-gingerol en altas dosis puede acelerar el efecto mutágeno. Sin embargo, el jugo de jengibre se comporta como agente mutágeno, aunque en presencia de promotores mutágenos el 6-gingerol resulto inactivo. (3) (30)

1.3.2.7 Contraindicaciones

Algunos autores le consideran como agente uterotónico, aunque ello puede estar relacionado en mayor medida con el aceite esencial puro o con reportes que hablan de un efecto emenagogo del rizoma. La Comisión E de Alemania contraindica el consumo de jengibre en casos de náuseas matinales durante el embarazo. (3)

El aceite esencial no debe prescribirse durante el curso de enfermedades neurológicas, colon irritable, úlceras gastroduodenales, colitis ulcerosa y niños menores de 6 años.

Los extractos de jengibre debido a su acción colagoga no deben ser prescritos en casos de litiasis vesicular. (3)

1.3.2.8 Interacciones Medicamentosas

Empleando métodos de perfusión recirculante in situ, los extractos de jengibre demostraron incrementar la absorción de sulfaguanidina desde el intestino delgado de las ratas por encima de un 150% comparado a grupos control. Debido a la actividad cardiotónica y antiagregante plaquetaria (in vitro) e hipoglucemiante (in vivo) del jengibre, se recomienda no suministrar altas dosis ya que puede interferir con la medicación de base en pacientes con insuficiencia cardiaca, coagulopatias y diabetes. (3)

1.3.2.9 Formas Galénicas

Decocción: 3g/taza (hirviendo 5 minutos e infundiendo 15 minutos). Dos o tres tazas diarias. (2)

Extracto Fluido: En relación 1:1, se recomienda la toma de 25 gotas, 2-3 veces al día. Antes de las comidas. (2)

Tintura: En relación 1:5, en 90% de etanol, se administran 50 gotas, 1-3 veces al día. Según la Farmacopea de Brasil la tintura fuerte lleva una relación 1:2 en 90% de etanol, administrándose 0.25-0.50 ml. (2)

Extracto seco: (5:1) a razón de 200-1000 mg diarios repartidos en 3-4 tomas. Como preventivo de nauseas o mareos del viajero, es muy recomendada la toma de una cápsula de 0.6 a 1 g, media hora antes de emprender un viaje. (2)

Aceite esencial: 1-3 gotas, 2 veces al día, sobre un terrón de azúcar si se prefiere. También se lo combina (5-10 gotas) con aceite de almendras (25ml) en forma de friegas sobre zonas doloridas. (2)

Uso Tópico: Para ello se emplea la decocción al 5% para ser aplicada en forma de gargarismos o compresas. También la tintura (1:5) en forma de fricciones o diluida al 5% como colutorio. (2)

1.3.3 MANZANILLA



FOTOGRAFÍA No. 3 PLANTA DE MANZANILLA, *Matricaria chamomilla* L.

Nombre Científico: *Matricaria chamomilla* L

Nombres Comunes: Manzanilla, Camomila, Matricaria

Familia: *Asteraceae*

1.3.3.1 Descripción Botánica

Se trata de una planta herbácea anual perteneciente a la familia de las Compuestas, caracterizada por presentar una altura de 30 cm aproximadamente; tallo cilíndrico erguido, ramoso, de color verde blanquecino; hojas alternas divididas en pequeños segmentos lineales muy finos. Cada ramita presenta en su extremo el botón floral de color amarillo-dorado y lígulas de color blanco. Estas últimas corresponden a la parte unisexuada de la flor, mientras que la amarilla, ubicada en la zona central, es la parte hermafrodita. Los frutos son pequeños, elipsoidales y de color pardo. Florece a partir de mes de abril y continúa su floración hasta la primavera. (1) (2)

1.3.3.2 Hábitat

El género *Matricaria* comprende unas 50 especies originarias del hemisferio norte y de África. La manzanilla es oriunda de Europa (zona de los Balcanes), norte de Africa y Asia occidental, siendo cultivada en toda América. Es común encontrar en terrenos baldíos y jardines, lugares en donde tiende a diseminarse rápidamente como planta invasora. No tolera muy bien los excesos de calor, las sequías prolongadas ni las

temperaturas gélidas durante su período vegetativo. Se halla industrializada en varios países como Argentina, Alemania, Hungría y Yugoslavia. (1) (3)

1.3.3.3 Composición Química

Aceite esencial (0,3%-1,5%): Es el componente más importante que se obtiene de las cabezuelas de la planta y constituyen el grupo lipofílico de la droga. De acuerdo con la Farmacopea Argentina, la droga no debe contener más de 10% de otras partes de la planta, ni más de 2% de materia orgánica extraña. La Farmacopea Británica exige un contenido de aceite esencial entre 0,25-0,70%. La Farmacopea Brasileira al igual que la Española, Alemana y Europea, exige un tenor de aceite esencial no menor al 0,4%. Más del 50% del total de la esencia se compone de la siguiente manera:

Azulenos (26-46%): Principalmente camazuleno (6-15%) y en menor medida guajazuleno. Se trata de un aceite volátil que le brinda el color azulado a la esencia y que aparece por acción del calor durante el proceso de extracción. Por ello no están presentes en las infusiones tradicionales. El camazuleno no está preformado en la planta sino que deriva (por saponificación, deshidratación y descarboxilación) de un proazuleno incoloro e hidrosoluble denominado matricina, el cual es una lactona sesquiterpénica del grupo de los guayanólidos. (2) (3) (9)

Sesquiterpenos: α -bisabolol (10-25%) y derivados (bisabolóxidos A, B y C, bisabonlonóxido A). También se identificó el antecotúlido (trazas).

Lactonas sesquiterpénicas: matricina, matricarina y desacetilmatricarina. La matricina sería también precursora del camazuleno.

Carburos terpénicos: farneseno, cadineno, cis-espiroéter y trans espiroéter.

Flavonoides (1-3%): Constituyen junto a los mucílagos el grupo hidrofílico de la droga. Fueron identificadas numerosas flavonas y flavonoles metoxilados, entre ellos apigenina (mayoritaria) y quercetina, con sus correspondientes glucósidos (7-glucosil-apigenina y 7-glucosil-quercetina). Otros: luteolina, patuletina, lisorhamnetol, apiña, rutina, etc.

Cumarinas: dioxicumarina, umbeliferona y herniarina.

Otros: ácido valeriánico, taninos, ácido ascórbico, ácidos grasos, mucílagos urónicos (10%), ácido salicílico, esteroides derivados del estigmasterol, ácidos fenólicos, ácido angélico, mucopolisacáridos, principio amargo (ácido antémico), xiloglucuranos, sales minerales (8-10%), triacontano y fitosterina (resinas). (1) (3) (20)

1.3.3.4 Acciones Farmacológicas

El aceite esencial y los flavonoides serían los compuestos responsables prácticamente de todos los efectos farmacológicos de la manzanilla, destacando su actividad sedante, antiespasmódica, antiinflamatoria y digestiva. Su aceite esencial está siendo investigado como un importante agente inmunoestimulante. Habrá de tenerse en cuenta la escasa cantidad de aceite esencial presente en las infusiones, para corroborar los efectos farmacológicos de las tisanas. (3) (25)

ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA

En los test de edema inflamatorio plantar bajo inducción por carragenina realizados en ratas, ratones y conejos, se ha podido establecer que la actividad antiinflamatoria de la manzanilla comprende la interacción de flavonoides y componentes del aceite esencial, en especial la fracción sesquiterpénica conformada por alfa-bisabolol y los bisabolóxidos A y B. Así mismo, los esteroides tendrían un papel importante dentro del proceso antiinflamatorio ya que favorecerían la liberación de ACTH a nivel suprarrenal (2) (3).

ACTIVIDAD DERMATOLÓGICA

El α -bisabolol natural ha demostrado ser mucho más efectivo que su equivalente sintético en la curación de quemaduras, como así también en la reducción de la temperatura de la piel expuesta a radiación ultravioleta. La acción conjunta de flavonoides, taninos y compuestos fenólicos presentes en un preparado dermatológico con manzanilla, ha demostrado un efecto benéfico similar al demostrado por hidrocortisona (0.25%), y superior a bufexamac (5%) y fluocortina butiléster (0.75%) en procesos de eczemas simples y dermatitis de diferente etiología, presentes en 161 pacientes evaluados a lo largo de 3-4 semanas de tratamiento. (3) (23)

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

El aceite esencial demostró in vitro efectividad antibacteriana, en especial sobre *Salmonella Typhi*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Staphylococcus epidermidis*; y fungicida frente a *Candida albicans* lo cual se debería principalmente a la presencia de camazuleno, herniarina y umbeliferona. (3)

ACTIVIDAD ANTIESPASMÓDICA

La actividad antiespasmódica que presentan los extractos de manzanilla genera una potencia equivalente al 87% de papaverina y N-metilbromuro de escopolamina; y del 50-60% de atropina, según revelan algunos ensayos en íleon aislado de cobayo bajo inducción contráctil de cloruro de bario y acetilcolina. A través de los mismos se pudo determinar que la decocción de manzanilla incrementa las dosis necesarias de histamina o acetilcolina para producir contracción del músculo liso. Esta actividad parece obedecer a la presencia de apigenina, pero estudios posteriores confirmaron que dicha actividad depende tanto de los componentes del aceite esencial (α -bisabolol) como de los flavonoides, cis –espiroéteres y cumarinas. (3) (7)

1.3.3.5 Efectos Adversos y/o Tóxicos

La manzanilla por lo general es muy bien tolerada. El empleo de las infusiones de hojas y flores secas no registra ningún riesgo en las dosis usuales de 240 mL cada 6 u 8 horas. Sólo las infusiones muy concentradas pueden provocar un efecto emetizante. En casos de sobredosis en humanos se ha observado náuseas, excitación nerviosa e insomnio. La literatura médica ha registrado varios casos de reacciones alérgicas o anafilácticas a esta especie, aunque ninguna de gran magnitud. El uso de lavativas oculares con infusiones de manzanilla ha provocado algunos casos de angioedema y conjuntivitis alérgica testeados por incrementos de Ig E bajo test de ELISA, deduciéndose que el polen contenido en dichas infusiones sería responsable de estos cuadros. (2) (3)

1.3.3.6 Contraindicaciones

De acuerdo con monografía de la Comisión E de Alemania, la infusión oral de manzanilla no poseería contraindicaciones durante su empleo en el embarazo y lactancia.

En cambio se recomienda no administrar el aceite esencial puro por vía oral durante embarazo, lactancia y niños menores de 6 años. No es recomendable su empleo en pacientes con historias de alergias respiratorias e hipersensibilidad a la familia Asteráceas (Compuestas). (3)

1.3.3.7 Administración

La forma más corriente de administrar la manzanilla es en infusión, que se prepara con media docena de cabezuelas por taza y administrándola lo más caliente posible, con o sin azúcar. (3)

Elixir. En 700 g de agua se disuelven 800 g. de azúcar, calentándolo sin llegar a ebullición. En 200 g de alcohol de 96 °C se maceran durante 4 ó 5 días los siguientes compuestos: 100 g de flores de manzanilla, 5 g de corteza de naranja amarga y 2 g de canela; se filtra el alcohol macerado y se añade al jarabe. Este elixir combate la excitación nerviosa y el insomnio. (3)

Polvo de manzanilla. Entre medio gramo y un gramo por dosis, 4 veces al día. Extracto fluido: 40-50 gotas, 3 veces al día. (3)

Infusión para compresas. Se empapan 2 compresas de algodón hidrófilo en una infusión de manzanilla y se aplica sobre los ojos durante un cuarto de hora. (3)

Infusión para enema. En un litro de agua hirviendo se vierte una cucharada de flores desecadas. Se deja templar el líquido, se filtra y se utiliza para enema. (3)

1.4 LOS EXTRACTOS

Se define como extracto vegetal el producto líquido obtenido a partir de plantas o parte de ellas con varios procedimientos y con varios solventes. (11)

En la extracción de compuestos de origen vegetal, los constituyente son completamente o parcialmente separados de otros compuestos con la adición de agua, mezcla de agua-alcohol y otros solventes apropiados. (20)

El proceso de extracción involucra la remoción de los constituyentes activos de las respectivas drogas con menstros apropiados, evaporación de todo el disolvente y ajuste

de las masas o polvos de acuerdo con las normas prescritas. Se conocen tres formas de extractos semilíquidos o líquidos de consistencia melosa, masa plástica conocida como extractos pilulares o sólidos y polvo seco conocido como extracto en polvo. (16) (29)

1.4.1. MÉTODOS DE EXTRACCIÓN DE PRODUCTOS NATURALES

1.4.1.1 Extracción por incisiones

Este método se aplica para extraer del material vegetal exudados los que pueden ser gomas, resinas, mieles y otros productos que brotan en gran cantidad al realizarle incisiones o cortes a la planta viva. (23)

Pueden clavarse tubos en la corteza por donde fluyen las sustancias.

1.4.1.2 Destilación por arrastre de vapor.

Es el proceso de extracción mediante el cual se obtienen aceites esenciales.

Estos aceites son productos grasos compuestos químicos aromáticos muy volátiles de estructura y composición muy compleja. La mayoría son terpenos de bajo peso molecular. (15)

1.4.1.3 Maceración

La droga se pone en contacto con el disolvente a temperatura ambiente dejando la mezcla en reposo durante un tiempo determinado (normalmente de 3 a 10 días). (15)

Transcurrido el tiempo de maceración se decanta el extracto y se elimina el extracto vegetal. Se recomienda una segunda extracción. (15)

Se trata de un proceso que da como resultado un equilibrio de concentración entre la droga y el solvente, y depende de factores que están unidos a la droga y el solvente, como por ejemplo, su naturaleza, el tamaño de partícula, su contenido de humedad y cantidad y factores que están relacionados con el solvente, como por ejemplo la selectividad. (11) (20)

Una variante de este método es la digestión, la que se realiza con calentamiento. (20)

1.4.1.4 Extracción continua con disolventes

El disolvente utilizado para la extracción se hace pasar por la droga arrastrando a los principios activos de un paso. Este proceso permite extraer casi por completo, los compuestos químicos presentes en la droga. (20)

Percolación: La droga se coloca en una columna y esta en contacto permanente con el disolvente que gotea por la parte inferior. Constantemente se adiciona disolvente puro por la parte superior de la columna, de tal manera que se compensa la cantidad de disolvente que sale por la parte inferior. (20)

1.4.2 TIPOS DE EXTRACTOS

Se puede clasificar los extractos según la concentración del principio activo y según su concentración.

- EXTRACTOS FLUIDOS

El solvente se ha evaporado en el rotavapor hasta conseguir una concentración de principio activo similar a la concentración de principio activo en la droga original. Tienen consistencia líquida y se obtienen generalmente por maceración o percolación. El solvente suele ser agua o mezclas hidroalcohólicas. También pueden obtenerse por disolución de extractos secos. Los extractos fluidos se alteran fácilmente en contacto con la luz y el aire. Son muy utilizados para obtener formas líquidas (jarabes, pociones, gotas, entre otras) ya que se manipulan y dosifican con facilidad. (11)

- EXTRACTOS BLANDOS

Poseen una concentración de principio activo superior a la de la droga original y tienen consistencia semisólida. El solvente suele ser agua o mezclas hidroalcohólicas. Los extractos blandos son poco estables y resultan difíciles de manipular, por lo que prácticamente no se utilizan. (18) (20)

- EXTRACTOS SECOS

Se obtienen por evaporación total del solvente y tienen una consistencia de polvo. Presentan una concentración muy superior de principio activo que la droga original. Son preparados bastante estables (aunque en muchas ocasiones resultan higroscópicos) y de fácil

manipulación que se pueden utilizar para preparar tinturas, extractos fluidos, etc. Actualmente es posible obtener extractos secos nebulizados todavía más estables que los extractos secos tradicionales, sobretodo porque son menos higroscópicos. (15)

1.5 CONTROL DE CALIDAD DE LAS DROGAS VEGETALES

El análisis y control de las drogas vegetales y derivados, especialmente productos extractivos, constituye uno de los pasos imprescindibles que debe efectuarse previamente a su utilización en un proceso de elaboración industrial o magistral de medicamentos.

Su realización responde a la necesidad de asegurar su identidad, de garantizar su pureza, es decir de descubrir eventuales adulteraciones, falsificaciones o contaminaciones, de certificar su estado de conservación y valorar e identificar su contenido en principios activos, los cuales son, en definitiva, los responsables de su acción farmacológica y los que le confieren valor terapéutico. (20) (22)

Hay dos partes importantes, que involucra el control de calidad de los Productos Naturales Medicinales:

- Análisis de materia prima (Droga Cruda y Material semiprocesado -Extractos)
- Producto Terminado. (29)

1.5.1 CALIDAD DE LAS DROGAS CRUDAS

La calidad de las drogas crudas depende de numerosos factores que hacen variar el contenido de constituyentes lo que incide en la calidad del producto terminado. Por ello, la calidad del producto final no puede ser asegurada sin el uso de una droga cruda de buena calidad, independientemente de cuál es su proceso de manufactura. (29)

Las drogas vegetales requieren el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, donde la documentación de los tratamientos realizados a la planta medicinal, desde su lugar de origen hasta su manufactura, constituyen una obligación. (20)

Los factores que influyen en la calidad de las drogas crudas:

- Factores Genéticos
- Estado de desarrollo

- Factores Climáticos
- Factores nutricionales
- Fuente de obtención
- Tratamientos post-cosecha
- Almacenamiento.

Sobre el control de calidad de drogas crudas se tiene en cuenta los siguientes aspectos:

1. Objetivos

- Identidad
- Pureza
- Potencia

2. Técnicas

- Macromorfológicas
- Micromorfológicas
- Histoquímicas
- Físico, químicas e instrumentales.
- Microbiológicas
- Farmacológicas.

3. Métodos

- Cualitativos
- Cuantitativos. (15) (16)

1.6 COMPRIMIDOS

Dentro de las formas farmacéuticas, los comprimidos es la forma de dosis más ampliamente usada en la medicina actual, la que incluye la medicina natural, logrando un efecto sistémico. (14)

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, obtenidas por compresión mecánica de granulados o de mezclas pulverulentas de uno o varios principios activos, con la adición, en la mayoría de los casos, de diversos excipientes.

Entre las ventajas, generales y particulares, que ofrecen los comprimidos como forma de dosis se encuentran:

- Ventaja de la vía oral respecto a que permite la autoadministración, no utilizada como rutina en los parenterales, lo que la convierte en el método más importante de administración de sustancias bioactivas destinadas a lograr efectos sistémicos, de modo que se usa en 90 % de estos productos.
- Dosificación exacta, con el máximo de precisión y la mínima variabilidad del contenido.
- Costo más bajo de todas las formas de dosis orales.
- Mayor adecuación para la producción en gran escala que otras formas de dosis orales.
- Más compacta y ligera.
- Facilidad para el envase, almacenaje y transportación de grandes volúmenes.
- Mejor estabilidad física, química y microbiológica de todas las formas orales.
- Enmascaramiento aceptable de olores y sabores desagradables. (12) (17)

Sin embargo, presenta algunas desventajas que deben ser señaladas:

- Algunos principios activos resultan sumamente difíciles de comprimir, debido a su estructura cristalina, amorfa o baja densidad.
- Principios activos difíciles de humectar, pobres propiedades de disolución, mediana o alta dosis, pobre absorción en el tracto gastro intestinal o cualquier combinación de estas características pueden ser de alta complejidad o imposibles de formular y fabricar como comprimido, con una adecuada biodisponibilidad.

1.6.1 CLASIFICACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS.

Podemos clasificar los comprimidos de administración oral en tres grupos:

1. Comprimidos no recubiertos.
2. Comprimidos recubiertos
 - a) Con recubrimiento de azúcar.

b) Con recubrimiento o cubierta pelicular.

3. Comprimidos especiales

a) Efervescentes.

b) Comprimidos bucales y sublinguales.

c) Con recubrimiento gastrorresistente o entérico.

d) De capas múltiples.

e) De liberación controlada o modificada que puede ser sostenida, retardada o prolongada, lenta, rápida o acelerada, o pulsátil.

f) Masticables. (12) (24)

1.6.2 PARTES Y PROPIEDADES DE LOS COMPRIMIDOS

La parte fundamental de un comprimido es el núcleo; los comprimidos sin recubrimiento constan únicamente de núcleo. El principio de fabricación de los núcleos, no basta con colocar la cantidad necesaria de polvo o granulado en la matriz de una prensa y compactarlo entre dos punzones. (14)

Es preciso que ese polvo o granulado reúna ciertas condiciones: por un lado, las partículas han de aglutinarse suficientemente para resistir golpes y manipulaciones tras la compresión, y, a la vez, deben deslizarse sin resistencia por la máquina y no adherirse a los punzones ni a otras partes; por otro, los comprimidos tienen que disgregarse dentro del organismo para liberar el principio activo y disolverse en los líquidos biológicos para su absorción. (28)

Los comprimidos deben permanecer estables física y químicamente durante un determinado período de exposición al aire y a la luz, así como a ciertas temperaturas y grados de humedad. (19)

Por todos estos motivos, los principios activos requieren prácticamente siempre el acompañamiento de excipientes y un tratamiento especial, la granulación, para su transformación en comprimidos mediante la compresión. (19)

1.6.3 COMPOSICIÓN DE LOS COMPRIMIDOS

Los comprimidos son formados por compresión de principios activos en polvo, cristales o gránulos, los cuales se han combinado con materiales inertes ó excipientes. Estos pueden clasificarse de acuerdo con su papel de acuerdo en el comprimido terminado. (10)

1.6.3.1 Principio Activo

Los principios activos es la substancia que tiene acción farmacológica generando unos cambios en el organismo que hacen que sea utilizado con fines terapéuticos diagnósticos.

Los principios activos se clasifican, según su estructura química, en grupos:

Productos resultantes del metabolismo primario (procesos químicos que intervienen en forma directa en la supervivencia, crecimiento y reproducción): Glúcidos, lípidos, derivados de aminoácidos.

Productos derivados del metabolismo secundario (no son esenciales para el metabolismo sino que son sintetizadas como defensa, adaptación, etc) son los más importantes como principios activos:

- Heterósidos. Antraquinónicos, Cardiotónicos, Cianogénicos, Cumarínicos, Fenólicos, Flavónicos, Ranunculósidos, Saponósidos, Sulfurados
- Polifenoles. Ácidos fenólicos; Cumarinas; Flavonoides; Lignanos; Taninos; Quinonas.
- Terpenoides. Aceites esenciales; Iridoides; Lactonas; Diterpenos; Saponinas.
- Alcaloides. (2) (21)

1.6.3.2 Excipientes

El excipiente es una substancia auxiliar que no tiene acción farmacológica, pero la puede modificar, siendo imprescindible para la estabilidad del principio activo en la forma farmacéutica. (14)

En los comprimidos los excipientes tienen que cumplir con una serie de propiedades como: porosidad, densidad de partículas, propiedad de flujo, compactación y otros. (21)

Este grupo de características juegan un papel importante dentro de la formulación ya que cumplen funciones básicas como compactación, fluidez, lubricación, desintegración y disolución. (21)

Los excipientes para la formulación de comprimidos puede ser divididas para su estudio en:

- **Diluyentes**

Los diluyentes son sustancias con función de relleno, sin actividad farmacológica, utilizadas para alcanzar el tamaño deseado de los comprimidos. Se seleccionan en función de las propiedades de compresión, la solubilidad, la capacidad absorbente, la alcalinidad o acidez, etc. Uno de los diluyentes más utilizados es la lactosa, por su rapidez de disolución en agua y agradable sabor, pero sus propiedades de deslizamiento o flujo son desfavorables. (14) (21) (24)

Otros excipientes de uso frecuente como diluyentes son el almidón y la celulosa microcristalina. (21)

- **Aglutinantes**

Son agentes utilizados para impartir cualidades cohesivas a los materiales en polvo. Estas sustancias otorgan a las formulaciones de los comprimidos una cohesividad que asegura que estos permanezcan intactos después de la compresión, pero también mejora la cualidad de libre flujo para las formulaciones de gránulos con la dureza y el tamaño deseados. Los materiales más comúnmente utilizados como aglutinantes son almidón, gelatina y azúcares como la sacarosa, la glucosa, la dextrosa, la melaza y la lactosa. Las gomas naturales y sintéticas, que han sido utilizadas incluyen goma arábica, alginato de sodio, musgo de Irlanda, goma panwar, goma ghatti, mucílago de vainas de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona. La cantidad de aglutinante utilizado tiene considerable influencia sobre las características de los comprimidos compactados. El demasiado uso de un aglutinante muy fuerte produce un comprimido duro, que no puede desintegrarse fácilmente y es capaz de causar un desgaste excesivo de los punzones y las matrices. Aunque pueden utilizarse en seco, en general se agregan a la formulación en solución o dispersión para garantizar una distribución más homogénea.

- **Disgregantes**

Los disgregantes se utilizan para acelerar la disgregación del principio activo en el agua y los jugos digestivos, facilitando así su disolución y absorción. Esta función la pueden ejercer en virtud de su solubilidad, mayor que la del principio activo; por ejemplo, cuando éste es poco hidrosoluble. También cabe que actúen por su capacidad de hinchamiento o esponjamiento, favoreciendo la penetración de los líquidos en el comprimido y la separación de los gránulos. Por último, cuando los comprimidos son efervescentes, el mecanismo de acción consiste en fomentar la liberación de gases, previamente incorporados al contacto del comprimido con el agua, lo que conduce a su disgregación. Disgregantes de uso frecuente son el almidón de maíz o de patata, la croscarmelosa, la crospovidona y el glicolato sódico de almidón. (17) (21)

- **Lubricantes**

Los lubricantes cumplen varias funciones en la elaboración de los comprimidos. Previenen la adhesión del material de los comprimidos a la superficie de las matrices y los punzones, reducen la fricción entre las partículas, facilitan la eyección de los comprimidos de la cavidad de la matriz y pueden mejorar la velocidad de flujo de la granulación del comprimido. Los lubricantes comúnmente utilizados son talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados y polietilenglicol (PEG). La mayoría de los lubricantes excepto el talco, se utilizan en concentraciones menores del 1%. Si se utilizan talco solo, pueden ser necesarias concentraciones de hasta el 5%. Una selección deficiente o una cantidad excesiva puede originar la impermeabilización de los comprimidos, cuyo resultado es una escasa desintegración del comprimido y/o una disolución retardada de la droga. (12) (28)

- **Deslizantes**

Una de sus funciones principales consiste en reducir o eliminar la fricción entre la mezcla para comprimir en la superficie de las matrices y los punzones (acción antiadherente). También actúan como reguladores de flujo de la mezcla en la cámara de compresión, lo que constituye propiamente su efecto deslizante. El dióxido de silicio coloidal es el deslizante de uso más común, en general en bajas concentraciones, del 1% o menos. El talco también se usa y puede desempeñar el doble papel de lubricante/deslizante. (12)

- **Colorantes**

Los colorantes en los comprimidos compactados no tienen otra función que mejorar la apariencia estética de la forma farmacéutica. El color ayuda al fabricante a controlar el producto durante su preparación y también es de utilidad para el usuario como modo de identificación. (12) (21)

El método más común para agregar un colorante a la formulación de un comprimido es disolverlo en la solución aglutinante antes del proceso de granulación. Otra propuesta es absorber el colorante en el almidón o en el sulfato de calcio proveniente de su solución acuosa; el polvo resultante se seca y se aglutina con los otros componentes. Si se utilizan lacas insolubles, pueden aglutinarse con el resto de los componentes secos. Frecuentemente durante el secado, los colorantes en las granulaciones húmedas se difunden lo que ocasiona una distribución despareja del colorante. La difusión de los colorantes puede reducirse mediante el secado lento de la granulación a bajas temperaturas y su agitación mientras se está secando. (12) (24)

La prevención del moteado puede reforzarse usando lubricantes y otros aditivos, que antes se han coloreado de manera similar a la granulación. El problema del moteado se agudiza a medida que aumenta la concentración del colorante y es una característica indeseable de muchos comprimidos comerciales. (24)

- **Saborizantes**

Además de la dulzura que puede ser conferida por el diluyente del comprimido masticable, por ejemplo manitol o lactosa, pueden incluirse agentes edulcorantes artificiales. (12)

Originalmente los ciclamatos, solos o en combinación con la sacarina fueron muy utilizados. Pero con la prohibición de los ciclamatos y ante el estudio indefinido de la sacarina se han buscado otros edulcorantes naturales. Se ha visto que el aspartamo tiene aplicaciones farmacéuticas. Los edulcorantes diferentes del azúcar tienen la ventaja de reducir el volumen del producto, dada la cantidad de sacarosa necesaria para producir el mismo grado de dulzura. Como están en pequeñas cantidades, no afectan en forma marcada las características físicas de la granulación de los comprimidos. (14)

1.6.4 METODOS DE MANUFACTURA

La selección del proceso adecuado para fabricar tabletas será determinada por las propiedades reológicas del fármaco, por el nivel de dosis y la economía de la operación.

- Compresión Directa
- Granulación Húmeda
- Granulación Seca

1.6.4.1 Compresión Directa

La compresión directa consiste en compactar los comprimidos de manera directa a partir del material en polvo sin modificar su naturaleza física. (12)

Este es el proceso ideal para el ahorro de operaciones y costos; está comprendido de tres pasos:

- Tamizado
- Mezcla final.
- Tableteado

La compresión directa de los excipientes debe tener buenas características de fluidez y compresibilidad. (14)

VENTAJAS

- El proceso de compresión directa puede ofrecer un gran ahorro de trabajo, energía, áreas, equipos y materiales.
- La simplicidad del proceso hace que las validaciones de fabricaciones que involucran esta técnica sean sencillas.
- Es ideal para principios activos sensibles a la humedad y al calor.
- Se obtienen comprimidos con mayor estabilidad física, existe menor variación en la dureza y porosidad.
- La extracción de la droga en el proceso de análisis es más sencilla ya que el principio activo no está ligado a otro compuesto.

- Hay una mejor desintegración de las tabletas.
- Reducción de la documentación exigida por las normas de Buenas Prácticas de Manufactura.
- Para los análisis microbiológicos la compresión directa presenta una ventaja en cuanto a que el número de operaciones y manipulaciones necesarias es menor.(21) (28)

DESVENTAJAS

- Es difícil aplicar esta técnica para medicamentos de alta dosis.
- Cuando el principio activo está presente en la formulación en pequeñas dosis puede existir el riesgo de una distribución no homogénea, produciéndose una segregación después de la mezcla y la tableta finalmente no cumplirá con la prueba de uniformidad de contenido.
- Formación de polvo, que si no es controlado puede complicar el proceso de tableteado.
- Las mezclas de compresión directa son sensibles a la sobrelubricación.
- Se necesita un adecuado tamaño y distribución de partícula entre la droga y los excipientes
- La escasa propiedad de flujo del polvo a comprimir es otro de los factores limitantes que influirá en la calidad del producto, en la uniformidad de peso del comprimido, en la regularidad de la dosificación del principio activo y en el número de comprimidos elaborados por unidad de tiempo. (10) (12) (17)

1.6.4.2 Granulación por Vía Húmeda

Este método consiste en humectar la mezcla de polvos con una solución del aglutinante, proporcionando cohesividad a los componentes de la formulación, obteniendo una masa húmeda que se pasa a través de una malla para obtener un granulado húmedo, se seca en un horno y se tamiza para después mezclar con el lubricante y comprimirlo finalmente.

Los pasos en el método húmedo comprenden el pesado, la mezcla, la granulación, el tamizado de la masa húmeda, el secado, el tamizado en seco, la lubricación y la compresión. (17) (28)

VENTAJAS

- Puede haber buena mezcla entre sus componentes.
- Mejora características de flujo de los polvos: aumento de tamaño y esfericidad de las partículas.
- Mejora la cohesión durante y después de la compactación.
- Reduce el polvo fino y por lo tanto la contaminación cruzada.
- Permite el control de la forma y distribución de tamaño de partícula. (21)

DESVENTAJAS

- La cantidad de pasos separados involucrados, así como el tiempo y el trabajo necesario para llevar a cabo el proceso en especial a gran escala.
- Exposición del principio activo a altas temperaturas y humedad, afectando la estabilidad.
- Tamaño de partícula y solubilidad del principio activo, afectando la disolución.(21)

1.6.4.3 Granulación Vía Seca (Doble Compresión)

El método consiste en compactar una mezcla de polvos en unidades de peso mayor que las tabletas finales, posteriormente son trituradas y tamizadas para dar el tamaño de gránulo, se adiciona el lubricante y desintegrante, se mezcla y se comprime para obtener las tabletas deseadas. (12)

1.7 CONTROL DE CALIDAD DEL COMPRIMIDO

Para asegurar la calidad de los comprimidos se debe empezar por una buena manufactura que está acompañada con un procedimiento de control de calidad que abarque la información de los constituyentes, su proporción, la especificación del producto final, la estabilidad y periodo de duración en los estantes de venta al público. (21)

Dentro de los controles que se toma en cuenta en la elaboración de comprimidos para asegurar el cumplimiento total de las especificaciones son:

- Control en proceso.
- Control en producto terminado.

1.7.1 Parámetros de Comprobación de Calidad.

a) Aspecto

El tamaño y la forma del comprimido determinan el tipo de empaque; la tableteadora a utilizar para optimizar los costos de producción; debido a que las medidas de los punzones y las matrices son estándar, el diámetro y la forma tanto del punzón y la matriz respectivamente determinara la forma de los comprimidos. (19)

Las dimensiones físicas del material junto con la densidad de los materiales en la formulación de las tabletas determinarán su peso.

Los factores que influyen en el grosor de las tabletas son:

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

El color se analiza como una forma de identificación y facilita la aceptación por parte del paciente; el color debe ser uniforme de lote a lote especialmente en las tabletas recubiertas.

Aparte del color el olor es un factor importante ya que cambios en él indican contaminación microbiana especialmente cuando se utilizan excipientes como el almidón celulosa, lactosa, gelatina, etc. (12) (14) (19)

b) Variación de Peso

La prueba de variación de peso es buena para hallar la uniformidad de dosis si el contenido del fármaco dentro de las tabletas comprende del 50 – 100% del peso de tabletas. La variación de peso se debe a problemas de granulación y problemas mecánicos. El peso de las tabletas se determina por la geometría de la matriz y los punzones, además de la capacidad de flujo del granulado que puede causar llenados intermitentes de las matrices. (17)

Variación de peso permitido para tabletas no cubiertas:

PROMEDIO DE PESO DE CADA COMPRIMIDO	% DE VARIACIÓN
130mg o menos	10
De 130 mg a 324 mg	7.5
Más de 324 mg	5.0

c) Uniformidad de contenido

El peso no puede utilizarse como indicador de potencia a menos que la cantidad de fármaco corresponda al 90 -95% del peso total de las tabletas. Por tal razón, en las tabletas con pequeñas concentraciones del fármaco una buena variación de peso no asegura una buena uniformidad de contenido y viceversa. Para asegurar la potencia de tabletas de bajas concentraciones del fármaco se lleva a cabo la prueba de uniformidad de contenido. (14) (21)

La uniformidad de contenido depende de: La uniformidad del fármaco en la mezcla del granulado, segregación del polvo o granulado durante varios procesos de manufactura y variación del peso de las tabletas. (21)

La irregularidad de formas de los fármacos en muy baja proporción dispersos en una irregularidad de formas de los excipientes de varios tamaños puede afectar la uniformidad de contenido. El incremento del número de partículas requiere una reducción del tamaño de partícula pero lleva esto también a una mayor posibilidad de segregación. (17) (24)

d) Dureza

Es la fuerza de tensión que se aplica diametralmente a la tableta hasta fracturarla. La resistencia del comprimido al quebrantamiento, al desgaste por roce y a la ruptura bajo condiciones de almacenamiento, transporte y manipulación antes de su utilización depende de su dureza. (14) (24)

Las unidades más utilizadas para expresar este parámetro son:

- Kilogramos fuerza.
- Strong-Cobb.

- Newton

Factores Tecnológicos y resistencia a la presión de los comprimidos:

TIPO DE FACTOR	CAUSAS DEL PROBLEMA	SOLUCIONES
INTRINSECOS	Características de cohesión de la mezcla deficiente	Disminuir la proporción de lubricantes. Aumentar aglutinante Aumentar tiempo de mezclado.
	Carga de la matriz irregular	Igualar el tamaño del granulo
	Comprimidos duros y blandos	Aumentar agentes deslizantes.
	Granulo muy seco	Aumentar humedad.
EXTRINSECOS	Altura del comprimido	Cambiar tamaño de matriz.
	Poca presión	Aumentar la presión de la máquina.

e) Friabilidad

Se relaciona con la capacidad de las tabletas para resistir los golpes y abrasión sin que se desmorone el proceso de manufactura, empaque, transporte y uso por parte del paciente.

Se acepta como máximo que la pérdida de peso no debe sobrepasar el 1 %. (12)

f) Desintegración

La prueba de desintegración es sólo una medida del tiempo necesario, bajo un conjunto de condiciones, para que un grupo de comprimidos se desintegre en partículas. (14)

En la desintegración de los fármacos depende del diluyente utilizado, el tipo y cantidad de aglutinante y de desintegrante, cantidad de lubricante, la presión de compactación y el método de incorporación. (17)

Para los comprimidos compactados no recubiertos el liquido de prueba suele ser agua a 37° C, pero en algunos casos las monografías indican que puede utilizarse jugo gástrico simulado TS. (17)

PROBLEMAS DE LA DESINTEGRACIÓN (24)

PROBLEMA	CAUSA	SOLUCIÓN
DESINTEGRACIÓN ALTA	Disgregante extracelular poco activo	Aumentar disgregante extracelular.
	Lubricante hidrófobo en exceso	Reducir el porcentaje de lubricante.
	Formulación hidrófoba	Incorporar un humectante (Lauril sulfato, Tween 80)
	Presión excesiva en manufactura.	Reducir la presión.

CAPÍTULO II

2. PARTE EXPERIMENTAL

2.1 LUGAR DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación se llevó a cabo en los laboratorios de Análisis de Medicamentos, Análisis Instrumental, Farmacognosia, Microbiología, y Bioterio de la Facultad de Ciencias de la ESPOCH y en la Planta Piloto Farmacéutica de la Universidad Central del Ecuador.

2.2 MATERIALES EQUIPOS Y REACTIVOS

2.2.1 MATERIAL VEGETAL

- Extractos fluido de Manzanilla (*Matricaria chamomilla L.*)
- Extractos fluido de ajo (*Allium sativum*)
- Extractos fluido de Jengibre (*Zingiber officinale Roscoe*).

2.2.2 MATERIAL BIOLÓGICO

Ratones (*Mus musculus*).

2.2.3 MATERIALES DE LABORATORIO

- Aspersor
- Balón de aforación de 100 ml, 1000ml
- Balón esmerilado de 500 ml
- Cajas petri

- Cápsulas de porcelana
- Embudo
- Embudo de separación de 100 ml
- Erlenmeyer de 500 ml
- Espátula
- Gradilla
- Malla N° 6
- Pera de succión
- Picnómetro de 2 ml
- Pinza para cápsula
- Pipeta volumétrica de 2 ml
- Probeta de 100 ml, 500 ml
- Tubos de ensayo
- Varilla de agitación
- Vasos de precipitación 50 ml, 100 ml

2.2.4 EQUIPOS

- Auto clave
- Balanza analítica (Boeco Germany)
- Balanza analítica (Ohaus)
- Balanza de precisión (Lark)
- Calibrador manual (Kort & Honsber
Renschër)
- Desecador
- Desintegrador (Pharma test)
- Durómetro Manual (Monsanto)
- Estufa (Mettler Germany)
- Estufa bacteriológica
- Friabilizador (Erweka)
- Microscopio
- Mufla (Optic Iyymen System)
- Potenciómetro (Metrohn)

- Refractómetro (Bausch & Comb)
- Regranulador (Erweka)
- Reverbero Eléctrico
- Rotavapor (Heidolph)
- Tableteadora Piccola

2.2.5 REACTIVOS

- Acetato de etilo
- Ácido acético glacial
- Ácido Clorhídrico
- Ácido Fórmico
- Ácido sulfúrico concentrado
- Agar para recuento en placa
- Agua destilada
- Agua de peptona
- Alcohol amílico
- Almidón de maíz
- Almidón sodio glicolato
- Caldo verde brillante bilis lactosa
- Cinta de Magnesio Metálico
- Cloroformo
- Cloruro férrico
- Etanol al 70%
- Estearato de magnesio
- Lactosa monohidratada
- Metanol
- Ninhidrina al 5% Acetona
- Ogy Agar
- Polivinilpirrolidona (PVP)
- Reactivo de Baljet
- Reactivo de Dragendorff
- Reactivo de Fehling

- Reactivo de Liebermann-Buchard
- Reactivo de Rosenthaler
- Reactivo de Sudan III
- Talco farmacéutico
- Tolueno
- Vainillina
- Vapores de amoníaco

2.3 METODOLOGÍA

2.3.1 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD DE LA ESPECIE VEGETAL

El control de calidad de la especie vegetal se realizó de acuerdo al Manual de Caracterización de Análisis de Drogas Vegetales y productos fitofarmacéuticos Pablo N Solís.

Para el control de calidad de la especie vegetal se realiza las siguientes pruebas:

- Determinación de Humedad
- Determinación de Cenizas Totales
- Determinación de Cenizas Insolubles en Ácido Clorhídrico
- Determinación de Cenizas Solubles en Agua

2.3.1.1 Determinación de humedad

De la especie vegetal se pesa 2g con desviación permisible de 0.5 mg y se transfieren a una cápsula de porcelana previamente tarada y desecada a 105°C hasta masa constante; seguidamente se deseca a 105°C durante 3 horas. La cápsula se coloca en el desecador, donde se deja enfriar a temperatura ambiente y se pesa, colocándose nuevamente en la estufa durante 1h, volviéndose a pesar, hasta obtener una masa constante.

Expresión de los resultados.

$$\%H = \frac{M_2 - M_1}{M_2 - M} * 100$$

% H = pérdida en peso por desecación (%).

M₂ = masa de la cápsula con la muestra de ensayos (g).

M_1 = masa de la cápsula con la muestra de ensayo desecada (g).

M = masa de la cápsula vacía.

100 = factor matemático.

2.3.1.2 Determinación de cenizas totales

Incinerar 2.0 g de la muestra de ensayo en un crisol de porcelana previamente tarado, a una temperatura no mayor de 450°C hasta que esté libre de carbón, enfriar y pesar. Si no se puede obtener una ceniza libre de carbono de esta manera, añadir agua caliente a la masa quemada y recoger el residuo sobre papel filtro libre de cenizas, incinerar el mismo junto con el papel, luego añadir el filtrado, evaporar a sequedad e incinerar a una temperatura no mayor de 450°C.

Se enfría el crisol en una desecadora y se pesa, repitiéndose el proceso hasta que dos pesadas sucesivas no difieran en más de 0.5 mg por g (masa constante).

Expresión de los resultados:

$$\%C_T = \frac{M_2 - M}{M_1 - M} * 100$$

$\%C_T$ = porcentaje de cenizas totales en base hidratada.

M = masa del crisol vacío (g).

M_1 = masa del crisol con la porción de ensayo (g).

M_2 = masa del crisol con la ceniza (g).

100 = factor matemático para los cálculos.

2.3.1.3 Determinación de cenizas insolubles en ácido clorhídrico

Hervir la ceniza durante 5 minutos con 25 ml de HCl 2M, recoger la materia insoluble en un embudo de filtración poroso o sobre un papel filtro libre de cenizas, lavar con agua caliente e incinerar a una temperatura que no sobrepase los 450°C.

Posteriormente se coloca en una desecadora y cuando alcance la temperatura ambiente se pesa. Se repite el procedimiento hasta obtener masa constante.

Expresión de los resultados:

$$\%C_I = \frac{M_2 - M}{M_1 - M} * 100$$

$\%C_I$ = porcentaje de cenizas insolubles en ácido clorhídrico en base hidratada.

M = masa del crisol con la porción de ensayos (g).

M_2 = masa del crisol con la ceniza (g).

M_1 =masa del crisol con la ceniza insoluble en ácido.

100= factor matemático.

2.3.1.4 Determinación de cenizas solubles en agua

Hervir la ceniza obtenida según ceniza total con 25 ml de agua por 5 minutos. Recoger la materia insoluble en un papel filtro libre de cenizas. Lavar con agua caliente e incinerar por 15 minutos a una temperatura no mayor de 450°C.

Posteriormente se coloca en una desecadora y cuando alcance la temperatura ambiente se pesa. Se repite el procedimiento hasta alcanzar peso constante.

Expresión de los resultados.

$$\%C_A = \frac{M_2 - M_a}{M_1 - M} * 100$$

$\%C_A$ = porcentaje de cenizas solubles en agua en base hidratada.

M_2 = masa del crisol con las cenizas totales (g).

M_a = masa del crisol con las cenizas insolubles en agua (g).

M_1 = masa del crisol con la muestra de ensayo (g).

M = masa del crisol vacío.

100 = factor matemático.

2.3.2 ELABORACIÓN DE LOS EXTRACTOS FLUIDOS

En la preparación de los extractos fluidos consta de los siguientes pasos.

- En la materia prima vegetal previamente desinfectada, colocar alcohol al 70% en relación al peso del vegetal es decir por cada gramo de planta 1 ml de alcohol.

- Macerar por 48 horas.
- Filtrar el macerado.
- Destilar en rotavapor el extracto fluido hasta la eliminación de todo el solvente etanólico.

2.3.3 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD DEL EXTRACTO

En el extracto fluido se determinó: pH, índice de refracción, densidad relativa, porcentaje de sólidos totales y análisis microbiológico de acuerdo al Manual de caracterización de Análisis de Drogas Vegetales y productos fitoterapéuticos Pablo N Solis.

2.3.3.1 Descripción organoléptica.

Para esta prueba se tomó una alícuota de 25 mL del extracto y se lo puso en un vaso de precipitación de 50 mL. Para determinar el análisis sensorial de: color, olor, sabor, aspecto.

2.3.3.2 Determinación de pH

Medir directamente en el equipo de pH previamente calibrado, una alícuota de 25 mL de muestra.

2.3.3.3 Determinación del índice de refracción

Se procedió a medir directamente la muestra en el refractómetro. La fórmula utilizada es la siguiente:

$$n_d^{20} = n^t + 0.00044(T - 20)$$

Donde:

$(n)^{20}$: índice de refracción corregido.

$(n^T)^d$: índice de refracción determinado

0,00044 y 20: factores de corrección matemático

T: temperatura a la que se realiza la lectura.

2.3.3.4 Determinación de la densidad relativa

Se determinó este parámetro mediante la utilización de un picnómetro y se realizaron los cálculos mediante la fórmula:

$$D_{25} = \frac{M_1 - M}{M_2 - M}$$

Donde:

D: densidad relativa.

M₁: peso del picnómetro con la muestra (g).

M₂: peso del picnómetro con el agua (g).

M: peso del picnómetro vacío (g).

2.3.3.5 Determinación de sólidos totales

Transferir a una cápsula previamente tarada, 2 mL de muestra y llevar a baño maría, completar la evaporación en estufa a 105 °C por 3 horas, pesar las cápsulas, y repetir el procedimiento hasta peso constante con intervalos de 30 minutos. Los resultados se expresan en porcentaje de sólidos totales y se reportan en cifras enteras, según fórmula:

$$St = \frac{Pr - P}{V} \times 100$$

Donde:

Pr = masa de la cápsula más el residuo (g).

P = masa de la cápsula vacía (g).

V = volumen de la porción de ensayo.

100 = factor matemático para el cálculo.

2.3.3.6 Determinación de microorganismos contaminantes en el extracto

2.3.3.6.1 Método de conteo de aerobios mesófilos totales en placa

- Colocar 10 ml de extracto en un erlenmeyer estéril.
- Agregar 90 mL de agua peptonada al 0.1% estéril y homogenizar; de este modo se obtiene una dilución de 10⁻¹.

- Dejar reposar por 1 hora.
- De esta dilución, tomar 1 mL y mezclar con 9 mL de agua peptonada 0.1% y obtener una dilución de 10^{-2} . De este modo realizar otras diluciones.
- Ir pipeteando por duplicado en placas petri estériles, alícuotas de 1 ml de las diluciones escogidas para la siembra.
- Inmediatamente, verter en cada una de las placas inoculadas aproximadamente 20 cm^3 de agar para recuento de placa (PCA) fundido y templado a $45 \pm 2^\circ\text{C}$.
- Mezclar el inóculo con el medio fundido con movimientos de vaivén.
- Luego de solidificado el agar invertir las placas e incubar a $35 \pm 2^\circ\text{C}$ por 48 horas.
- Transcurrido este tiempo, realizar la lectura.

2.3.3.6.2 Determinación de coliformes totales

- Colocar 10 ml de extracto en un erlenmeyer estéril.
- Agregar 90 mL de agua peptonada al 0.1% estéril y homogenizar. De este modo se obtiene una dilución de 10^{-1}
- Dejar reposar por 1 hora.
- De esta dilución, tomar 1 mL y mezclar con 9 mL de agua peptonada 0.1% y obtener una dilución de 10^{-2} .
- Inmediatamente después de realizadas las diluciones, transferir 1 ml de la dilución 10^{-1} a cada uno de los tres tubos que contengan 10 ml de caldo BGBL o similar.
- Con otra nueva pipeta estéril, transferir 1ml de la dilución 10^{-2} en cada uno de los tres tubos que contengan 10 ml del medio. Proceder de igual manera con otras diluciones.
- Incubar por 24-48 h a $35 \pm 2^\circ\text{C}$.
- Transcurridos el tiempo anotar en cada dilución como presuntos positivos todos los tubos que presenten crecimiento con producción suficiente de gas como para llenar el fondo cóncavo del tubo Durhan.
- Agitar cada uno de los tubos presuntamente positivos y con una asa de inoculación a partir de cada uno de ellos sembrar por estría en la superficie de placas individuales secas de Agar EMB, identificar las placas.
- Invertir las placas e incubarlas a 35°C por 24 a 48 horas.
- Si al término del período de incubación hay desarrollo de colonias lactosa positivas las cuales son negras o poseen centro oscuro con periferias transparentes incoloras mucoides de color rosa naranja, confirman la presencia de coliformes.

- Los resultados se interpretaron según la tabla de NMP.

El número de microorganismos aceptados para este tipo de material es:

Para coliformes totales:	0-100 NMP/ml	ACEPTABLE.
	100-460 NMP/ml	REGULAR ACEPTABLE.
	> 460 NMP/ml	INACEPTABLE/RECHAZADO.
Para coliformes fecales:	< de 10 NMP/ml	ACEPTABLE.
	> DE 10 NMP/ml	RECHAZADO.

2.3.3.6.3 Determinación de coliformes fecales

- Simultáneamente con el ensayo confirmatorio para coliformes totales inocular dos o tres asas de cada uno de los tubos presuntamente positivos en un tubo conteniendo 10 ml de caldo BGBL y en otro que contenga aproximadamente 3 ml de caldo triptona, procede de igual forma que en la prueba para Coliformes totales.
- Incubar estos tubos a $45.5 \pm 0.2^{\circ}\text{C}$ (baño maría) por 48 horas.
- Al cabo de este tiempo anotar la presencia de gas en los tubos BGBL y añadir 2 o tres gotas del reactivo de Kovacs a los tubos de agua triptona. La reacción es positiva para el indol si en cinco minutos se forma un anillo rojo en la superficie de la capa de alcohol amílico: en la prueba negativa el reactivo de Kovacs conserva el color original.
- Los cultivos gas positivos en caldo verde brillante bilis-lactosa inoculados a 35°C y a 45.5°C y que produce indol a 45.5°C son considerados coliformes fecales positivos.
- Los resultados se interpretaron según la tabla de NMP.

2.3.3.6.4 Método de conteo de mohos en placa

- Colocar 10 ml de extracto en un erlenmeyer estéril.
- Agregar 90 mL de agua peptonada al 0.1% estéril y homogenizar; de este modo se obtiene una dilución de 10^{-1} .
- Dejar reposar por 1 hora.

- De esta dilución, tomar 1 mL y mezclar con 9 mL de agua peptonada 0.1% y obtener una dilución de 10^{-2} .
- Preparar cajas petri con medio de cultivo OGY.
- Sobre las cajas petri colocar 0.1 mL de las diluciones respectivas y extender mediante un extensor de vidrio.
- Incubar a temperatura ambiente por 5-7 días.
- Realizar el conteo.

El recuento del número de colonias formadas no debe ser mayor de 100 Colonias/caja.

2.3.4 TAMIZAJE FITOQUÍMICO DEL EXTRACTO FLUIDO

1. ENSAYO DE DRAGENDORFF

Utilizado para detectar la presencia de alcaloides se debe tomar en cuenta que si el extracto está disuelto en solvente orgánico, este debe evaporarse en baño de agua y el residuo redisolverse en 1 mL de ácido clorhídrico al 1 % en agua. Si se trata de un extracto acuoso, a la alícuota se le añade 1 gota de ácido clorhídrico concentrado, (calentar suavemente y dejar enfriar hasta acidez).

Para el ensayo, a la solución acuosa ácida se le añade 3 gotas del reactivo de Dragendorff, y se observa:

- Opalescencia: (+)
- Turbidez definida: (++)
- Precipitado : (+++)

2. ENSAYO DE BALJET

Es útil para reconocer la presencia de compuestos con agrupamiento lactónico, en particular Cumarinas, aunque otros compuestos lactónicos pueden dar resultado positivo.

Si la alícuota de la muestra a probar no está en alcohol, debe evaporarse el solvente en baño de agua y redisolverse en 1 mL de alcohol. Seguidamente, se añade 1mL del reactivo. La prueba es positiva, cuando aparece una coloración o precipitado de color rojo (++ y +++) respectivamente.

3. ENSAYO DE BORNTRAGER

Es útil para detectar la presencia de quinonas. Si la alícuota no está en cloroformo debe evaporarse el solvente en baño de agua y el residuo redisolverse en 1 mL de cloroformo. Se adiciona 1 mL de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o amonio al 5 % en agua. Se agita mezclando las fases y se deja en reposo hasta su ulterior separación. El ensayo es positivo cuando la fase acuosa alcalina (superior) se colorea de rosado, en este caso se reporta (++) o rojo, para lo cual se reporta (+++).

4. ENSAYO DE LIEBERMAN-BUCHARD

Permite reconocer en un extracto la presencia de triterpenos y/o esteroides, en ambos tipos de productos debe poseer un núcleo del androstano, generalmente insaturado en el anillo B y la posición 5-6.

Para ello, si la alícuota no se encuentra en cloroformo debe evaporarse el solvente en baño de agua y el residuo redisolverse en 1 mL de cloroformo. Se adiciona 1 mL de anhídrido acético y se mezcla bien. Por la pared del tubo de ensayo se dejan resbalar 2-3 gotas de ácido sulfúrico concentrado sin agitar. Un ensayo positivo se tiene por un cambio rápido de coloración:

- Rosado-azul muy rápido.
- Verde intenso-visible aunque rápido.
- Verde oscuro-negro-final de la reacción.

El tercer cambio generalmente ocurre cuando el material evaluado tiene cantidades importantes de estos compuestos. Para realizar este ensayo no puede haber agua en el medio de reacción pues ésta con el ácido sulfúrico reacciona de forma violenta y puede ocurrir un accidente.

La reacción de Liebermann-Burchard es también utilizada para diferenciar las estructuras esteroidales de los triterpenoides, las primeras producen coloraciones azul o azul verdoso, mientras que para las segundas se observa rojo, rosado o púrpura. Estas coloraciones pueden variar por interferencias producidas por carotenos, xantofilas y esteroides saturados que puedan estar presentes.

5. ENSAYO DE FEHLING

Permite reconocer en un extracto la presencia de azúcares reductores. Para ello, si la alícuota del extracto no se encuentra en agua, debe evaporarse el solvente en baño de agua y el residuo redisolverse en 1-2 mL de agua. Se adicionan 2 mL del reactivo y se calienta en baño de agua 5-10 minutos la mezcla. El ensayo se considera positivo si la solución se colorea de rojo o aparece precipitado rojo. El reactivo se prepara de la siguiente forma:

Solución A: Se pesa 35 g de sulfato cúprico hidratado cristalizado y se disuelve con agua hasta un volumen total de 1000 mL.

Solución B: Se pesa 150 g de tartrato de sodio y potasio y 40 g de hidróxido de sodio y se disuelve con agua hasta un volumen total de 1000 mL.

Las soluciones se tienen preparadas de forma independiente y se mezcla igual cantidad en volumen de cada una de ellas justo en el momento de realizar el ensayo. Dicha mezcla es la que se adiciona a la alícuota a evaluar.

6. ENSAYO DE ESPUMA

Permite reconocer en un extracto la presencia de saponinas, tanto del tipo esteroideal como triterpénica. De modo que si la alícuota se encuentra en alcohol, se diluye con 5 veces su volumen en agua y se agita la mezcla fuertemente durante 5-10 minutos.

El ensayo se considera positivo si aparece espuma en la superficie del líquido de más de 2 mm de altura y persistente por más de 2 minutos.

7. ENSAYO DEL CLORURO FÉRRICO

Permite reconocer la presencia de compuestos fenólicos y/o taninos en un extracto vegetal. Si el extracto de la planta se realiza con alcohol, el ensayo determina tanto fenoles como taninos. A una alícuota del extracto alcohólico se le adicionan 3 gotas de una solución de tricloruro férrico al 5 % en solución salina fisiológica (cloruro de sodio al 0.9 % en agua). Si el extracto es acuoso, el ensayo determina fundamentalmente taninos. A una alícuota del extracto se añade acetato de sodio para neutralizar y tres gotas

de una solución de tricloruro férrico al 5 % en solución salina fisiológica, un ensayo positivo puede dar la siguiente información general:

- Desarrollo de una coloración rojo-vino, compuestos fenólicos en general.
- Desarrollo de una coloración verde intensa, taninos del tipo pirocatecólicos.
- Desarrollo de una coloración azul, taninos del tipo pirogalotánicos.

8. ENSAYO DE SHINODA

Permite reconocer la presencia de flavonoides en un extracto de un vegetal. Si la alícuota del extracto se encuentra en alcohol, se diluye con 1 mL de ácido clorhídrico concentrado y un pedacito de cinta de magnesio metálico. Después de la reacción se espera 5 minutos, se añade 1 mL de alcohol amílico, se mezclan las fases y se deja reposar hasta que se separen.

Si la alícuota del extracto se encuentra en agua, se procede de igual forma, a partir de la adición del ácido clorhídrico concentrado.

El ensayo se considera positivo, cuando el alcohol amílico se colorea de amarillo, naranja, carmelita o rojo; intensos en todos los casos.

9. ENSAYO DE ROSENTHALER

Permite reconocer la presencia de saponinas esteroidales y triterpenoidales al extracto se le agrega 1 ml de una solución etanólica de vainillina al 1% más 1 gota de HCl concentrado.

El ensayo es positivo cuando aparece coloración diferente al extracto.

10. ENSAYO DE NINHIDRINA

Permite reconocer en los extractos vegetales la presencia de aminoácidos libres o de aminas en general.

A la fracción disuelta en 1 mL de Etanol se le adiciona 1 mL de solución de Ninhidrina al 5%. Se calienta en baño de agua de 5 a 10 minutos.

Si aparece una coloración azul o violeta el ensayo es positivo.

11. ENSAYO DE SUDAN III.

Permite conocer en un extracto la presencia de compuestos grasos, para ello, cuando un extracto etéreo se evapora a sequedad en presencia de una solución de Sudan III al 0.6 % en glicerina- agua (1:1).

La aparición de gotas oleosas de color rojo oscuro, indica la presencia de Lípidos y/o Aceites Esenciales.

12. ENSAYO DE RESINAS.

Para detectar este tipo de compuesto, adicione a 2 mL de la solución alcohólica, 10 mL de agua destilada. La aparición de un precipitado, indica un ensayo positivo.

2.3.5 CONTROL DE CALIDAD DE LOS EXCIPIENTES

CUADRO No.1 LISTA DE EXCIPIENTES UTILIZADOS PARA LA ELABORACIÓN DE COMPRIMIDOS FITOFARMACÉUTICOS.

EXCIPIENTES	ADQUISICIÓN	PROVEEDOR
Almidón glicolato sódico	Qualipharm	Resiquim S.A.
Polivinilpirrolidona	Qualipharm	Resiquim S.A.
Almidón de maíz	Qualipharm	Resiquim S.A.
Lactosa Monohidratada	Qualipharm	Frieslandcampina
Estearato de magnesio	Qualipharm	Resiquim S.A.
Talco	Qualipharm	Resiquim S.A.

Los certificados de análisis de cada materia prima se encuentran en el anexo No 1, 2, 3, 4, 5 y 6.

2.3.6 DETERMINACIÓN DE LAS CANTIDADES Y TIPOS DE EXCIPIENTES ADECUADOS PARA LA FORMULACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS

2.3.6.1 Determinación de la fórmula unitaria

CUADRO No 2. JUSTIFICACIÓN DE LA FÓRMULACIÓN CON SU RESPECTIVA FORMULA UNITARIA Y FORMULA DE MANUFACTURA

INGREDIENTE	FUNCIÓN	FORMULA UNITARIA (mg)	FORMULA DE MANUFACTURA (g)	%
Extracto de manzanilla	Principio Activo	50	25	10.9
Extracto de ajo	Principio Activo	30	15	6.5
Extracto de jengibre	Principio Activo	20	10	4.2
Almidón glicolato sódico	Desintegrante	46	23	10
PVP	Aglutinante	18	9	4
Almidón de maíz	Diluyente	135.4	67.7	29.4
Lactosa Monohidratada	Diluyente	138	69	30
Talco	Deslizante	18	9	4
Estearato de magnesio	Lubricante	4.6	2.3	1

PESO TOTAL DEL COMPRIMIDO 460 mg

2.3.6.2 Lote de fabricación

TAMAÑO: 230 g.

PESO: 460 mg.

UNIDADES: 500 comprimidos.

2.3.6.3 Procedimiento de manufactura

MÉTODO DE MANUFACTURA: Granulación Húmeda

1. Pesar y medir todas las materias primas para la formulación del lote.
2. Tamizar por malla N°6 las siguientes materias primas el almidón, la lactosa y el sodio glicolato de almidón para la mezcla inicial.
3. Mezclar por 10 minutos.
4. Disolver el PVP en los extractos fluidos de vegetales, agitar hasta completa disolución.
5. Con el Mucílago preparado amasar con la mezcla inicial hasta obtener un buen granulado.
6. Secar el granulado en el Horno a una Temperatura de 45°C, hasta obtener una humedad del 3 %.
7. El granulado pasar por el regranulador Erweka y tamizar en malla N°6.
8. En el tamizado añadir las siguientes materias primas previamente tamizadas: el estearato de magnesio y el talco
9. Mezclar por 5 minutos.
10. Tabletear el granulado con punzón redondo plano de 10mm y con un peso de 460 mg.
11. Controlar el peso medio, la dureza, desintegración y friabilidad.
12. Tomar muestras para análisis de Control de Calidad en el producto terminado.

2.3.7 CONTROL DE CALIDAD DE LA FABRICACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS

2.3.7.1 Humedad del granulado antes de su comprensión

De la muestra de ensayo pesar 1 g ± 0.5 mg y se transfiere a un pesa filtro previamente tarado y secado a 45°C durante 4 horas. El pesa filtro se pone en un desecador donde se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se pesa.

CÁLCULO:

$$\%H = \frac{M_H - M_S}{M_H} * 100$$

%H = Porcentaje de humedad.

M_H = Muestra húmeda (g).

M_S = Muestra seca (g)

100 = Factor matemático para los cálculos.

2.3.8. CONTROL DE CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS FITOFARMACÉUTICOS

2.3.8.1 Aspecto

Colocar mínimo 10 comprimidos sobre un papel blanco, en un sitio bien iluminado, bordes regulares, color homogéneo y ausencia de manchas.

2.3.8.2 Dimensiones

A las mismas 10 comprimidos medir con el calibrador, el diámetro y espesor de cada comprimido en milímetros (mm). Calcular promedios.

2.3.8.3 Variación de peso

Tomar 20 comprimidos al azar de la muestra a analizar: 18 comprimidos deben estar dentro del peso promedio y el peso de los dos comprimidos restantes puede estar dentro del doble del % de variación de peso.

2.3.8.4 Dureza

Seleccionar mínimo 10 comprimidos y medir la dureza en kilopondios, adecuadamente en el durómetro.

Calcular promedio.

2.3.8.5 Friabilidad

Pesar colectivamente 10 comprimidos (PESO INICIAL PI), colocarlas dentro del compartimento del aparato de friabilidad y encender. Esperar que complete el ciclo (25 rpm por 4 minutos), limpiar cada comprimido con una brocha y pesarlas colectivamente, (PESO FINAL PF). Determinar la pérdida de peso por fricción.

2.3.8.6 Desintegración

Colocar una comprimido en cada uno de los seis compartimentos de cada canastilla, introducir en el Baño de agua a 37,0°C y simultáneamente encender el equipo.

Observar cuidadosamente hasta el momento en el cual la desintegración de los comprimidos sea total; apagar el equipo y anotar el tiempo.

Determinar el tiempo en minutos y comparar con la especificación.

2.3.8.7 Límites microbiológicos

2.3.8.7.1 Método de conteo de aerobios mesófilos totales en placa

- Pesar 50 g de comprimidos en un erlenmeyer estéril.
- Agregar 450 mL de agua peptonada al 0.1% estéril y homogenizar; de este modo se obtiene una dilución de 10^{-1} .
- Dejar reposar por 1 hora.
- De esta dilución, tomar 1 mL y mezclar con 9 mL de agua peptonada 0.1% y obtener una dilución de 10^{-2} . De este modo realizar otras diluciones.
- Ir pipeteando por duplicado en placas petri estériles, alícuotas de 1 ml de las diluciones escogidas para la siembra.
- Inmediatamente, verter en cada una de las placas inoculadas aproximadamente 20 cm^3 de agar para recuento de placa (PCA) fundido y templado a $45 \pm 2^\circ\text{C}$.
- Mezclar el inóculo con el medio fundido con movimientos de vaivén.
- Luego de solidificado el agar invertir las placas e incubar a $35 \pm 2^\circ\text{C}$ por 48 horas.
- Transcurrido este tiempo, realizar la lectura.

2.3.8.7.2 Determinación de coliformes totales

- Colocar 50 g de comprimidos en un erlenmeyer estéril.
- Agregar 450 mL de agua peptonada al 0.1% estéril y homogenizar. De este modo se obtiene una dilución de 10^{-1} .
- Dejar reposar por 1 hora.
- De esta dilución, tomar 1 mL y mezclar con 9 mL de agua peptonada 0.1% y obtener una dilución de 10^{-2} .

- Inmediatamente después de realizadas las diluciones, transferir 1 ml de la dilución 10^{-1} a cada uno de los tres tubos que contengan 10 ml de caldo BGBL o similar.
- Con otra nueva pipeta estéril, transferir 1ml de la dilución 10^{-2} en cada uno de los tres tubos que contengan 10 ml del medio. Proceder de igual manera con otras diluciones.
- Incubar por 24-48 h a $35 \pm 2^{\circ}\text{C}$.
- Transcurridos el tiempo anotar en cada dilución como presuntos positivos todos los tubos que presenten crecimiento con producción suficiente de gas como para llenar el fondo cóncavo del tubo Durhan.
- Agitar cada uno de los tubos presuntamente positivos y con un asa de inoculación a partir de cada uno de ellos sembrar por estría en la superficie de placas individuales secas de Agar EMB, identificar las placas.
- Invertir las placas e incubarlas a 35°C por 24 a 48 horas.
- Si al término del período de incubación hay desarrollo de colonias lactosa positivas las cuales son negras o poseen centro oscuro con periferias transparentes incoloras mucoides de color rosa naranja, confirman la presencia de coliformes.
- Los resultados se interpretaron según la tabla de NMP.

El número de microorganismos aceptados para este tipo de material es:

Para coliformes totales:	0-100 NMP/ml.	ACEPTABLE.
	100-460 NMP/ml.	REGULAR ACEPTABLE.
	> 460 NMP/ml.	INACEPTABLE/RECHAZADO.
Para coliformes fecales:	< de 10 NMP/ml.	ACEPTABLE.
	> DE 10 NMP/ml.	RECHAZADO.

2.3.8.7.3 Determinación de coliformes fecales

- Simultáneamente con el ensayo confirmatorio para coliformes totales inocular dos o tres asas de cada uno de los tubos presuntamente positivos en un tubo conteniendo 10 ml de caldo BGBL y en otro que contenga aproximadamente 3 ml de caldo tripton. procede de igual forma que en la prueba para Coliformes totales.

- Incubar estos tubos a $45.5 \pm 0.2^{\circ}\text{C}$ (baño maría) por 48 horas.
- Al cabo de este tiempo anotar la presencia de gas en los tubos BGBL y añadir 2 o tres gotas del reactivo de Kovacs a los tubos de agua triptona. La reacción es positiva para el indol si en cinco minutos se forma un anillo rojo en la superficie de la capa de alcohol amílico: en la prueba negativa el reactivo de Kovacs conserva el color original.
- Los cultivos gas positivos en caldo verde brillante bilis-lactosa inoculados a 35°C y a 45.5°C y que produce indol a 45.5°C son considerados coliformes fecales positivos.
- Los resultados se interpretaron según la tabla de NMP.

2.3.8.7.4 Método de conteo de mohos en placa

- Colocar 50g de comprimidos en un erlenmeyer estéril.
- Agregar 450 mL de agua peptonada al 0.1% estéril y homogenizar; de este modo se obtiene una dilución de 10^{-1} .
- Dejar reposar por 1 hora.
- De esta dilución, tomar 1 mL y mezclar con 9 mL de agua peptonada 0.1% y obtener una dilución de 10^{-2} .
- Preparar cajas petri con medio de cultivo OGY.
- Sobre las cajas petri colocar 0.1 mL de las diluciones respectivas y extender mediante un extensor de vidrio.
- Incubar a temperatura ambiente por 5-7 días.
- Realizar el contaje.

El recuento del número de colonias formadas no debe ser mayor de 100 Colonias/caja.

2.3.9 IDENTIFICACIÓN DEL COMPUESTO REPRESENTATIVO

CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA

Para extracto fluido:

- En forma individual cada extracto tomar 10 mL, concentrar a baño maría controlando la temperatura del baño ($40 - 45^{\circ}\text{C}$) hasta obtener la cantidad de 2 mL.

Para los comprimidos fitofarmacéuticos:

- Triture 20 comprimidos fitofarmacéuticos.
- Colocar en un vaso de 50 ml y con metanol.
- Colocar en tubos y centrifugar por 5 minutos.
- El sobrenadante separar y colocar en un balón de 250 ml.
- Lavar con metanol el precipitado hasta lograr un sobrenadante transparente.
- El sobrenadante concentrar a $\frac{1}{4}$ de su volumen.
- Adicional 5 ml de cloroformo.
- Separar la fase clorofórmica de la metanólica
- Concentrar la fase clorofórmica a $\frac{1}{4}$ de su volumen.
- Se aplica 10 μ l del concentrado en una placa cromatográfica de sílica gel con ayuda de un capilar.
- Dejar secar después de cada aplicación.
- Colocar el solvente de corrido en la cuba tapar para saturar de vapor.
- Se introduce la placa en la cuba cromatografía hasta que el solvente recorra a 1cm del borde superior de la placa.
- Retirar de la cuba y dejar secar para luego observar en la lámpara UV 365 nm.
- Revelar la placa, dejar secar, calentar en la estufa y anotar los Rf.

Adsorbente: Sílica gel 60 F₂₅₄ (Merck)

Sistema de solventes para detección de flavonoides: Acetato de etilo - ácido fórmico - ácido acético glacial - agua. (100:11:11:26).

Sistema de solventes para la detección de compuestos azufrados y principios picantes: Tolueno- Acetato de etilo (90:10)

Revelador para flavonoides: Vapores de Amoniaco

Revelador para compuestos azufrados y principios picantes: Ácido sulfúrico – vainillina.

CÁLCULO:

$$R_f = \frac{\text{Distancia recorrida de la muestra}}{\text{distancia recorrida del solvente}}$$

2.3.10 ENSAYOS FARMACOLÓGICO Y TOXICOLÓGICO DE LOS COMPRIMIDOS FITOFARMACEUTICOS

El ensayo fue conducido con vista a determinar las propiedades farmacológicas que tienen los comprimidos como adelgazante debido a los usos etnomedicinales que le dan al ajo y al jengibre como inhibidor del apetito.

Se aisló los ratones en cajas separadas con lotes de 3 ratones identificándoles por peso con una variación de 5g cada lote, para ello todos los ratones fueron aclimatados logrando un acostumbramiento de peso de comida según el peso inicial del ratón sabiendo que por cada 10 g del peso del ratón se da una cantidad de 1.5 g de comida.

Para comprobar su efecto farmacológico se procedió a realizar una mezcla de la alimentación normal de los mismos con el producto a analizar en un porcentaje del 3%, 6% y 8% expresados gramos de comprimido en 100 gramos de comida. Y durante los días del ensayo se procedió a la preparación de la comida mezclada con el producto para poder verificar el cambio de su peso.

Se procedió a la evaluación procediendo a pesar a cada uno de los animales para verificar la variabilidad que presentaban en su peso.

Después de colocar el alimento en los recipientes adecuados se realizaron las observaciones, y se registraron sistemáticamente en el record individual para cada animal.

Calculo de % de pérdida de peso

$$\% \text{ Perdida de peso} = \frac{\text{Peso inicial} - \text{Peso final}}{\text{Peso inicial}} * 100$$

Después del tratamiento farmacológico a un lote se procedió hacer la toxicidad aguda con la dosis de 218mg/kg y se evaluó el resultado por los signos presentados durante toda la investigación mediante los siguientes parámetros.

- Actividad general
- Grito

- Irritabilidad
- Respuesta al toque
- Huida
- Patas posteriores
- Enderezamiento
- Convulsiones
- Lagrimación
- Micción
- Hipotermia

Se procedió hacer la necropsia de los animales desde la parte externa del animal hacia el inferior extrayéndose el estómago que es abierto por la curvatura mayor, lavándose cuidadosamente con una corriente suave de agua. Se extiende los estómagos sobre una espuma Flex, observándose las úlceras formadas y procedemos a su valoración.

Las lesiones producidas en la capa muscular del estómago se clasifican mediante la escala de Maruenda.

ESCALA DE MARUENDA

GRADO DE LA ESCALA	CARACTERISTICAS
0	Sin lesión
1	Úlceras hemorrágicas, finas, dispersa y de menor longitud de 2mm.
2	Una úlcera hemorrágica fina de longitud menor de 2 mm.
3	Más de una úlcera grado 2.
4	Una úlcera de longitud menor de 5mm y diámetro menor de 2 mm.
5	De una a tres úlceras de grado 4.
6	De cuatro a cinco úlceras de grado 4.
7	Más de seis úlceras de grado 4.
8	Lesiones generalizadas de la mucosa con hemorragia.

Aquellos órganos o estructuras que presentan lesiones macroscópicas deberán ser sometidos a estudios microscópicos (histopatológico); en caso de no ocurrir señales

detectables macroscópicamente, serán analizados microscópicamente, los órganos como el hígado y riñón.

2.3.10.1 Procesamiento de las muestras.

➤ FIJACIÓN DEL TEJIDO

Mediante la fijación se logra detener los procesos de destrucción, celular o hística, que se producen por las enzimas contenidas en ellos, una vez muerto el organismo o al separarla de él. Este proceso de destrucción celular recibe el nombre de autólisis.

Por otra parte, la estructura se conservan lo más natural posible, ya que las sustancias fijadoras actúan sobre los componentes celulares deteniendo la autólisis mediante reacciones químicas con reactivos como el formol, el glutaraldehído, el tetraóxido de osmio, etc., o pueden actuar coagulando las proteínas cuando se utiliza el calor.

➤ INCLUSIÓN

Al realizar la inclusión del tejido, el material tiene la suficiente firmeza al cortarse. El agua que contiene el tejido se sustituye por una sustancia que le da rigidez y evita que se deforme. Esto se logra introduciendo el material a procesar en alcoholes de gradación creciente (70%, 80%, 90%), lo que irá sustituyendo el agua por el alcohol. Después el alcohol es sustituido por un solvente orgánico como es el xilol, la acetona, etc., para de esta forma terminar incluyendo el tejido en una sustancia que es miscible en este solvente orgánico. Estas sustancias son la parafina, que se utiliza en microscopía óptica.

➤ CORTE

Los tejidos deben ser cortados en láminas delgadas para posibilitar su observación con el microscopio, los instrumentos utilizados para la obtención de cortes son los micrótomos; permite fijar el bloque y obtener secciones cuyo espesor se mide en milésimas de milímetro.

Los cortes así obtenidos presentan pequeños pliegues y arrugas que pueden eliminarse si se los flota en agua tibia, debido a la elevada tensión superficial del agua. Luego de ello se recogen sobre delgadas láminas de vidrio llamada portaobjetos, a las cuales se adhieren generalmente a través de adhesivos como el silane o la poli-L-lisina.

Los cortes se secan y luego se los pasa por solventes intermediarios como el xileno, el benceno o el tolueno y se los hidrata en alcoholes de concentración decreciente hasta llevarlos al agua destilada para su posterior coloración.

➤ **COLORACIÓN**

Para el estudio de cortes al microscopio óptico de campo brillante es necesario colorear previamente la muestra con diferentes compuestos químicos (colorantes), que tienen la capacidad de reaccionar con los diversos componentes de las estructuras celulares.

Los colorantes que corrientemente se emplean para la observación de láminas histológicas, son sales neutras que presentan radicales ácidos o básicos, es decir, colorantes ácidos y básicos. Una coloración de uso corriente en histología es la hematoxilina y eosina. Con esta coloración se observa que el núcleo se tiñe con el colorante básico (azul), y el citoplasma se colorea con el colorante ácido (rosado).

El núcleo, al tener afinidad por el colorante básico (el ADN capta el colorante básico), es basófilo y la propiedad que manifiesta esa estructura se denomina basofilia. Por su parte, el citoplasma, excepto en células secretoras de proteínas, es generalmente acidófilo, es decir, tiene afinidad con el colorante ácido eosina. La propiedad de reaccionar con los colorantes Ácidos, es la acidofilia.

CAPÍTULO III

3. RESULTADOS Y DISCUSIONES

3.1 CONTROL DE CALIDAD DE LA ESPECIE VEGETAL

3.1.1 DETERMINACIÓN DEL CONTENIDO DE HUMEDAD

CUADRO No 3 RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE HUMEDAD EN LOS BULBOS DE AJO (*Allium sativum.*), RIZOMA DE JENGIBRE (*Zingiber officinale Roscoe.*) Y MANZANILLA (*Matricaria chamomilla L.*). REALIZADO EN EL LABORATORIO DE FARMACOGNOSIA ESPOCH. MAYO 2011

PLANTAS	% HUMEDAD
AJO	62.15
JENGIBRE	77.54
MANZANILLA	76.65

Los resultados expresados en el cuadro No 3 se encuentra el porcentaje de humedad en el cual se obtuvo un valor de 62.15% para el ajo, 77.54 % para el jengibre y 76.45% para la manzanilla valores altos debido a la cantidad de agua que presentan los vegetales.

3.1.2 DETERMINACIÓN DE CENIZAS TOTALES

CUADRO No 4. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE CENIZAS TOTALES EN LOS BULBOS DE AJO (*Allium sativum.*), RIZOMA DE JENGIBRE (*Zingiber officinale Roscoe.*) Y MANZANILLA (*Matricaria chamomilla L.*). REALIZADO EN EL LABORATORIO DE FARMACOGNOSIA ESPOCH. MAYO 2011.

PLANTA	%CENIZAS TOTALES	ESPECIFICACIONES
AJO	2.57	No más del 5%
JENGIBRE	4.33	No más del 6%
MANZANILLA	9.16	No más del 13%

El porcentaje de cenizas totales de las especies vegetales es un indicativo del contenido total de minerales en la muestra, por lo que al observar los resultados del cuadro No 4 para el ajo es de 2.57%, del jengibre es de 4.33% y de la manzanilla es de 9.16%, valores que se encuentran dentro de los límites establecidos por la Real Farmacopea Española.

3.1.3 DETERMINACIÓN DE CENIZAS INSOLUBLES EN ÁCIDO

CUADRO No 5. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE CENIZAS INSOLUBLES EN ÁCIDO PARA LOS BULBOS DE AJO (*Allium sativum.*), RIZOMA DE JENGIBRE (*Zingiber officinale Roscoe.*) Y MANZANILLA (*Matricaria chamomilla L.*). REALIZADO EN EL LABORATORIO DE FARMACOGNOSIA ESPOCH. MAYO 2011.

PLANTA	%CENIZAS INSOLUBLES EN ÁCIDO	ESPECIFICACIONES
AJO	1.65	No más del 2%
JENGIBRE	1.86	No más del 2%
MANZANILLA	6.41	No más del 12%

Los resultados para el ajo fueron para cenizas insolubles en ácido de 1.65%, valor de referencia Máximo 2%, el jengibre 1,86% valor de referencia Máximo 2% y la manzanilla 6.41 y el valor máximo de 12%; con la determinación de esta prueba

podemos comentar que la muestra no existe la presencia de arena o tierra, cumple con las especificaciones de referencia de la Farmacopea Británica, USP (2007) y la OMS (1998).

3.1.4 DETERMINACIÓN DE CENIZAS SOLUBLES EN AGUA

CUADRO No 6. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE CENIZAS SOLUBLES EN AGUA DE LOS BULBOS DE AJO (*Allium sativum.*), RIZOMA DE JENGIBRE (*Zingiber officinale Roscoe.*) Y MANZANILLA (*Matricaria chamomilla L.*). REALIZADO EN EL LABORATORIO DE FARMACOGNOSIA ESPOCH. JUNIO 2011.

PLANTA	% CENIZAS SOLUBLES EN AGUA	ESPECIFICACIÓN
BULBOS DE AJO	0.86	No más del 2%
JENGIBRE	0.71	No más del 1.9%
MANZANILLA	4.10	No más del 7%

Los bulbos de ajo presentaron un % de cenizas solubles en agua de 0.86%, el jengibre un 0.71% y la manzanilla un 4.10%; con la determinación de esta prueba podemos comentar que la muestra no se encuentra con material de tipo orgánico extraño, los valores se encuentran dentro de los límites establecidos por la OMS (1998) y USP (2007).

3.2 DETERMINACIONES DE LOS PARÁMETROS DE CALIDAD DEL EXTRACTO FLUIDO

3.2.1 DESCRIPCIÓN ORGANOLÉPTICA

CUADRO No 7. RESULTADOS DE LA DESCRIPCIÓN ORGANOLÉPTICA DEL EXTRACTO FLUIDO DE AJO (*Allium sativum.*), RIZOMA DE JENGIBRE (*Zingiber officinale Roscoe.*) Y MANZANILLA (*Matricaria chamomilla L.*). REALIZADO EN EL LABORATORIO DE FARMACOGNOSIA ESPOCH. JUNIO 2011.

PARÁMETROS	AJO	JENGIBRE	MANZANILLA
COLOR	Amarillo	Café	Amarillo verdoso
OLOR	Característico	Aromático característico	Aromático característico
SABOR	Picante	Picante y ardiente	Amargo
ASPECTO	Transparente	Ligeramente Turbio	Ligeramente turbio

Las características de los extractos fluidos es característico de cada especie vegetal por tanto no tiene estándares de referencia y nos basamos en los órganos de los sentidos para poder apreciar las cualidades de cada extracto.

3.2.2 PARÁMETROS FÍSICOS

CUADRO No 8. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE PARAMETROS DE CALIDAD DEL EXTRACTO FLUIDO DE AJO, JENGIBRE Y MANZANILLA. REALIZADO EN EL LABORATORIO DE FARMACOGNOSIA. ESPOCH JUNIO 2011.

DETERMINACIONES	AJO	JENGIBRE	MANZANILLA
pH	5.44	5.82	6.12
ÍNDICE DE REFRACCIÓN	1.361	1.340	1.3445
DENSIDAD RELATIVA	1,038	0.997	0.994
SOLIDOS TOTALES	2.39%	3.75%	3.78%

En el cuadro No 8 se encuentran los parámetros físicos de los extractos de ajo, jengibre y manzanilla son determinaciones básicas que ayudan en la solubilidad de diversos compuestos como es el caso del pH que son de naturaleza ácida, la cantidad de extracto seco en sólidos totales, el índice de refracción indicativo para la determinación de sólidos solubles.

3.2.3 REACCIONES DE CARACTERIZACIÓN, TAMIZAJE FITOQUÍMICO

El tamizaje fitoquímico constituye una de las etapas que nos ayuda a determinar cualitativamente los principales grupos de constituyentes químicos presentes en la planta.

CUADRO No 9. RESULTADOS DEL TAMIZAJE FITOQUÍMICO EN EXTRACTO FLUIDO DE AJO, JENGIBRE Y MANZANILLA. REALIZADO EN EL LABORATORIO DE FARMACOGNOSIA. ESPOCH. JUNIO 2011.

ENSAYO/METABOLITO		EXTRACTO FLUIDO		
		AJO	JENGIBRE	MANZANILLA
Triterpenos y/o esteroides	Libermann Burchard	(-)	(-)	(+++)
Cumarinas	Baljet	(-)	(++)	(++)
Quinonas	Borntrager	(-)	(-)	(+++)
Compuestos fenólicos y/o Taninos	Cloruro férrico	(-)	(++)	(++)
Flavonoides	Shinoda	(+)	(+)	(+++)
Azúcares reductores	Fehling	(-)	(++)	(++)
Lípidos y/o Aceites esenciales.	Sudan III	(++)	(++)	(++)
Catequinas		(-)	(-)	(+++)
Sapogeninas esteroidales y triterpenoidales	Rosenthaler	(-)	(+++)	(+++)
Aminoácidos y aminos en general	Ninhidrina	(+++)	(+++)	(+++)
Resinas		(-)	(++)	(-)
Mucilagos		(++)	(-)	(-)

Interpretación de la Tabla: (-) Negativo

(+) Baja evidencia

(++) Evidencia

(+++) Alta evidencia

De acuerdo al estudio fitoquímico en el cuadro No 9 para cada especie vegetal se determinaron los siguientes metabolitos secundarios:

Para el caso del ajo los ensayos positivos fueron: Ensayo de Shinoda, Sudan III, Ninhidrina y mucilagos lo que indica que la especie vegetal tiene flavonoides, lípidos y/o aceites esenciales, y aminoácidos.

En el jengibre los ensayos positivos fueron: Ensayo de Baljet, cloruro férrico, Shinoda, Fehling, Sudan III, Rosenthaler, Ninhidrina y resinas lo que indica que la especie vegetal tiene cumarinas, compuestos fenólicos, flavonoides, azúcares reductores, lípidos y aceites esenciales, sapogeninas esteroidales y triterpenoidales, aminoácidos y resinas.

En la manzanilla los ensayos positivos fueron: Ensayo de Libermann Buchard, ensayo de Baljet, ensayo de Borntrager, cloruro férrico, Shinoda, Fehling, Sudan III, Rosenthaler, ninhidrina y catequinas lo que indica que la especie vegetal tiene triterpenos y/o esteroides, cumarinas, antraquinonas, compuestos fenólicos, flavonoides, azúcares reductores, lípidos y aceites esenciales, sapogeninas esteroidales y triterpenoidales, aminoácidos.

3.2.4 ANALISIS MICROBIOLÓGICO DEL EXTRACTO

CUADRO No 10. RESULTADOS DEL ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DEL EXTRACTO FLUIDO DE AJO, JENGIBRE Y MANZANILLA. REALIZADO EN EL LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA. ESPOCH JUNIO 2011.

PARÁMETROS	LIMITES	AJO	JENGIBRE	MANZANILLA
Aerobios Totales	No más de 10^7 UFC/ml	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
Mohos y levaduras	No más de 10^5 UFC/ml	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
Coliformes Totales	No más de 10^2 UFC/ml	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA
Coliformes Fecales	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA	AUSENCIA

En los resultados del análisis microbiológico se puede observar que no existe ninguna contaminación en el extracto lo que nos indica que hubo una buena desinfección del vegetal y que la actividad del agua que posee cada planta no interfiere en los parámetros microbiológicos establecidos.

3.3 CONTROL DE CALIDAD DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS

3.3.1 HUMEDAD DEL GRANULADO ANTES DE SU COMPRESIÓN

CUADRO No 11. DETERMINACIÓN DE HUMEDAD DEL GRANULADO PARA LOS COMPRIMIDOS. REALIZADO EN LA PLANTA PILOTO DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR. QUITO. JULIO 2011

REPETICIONES	% HUMEDAD
1	2.568
2	2.559
3	2.520
% PROMEDIO	2.549
S	0.025
CV (%)	0.981

La base para calcular el contenido de humedad es la pérdida de peso de la muestra al final de la desecación el valor obtenido es de 2.549%.

3.4 CONTROL DE CALIDAD DE COMPRIMIDOS

3.4.1 ASPECTO

CUADRO No 12. RESULTADO DEL ANÁLISIS SENSORIAL DE LOS COMPRIMIDOS DE 460 mg REALIZADO EN LA PLANTA PILOTO DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR. QUITO. JULIO 2011

COMPRIMIDO	FORMA	COLOR	SABOR	OLOR
Fitofarmacéutico	Redondo plano, caras lisas, bordes biselados.	Blanco amarillento.	Picante.	Aromático.

Las características que presentan los comprimidos son redondo plano, caras lisas bordes biselados, con una coloración blanco amarillento, sabor picante y olor aromático.

3.4.2 ANÁLISIS GEOMÉTRICO DE LOS COMPRIMIDOS

CUADRO No 13. RESULTADO DEL ANÁLISIS GEOMÉTRICO DE LOS COMPRIMIDOS DE 460 mg REALIZADO EN LA PLANTA PILOTO DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR. QUITO. JULIO 2011.

Nº	DIÁMETRO (mm.)	ESPESOR (mm.)
1	10.4	10.1
2	10.5	10.1
3	10.4	10.2
4	10.5	10.1
5	10.4	10.1
6	10.4	10.1
7	10.4	10.0
8	10.4	10.0
9	10.4	10.0
10	10.4	10.0
PROMEDIO	10.42	10.07
S	0.042	0.067
CV (%)	0.405	0.67

El diámetro y el espesor dependen de la matriz y de los punzones seleccionados para la compresión de los comprimidos, en el cuadro No 13 los valores que se obtuvieron para el diámetro es de 10.42mm y el espesor de 10.07 mm que fueron medidos con el calibrador manual (Kort & Honsber Remschër).

3.4.3 VARIACIÓN DE PESO

CUADRO No 14. RESULTADO DE LA VARIACIÓN DE PESO DE LOS COMPRIMIDOS DE 460 mg REALIZADO EN LA PLANTA PILOTO DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR. QUITO. JULIO 2011

Nº	PESO (mg)
1	474
2	474
3	475
4	481
5	479
6	480
7	481
8	483
9	471
10	480
11	473
12	465
13	481
14	461
15	460

16	470
17	478
18	463
19	463
20	480
PESO PROMEDIO	474
Límite superior (+5%)	483 mg
Límite inferior (- 5%)	437 mg

Los resultados de variación de peso de los comprimidos que se muestra en el cuadro No 14 demostraron que todos los comprimidos de ensayo están dentro de las especificaciones, los límites especificados son: Límite superior (+5%) 483 mg y límite inferior (- 5%) 437mg.

3.4.4 DUREZA

CUADRO No 15. RESULTADO DE LA DUREZA DE LOS COMPRIMIDOS DE 460 mg. REALIZADO EN LA PLANTA PILOTO DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR. QUITO. JULIO 2011.

N°	DUREZA (Kp)
1	5.0
2	7.0
3	6.0
4	7.0
5	6.0
6	7.5
7	6.0
8	6.0
9	7.0
10	6.0
PROMEDIO	6.35
S	0.747
CV (%)	11.76

La dureza de los comprimidos fueron 6.35 kp valor que se encuentra dentro de las especificaciones mínimo 5 kp con esta cantidad de dureza soporta el choque mecánico por la manipulación durante su fabricación, empaque, distribución y uso.

3.4.5 DESINTEGRACIÓN

CUADRO No 16. RESULTADO DE DESINTEGRACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS DE 460mg. REALIZADO EN LA PLANTA PILOTO DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR. QUITO. JULIO 2011

Nº	TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN (min)
1	9.20
2	8.50
3	9.30
PROMEDIO	9.00
S	0.436
CV (%)	4.844

Los valores de desintegración fueron de 9 minutos, valor que se encuentra dentro de las especificaciones máximo 30 minutos, lo que significa que el tipo y la cantidad de aglutinante y desintegrante, cantidad de lubricante, la presión de compactación utilizado en la formulación es adecuado para la liberación del principio activo para que pueda disolverse.

3.4.6 FRIABILIDAD

CUADRO No 17. RESULTADO DE FRIABILIDAD DE LOS COMPRIMIDOS DE 460mg. REALIZADO EN LA PLANTA PILOTO DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR. QUITO JULIO 2011.

Nº	Peso inicial (mg)	Peso Final (mg)	(%) Variación
1	4.7391	4.7282	0.23
2	4.7302	4.7189	0.24

Los resultados expresados en el cuadro No 17 indica una mínima variación de peso 0.23%, resultado que garantiza que el comprimido tiene la capacidad para resistir los golpes y abrasión sin que se desmorone durante el proceso de manufactura, empaque, transporte y uso por parte del paciente. Según la USP dice que el peso máximo perdido es no mayor al1%.

3.4.7 ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO

CUADRO No 18. RESULTADO DE LA DETERMINACIÓN DE MICROORGANISMOS CONTAMINANTES DE LOS COMPRIMIDOS DE 460mg. REALIZADO EN EL LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH. JULIO 2011.

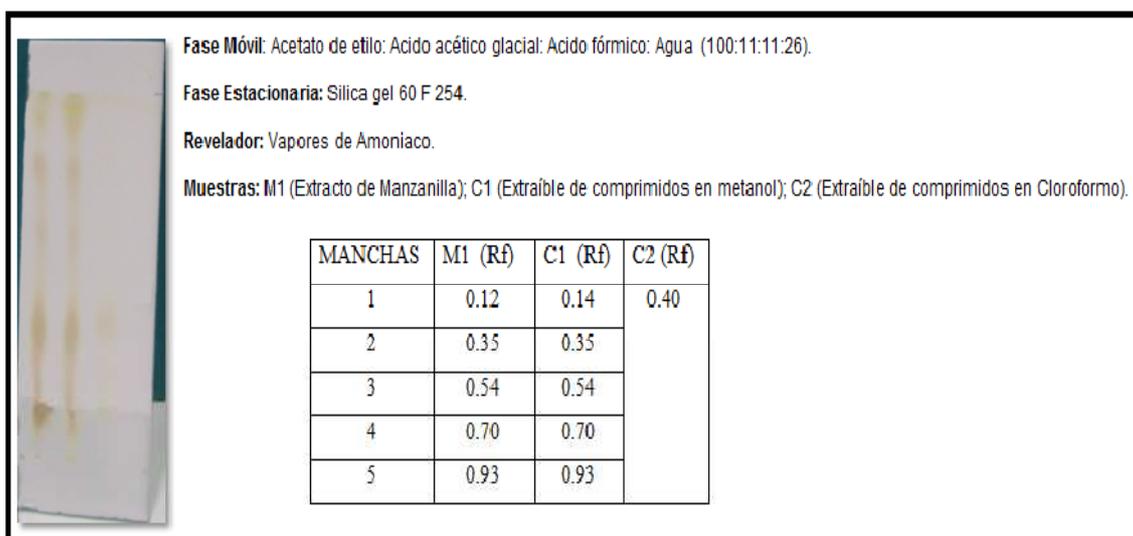
MICROORGANISMOS	ESPECIFICACIONES	COMPRIMIDOS 460 mg
Aerobios Mesófilos Totales	Menor a 1000 ufc/g	10
Mohos y Levaduras	Menor a 1000 ufc/g	AUSENCIA
Coliformes Totales	Ausencia	AUSENCIA
Coliformes Fecales	Ausencia	AUSENCIA

Límites establecidos por la USP 30, BP 2007

Los resultados del Análisis Microbiológico cumplen con las especificaciones de calidad, los comprimidos no se encuentran con ninguna contaminación ya que los excipientes utilizados, el proceso de manufactura fue realizado con todas las condiciones de higiene.

3.5 IDENTIFICACIÓN DEL COMPUESTO QUÍMICO REPRESENTATIVO

3.5.1 CROMATOGRAFÍA DE CAPA FINA PARA DETECCIÓN DE FLAVONOIDES



FOTOGRAFÍA No 4. PLACA CROMATOGRÁFICA DEL EXTRACTO DE MANZANILLA (*Matricaria chamomilla* L) CON LOS COMPRIMIDOS

En la fotografía se puede observar claramente la presencia de zonas de color naranja tanto del extracto de manzanilla como de los comprimidos extraídos en metanol y

ligeramente la presencia de una zona naranja en los comprimidos extraídos con cloroformo.

En el extracto de manzanilla como en los comprimidos extraídos con metanol tienen la presencia de manchas de color amarillo, naranja y amarillo verdoso con unos Rf similares como el 0.35; 0.54; 0.70 y 0.93; lo que indica que los mismos componentes están presentes tanto en el extracto como en los comprimidos.

Según referencia bibliográfica tomada de WAGNER, H. 1996. Plant Drug Analysis. 2^{da} ed. Berlin: Springer. 212p, en el solvente de corrido utilizado para la manzanilla el rf 0.93 es perteneciente a la quercetina y el rf 0.70 a quercetin-3-O-rhamnoside.

3.5.2 CROMATOGRAFÍA DE CAPA FINA PARA DETECCIÓN DE COMPUESTOS AZUFRADOS



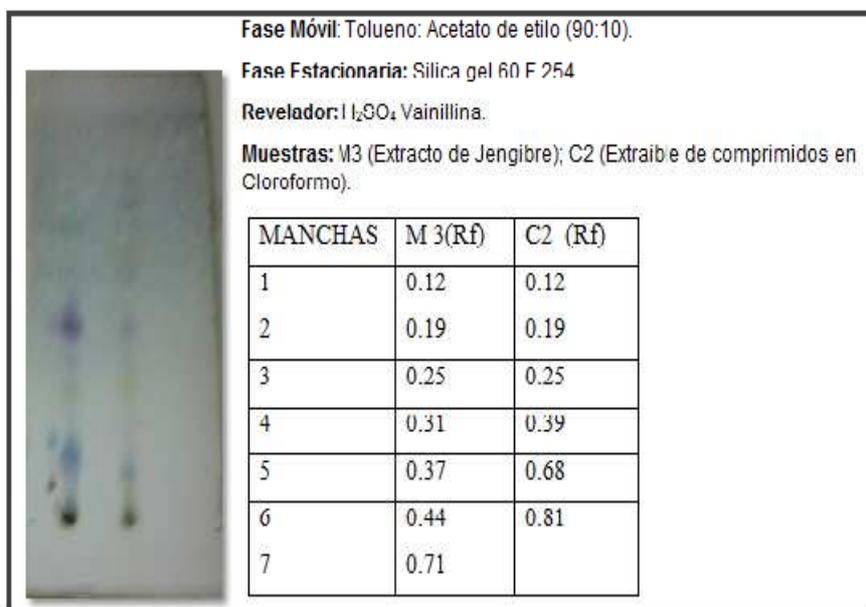
FOTOGRAFÍA No 5. PLACA CROMATOGRÁFICA DEL EXTRACTO DE AJO, CON LOS COMPRIMIDOS EXTRAIDOS CON CLOROFORMO Y METANOL.

El cromatograma obtenido muestra una mancha violeta en el tercio central y en el parte superior de la placa; una zona amarilla-café en la cuarta parte de la placa.

En el extracto de ajo como en los comprimidos extraídos con cloroformo y metanol tiene la presencia de manchas de color violeta, amarillo-café con unos Rf similares como el 0.25; 0.38 y 0.64; lo que indica la presencia de los mismos componentes químicos en el extracto y en los comprimidos.

El sistema de solventes utilizados hay la eficacia, eficiencia y resolución de las manchas, modificación al solvente de corrido dado por WAGNER, H. 1996. Plant Drug Analysis. 2^{da} ed. Berlin: Springer. 302p, el rf 0.25 es perteneciente a la alicina y el rf 0.38 al compuesto tiosulfinato.

3.5.3 CROMATOGRAFÍA DE CAPA FINA PARA DETECCIÓN DE PRINCIPIOS PICANTES



FOTOGRAFÍA No 6. PLACA CROMATOGRÁFICA DEL EXTRACTO DE JENGIBRE, CON LOS COMPRIMIDOS EXTRAÍDOS CON CLOROFORMO.

El cromatograma presenta una mancha violeta intensa en su mitad superior y unas manchas azul oscuro en su mitad inferior.

En el extracto de jengibre como en los comprimidos extraídos con cloroformo tiene la presencia de manchas de color violeta, amarillo-café con unos Rf similares como el 0.12; 0.19 y 0.25; lo que indica la presencia de los mismos componentes químicos en el extracto y en los comprimidos.

El sistema de solventes utilizados hay la eficacia, eficiencia y resolución de las manchas, modificación al solvente de corrido dado por WAGNER, H. 1996. Plant Drug Analysis. 2^{da} ed. Berlin: Springer. 300 p, el jengibre con un rf 0.25 es perteneciente a los gingeroles y/o shoagoles presente tanto en el extracto como en los comprimidos.

3.6 COMPROBACIÓN DE LA ACTIVIDAD ADELGAZANTE DEL COMPRIMIDO

El ensayo clínico de la actividad terapéutica se realizó in vivo con ratones del género *Mus musculus*, de sexo masculino, con 4 meses de edad.

A los ratones se procedió a administrar los comprimidos fitofarmacéuticos con una mezcla de la alimentación normal en un porcentaje del 3%, 6% y 8%.

Como control positivo administramos la L-carnitina 1g, para ver la eficacia de los comprimidos en relación con la L-carnitina.

El estudio se realizó por 14 días tomando diariamente los pesos; se calculó la relación que existe entre el peso final y el peso inicial por día.

GRÁFICO No 1. RESULTADOS DE LA VARIACIÓN DE PESO EN FUNCIÓN DE LOS DIAS DEL ESTUDIO FARMACOLÓGICO.



La interpretación de esta gráfica nos permite conocer la variación existente entre los tratamientos; se puede observar que la mejor variación es el tratamiento al 8% la variabilidad es constante con relación a los otros tratamientos.

CUADRO No19. RESULTADOS DEL % DE PERDIDA DE PESO EN LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS.

VARIACIÓN DE PESO	PESO DE LA COMIDA (g)	PESO INICIAL (g)	PESO FINAL(g)	% PERDIDA DE PESO
L-CARNITINA	5.884	39.226	34.875	11.09%
Tratamiento 3%	6.724	44.829	44.697	0.002%
Tratamiento 6%	7.125	47.500	43.780	7.83%
Tratamiento 8%	5.971	39.806	34.216	14.04%

El control positivo con la L- Carnitina la reducción de peso fue de un 11.09%; mientras con el tratamiento con el 8% se logró una reducción del 14.04% al finalizar los 14 días de tratamiento lo que significa que la L-Carnitina con el tratamiento al 8% va a tener la misma eficacia como adelgazante.

El tratamiento al 3% equivalente a 43.85 mg de principio activo presente en 201.71 mg de polvo añadidos en 6.724g de comida.

El tratamiento al 6% equivalente a 92.93 mg de principio activo presente en 427.5 mg de polvo añadidos en 7.125 g de comida.

El tratamiento al 8% equivalente a 103.84 mg de principio activo presente en 477.68 mg de polvo añadidos en 5.971 g de comida.

CUADRO No 20. RESULTADOS DE ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN FACTOR.

ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	7.86655924	4	1.96663981	7.6318633	4.18684E-05	2.5130401
Dentro de los grupos	16.7497217	65	0.25768803			
Total	24.6162809	69				

Al realizar el análisis de varianza el valor de F es mayor que el valor crítico para F por lo que existe diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos.

CUADRO No 21. RESULTADO ESTADISTICO PARA GRUPOS HOMOGENEOS APLICANDO TUKEY

Tratamientos	N	Subconjunto para alfa = 0.05		
		1	2	3
Grupo Control	14	.310357		
Tratamiento 3%	14	.562357	.562357	
Tratamiento 6%	14	.642143	.642143	
L-Carnitina	14		.941214	.941214
Tratamiento 8%	14			1.284143
Sig.		.424	.290	.390

Tukey agrupa los tratamientos estadísticamente homogéneos con grado de significancia logrando establecer que la L-Carnitina y el tratamiento al 8% tiene la misma eficacia como adelgazante.

3.7 ENSAYO DE LA TOXICIDAD AGUDA

En este estudio se trabajó con la dosis de 218 mg/kg, en un solo lote de 3 ratones, la cantidad de principio activo se mezcló con la alimentación normal del ratón y el tratamiento duro por 14 días; una vez dado el tratamiento se procede a observar por 4, 8, 12 y 24 horas si el animal en estudio no presenta signos clínicos.

CUADRO No 22. RESULTADOS DE LOS SIGNOS CLÍNICOS PRESENTES EN EL ANIMAL DE ESTUDIO

Nº DE ANIMALES	1	2	3
Peso (gramos)	43.926	45.063	42.351
Actividad General	4	4	4
Grito	0	0	0
Irritabilidad	0	0	0
Respuesta al toque	4	4	4
Huida	0	0	0
Patas posteriores	0	0	0
Enderezamiento	4	4	4
Convulsiones	0	0	0
Lagrимación	0	0	0
Micción	0	0	0
Hipotermia	0	0	0

Las respuestas con una anotación normal 0 solo podrá haber un aumento del efecto analizado, que puede tener máximo 4.

En el cuadro los ratones presentan signos clínicos normales no tiene comportamiento extraño.

Todos los animales deben pasar una autopsia y todas las alteraciones deben ser registradas. Aquellos órganos o estructuras que presentan lesiones macroscópicas deberán ser sometidos a estudios microscópicos (histopatológico). En caso de no ocurrir señales detectables macroscópicamente, serán analizados microscópicamente, los órganos como el hígado y riñón.

3.7.1 NECROPSIA DEL ANIMAL EN ESTUDIO



FOTOGRAFÍA No 7. NECROPSIA EN EL ANIMAL DE ESTUDIO REALIZADO EN EL BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. AGOSTO 2011

En la imagen se aprecia la morfología interna del animal y es donde vamos a localizar los órganos de interés como son el estómago, el hígado y los riñones.



FOTOGRAFÍA No 8. EXTENSIÓN DE LOS ESTÓMAGOS EN EL ENSAYO REALIZADO

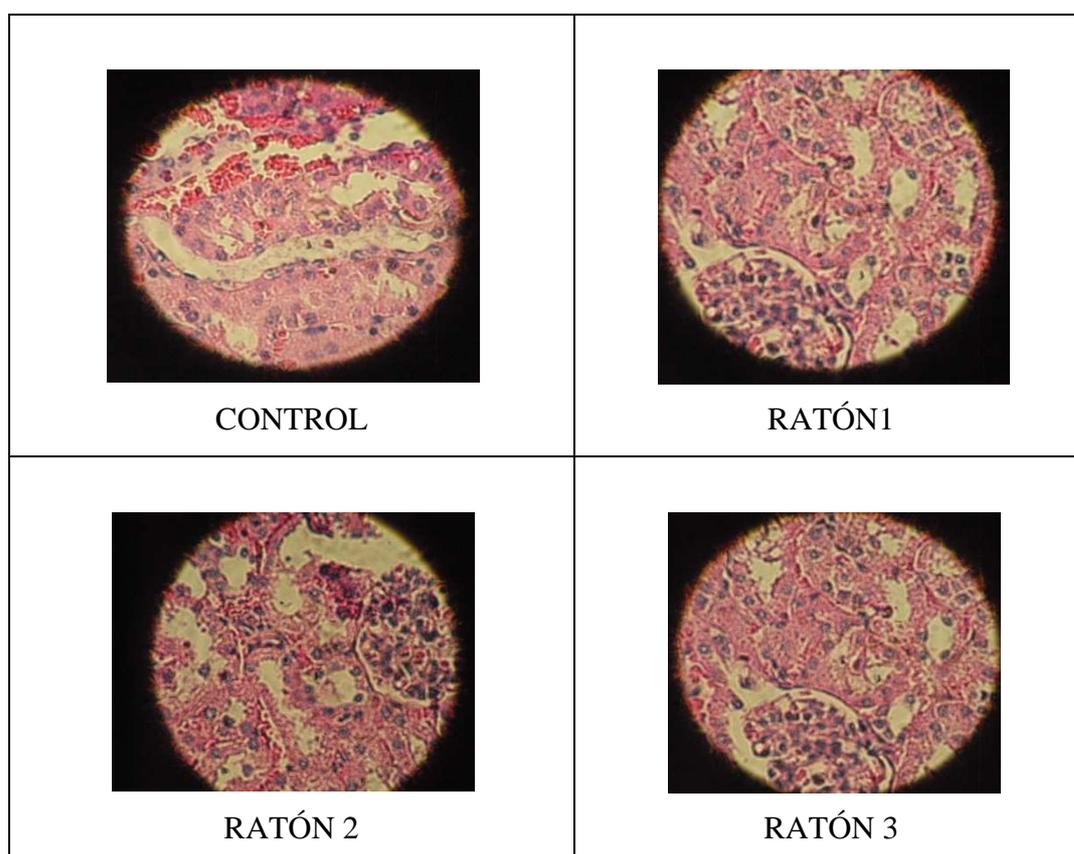
Se determinó la observación de los estómagos estando sanos y no presentando ninguna lesión gástrica.

En los cortes realizados en hígado y riñones presenta una estructura histológica normal.



FOTOGRAFÍA No 9. CORTE HISTOLÓGICO DE LA ESTRUCTURA DEL HIGADO

La estructura histológica del hígado es normal tiene una estructura conservada, globulillo hepático con espacios porta conservados, hepatocitos de tamaño y forma normal, vena centrolobulillar con vascularidad conservada.



FOTOGRAFÍA No 10. CORTE HISTOLÓGICO DE LA ESTRUCTURA DE LOS RIÑONES

La estructura histológica del riñón posee un patrón de la nefrona conservada, glomérulo de tamaño y aspecto normales. Luz de los túbulos libre y sin trombos.

CAPÍTULO IV

4. CONCLUSIONES

1. La elaboración de los comprimidos con extractos vegetales proporcionó mejores características a la administración como fitomedicamento facilitando así la presentación, exactitud en la dosis, transporte y sabor suave comprobándose que la hipótesis es positiva.
2. Los parámetros establecidos para el control de calidad del vegetal fueron el % de humedad, cenizas totales, cenizas insolubles en HCl, cenizas solubles en agua y son para el ajo 62.15%, 2.57%, 1.65% y 0.86%; para la manzanilla 76.65%, 9.16%, 6.41%, 4.10% y para el jengibre 77.54%, 4.33%, 1.86% y 0.71%, resultados que se encuentran dentro de los parámetros establecidos por la Real Farmacopea Española, Farmacopea Británica, la USP 2007 y la OMS (1998).
3. Los metabolitos secundarios presentes en el ajo, jengibre y manzanilla, según el tamizaje fitoquímico realizados en extractos fluidos fueron flavonoides, cumarinas, antraquinonas, triterpenos y/o esteroides, compuestos fenólicos, aceites esenciales, azúcares reductores y aminoácidos.
4. Los parámetros físicos para cada uno de los extractos vegetales fueron en el ajo con pH de 5.44, índice de refracción 1.361, densidad relativa 1.038, sólidos totales 2.39%; para el jengibre el pH fue de 5.82, el índice de refracción 1.340, densidad relativa de 0.997, sólidos totales 3.75% y para la manzanilla el pH fue de 6.12; el índice de refracción de 1.3445, la densidad relativa 0.994 y los sólidos totales de 3.78%.

5. Se consigue una formulación estable de comprimidos que contiene el PVP como aglutinante, el almidón sodio glicolato como desintegrante, la lactosa y el almidón de maíz como diluyente, el estearato de magnesio como lubricante y el talco como deslizador antiadherente excipientes adecuados para el acompañamiento de los extractos vegetales para la elaboración del fitomedicamento.
6. Los parámetros evaluados en los comprimidos fueron la variación de peso con un promedio de 474 mg, la dureza con 6.35 kp, la friabilidad 0.24%, la desintegración de 9 min, resultados que cumplen con las especificaciones de calidad.
7. Los comprimidos al 8% presentaron igual actividad adelgazante que la L-Carnitina logrando una reducción de peso del 14.04%.

CAPÍTULO V

5. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda realizar estudios de toxicidad con dosis mayores a 218 mg/kg.
2. Evaluar la actividad farmacológica como sedante en los comprimidos, debido a que los animales de estudio presentaron ese efecto secundario.
3. Realizar estudios de estabilidad para la estimación de vida útil del producto.

CAPÍTULO VI

6. RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue la elaboración y control de calidad de comprimidos fitofarmacéuticos a base de extractos de manzanilla (*Matricaria chamomilla*), ajo (*Allium sativum*) y jengibre (*Zingiber officinalis*) para ello se utilizó el método de granulación húmeda en el cual se incorporó el extracto vegetal en una concentración del 21.6% junto al PVP en una concentración del 4% para formar el mucilago e incorporar junto al almidón sodio glicolato al 10%, la lactosa monohidratada al 30%, el almidón de maíz al 29.4% para dar la formación del granulado y ser colocado en el horno de secado para obtener una humedad de 2.549% la misma que se va a regranular y mezclar con el talco al 4% y el estearato de magnesio al 1% para proceder a tabletear lográndose obtener unos comprimidos con las siguientes especificaciones de calidad: aspecto del comprimido redondo plano, caras lisas, bordes biselados con coloración blanco amarillento sabor picante y olor aromático, diámetro 10.42mm, espesor 10.07mm, dureza 6.35kp, tiempo de desintegración 9 min, friabilidad 0.23% cumpliendo con los valores que está dentro de las especificaciones establecidas en las metodologías de la USP 30; en el análisis microbiológico se tuvo para aerobios mesófilos un resultado de 10 UFC/g, ausencia de mohos y levaduras, ausencia de coliformes totales y coliformes fecales, lo que indica que los comprimidos no presentan contaminación de tipo higiénico y de manufactura.

La elaboración de los comprimidos con extractos vegetales proporcionó mejores características a la administración como fitomedicamento teniendo como finalidad una mejor presentación, exactitud en la dosis, transporte y sabor suave para ser aceptado por los consumidores.

SUMMARY

The object of this work was the elaboration and quality control of phyto pharmaceutical pills based on chamomile extracts (*Matricaria chamomilla*), garlic (*Allium sativum*) and ginger (*Zingiber officinalis*) to do this, it was used the wet granulation method in which it was incorporated vegetal extract in a doses of 21.6% besides the PVP in a concentration of 4% to form the mucilage and incorporate together with the starch glicolatum sodium at 10%, mono moisturized lactose at 30%, corn starch at 29.4 to have the formation of the granulate and be placed in the drying oven in order to obtain a humidity of 2.549%, which will be regranulated and mixed up with the powder at 4% and the magnesium estearatum at 1% to continue with the tableting process in order to obtain pill with the following specifications of quality: a flat round pill, smoothed surfaces, beveled sides with a white-yellowish coloration, bitter taste and aromatic smell. It will have a diameter of 10.42 mm, 10.07 thick, 6.35 kp hard, disintegration period 9 min, 0.23% friability; accomplishing this way with the rate specifications set up in the methodologies of USP 30.

In the microbiological analysis it was obtained to mesophilic aerobes a result of 10 UFC/g, lack of mold and yeast, lack of total coliforms and fecal coliforms, which demonstrates that the pills do not show hygienic of manufacturing contamination.

The elaboration of the pills with vegetal extracts provided better characteristics to the administration as a phyto medication having as a purpose a better presentation, doses accuracy, soft transportation and taste to be accepted by the costumers.

CAPÍTULO VII

7. BIBLIOGRAFÍA

1. **ACOSTA, M.** 1992. Vademécum de Plantas Medicinales del Ecuador. Quito-Ecuador: Abda-yala. 420p.
2. **AGAPITO, T. SUNG, I.** 2004. Fitomedicina. Lima: Isabel. pp. 1-8,24-26.
3. **ALONSO, J.** 2004. Tratado de Fitofármaco y Nutraceutica. Buenos aires: Corpus. pp. 95-104, 641-646, 719-725.
4. **AULTON, M.** 2004. Farmacia: la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2^{da} ed. Madrid: Elsevier. pp.138, 146,159.
5. **BAVESTRELLO, P.** Introducción a la Fitoterapia.
<http://www.ohani.cl/hierbas.htm>
2011-06-02
6. **BRUNETON, J.** 2001. Farmacognosia. Fitoquímica: plantas medicinales. 2^{da} ed. Zaragoza: Acribia. pp. 250-252.
7. **CÁCERES, A.** 2001. Plantas de Uso Medicinal. Guatemala: Universitaria. pp. 9,27,101.
8. **CAÑIGUERAL, S.** La Fitoterapia como Herramienta Terapéutica.
http://www.nexusediciones.com/pdt/gine2005_1/gi-6-1-004.pdf
2011-05-30
9. **CHIEJ, R.** 1983. Guía de Plantas Medicinales. 2^{da} ed. Barcelona-España: Grijalbo. pp. 57-62.
10. **DÄRR, A.** 1979. Elementos de la Tecnología Farmacéutica. Zaragoza-España: Acribia. pp. 18, 108-110.
11. **DOMINGUEZ, X.** 1999. Métodos de Investigación Fitoquímica. México DF: Limusa. pp 161-173.

12. **FERRERO, M.** 1996. Ciencia Farmacéutica. 6^{ta} ed. México: Limusa pp.281-288.
13. **GALLEGOS, J.** 2005. Prácticas de Microbiología de Alimentos. Riobamba: Docucentro ESPOCH. pp. 19-21, 33-35, 91-95.
14. **GENNARO, A.** 2003. Farmacia Remington. 20^{va} ed. Buenos Aires: Medica Panamericana. pp: 996-1000, 1005-1010.
15. **GROSS, E.** 1995. Introducción al Estudio de Productos Naturales. Washington D.C: Chrysalis. pp. 78-90.
16. **GURNI, A. WAGNER, M.** 1998. Muestreo de Drogas Vegetales. Buenos aires: Medica Panamericana. pp: 111-118.
17. **IRAIZOZ, A.** 1990. Conferencias de Tecnología Farmacéutica. Habana: Universidad de la Habana. pp. 199-203.
18. **JATIVA, C.** 2009. Texto Básico de Farmacognosia. Riobamba: Docucentro ESPOCH. pp. 13, 19, 38, 76.
19. **JATO, V.** 1997. Tecnología Farmacéutica. Madrid: Romargraf. Volumen II. pp. 326-420.
20. **KUKLINSKI, C.** 2000. Estudio de las Drogas y Sustancias Medicamentosas de Origen Natural. Farmacognosia. Barcelona: Omega. pp. 515.
21. **LEHIR, A.** 1995. Farmacia Galénica. Barcelona: Masson. pp. 1024-1026.
22. **LOCK, O.** 1994. Investigación Fitoquímica: métodos en el estudio de productos naturales. Perú: Pontificia Universidad Católica del Perú. pp. 1-11.
23. **MARTINEZ, V.** Principios Activos de las Plantas Medicinales.
<http://www.botanical-online.com/medicinalesprincipios.htm>
2011-06-02
24. **MONTALVO, E.** Introducción a la Tecnología Farmacéutica. Quito: Universidad Central del Ecuador. Facultad de Ciencias Química. pp. 109-184, 137,144.
25. **NARANJO, P.** Hierbas del Ecuador: plantas medicinales. Quito: Universitaria. pp. 27, 46, 86.
26. **PHARMACOPEIA NATIONAL FORMULARY.** 2007. Normas de Estándar Internacional. USP XXX. NF 25. Pp. 1267-1268, 1477, 2258, 2262, 2268, 2296, 2309-2310.
27. **RAYMOND, K., OTHMER D.** 1962. Enciclopedia de Tecnología Química. México: Hispanoamericana. Volumen V. 630 p.

28. **SAMANIEGO, R. ESCALERAS, R.** 1987. Fundamentos Tecnología Farmacéutica. Médica. Quito. Universitaria. pp. 1343-1347.
29. **SHARAPIN, N.** 2000. Fundamentos de Tecnología de Productos Fitoterapéuticos. Bogotá: Convenio Andrés Bello. pp. 17,38-40, 120,121.
30. **VALCÁRCEL, M.** Las Plantas Medicinales.
http://www.dsalud.com/fitoterapia_numero17.htm
2011-06-02
31. **WAGNER, H.** 1996. Plant Drug Analysis. 2^{da}ed. Berlin: Springer. pp. 212, 300,302.

CAPÍTULO VIII

8. ANEXOS

ANEXO No1 CERTIFICADO DE ANALISIS DEL SODIO GLICOLATO DE ALMIDÓN

MATERIAL: ALMIDÓN GLICOLATO SODICO
PROVEEDOR: RESIQUIM
LOTE DEL PROVEEDOR: 10289756
CÓDIGO: MP0406
LOTE INTERNO: 0122
FECHA ELAB: 2011-04
FECHA EXP: 2011-07

N° DE ANÁLISIS: 2202
F MUESTREO: 2011-07-29
F ANALISIS: 2011-08-03
CANTIDAD: 300 kg
N° BULTOS: 12

ENSAYO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
1. ASPECTO	Masas blancas irregulares de polvo fino inodoro y de tenue sabor característico.	CUMPLE
2. SOLUBILIDAD	Agua: Insoluble	CUMPLE
	Metanol: Insoluble	
3. IDENTIFICACIÓN	Una suspensión ligeramente ácida desarrolla una coloración azul con yoduro de potasio TS	CUMPLE
4. PERDIDA POR SECADO	10%	9.17
5. Ph	3,0 – 5,0	4.78
6. ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO <i>Aerobios Totales</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomona sp.</i> <i>Hongos y Levaduras</i>	< 10 ² ufc/g o ml Ausencia Ausencia < 50 ufc/g o ml	< 10 ufc/g Ausencia Ausencia Ausencia
OBSERVACIONES:		

Disposición: Aprobado

ANEXO No 2 CERTIFICADO DE ANALISIS DEL PVP

MATERIAL: POLIVINILPIRROLIDONA (PVP)
PROVEEDOR: RESIQUIM
LOTE DEL PROVEEDOR: 10478639
CÓDIGO: MP0611
LOTE INTERNO: 0698
FECHA ELAB: 2010-09
FECHA EXP: 2014-08

N° DE ANÁLISIS: 2203
F MUESTREO: 2011-07-29
F ANALISIS: 2011-08-03
CANTIDAD: 100 kg.
N° BULTOS: 4

ENSAYO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
1.ASPECTO	Polvo blanco a blanco cremoso, inodoro e higroscópico sabor dulce e inodoro. Estable al aire pero no absorbe con facilidad los olores.	CUMPLE
2. SOLUBILIDAD	AGUA Fácilmente Soluble ETANOL Fácilmente Soluble CLOROFORMO Fácilmente Soluble ETER Insoluble	CUMPLE
3. IDENTIFICACIÓN	Con Yodo producción de color rojo intenso	CUMPLE
4.pH	Solución (1:10) Entre 3.0 – 7.0	4.11
5. ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO Aerobios Totales Escherichia coli Pseudomona sp. Hongos y Levaduras	< 10 ² ufc/g o ml Ausencia Ausencia < 50 ufc/g o ml	< 10 ufc/g Ausencia Ausencia Ausencia
OBSERVACIONES:		

Disposición: Aprobado

ANEXO No3 CERTIFICADO DE ANALISIS DEL ALMIDÓN DE MAÍZ

MATERIAL: ALMIDÓN DE MAÍZ
PROVEEDOR: RESIQUIM
LOTE DEL PROVEEDOR: 00182247
CÓDIGO: MP0399
LOTE INTERNO: 0144
FECHA ELAB: 2010-05
FECHA EXP: 2013-05

N° DE ANÁLISIS: 2204
F MUESTREO: 2011-07-29
F ANALISIS: 2011-08-03
CANTIDAD: 200 kg
N° BULTOS: 8

ENSAYO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
1.ASPECTO	Masas blancas irregulares y angulares de polvo fino, inodoro y de sabor tenue característico; gránulos poligonales redondeados o esteroides de unas 35µ de diámetro que tiene una hendidura circular o de varios diámetros.	CUMPLE
2. SOLUBILIDAD	Agua Fría: Insoluble	CUMPLE
	Alcohol: Insoluble	
3. IDENTIFICACIÓN	Al hervirlo con 20 veces su peso de agua por unos minutos y enfriar, queda una jalea blanquezo translucida.	CUMPLE
4. PERDIDA POR SECADO	A 120°C por 4 horas pierde no más que 14% de su peso.	8.83%
5.pH	4.5 -7.0	5.51
6.VALORACIÓN	Consume no más de 2.7 ml de Yodo 0.01N.	0.26 ml
7.RESIDUOS DE IGNICIÓN	No más del 0.5% sobre 2 g de muestra.	0.14%
8. ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO <i>Escherichia coli</i>	Ausencia	Ausencia
OBSERVACIONES:		

Disposición: Aprobado

ANEXO No 4 CERTIFICADO DE ANÁLISIS DE LA LACTOSA MONOHIDRATADA

MATERIAL: LACTOSA MONOHIDRATADA
PROVEEDOR: FRIESLANDCAMPINA
LOTE DEL PROVEEDOR: 10483557
CÓDIGO: MP0228
LOTE INTERNO: 0430
FECHA ELAB: 2009-12
FECHA EXP: 2012-11

N° DE ANÁLISIS: 2205
F MUESTREO: 2011-07-29
F ANALISIS: 2011-08-04
CANTIDAD: 400 kg
N° BULTOS: 20

ENSAYO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
1.ASPECTO	Masas duras o polvo cristalino blanco o blanco cremoso de tenue sabor dulce e inodoro. Estable al aire pero absorbe con facilidad los olores.	CUMPLE
2. SOLUBILIDAD	1 g es soluble en 5 ml de agua y 2.6 ml de agua hirviendo; muy poco soluble en alcohol, insoluble en cloroformo y éter.	CUMPLE
3. IDENTIFICACIÓN	Disolver 250 mg de lactosa en 5 ml de agua adicionar 3 ml de NH ₄ OH y calentar a baño maría a 80°C por 10 min se forma un color rojo.	CUMPLE
4. CLARIDAD Y COLOR DE LA SOLUCIÓN	Una solución de 3g en 100 ml de agua hirviendo es completamente clara e incolora.	CUMPLE
5.pH	Solución (1:10) Entre 4 a 6.5	5.61
6.ACIDEZ O ALCALINIDAD	≤ 0.4 ml de NaOH.	0.20 ml
7.RESIDUOS DE IGNICIÓN	No más del 0.1%.	0.03%
8. ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO <i>Aerobios Totales</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomona sp.</i> <i>Hongos y Levaduras</i>	< 10 ² ufc/g o ml Ausencia Ausencia < 50 ufc/g o ml	< 10 ufc/g Ausencia Ausencia Ausencia
OBSERVACIONES:		

Disposición: Aprobado

ANEXO No 5 CERTIFICADO DE ANÁLISIS DEL ESTEARATO DE MAGNESIO

MATERIAL: ESTEARATO DE MAGNESIO
PROVEEDOR: RESIQUIM
LOTE DEL PROVEEDOR: 10298763
CÓDIGO: MP0124
LOTE INTERNO: 0425
FECHA ELAB: 2010-02
FECHA EXP: 2014-02

N° DE ANÁLISIS: 2206
F MUESTREO: 2011-08-01
F ANALISIS: 2011-08-08
CANTIDAD: 350 kg
N° BULTOS: 14

ENSAYO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
1.ASPECTO	Polvo fino muy voluminoso, que tiene un tenue olor característico. Es untuoso se adhiere con facilidad a la piel y está libre de asperezas.	CUMPLE
2. SOLUBILIDAD	AGUA Insoluble ETANOL Insoluble ETER Insoluble.	CUMPLE
3. DETERMINACIÓN DE CLORUROS	No más de 1.4 ml consumidos de HCl 0.02N	0.50 ml
4.DETERMINACIÓN DE SULFATOS	≤ 0.03mlH ₂ SO ₄ 0.1N consumido em La titulación.	1.3 ml.
4. ACIDEZ O ALCALINIDAD	≤ 0.05ml HCl 0.1N o de NaOH 0.1N para producir cambio de color	0.30ml
5. ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO <i>Aerobios Totales</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomona sp.</i> <i>Hongos y Levaduras</i>	< 10 ² ufc/g o ml Ausencia Ausencia < 50 ufc/g o ml	< 10 ufc/g Ausencia Ausencia Ausencia
OBSERVACIONES:		

Disposición: Aprobado

ANEXO No 6 CERTIFICADO DE ANÁLISIS DEL TALCO

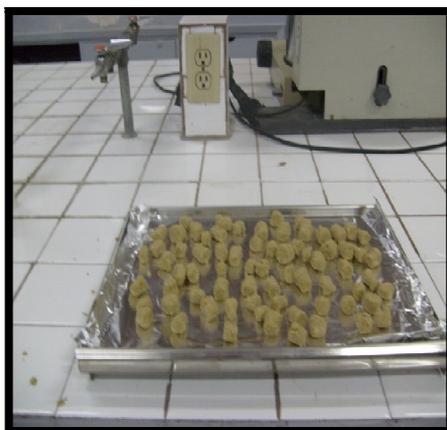
MATERIAL: TALCO
PROVEEDOR: RESIQUIM
LOTE DEL PROVEEDOR: 10479843
CÓDIGO: MP0854
LOTE INTERNO: 0643
FECHA ELAB: 2010-07
FECHA EXP: 2014-07

N° DE ANÁLISIS: 2207
F MUESTREO: 2011-08-01
F ANALISIS: 2011-08-08
CANTIDAD: 125
N° BULTOS: 5

ENSAYO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
1. ASPECTO	Polvo cristalino muy fino, blanco o blanco grisáceo, untuoso, se adhiere fácilmente a la piel y está libre de arenosidad e impurezas visibles.	CUMPLE
2. SOLUBILIDAD	AGUA FRÍA: Prácticamente Insoluble ETANOL: Prácticamente Insoluble	CUMPLE
3. REACCIÓN Y SUBSTANCIAS SOLUBLES	No debe exceder de 5 mg.	4.45 mg
4. PERDIDA POR IGNICION	No pierde más que 6.5% de su peso.	1.38%
5. ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO <i>Aerobios Totales</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomona sp.</i> <i>Hongos y Levaduras</i>	< 10 ² ufc/g o ml Ausencia Ausencia < 50 ufc/g o ml	< 10 ufc/g Ausencia Ausencia Ausencia
OBSERVACIONES:		

Disposición: Aprobado

ANEXO No 7 ENSAYO FARMACOLÓGICO





FOTOGRAFÍA No 11. PREPARACIÓN DEL ENSAYO FARMACOLÓGICO EN LOS RATONES (Mus musculus)

CUADRO No 23. REGISTRO DE PESOS DE LOS RATONES DEL GRUPO CONTROL.

DIAS	GRUPO CONTROL			MEDIA
	PESO RATON 1	PESO RATÓN 2	PESO RATON 3	
1	39.992	36.655	39.913	38.853
2	39.904	36.673	40.969	39.182
3	40.016	37.198	40.285	39.166
4	39.832	37.571	39.973	39.125
5	39.675	38.210	39.952	39.279
6	39.642	38.145	40.163	39.317
7	39.730	38.242	40.328	39.433
8	39.628	38.440	39.962	39.343
9	39.673	38.629	39.825	39.376
10	39.728	38.681	39.630	39.346
11	39.908	38.806	40.478	39.731
12	39.995	39.156	40.175	39.775
13	39.938	39.042	39.850	39.610
14	40.172	39.002	39.799	39.658
15	40.214	39.012	40.097	39.774

CUADRO No 24. REGISTRO DE PESOS DE LOS RATONES (*Mus musculus*) CON EL TRATAMIENTO DE L-CARNITINA.

DIAS	L-CARNITINA			MEDIA
	RATON 1	RATÓN 2	RATÓN 3	
1	37.516	39.123	41.040	39.226
2	37.851	39.663	40.929	39.481
3	38.018	39.227	41.11	39.452
4	38.614	38.914	40.266	39.265
5	38.609	38.993	39.947	39.183
6	38.096	37.450	40.712	38.753
7	37.926	37.068	39.884	38.293
8	37.659	36.927	39.338	37.975
9	36.885	37.596	38.612	37.698
10	36.417	36.461	38.414	37.097
11	35.944	36.138	37.699	36.594
12	35.167	36.463	37.745	36.458
13	34.993	36.863	37.679	36.512
14	33.994	35.948	36.921	35.621
15	33.471	35.120	36.033	34.875

CUADRO No 25. REGISTRO DE PESOS DE LOS RATONES (*Mus musculus*) CON LOS COMPRIMIDOS AL 3%.

DIAS	TRATAMIENTO AL 3%			MEDIA
	PESO RATÓN 1	PESO RATÓN 2	PESO RATÓN 3	
1	45.299	48.467	40.721	44.829
2	45.912	48.307	40.991	45.070
3	45.638	47.930	41.085	44.884
4	45.483	48.397	40.763	44.881

5	45.879	48.169	41.102	45.050
6	45.763	47.895	41.274	44.977
7	44.926	47.473	40.962	44.454
8	44.573	47.938	40.538	44.350
9	45.973	47.074	41.186	44.744
10	45.328	46.924	41.071	44.441
11	45.794	46.469	43.128	45.130
12	45.974	46.537	42.991	45.167
13	45.376	46.248	42.586	44.737
14	44.959	45.879	43.637	44.825
15	44.647	45.853	43.591	44.697

CUADRO No 26. REGISTRO DE PESOS DE LOS RATONES (*Mus musculus*) CON LOS COMPRIMIDOS AL 6%.

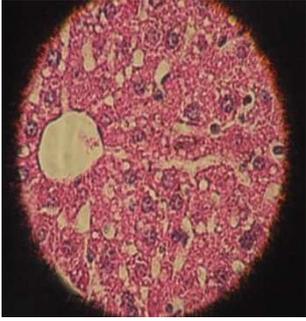
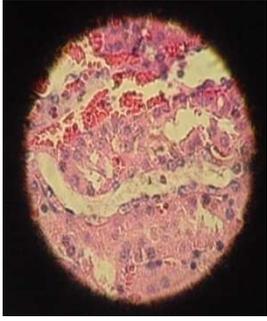
DIAS	TRATAMIENTO AL 6%			MEDIA
	PESO RATÓN 1	PESO RATÓN 2	PESO RATÓN 3	
1	48.102	49.388	45.011	47.500
2	48.064	49.526	44.983	47.524
3	48.742	48.863	45.093	47.566
4	48.562	48.903	44.974	47.480
5	47.927	49.123	44.56	47.203
6	47.187	48.639	44.602	46.809
7	47.112	47.784	44.584	46.493
8	46.267	47.252	44.693	46.071
9	46.831	47.919	43.958	46.236
10	46.631	47.322	43.741	45.898
11	45.884	46.865	43.612	45.454
12	45.236	46.902	42.936	45.025

13	44.967	45.698	42.844	44.503
14	44.638	45.964	42.56	44.387
15	43.926	45.063	42.351	43.780

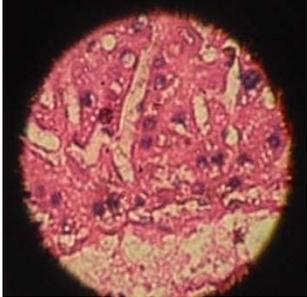
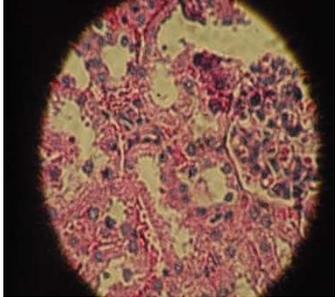
CUADRO No 27. REGISTRO DE PESOS DE LOS RATONES (*Mus musculus*) CON LOS COMPRIMIDOS AL 8%.

DIAS	LOTE 5			MEDIA
	RATÓN 1	RATÓN 2	RATÓN 3	
1	40.969	38.389	40.060	39.806
2	40.972	38.373	41.801	40.382
3	40.625	39.128	41.416	40.390
4	40.938	38.076	40.924	39.979
5	40.506	37.927	40.941	39.791
6	39.897	37.223	40.775	39.298
7	39.043	36.799	39.886	38.576
8	38.995	36.224	38.959	38.059
9	38.057	35.99	37.985	37.344
10	37.795	35.236	37.349	36.793
11	36.849	35.218	36.857	36.308
12	36.415	34.622	35.906	35.648
13	36.519	34.186	35.088	35.264
14	36.128	33.407	34.349	34.628
15	35.948	32.599	34.101	34.216

ANEXO No 8 REPORTE ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

	HIGADO	RIÑON
GRUPO CONTROL		
ASPECTO	Normal	Normal
COLOR	Gris	Gris
MEDIDAS		DERECHO IZQUIERDO
• LARGO	3 cm	1.5 cm 1 cm
• ANCHO	2 cm	1 cm 1 cm
• GROSOR	1 cm	0.8 cm 0.8 cm
ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO	Arquitectura conservada. Globulillo hepático con espacios porta conservados, hepatocitos de tamaño y forma normal, vena centroglobulillar con vascularidad conservada.	Patrón de la nefrona conservada; glomérulo de tamaño y aspecto normales; luz de los túbulos libre y sin trombos.

FUENTE: Dr. OSWALDO DUQUE. MÉDICO PATÓLOGO

	HIGADO	RIÑON
Toxicidad con 218 mg/ kg de peso.		
ASPECTO	Normal	Normal
COLOR	Gris	Gris
MEDIDAS		DERECHO IZQUIERDO
• LARGO	4 cm	1.5 cm 1.5 cm
• ANCHO	2.5 cm	1 cm 0.8 cm
• GROSOR	1.5 cm	0.8 cm 0.8 cm
ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO	Arquitectura conservada. Globulillo hepático con espacios porta conservados, hepatocitos de tamaño y forma normal, vena centroglobulillar con vascularidad conservada.	Patrón de la nefrona conservada; glomérulo de tamaño y aspecto normales; luz de los túbulos libre y sin trombos.

FUENTE: Dr.OSWALDO DUQUE. MÉDICO PATÓLOGO.

ANEXO No 9 DETERMINACIÓN DE HUMEDAD



FOTOGRAFÍA No 12. DETERMINACIÓN DE HUMEDAD EN AJO (*Allium sativum.*), JENGIBRE (*Zingiber officinale Roscoe.*) Y MANZANILLA (*Matricaria chamomilla L.*).

ANEXO No 10 DETERMINACIÓN DE CENIZAS TOTALES



FOTOGRAFÍA No 13. DETERMINACIÓN DE CENIZAS TOTALES EN AJO (*Allium sativum.*), JENGIBRE (*Zingiber officinale Roscoe.*) Y MANZANILLA (*Matricaria chamomilla L.*).

ANEXO No 11 EVAPORACIÓN DEL CONTENIDO ALCOHÓLICO DE LOS EXTRACTOS



FOTOGRAFÍA No 14. CONCENTRACIÓN DEL EXTRACTO EN ROTAVAPOR.

ANEXO No 12 ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DEL EXTRACTO FLUIDO



FOTOGRAFÍA No 15. REALIZACIÓN DEL ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DE LOS EXTRACTOS.

ANEXO No 13 TAMIZAJE FITOQUIMICO DE LOS EXTRACTOS DE MANZANILLA (*Matricaria chamomilla* L), AJO (*Allium sativum*) Y JENGIBRE (*Zingiber officinale* Roscoe)

		
ENSAYO DE DRAGENDORF	ENSAYO DE MAYER	ENSAYO DE WAGNER
		
ENSAYO DE SUDAN	ENSAYO DE SHINODA	ENSAYO DE NINHIDRINA
		
ENSAYO DE FHELING	ENSAYO DE CLORURO FERRICO	ENSAYO DE BORNTRAGER

FOTOGRAFÍA No 16. TAMIZAJE FITOQUIMICO DEL AJO (*Allium Sativum*).

		
<p>ENSAYO DE RESINAS</p>	<p>ENSAYO DE FHELING</p>	<p>ENSAYO DE CLORURO FERRICO</p>
		
<p>ENSAYO DE NINHIDRINA</p>	<p>ENSAYO DE SHINODA</p>	<p>ENSAYO DE SUDAN III</p>
		
<p>ENSAYO DE ROSENTHALER</p>	<p>ENSAYO DE BORNTRAGER</p>	<p>ENSAYO DE BALJET</p>

FOTOGRAFÍA No 17. TAMIZAJE FITOQUIMICO DEL JENGIBRE (*Zingiber officinale Roscoe*).

<p>ENSAYO DE CLORURO FERRICO</p>	<p>ENSAYO DE BORNTRAGER</p>	<p>ENSAYO DE SUDAN III</p>
<p>ENSAYO DE SHINODA</p>	<p>ENSAYO DE FHELING</p>	<p>ENSAYO DE BALJET</p>
<p>ENSAYO DE LIEBERMANN-BUCHARD</p>	<p>ENSAYO DE ROSENTHALER</p>	<p>ENSAYO DE DRAGENDORFF</p>

FOTOGRAFÍA No 18. TAMIZAJE FITOQUIMICO DE LA MANZANILLA (*Matricaria chamomilla L.*).

**ANEXO No14 PROCESO DE MANUFACTURA DE LOS COMPRIMIDOS
FITOFARMACEUTICOS**



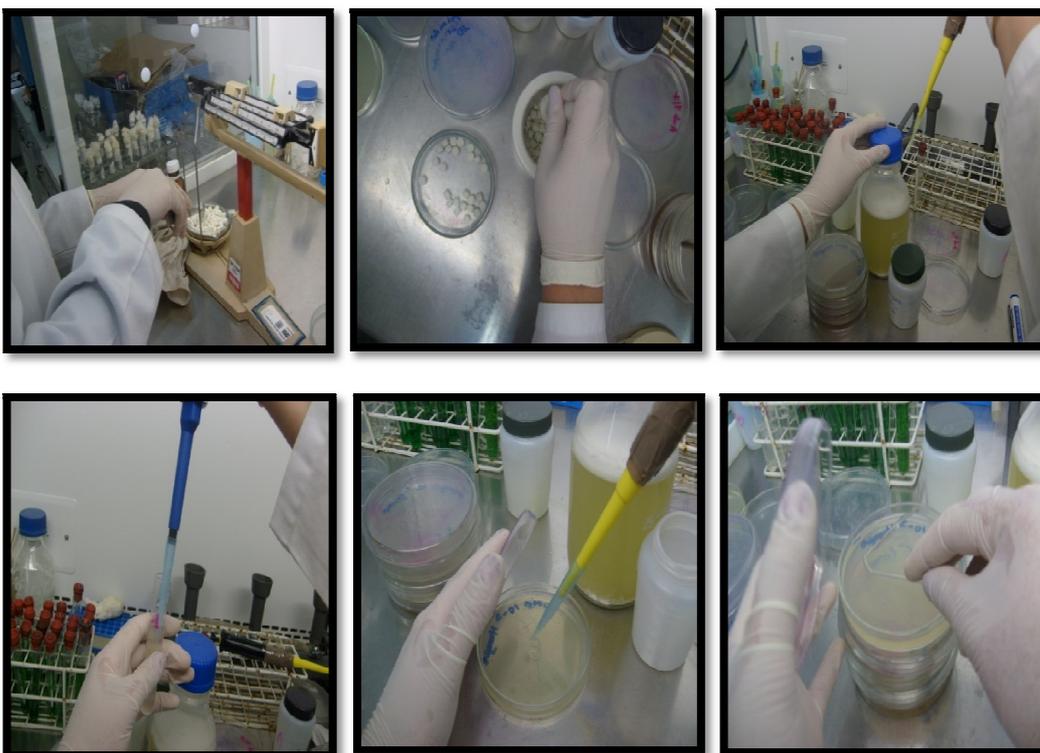
FOTOGRAFÍA No 19. ESQUEMA DE ELABORACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS DE MANZANILLA, AJO Y JENGIBRE REALIZADO EN LA PLANTA PILOTO UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR. JULIO 2011

ANEXO No 15 CONTROL DE CALIDAD COMPRIMIDOS FITOFARMACÉUTICOS



FOTOGRAFÍA No 20. CONTROL DE DUREZA, FRIABILIDAD Y DESINTEGRACIÓN EN LOS COMPRIMIDOS FITOFARMACÉUTICOS. JULIO 2011.

ANEXO No 16 CONTROL MICROBIOLÓGICO DE COMPRIMIDOS FITOFARMACÉUTICOS



FOTOGRAFÍA No. 21 CONTROL MICROBIOLÓGICO DE LOS COMPRIMIDOS FITOFARMACÉUTICOS.

