



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**“DISEÑO Y CARACTERIZACIÓN DE UNA FORMULACIÓN PARA
COMPRIMIDOS DE *Peumus boldus* MEDIANTE LA APLICACIÓN DE LA
TÉCNICA GRANULACIÓN SECA ACTIVADA POR HUMEDAD (MADG
moisture actives dry granulation).”**

TESIS DE GRADO

PREVIA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE

BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

PRESENTADO POR

FRANKLIN DAVID JANETA HIPO

RIOBAMBA – ECUADOR

2014

DEDICATORIA

A mi Dios por ser mi guía, motor, refugio, escudo, piedra, fortaleza, proveedor y fuente de sabiduría.

A mis padres, hermano y hermanas en la distancia, abuelitos y a toda la familia en general. Las personas más importantes de mi vida.

A todos mis amigos y seres queridos quienes me brindaron su amistad y apoyo total.

A cada persona que creen que al final toda la fe, los esfuerzos, las lágrimas y oraciones rendirán frutos, habrá luz de bendición un regalo especial dado por DIOS, muchas gracias Señor por un regalo más en mi vida.

Yupaychani ñunkanchi Dios, kanmi jatunkanki pushakkanki, kuyaykanki, maypi kakpipish kanmi sinchiyachishkanki, kuyashka Diosmi Kanki.

“Bronce de mi raza el color, rondador pliego por el alma, sangre de mi par del sol y madres de la pachamama, fuerte mi canto indio con orgullo, el poncho que llevo puesto ningún carajo a de pisar”. Pueblo de Cacha - Franklin J.

Kayachari ñukanchipak llaktakanka - Fernando Daquilema.

AGRADECIMIENTO

A Dios por darme la salud, bendición, dirigir mis pasos, sabiduría, por dar esta oportunidad y fuerza en todo momento.

A mis padres, hermano, hermanas, abuelos, tíos, primos y amigos/as, por su enorme apoyo durante mi camino estudiantil.

A la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Al BQF. Carlitos Pazmiño y BQF. Diego Vinuesa miembros de mi tesis por su valioso asesoramiento y colaboración, ya que gracias a sus conocimientos y generosidad han sido un pilar fundamental para poder llevar a cabo este proyecto, gracias Carlitos y Diego por todo el apoyo, ayuda y paciencia total, que Dios multiplique y llene de muchas bendiciones.

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: **“DISEÑO Y CARACTERIZACIÓN DE UNA FORMULACIÓN PARA COMPRIMIDOS DE *Peumus boldus* MEDIANTE LA APLICACIÓN DE LA TÉCNICA GRANULACIÓN SECA ACTIVADA POR HUMEDAD (MADG moisture actives dry granulation)”**, de responsabilidad del señor egresado Franklin David Janeta Hipo, ha sido prolijamente revisado por los Miembros del Tribunal de Tesis, quedando autorizada su presentación.

FIRMA

FECHA

Dr. Silvio Álvarez.

DECANO FAC. CIENCIAS

Dr. Francisco Portero.

DIRECTOR DE ESCUELA

BQF. Carlitos Pazmiño.

DIRECTOR DE TESIS

BQF. Diego Vinuesa.

MIEMBRO DE TRIBUNAL

**DIRECTOR DE CENTRO
DE DOCUMENTACIÓN**

NOTA DE TESIS

Yo, Franklin David Janeta Hipo, 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

FRANKLIN DAVID JANETA HIPO

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AAPH	2, 2'-azo-bis (2amidinopropano)
ABS	Absorbancia
ALT/GPT	Alanino aminotransferasa
AST/GOT	Aspartato aminotransferasa
AT	Alcaloides totales
BD	Biodisponibilidad
CBF	Clasificación biofarmacéutica de principios activos
CFI	Concentración en la fase acuosa (fase ionizada)
CFNI	Concentración en la fase n-octanol (no ionizada)
CNM	Cuadro nacional de medicamentos
D	Coefficiente de distribución
ESCOPE	European Scientific Cooperative on Phytoterapy
FA	Fosfatasa alcalina
FF	Forma farmacéutica
g	Gramo
HTX	Hepatotoxicidad
IPEC	Comisión internacional de los excipientes, International Pharmaceutical Excipients Council
L	Litro
LOG P	Logaritmo de permeabilidad.
LDL	Lipoproteína de baja densidad
LOTE 1	Formulación 1 con Dispersión solida 1:1
LOTE 2	Formulación 2 con Dispersión solida 1:2,5
LOTE 3	Formulación 3 con Dispersión solida 1:5

LOTE 4	Formulación 4 con mezcla física
LOTE 5	Formulación 5 con placebo
MADG	Granulación seca activada con humedad
MF	Mezcla física
M.O	Microorganismos
mL	Mililitro
MRP3	Bombas de transporte de proteína asociada a resistencia multidroga 3
MSP	Ministerio de salud publica
NAPQI	N-acetil p-benzoquinoneimina
OMS	Organización mundial de salud
P/ r	Coefficiente de partición o reparto
p.a	Principio activo
PB	Placebo
PEG	Polietelenglicol
PVP	Polivinilpirrolidona
°T	Temperatura
TLC	Cromatografía en capa fina

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE GRÁFICOS

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS

ÍNDICE DE ANEXOS

INTRODUCCIÓN

1.	MARCO TEÓRICO	1
1.1	FITOMEDICAMENTO.....	1
1.1.1	Ventaja de los fitomedicamentos.....	3
1.1.2	Factores de calidad de un extracto vegetal.....	3
1.1.3	Indicaciones principales.....	4
1.1.4	Investigación sobre fitofármacos.....	5
1.2	HEPATOTOXICIDAD Y FARMACO HEPATOPROTECTORES.....	5
1.2.1	Daño celular.....	6
1.3	HÍGADO.....	8
1.3.1	Metabolismo de los fármacos en el hígado.....	9
1.3.2	Histología.....	10
1.3.3	Fisiología.....	11
1.4	BOLDO (<i>Peumus boldus</i>).....	12

1.4.1	Caracterización botánica.....	12
1.4.2	Origen, distribución y hábitat.....	13
1.4.3	Composición fotoquímicas.....	14
1.4.4	Actividad biológica de la boldina, alcaloides y aceites esenciales.....	15
1.4.5	Rendimientos de alcaloides y boldina en hojas de boldo.....	17
1.4.6	Influencia en el contenido de alcaloides y aceite esenciales.....	19
1.4.7	Actividad farmacológica de las hojas de Peumus boldus y la boldina.....	19
1.4.8	Estudios toxicológicos.....	20
1.4.9	Farmacología (Farmacocinética).....	21
1.4.10	Posible mecanismo de acción de la boldina.....	21
1.4.11	Indicaciones terapéuticas y posología.....	22
1.4.12	Interacción.....	22
1.5	EXTRACTO VEGETAL.....	23
1.5.1	Métodos de extracción general.....	23
1.5.2	Mecanismo de acción solvente durante el proceso de extractivo.....	25
1.6	SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICO (SCB).....	25
1.7	COEFICIENTE DE REPARTO O DISTRIBUCIÓN.....	27
1.7.1	Farmacocinética.....	29
1.7.2	Farmacodinamia.....	29
1.7.3	Método del frasco de agitación.....	29
1.8	DISPERSIONES SOLIDAS.....	29
1.8.1	Métodos de obtención de las de dispersiones sólidas.....	30
1.8.2	Clasificación.....	31
1.8.3	Estabilidad.....	31
1.8.4	Ventajas.....	31
1.8.5	Mecanismo de aumento en la velocidad de disolución por formación de dispersiones solidas – solubilización de los fármacos poco solubles.....	32

1.9	COMPRIMIDOS.....	32
1.9.1	Clasificación de los comprimidos	33
1.9.2	Excipientes.....	33
1.9.2.1	Material de rellenos (Fillers).....	33
1.9.2.2	Aglutinantes (Binders).....	34
1.9.2.3	Disgregantes (Disintegrants).....	34
1.9.2.4	Lubricantes (Lubricants).....	34
1.10	METODO DE MANUFACTURA	34
1.10.1	Compresión directa.....	34
1.10.2	Granulación seca.....	35
1.10.3	Granulación húmeda.....	35
1.11	MOISTURE ACTIVES DRY GRANULATION (MADG).....	35
1.11.1	El proceso MADG.....	37
1.11.2	Experimentos con proceso MAD.....	38
1.11.3	Sistema de entrega de agua.....	39
1.11.4	Las principales interrogante-desventajas.....	39
1.12	CONTROL DE CALIDAD.....	40
1.12.1	Calidad de los granulados.....	40
1.12.2	Calidad de los comprimidos.....	40
2.	PARTE EXPERIMENTAL.....	42
2.1	LUGAR DE LA INVESTIGACIÓN.....	42
2.2	MATERIALES Y REACTIVOS.....	42
2.3	EQUIPOS.....	44
2.4	METODOS EXPERIMENTALES.....	45
2.4.1	OBTENCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LA FRACCIÓN ALCALOIDEA.....	45
2.4.1.1	Extracción de alcaloides a escala de laboratorio.....	46
2.4.1.2	Evaluación cromatografía del proceso extractivo de alcaloides a diferentes	48

	pH.....	
2.4.1.3	Determinación cualitativa de los alcaloides (Tamizaje Fitoquímico).....	48
2.4.1.4	Evaluación del barrido espectral uv y elaboración de la curva de calibración de los alcaloides totales.....	50
2.4.2	ETAPA DE PREFORMULACIÓN DE COMPRIMIDOS.....	50
2.4.2.1	Selección de los excipientes.....	50
2.4.2.2	Selección de la cantidad fármaco a utilizar.....	51
2.4.2.3	Desarrollo de la dispersión sólida (DS).....	53
2.4.2.4	Determinación del coeficiente de reparto del fármaco puro y dispersiones sólidas.....	54
2.4.2.5	Cromatografía en capa fina (TLC) de alcaloides totales puros en DS.....	54
2.4.2.6	Estimación de la solubilidad acuosa del fármaco y dispersiones sólidas.....	55
2.4.2.7	Estudio de la compatibilidad fármaco-excipiente.....	55
2.4.3	ETAPA DE FORMULACION.....	56
2.4.3.1	Diseño de la formulación	56
2.4.3.2	Método de preparación de los granulados y comprimidos.....	58
2.4.3.3	Evaluación de la calidad de los granulados y comprimidos.....	60
3.	RESULTADOS Y DISCUSION.....	63
3.1	OBTENCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LA FRACCIÓN ALCALOIDEA.....	63
3.1.1	Obtención del método efectivo para extracción de alcaloides a escala de laboratorio.....	63
3.1.2	Evaluación cromatográfica del proceso extractivo de alcaloides a diferentes pH.....	65
3.1.3	Determinación cualitativa de los alcaloides (Tamizaje Fitoquímico).....	67
3.1.4	Evaluación del barrido espectral UV y elaboración de la curva de calibración de los alcaloides totales.....	68
3.2	ETAPA DE PREFORMULACIÓN.....	70
3.2.1	Desarrollo de la dispersión sólida (DS).....	70

3.2.1.1	Evaluación de la propiedades organolépticas y físico-químicos de los alcaloides y dispersiones sólidas.....	70
3.2.2	Cromatografía en capa fina de alcaloides totales puros en DS.....	71
3.2.3	Determinación del coeficiente de reparto del fármaco puro y dispersiones sólidas	72
3.2.4	Estimación de la solubilidad acuosa del fármaco y dispersiones sólidas.....	76
3.2.5	Estudio de la compatibilidad fármaco-excipiente	79
3.3	ETAPA DE FORMULACIÓN.....	82
3.3.1	EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS GRANULADOS.....	82
3.3.1.1	Características organolépticas.....	83
3.3.1.2	Uniformidad de masa.....	83
3.3.1.3	Índice de compresibilidad o carr's.....	85
3.3.1.4	Velocidad de flujo.....	86
3.3.1.5	Ángulo de reposo y humedad.....	87
3.3.2	EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS.....	88
3.3.2.1	Uniformidad de masa.....	89
3.3.2.2	Tiempo de desintegración.....	91
3.3.2.3	Friabilidad.....	93
3.3.2.4	Dureza, espesor y diámetro.....	96
3.3.2.5	Uniformidad de dosis y Humedad relativa.....	100
4.	CONCLUSIONES.....	103
5.	RECOMENDACIONES.....	105
6.	RESUMEN.....	107
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	110
8.	ANEXOS.....	121

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA No. 1	FÁRMACOS HEPATOTÓXICOS DOSIS DEPENDIENTES.....	8
TABLA No. 2	TAXONOMÍA DEL BOLDO.....	12
TABLA No. 3	ESTRUCTURA DE LOS ALCALOIDES Y COMPOSICIÓN DE LAS HOJAS DE BOLDO.....	15
TABLA No. 4	CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS DE ACUERDO CON EL SCB.....	26
TABLA No. 5	CORRELACIONES <i>in vitro-in vivo</i> ESPERADAS PARA PRODUCTOS DE LIBERACIÓN INMEDIATA, SOBRE LA BASE DE LA CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA.....	26
TABLA No. 6	DESCRIPCIÓN DE EXCIPIENTES UTILIZADAS EN LA FORMULACIÓN.....	50
TABLA No. 7	FORMULACIÓN DE DISPERSIONES SÓLIDAS.....	54
TABLA No. 8	DESCRIPCIÓN DEL MATRIZ EXPERIMENTAL DEL DISEÑO EXPERIMENTAL VERDADERO CON POST-PRUEBA Y GRUPO CONTROL.....	56
TABLA No. 9	CANTIDADES DE LOS COMPONENTES UTILIZADOS EN CADA FORMULACIÓN.....	57
TABLA No. 10	RESULTADOS DE FACTORES DE SELECCIÓN DE LOS 4 FORMAS PREPARACIÓN DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE <i>Peumus boldus</i> PARA LA OBTENCIÓN DEL MÉTODO MÁS EFECTIVO.....	63
TABLA No. 11	EVALUACIÓN CROMATOGRÁFICA DEL PROCESO EXTRACTIVO DE LOS ALCALOIDES DE BOLDO (<i>Peumus boldus</i>) A DIFERENTES PH.....	65
TABLA No. 12	RESULTADO DE LA EVALUCIÓN FITOQUÍMICA DEL EXTRACTO ESPECIAL ÓPTIMO (AT) DE LAS HOJAS DE BOLDO (<i>Peumus boldus</i>).....	67
TABLA No. 13	RESULTADOS DEL CONTROL DE CALIDAD DE LAS DISPERSIONES SÓLIDAS Y ALCALOIDES TOTALES DE LAS HOJAS DE BOLDO (<i>Peumus boldus</i>).....	70

TABLA No. 14	EVALUACIÓN CROMATOGRÁFICA DE LA DISPERSIÓN SÓLIDA Y FARMACO PURO DE LAS HOJAS DE BOLDO (<i>Peumus boldus</i>).....	71
TABLA No. 15	RESULTADO DEL COEFICIENTE DE REPARTO DE LA DS 1:1, DS 1:2.5, DS 1:5 Y DEL FARMACO (ALCALOIDES TOTALES DE LAS HOJAS DE <i>Peumus boldus</i>).....	74
TABLA No. 16	RESULTADO DE CARACTERIZACIÓN ACUOSA DEL FARMACO Y DISPERSIONES SÓLIDAS.....	78
TABLA No. 17	MATRIZ DE RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN FARMACOTÉCNICO DE GRÁNULOS DE LAS 5 FORMULACIONES. SE REPORTA EL VALOR MEDIO CON LA DESVIACIÓN ESTÁNDAR.....	82
TABLA No. 18	RESULTADO DE LA UNIFORMIDAD DE MASA DE LOS COMPRIMIDOS DE 200mg DE <i>Peumus boldus</i> DE LAS 5 FORMULACIONES	89
TABLA No. 19	RESULTADOS DE TIEMPOS DE DESINTEGRACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS DE 200mg DE <i>Peumus boldus</i> DE LAS 5 FORMULACIONES. LABORATORIO DE TECNOLOGIA FARMACUTICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH DICIEMBRE 2013.....	91
TABLA No. 20	RESULTADO DE FRIABILIDAD DE LOS COMPRIMIDOS DE 200mg DE <i>Peumus boldus</i> DE LAS 5 FORMULACIONES.....	94
TABLA No. 21	RESULTADO DE DUREZA, ESPESOR Y DIAMETROS DE LOS COMPRIMIDOS DE 200mg DE <i>Peumus boldus</i> DE LAS 5 FORMULACIONES.....	96
TABLA No. 22	RESULTADO DE LA UNIFORMIDAD DE DOSIS DE LOS COMPRIMIDOS DE 200mg DE <i>Peumus boldus</i> DE LAS 5 FORMULACIONES.....	100
TABLA No. 23	RESULTADO DE LA HUMEDAD REALTIVA DE LOS COMPRIMIDOS DE 200mg DE <i>Peumus boldus</i> DE LAS 5 FORMULACIONES.	102
TABLA No. 24	MATRIZ DE RESULTADO PROMEDIOS \pm DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LA EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS DE <i>Peumus boldus</i> DE LAS 5 FORMULACIONES.....	102

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO No. 1	BARRIDO ESPECTRAL DEL EXTRACTO ESPECIAL ÓPTIMO (ALCALOIDES TOTALES) DE LAS HOJAS DE BOLDO (<i>Peumus boldus</i>). LABORATORIO DE ANÁLISIS INSTRUMENTAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH ENERO 2014.....	68
GRÁFICO No.2	CURVA DE CALIBRACIÓN DEL EXTRACTO ESPECIAL ÓPTIMO (ALCALOIDES TOTALES) DE LAS HOJAS DE BOLDO (<i>Peumus boldus</i>). LABORATORIO DE ANÁLISIS INSTRUMENTAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH DICIEMBRE 2013.....	68
GRÁFICO No.3	BARRIDO ESPECTRAL UV DE FARMACO PURO (ALCALOIDES TOTALES). LABORATORIO DE ANÁLISIS INSTRUMENTAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH ENERO 2014.....	73
GRÁFICO No.4	RESULTADOS DE LAS ABSORBANCIAS DE LA FRACCION N ACUOSA DE LAS DS 1:1, DS 1:2.5, DS 1:5, FARMACO (ALCALOIDES TOTALES) Y ALCALOIDE ESTÁNDAR PARA LA DETERMINACIÓN DEL COEFICIENTE DEL REPARTO. LABORATORIO DE ANÁLISIS INSTRUMENTAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH ENERO 2014.....	73
GRÁFICO No.5	BARRIDO ESPECTRAL UV A. FARMACO PURO Y DISPERSIÓN SÓLIDA B. 1:1, C. 1:2,5, D. 1:5 (FARMACO/PVP K30). LABORATORIO DE ANÁLISIS INSTRUMENTAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH ENERO 2014.....	76
GRÁFICO No. 6	REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LA CARACTERIZACIÓN ACUOSA A. FÁRMACO (AT) Y DISPERSIONES SÓLIDAS B. 1:1, C. 1:2.5, D. 1:5. LABORATORIO DE ANÁLISIS INSTRUMENTAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH FEBRERO 2014.....	78
GRÁFICO No.7	BARRIDO ESPECTRAL UV DE A. PRIMOGEL (ALMIDON GLICOLATO SÓDICO), B. AVICEL PH 102 ®, C. ESTEARATO DE MAGNESIO, D. KOLLIDON K-30	

	(PVP), E. CROSACRMELOSA SÓDICA (CARBOXIMETILCELULOSA SODICA MODIFICADA), Y F. MEZCLAFISICA DE LAS HOJAS DE BOLDO (<i>Peumus boldus</i>). LABORATORIO DE ANÁLISIS INSTRUMENTAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH ENERO 2014.	79
GRÁFICO No.8	ESPECTRO INFLARROJO DE A. DISPERSIÓN SÓLIDO 1:1, B. 1:2,5, C. 1:5 (FARMACO/PVP K30), D. MEZCLA FISICA. Y E. FARMACO PURO (ALCALOIDES TOTALES). LABORATORIO DE ANÁLISIS INSTRUMENTAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH ENERO 2014.....	81
GRÁFICO No.9	RESULTADOS DE LAS ABSORBANCIAS DE DS 1:1, DS 1:2.5, DS 1:5, Y MEZCLA FISICA PARA LA DETERMINACIÓN DE LA UNIFORMIDAD DE MEZCLA. LABORATORIO DE ANÁLISIS INSTRUMENTAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH DICIEMBRE 2013....	84
GRÁFICO No.9.A	REPRESENTACIN GRÁFICA DE LA UNIFORMIDAD DE MEZCLA DE LOS POLVOS DE GRÁNULOS DE LAS 4 FORMULACIONES. LABORATORIO DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH DICIEMBRE 2013.....	84
GRÁFICO No. 10	REPRESENTACIÓN GRAFICA DEL ÍNDICE DE COMPRESIBILIDAD O CARR'S DE LOS POLVOS DE GRÁNULOS DE LAS 5 FORMULACIONES. LABORATORIO DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH DICIEMBRE 2013.....	85
GRÁFICO No.11	REPRESENTACIÓN GRAFICA DE LA VELOCIDAD DE FLUYO DE LOS POLVOS DE GRÁNULOS DE LAS 5 FORMULACIONES. LABORATORIO DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH DICIEMBRE 2013.....	86
GRÁFICO No.12	REPRESENTACIÓN GRAFICA DEL ÁNGULO DE REPOSO DE LOS POLVOS DE GRÁNULOS DE LAS 5 FORMULACIONES. LABORATORIO DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH DICIEMBRE 2013.....	87
GRÁFICO No.13	REPRESENTACIÓN GRAFICA DEL HUMEDAD DE LOS POLVOS DE GRÁNULOS DE LAS 5 FORMULACIONES. LABORATORIO DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA DE	

	LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH DICIEMBRE 2013.....	88
GRÁFICO No.14	REPRESENTACIÓN GRAFICA DE CONTROL DE XMEDIA DE LA UNIFORMIDAD DE MASA DE LOS COMPRIMIDOS DE <i>Peumus boldus</i> 200mg DE LAS 5 FORMULACIONES. LABORATORIO DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH DICIEMBRE 2013.....	90
GRÁFICO No.15	REPRESENTACIÓN GRAFICA DEL TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS DE <i>Peumus boldus</i> 200mg DE LAS 5 FORMULACIONES. LABORATORIO DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH FEBRERO 2014..	92
GRÁFICO No. 16	REPRESENTACIÓN GRAFICA DE FRIABILIDAD DE LOS COMPRIMIDOS DE <i>Peumus boldus</i> 200mg DE LAS 5 FORMULACIONES. LABORATORIO DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH FEBRERO 2014.....	97
GRÁFICO No.17A	REPRESENTACIÓN GRAFICA DE ESPESOR DE LOS COMPRIMIDOS DE <i>Peumus boldus</i> 200mg DE LAS 5 FORMULACIONES. LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH DICIEMBRE 2013.....	98
GRÁFICO No.17B	REPRESENTACIÓN GRAFICA DE DIÁMETRO DE LOS COMPRIMIDOS DE <i>Peumus boldus</i> 200mg DE LAS 5 FORMULACIONES. LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH DICIEMBRE 2013.....	98
GRÁFICO No.17C	REPRESENTACIÓN GRAFICA DE LA DUREZA DE LOS COMPRIMIDOS DE <i>Peumus boldus</i> 200mg DE LAS 5 FORMULACIONES. LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH DICIEMBRE 2013.....	98
GRÁFICO No.18	REPRESENTACIÓN GRAFICA DE LA UNIFORMIDAD DE DOSIS DE LOS COMPRIMIDOS DE <i>Peumus boldus</i> 200mg DE LAS 5 FORMULACIONES. LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH FEBRERO 2014.....	100

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA No. 1	OBTENCIÓN DE FITOMEDICAMENTOS.....	3
FIGURA No. 2	FACTORES DE CALIDAD DE UN EXTRACTO VEGETAL...	4
FIGURA No. 3	MECANISMOS IMPLICADOS EN LA LESIÓN HEPÁTICA POR HEPATOTÓXICOS.....	7
FIGURA No. 4	ANATOMÍA DEL HÍGADO.....	8
FIGURA No. 5	METABOLISMO DE FÁRMACOS EN EL HÍGADO.....	10
FIGURA No. 6	PARÉNQUIMA.....	10
FIGURA No. 7	HOJAS DE BOLDO.....	12
FIGURA No. 8	HOJAS, FRUTO Y FLORES DE <i>Peumus boldus</i>	13
FIGURA No. 9	ESTRUCTURA DE LA BOLDINA.....	16
FIGURA No. 10	DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO MADG.....	36

ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS

FOTOGRAFÍA No. 1	PROCESO DE MOLIENDA DE LAS HOJAS SECAS DE <i>Peumus boldus</i>	123
FOTOGRAFÍA No. 2	MACERACION.....	123
FOTOGRAFÍA No. 3	PERCOLACIÓN.....	123
FOTOGRAFÍA No. 4	DIGESTIÓN ALCOHÓLICA ACIDA.....	123
FOTOGRAFÍA No. 5	VARIAS FOTOGRAFÍA DURANTE LA PREPARACIÓN POR DIGESTIÓN ACUOSA ACIDA CON PREVIO SONICACIÓN.....	124
FOTOGRAFÍA No. 6	CLARIFICACIÓN DEL EXTRACTO POR FILTRACIÓN AL VACÍO EN EL EQUIPO DE BUCHNER.....	125
FOTOGRAFÍA No. 7	VARIAS FOTOGRAFÍAS DE LA CONCENTRACIÓN A VACÍO DEL EXTRACTO DE <i>Peumus boldus</i>	126
FOTOGRAFÍA No. 8	DESENGRASADO DEL EXTRACTO CONCENTRADO DE <i>Peumus boldus</i>	126
FOTOGRAFÍA No. 9	VARIAS FOTOGRAFÍAS DE LA ETAPA DE ALCALINIZACIÓN HASTA PH 8,5 DE LA FASE ACUOSO ACIDO DE <i>Peumus boldus</i>	127
FOTOGRAFÍA No. 10	VARIAS FOTOGRAFÍAS DE ETAPA DE EXTRACCIÓN LIQUIDO-LIQUIDO DE LA FASE ACUOSA ALCALINA A PH 8,5 DE <i>Peumus boldus</i>	129
FOTOGRAFÍA No. 11	UNIÓN DE TODAS LAS FRACCIONES ALCALOIDEAS “ALCALOIDES TOTALES” DE <i>Peumus boldus</i>	129
FOTOGRAFÍA No. 12	VARIAS FOTOGRAFÍAS DE CONCENTRACIÓN Y DESECACIÓN “ALCALOIDES TOTALES DE <i>Peumus boldus</i> ”.....	131
FOTOGRAFÍA No. 13	ESTUDIO CROMATOGRÁFICO DEL PROCESO EXTRACTIVO DE ALCALOIDES A PH DE 2, 5,7, 8,5,	

	9 y 11.....	132
FOTOGRAFÍA No. 14	VARIAS FOTOGRAFÍAS DEL TAMIZAJE FITOQUÍMICO DEL EXTRACTO ESPECIAL ÓPTIMO “ALCALOIDES TOTALES” DE <i>Peumus boldus</i>	134
FOTOGRAFÍA No. 15	SERIE DE DILUCIONES Y ESPECTROS DE ABSORCIÓN EN EL ESPECTROFOTÓMETRO (THERMO ELECTRON HELIOS, INGLATERRA).	134
FOTOGRAFÍA No. 16	3 FORMULACIONES DE LAS DISPERSIONES SÓLIDAS ALCALOIDEAS EN UNA RELACIÓN 1:1, 1:2.5 Y 1:5 PREPARADAS MEDIANTE EL MÉTODO DE DISOLUCIÓN UTILIZANDO KOLLIDON K-30® COMO MATRIZ POLIMÉRICA.....	135
FOTOGRAFÍA No. 17	EVALUACIÓN DE LAS PROPIEDADES ORGANOLÉPTICAS Y FÍSICAS QUÍMICAS DE LOS ALCALOIDES Y DISPERSIONES SÓLIDAS.	136
FOTOGRAFÍA No. 18	ESTUDIO CROMATOGRÁFICO (TLC) DE LA DISPERSIÓN SÓLIDA ALCALOIDEA.....	136
FOTOGRAFÍA No. 19	PLACA DE REFERENCIA BOLDINA Y ALCALOIDES TOTALES ESTANDARIZADOS DE <i>Peumus boldus</i> (WAGNER, H. 1996).....	137
FOTOGRAFÍA No. 20	MÉTODO DE AGITACIÓN EN EMBUDO DE FÁRMACO PURO Y DE DISPERSIONES SÓLIDAS 1:1, 1:2,5 Y 1:5.....	138
FOTOGRAFÍA No. 21	DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN FINAL DE LOS ALCALOIDES TOTALES EN LA FASE ACUOSO POR ESPECTROSCOPIA DE UV (THERMO ELECTRON HELIOS, INGLATERRA).....	138
FOTOGRAFÍA No. 22	COEFICIENTE DE REPARTO A. FARMACO PURO Y B. DISPERSIÓN SÓLIDA 1:5.....	138
FOTOGRAFÍA No. 23	VARIAS FOTOGRAFÍAS DE LA SOLUBILIDAD ACUOSA Y COMPATIBILIDAD FÁRMACO-EXCIPIENTE.....	140
FOTOGRAFÍA No. 24	PESAJE DE LOS EXCIPIENTES, AVICEL PH 102® (FILLERS), STARCH 1500® (FILLERS), PRIMOGEL® (SUPERDESINTEGRANTE), ESTEARATO DE	

	MAGNESIO (LUBRICANTE).....	140
FOTOGRAFÍA No. 25	ETAPA DE MEZCLADO EN UN MEZCLADOR PLANETARIO DE ALTA CIZALLAMIENTO (KITCHEN AID MODELO KSM 150 PS, USA) Y ATOMIZANDO LA DISPERSIÓN SÓLIDA ALCOHÓLICA.....	141
FOTOGRAFÍA No. 26	ETAPA DE SECADO EN UNA ESTUFA CON AIRE CALIENTE.....	142
FOTOGRAFÍA No. 27	TAMIZAJE DE LOS GRÁNULOS SECOS.....	143
FOTOGRAFÍA No. 28	ATOMIZACIÓN DE DS ALCOHÓLICA.....	143
FOTOGRAFÍA No. 29	GRANULACIÓN FINAL.....	143
FOTOGRAFÍA No. 30	ÁNGULO DE REPOSO Y VELOCIDAD DE FLUYO...	144
FOTOGRAFÍA No. 31	ÍNDICE DE COMPRESIBILIDAD O CARR´S.....	144
FOTOGRAFÍA No. 32	VARIAS FOTOGRAFÍAS DEL TABLETEADO EN LA TABLETEADORA (STOKES II, USA).....	145
FOTOGRAFÍA No. 33	UNIFORMIDAD DE MASA.....	146
FOTOGRAFÍA No. 34	TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN.....	146
FOTOGRAFÍA No. 35	FRIABILIDAD.....	146
FOTOGRAFÍA No. 36	DUREZA, ESPESOR Y DIÁMETRO.....	146
FOTOGRAFÍA No. 37	UNIFORMIDAD DE DOSIS.....	147
FOTOGRAFÍA No. 38	HUMEDAD REALTIVA DE LOS COMPRIMIDOS DE 200mg DE <i>Peumus boldus</i>	147
FOTOGRAFÍA No. 39	VARIAS FOTOGRAFÍAS DE LA PREPARACIÓN DE LOS GRÁNULOS POR MÉTODOS DE GRANULACIÓN HÚMEDA.....	149
FOTOGRAFÍA No. 40	VARIAS FOTOGRAFÍAS DE LOS GRÁNULOS OBTENIDOS MEDIANTE LA APLICACIÓN DE LA TÉCNICA GRANULACIÓN SECA ACTIVADA POR HUMEDAD (MADG MOISTURE ACTIVES DRY GRANULATION).....	149

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO No. 1	OBTENCIÓN DE LA DROGA VEGETAL COMO MATERIA PRIMA.....	122
ANEXO No. 2	OBTENCIÓN DEL MÉTODO EFECTIVO PARA EXTRACCIÓN DE ALCALOIDES.....	123
ANEXO No. 3	ETAPA DE CLARIFICACIÓN.....	124
ANEXO No. 4	ETAPA DE CONCENTRACIÓN DEL EXTRACTO.....	125
ANEXO No. 5	ETAPA DE DESENGRASADO.....	126
ANEXO No. 6	ETAPA DE ALCALINIZACIÓN.....	126
ANEXO No. 7	ETAPA DE EXTRACCIÓN LIQUIDO-LIQUIDO DE LA FASE ACUOSA ALCALINA.....	127
ANEXO No. 8	ETAPA DE CONCENTRACIÓN Y DESECACIÓN DE LA FRACCIÓN ALCALOIDEA DE <i>Peumus boldus</i>	131
ANEXO No. 9	EVALUACIÓN CROMATOGRÁFICA DEL PROCESO EXTRACTIVO DE ALCALOIDES A DIFERENTES PH.....	132
ANEXO No. 10	DETERMINACIÓN CUALITATIVA DE LOS ALCALOIDES.	133
ANEXO No. 11	DETERMINACION DEL BARRIDO ESPECTRAL UV Y CURVA DE CALIBRACIÓN.....	135
ANEXO No. 12	DESARROLLO DE LA DISPERSIÓN SÓLIDA.....	135
ANEXO No. 13	CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA DE ALCALOIDES TOTALES PUROS EN DS.....	137
ANEXO No. 14	DETERMINACIÓN DEL COEFICIENTE DE REPARTO DEL FÁRMACO PURO Y DISPERSIONES SÓLIDAS.....	138
ANEXO No. 15	ESTIMACIÓN DE LA SOLUBILIDAD ACUOSA DEL FÁRMACO Y DISPERSIONES SÓLIDAS, Y ESTUDIO DE LA COMPATIBILIDAD FÁRMACO-EXCIPIENTE.....	139
ANEXO No. 16	PROCESOS DE MANUFACTURA DE LOS GRANULADOS DE LAS 5 FORMULACIONES.....	141
ANEXO No. 17	EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS GRANULADOS..	129
ANEXO No. 18	PROCESOS DE MANUFACTURA DE LOS COMPRIMIDOS DE <i>Peumus boldus</i>	145
ANEXO No. 19	EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS.	146
ANEXO No. 20	COMPRACION DE LOS GRANULOS OBTENIDOS POR MDG VS METODOS CONVENCIONALES.....	148
ANEXO No. 21	CONTROL CALIDAD DE LOS GRANULADOS.....	150

INTRODUCCIÓN

El consumo de preparados de plantas medicinales ha sido muy empleado con fines terapéuticos en nuestra sociedad, este ha experimentado un notable desarrollo frente a los avances científicos y tecnológicos, pero mantiene una amplia validez frente a los medicamentos sintéticos. La OMS señala racionalizar su empleo (evitar a los que carecen estudios), también ha reconocido la importancia de las medicinas tradicionales en el control de la salud y ha generado la promoción de estos en los países desarrollados. (19) (42)

La Fitoterapia Moderna o Fitomedicina, ciencia que estudia terapia con plantas, se respalda de los estudios de la Fitofarmacología básica y clínica modernos (conocimiento de planta o sus componentes) a esto se le suma el conocimiento ancestral etnobotánico y etnomédico, con la aparición de la tecnología farmacéutica son fabricados bajo esta tecnología moderna, diseñados y desarrollados de acuerdo con criterios internacionales, representa una alternativa natural ante el consumo de medicamentos “convencionales”, por comodidad, facilidad, dosificación, bajo costo y estabilidad los comprimidos es la forma farmacéutica ampliamente utilizada. (19)

Dado que el hígado es el principal órgano implicado en el metabolismo de xenobióticos, lo hace particularmente susceptible a los fenómenos de toxicidad química, causan daño subclínico (no presenta síntomas y se manifiesta solo con resultados clínicos anormales de las enzimas hepáticas), su daño se ve reflejada por procesos inflamatorios (22)

Diversos estudios señalan que las reacciones adversas del fármaco es el responsable mayor de las lesiones hepáticas y representan una de las principales causas de muerte secundaria a medicamentos y supone la principal causa de retirada y es el responsable de un 5% de todos

los ingresos hospitalarios y un 50% de todas las causas de insuficiencia hepática aguda. Un ejemplo el paracetamol forma metabolitos reactivo altamente hepatotóxicos. (22)

El MSP (2007), indican novena causa de mortalidad en el país por enfermedades hepáticas, pues afecta al 3.1% de la población ecuatoriana (Chimborazo afecta al 2.2% de la población). (30)

Diversos estudios han descubierto sustancias hepatoprotectores en las plantas medicinales, en la que se destacan la planta de *Peumus boldus* es un árbol conocidos como planta del hígado, es una especie originaria de América del Sur “árbol de los andes” y su compuesto fitoquímicos terapéuticos más destacado son sus alcaloides, la boldina y sus derivados (especialmente isoboldina y laurotenina,) sobresale por sus propiedades hepatoprotectores, antiinflamatorios, antioxidantes y fungicidas, lo que le da las propiedades beneficiosas para el hígado, los alcaloides totales en conjunto resultan más efectivos, y su poder antioxidante ha sido atribuida a la presencia del grupo bifenilo en la estructura aporfinoide.(3) (23) (32) (34) (35) (47).

Para el desarrollo de este trabajo, se partió del extracto acuosa ácida de boldo (*Peumus boldus*) para la extracción de alcaloides totales, este último va ser el fármaco en los comprimidos de 200mg de *Peumus boldus*, en primera instancia se obtuvo extracto bruto o llamado extracto general no tratado, y como se adicionó otros pasos como purificación (eliminación de partes fitoquímicas específicas no deseadas), o concentración de los activos importantes deseados, entonces se obtuvo finalmente extractos especiales óptimos o fármaco (alcaloides totales).

La industria farmacéutica está en constante evolución, tal es el caso en las formas farmacéuticas solidas en las cuales se han innovado técnica novedosa de granulación, en las que se destaca moisture Actives Dry Granulation (MADG), para tratar de simplificar los pasos, economizar y hacer un proceso eficiente, así obtener granulado final con una reología y compactación satisfactoria que aquellos obtenidos por método convencionales (humedad o

seca), el objetivo proceso MADG es hacer partículas pequeñas (uniforme) para crear gránulos que fluyan fácilmente, compactables y sin agregación, así obtener pequeños gránulos casi esféricos con bajo potencial para la segregación. (16)

La boldina y los alcaloides totales del boldo es un agente hepatoprotector. Sin embargo, una de sus características indeseables es su baja solubilidad acuosa, ya que ésta junto con la velocidad de disolución es el paso limitante de la absorción de un fármaco, y esta característica presentara una velocidad de disolución y absorción bajas, para resolver este inconveniente se planteó durante la etapa de preformulación y formulación diversas estrategias tecnológicas como lo es solubilización por formulaciones en dispersiones sólidas en una relación 1:1, 1:2,5 y 1:5 de fármaco/PVP K-30, y también se aplicó otras estrategias como MADG, uso de superdesintegrantes intra y extragranular, mezclado de alta cizalla y convectiva con el fin de obtener un comprimido con buenas características farmacéuticas, y su comportamiento se comparó con la formulación de mezcla física y placebo.

En las etapas de preformulación y formulaciones realizadas en la Escuela de Bioquímica y Farmacia de la ESPOCH, se diseñaron y caracterizaron los comprimidos de peso promedio de 200 mg y se demostró el buen comportamiento de las propiedades de los comprimidos desarrollados en comparación con las 5 formulaciones realizadas, siendo la formulación LOTE 3 DS 1:5 la mejor que el resto.

El objetivo de este trabajo fue Diseñar y caracterizar el comprimidos de *Peumus boldus* mediante la técnica de moisture Actives Dry Granulation MADG.

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO

1.1 FITOMEDICAMENTO

La OMS define Fitomedicina “aplicación de activos de fuentes vegetales en terapéutica, basado en el conocimiento científico moderno (la farmacología y la terapéutica moderna: farmacodinamia, farmacocinética, estudios preclínicos, clínicos). (19)

La Fitoterapia Moderna o Fitomedicina, ciencia que estudia terapia con plantas, se respalda de los estudios de la Fitofarmacología básica y clínica modernos (conocimiento de planta o sus componentes) a esto se le suma el conocimiento ancestral etnobotánico y etnomédico, su empleo al uso racional y científico de las plantas con fines terapéuticos para prevenir, curar o anular estados patológicos, de una forma eficaz y segura, fabricado con tecnología farmacéutica moderna, diseñados y desarrollados de acuerdo con criterios internacionales, se representa una alternativa natural ante el consumo de medicamentos “convencionales”, Una de las motivos de la poca utilidad de los profesionales de salud es el conocimiento insuficiente sobre fitomedicamentos, por ello habitualmente se descalifica su uso. (19) (42)

Es necesario que se legisle a los fitomedicamentos para ser incorporados en CNM como ocurre en Francia y Alemania, entre otros, los especialistas de salud deberíamos considerar la importancia de los fitomedicamentos en la prevención y tratamiento de enfermedades, su uso de modo preventivo de muchas enfermedades llevaría a abaratar los gastos por enfermedades crónicas. Ejemplo: uso preventivo de la semilla *Vitis vinífera* que probablemente reduce la aparición de enfermedades cardiovasculares y degenerativas. Este último aspecto está

relacionada con más de 64 patologías comunes: diabetes, obesidad, hipertensión, dislipidemia, depresión, etc. Un estudio realizado en Alemania, Francia y Portugal., señala que las personas con síntomas de enfermedades del tracto urinario y/o hiperplasia prostática benigna, fueron tratadas con fitoterapia. El análisis global mostro que los personas bajo tratamiento con fitomedicamentos alcanzó un promedio de 23,5%. (19)

En la actualidad se estima que alrededor del 80% de la población utiliza medicina alternativa herbolaria (Fitoterapia) como reemplazo a la medicina tradicional. Su interés terapéutica va en aumento desde hace años. Los motivos que justifican el interés creciente de la fitomedicamentos pueden ser: la falta de nuevos descubrimientos, efectos secundarios producto del uso correcto o abusivo y el cambio del perfil del consumidor, desde los finales de la década de 1980 están prefiriendo los productos naturales en ves del sintético en todos los segmentos del mercado, abarcando de esta manera los sectores de salud, alimentación, vestuario o higiene. (4) (19)

Los fitofármacos, en sentido estricto, son fármacos: Tienen como p. a preparaciones vegetales, sobre todo extractos estandarizados. Tienen varias FF y su actividad se demuestra por experimentos y su eficacia por estudios clínicos y en la práctica médica. (15)

La legislación Ecuatoriana define la fitoterapia de acuerdo 0244 del MSP “preparación farmacéutica a base de material vegetal a la que se le ha justificado actividad terapéutica (por tradición, experimentación o clínica).” (14)

Los fitofármacos están en intermedio entre la medicina científica y tradicional, lo que provoca cierta inseguridad en cuanto a su uso y empleo racional. La falta de conocimiento en cuanto a calidad, eficacia, tolerancia, seguridad de fitofármacos hace más difícil que los profesionales de salud diferencien de los fármacos tradicionales (conocimiento sólido). (15)



FUENTE: Morales, M., (2009).20140209

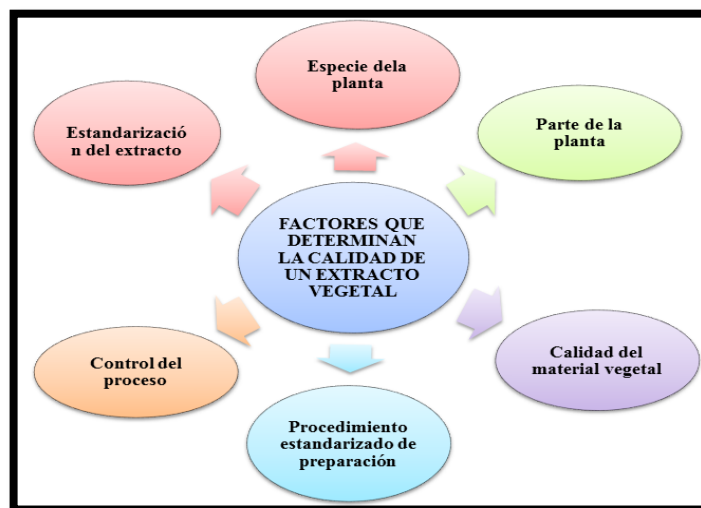
FIGURA No 1. OBTENCIÓN DE FITOMEDICAMENTOS

1.1.1 VENTAJA DE LOS FITOMEDICAMENTOS.

- Al contener varios p.a. presenta su acción farmacológica en multisitios (propiedad pleiotropica) y lo que conocemos como sinergia o sinergismo. Ej. La utilidad amplia del extracto estandarizado de Ginkgo biloba. Sus flavonoides producen vasodilatación o vasorrelajación, antioxidantes y antiinflamatorias. Sus componentes terpénicos, contribuye a la neuroproteccion y al afecto antiagregante plaquetario. Entonces de este modo el uso terapéutico de Ginkgo biloba equivale a la suma terapéutica de varios medicamentos. (19)
- Tienen amplio rango terapéutico, un índice menor de toxicidad, lo que los hace más seguros, y tiene un menor costo de desarrollo que los fármacos de síntesis. (42)
- El mercado de fitomedicamentos en el ámbito mundial crece a un ritmo de 12 a 15 % anual, Ecuador no es la excepción. Los más vendidos en Chile son aquellos usados en resfrió, fatiga memoria, estrés, antidepresivos, sedantes, antioxidantes, laxantes y para la hipertrofia prostática y en Europa son los antidepresivos, hipertrofia protática y laxantes. (19)

1.1.2 FACTORES DE CALIDAD DE UN EXTRACTO VEGETAL

Presentan diferentes grados de calidad del p. a y con frecuencia es difícil determinar dicha calidad.



FUENTE: Janeta, F., (2014).20140210

FIGURA N° 2. FACTORES DE CALIDAD DE UN EXTRACTO VEGETAL

Los extractos vegetales podemos diferenciar por solvente primario y pasos de preparación empleados. En el primer caso proporciona extracto bruto , y en el segundo caso si añadimos adicionalmente pasos de purificación (es decir eliminación de partes fitoquímicas específicas no deseadas), o concentración de principios activos importantes deseados, obtenemos extractos especiales óptimos y así tendremos 2 tipos de extracto vegetal, hoy en día, una característica de los fitofármacos modernos es contener extractos especiales optimizados donde se evidencia la “estructura interna” en forma específica para incrementar la eficacia, el efecto y tolerancia. (15)

En caso de terapia con fitofármacos se debe establecer la parte vegetal empleada y el método de extracción, porque se obtienen extractos muy diferentes a partir de una sola planta, los cuales pueden diferenciar por sus componentes fitoquímicos, de esta manera tratar de presentar al consumidor con la mayor calidad posible, con lo que podemos hacer la diferencia de los fitomedicamentos tradicionales.

1.1.3 INDICACIONES PRINCIPALES

A nivel hospitalario su uso es limitados, presentan también indicaciones específicas, contraindicaciones y sus efectos colaterales (alergias). Por regla general, no son

medicamentos para tratamiento agudo de urgencia. Su empleo es principalmente, para tratamientos suaves. (15)

1.1.4 INVESTIGACIÓN SOBRE FITOFÁRMACOS

Su objetivo es el soporte científico de eficacia de la planta medicinales conocidas desde hace mucho tiempo. Algunos de los fitofármacos que hoy en día están en el mercado se basan en la experiencia de eficacia terapéutica (experimentales, ensayos clínicos o práctica médica). (15)

1.2 HEPATOTOXICIDAD Y FARMACOS HEPATOPROTECTORES

Durante los últimos década diversas publicaciones señalan que las reacciones adversas del fármaco es el responsable mayor de las lesiones hepáticas, constituyendo un desafío para el médico de atención primaria, también señalan que hay más de 1.100 fármacos HPT y representan una de las principales causas de muerte secundaria a medicamentos y supone la principal causa de retirada. Un ejemplo reciente es el caso de la troglitazona, nuevo antidiabético oral que fue retirado del mercado a sus tres años de comercialización debido a casos de lesión hepática severa. (22)

Dado que el hígado es el principal órgano implicado en el metabolismo de nutrientes, fármacos y otros xenobióticos potencialmente tóxicos que deben atravesarlo antes de alcanzar el torrente sanguíneo y otros tejidos, lo hace particularmente susceptible a los fenómenos de toxicidad química. (22)

El daño del hígado se ve reflejada por procesos inflamatorios pueden ser por infecciones víricas, toxicidad por fármacos y sus metabolitos, metabolopatías, procesos autoinmunes y por defectos genéticos. La HTX se define como la lesión hepática causada por la exposición a un fármaco u otros agentes no farmacológicos, y presenta al menos, una de las siguientes alteraciones en los análisis del perfil hepáticos: aumento ALT o GPT, bilirrubina o el aumento de AST/GOT, FA dos veces a valores normales. (22)

NIVELES NORMALES DE TRANSAMINASAS: GOT/ASAT en sangre son: 5-40 U/ml, y de GPT/ALAD son: 5-30 U/ml.

Las aminotransferasas (AST/ALT), se encuentran en concentraciones altas dentro de los hepatocitos, especialmente la ALT. Cualquier ataque a los hepatocitos presenta aumento sérico. Un aumento de AST indica que el daño es estructuralmente más profundo, ya que el 90% de esta enzima se encuentra en las mitocondrias. (26)

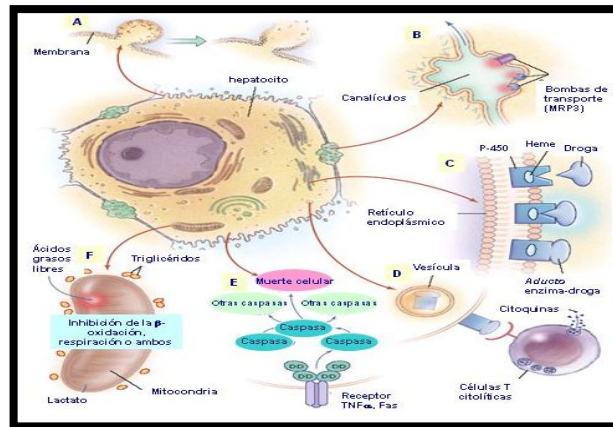
La incidencia del daño hepático por fármacos en adultos 1 en 10.000 y 1 en 100.000 pacientes, y en niños 15,1 por 1.000. (13)

En Ecuador, la incidencia del alcoholismo es mayor, según los datos del MSP dentro de las 10 principales causas de mortalidad encontramos a la hepatitis vírica. (29)

1.2.1 DAÑO CELULAR: MECANISMOS IMPLICADOS EN LA LESIÓN HEPÁTICA

- La dificultad de la homeostasis del calcio intracelular: disocia a las fibras de actina en la superficie del hepatocito, lo que resulta una membrana saliente, su posterior lisis. Cuando se daña la membrana celular, aumenta la probabilidad de necrosis celular. (13) (44).
- Si la disociación se da a lado del canalículo biliar: presenta pérdida de los procesos vellosos y la interrupción MRP3, impidiendo la excreción de bilirrubina y otros compuestos orgánicos.
- Múltiples reacciones hepatocelulares involucran el citocromo P-450: dichas reacciones puede conducir a la unión covalente del fármaco a la enzima (no funciona).
- Los complejos (enzima-fármaco), se traslada a la superficie de la célula en vesículas, se comporta como inmunógenos (objetivo para el ataque por las células T).
- La activación de las vías de apoptosis por el factor de necrosis tumoral puede desencadenar la muerte celular programada.
- Algunos fármacos pueden alterar organelos, ejemplo inhiben la función mitocondrial, como en la β -oxidación (metabolismo ácidos grasos), enzimas que participan en la cadena respiratoria (falta O_2 conduce a la acumulación de lactato y especies reactivas de O_2 lo alteran el ADN mitocondrial). (13) (44)

- Intoxicación por Paracetamol: la segunda causa de insuficiencia hepática aguda de origen no vírico en España. Su metabolismo hepático por conjugación con ácido glucurónico, ácido sulfúrico y cisteína (95 %). Una pequeña parte (5%) se N-hidroxila por la isoenzima CYP2E1 para formar NAPQI (altamente HPT se une de forma covalente a macromoléculas, produciendo radicales libres que provocan una necrosis hepática en tan sólo 12 horas y normalmente es detoxificado por el glutatión), están reducidas las reservas de glutatión (alcoholismo, malnutrición). se manifiesta con síntomas inespecíficos durante las primeras 24 horas, el paciente puede presentar malestar general, náuseas, dolor abdominal, vómitos y sudoración.



FUENTE: Chávez, E. (2006). 20140218

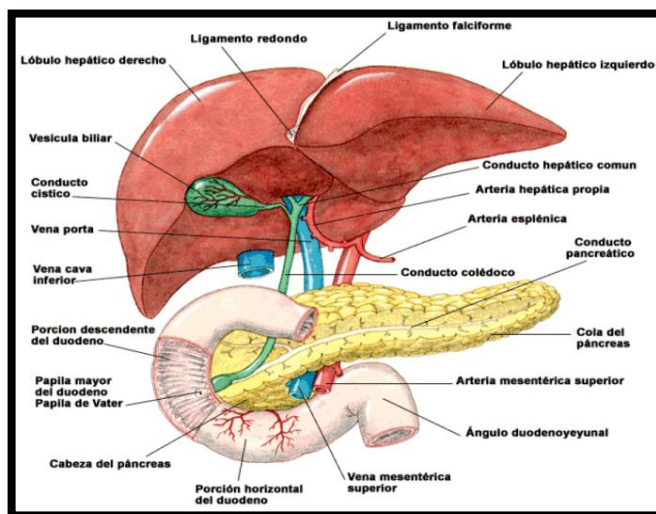
FIGURA N° 3. MECANISMOS IMPLICADOS EN LA LESIÓN HEPÁTICA POR HEPATOTÓXICOS.

Fármaco	Efecto dosis dependiente
Amiodarona	Dosis acumulada: esteatohepatitis
Anticonceptivos orales	Dosis acumulada: asociación con adenomas hepáticos
Bromfenaco	Dosis acumulada: necrosis de hepatocitos
Ciclofosfamida	Dosis altas: necrosis de hepatocitos
Ciclosporina	Dosis altas: lesión colestásica
Cocaína	Dosis altas: necrosis isquémica
Metotrexato	Dosis altas o acumulada: necrosis de hepatocitos, fibrogenesis
Niacina	Dosis altas: necrosis isquémica
Paracetamol	Sobredosis: necrosis de hepatocitos, apoptosis

FUENTE: Chávez, E. (2006). 20140218

TABLA N° 1. FÁRMACOS HEPATOTÓXICOS DOSIS DEPENDIENTES.

1.3 EL HÍGADO



FUENTE: Saludalia., (2000). 20140216

FIGURA N° 4. ANATOMÍA DEL HÍGADO

El hígado es el órgano más grande (5 veces más grande que el corazón) del cuerpo humano. Pesa $\approx 1,5$ kg, y es de color rojo oscuro. Está constituido por formaciones diminutas (lobulillos). Se localizan en la parte superior de la cavidad abdominal, debajo del diafragma, y cubierto parcialmente por las costillas. (30)

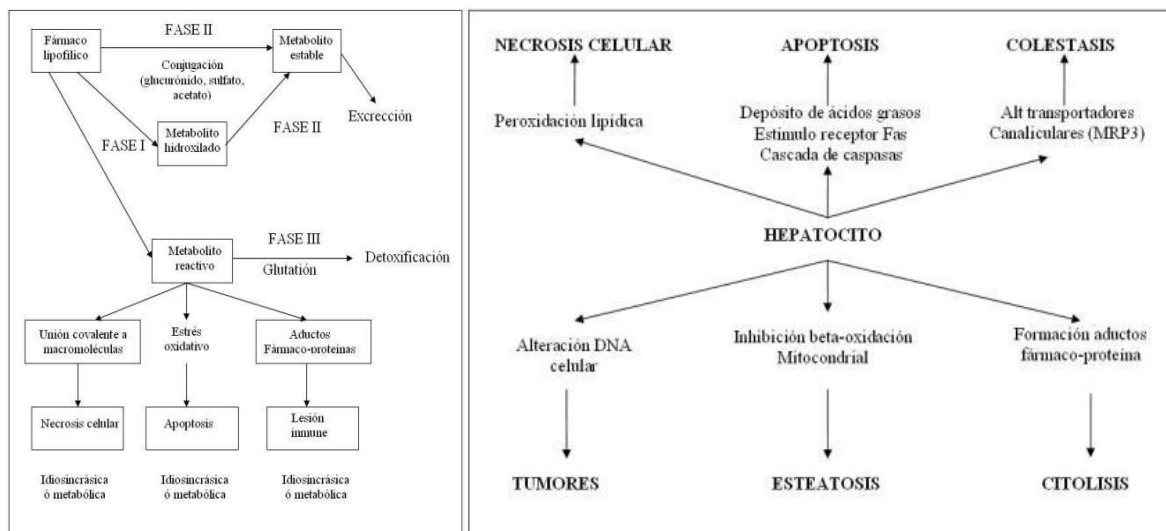
Por el hígado la sangre pasa a una velocidad $\approx 1,5$ L/min, esta tiene 10% de toda la sangre del cuerpo (hígado actúa como almacenador). Recibe la sangre por 2 vías (hace diferencia con otros órganos) por la arteria hepática (sangre oxigenada) proveniente del corazón y por la vena porta (transporta sustancias alimenticias) proveniente del estómago y los intestinos. Estos vasos sanguíneos penetran al tejido hepático y se dividen en capilares, luego la sangre deja el hígado por la venas hepáticas que difunde la sangre en la vena cava inferior y por esta vena la sangre regresa al lado derecho del corazón, para ser bombeada hacia los pulmones. El hígado metaboliza los xenobióticos a formas más fáciles de usar por el cuerpo, y sus subproductos (metabolitos) se excretan hacia la bilis (subproducto biliar: va al intestino y eliminan del cuerpo en forma de heces) o la sangre (subproductos sanguíneos: filtrados por los riñones y se eliminan del cuerpo en forma de orina.). (30) (43)

1.3.1 METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS Y TÓXICOS EN EL HÍGADO

Los hepatocitos participan en la degradación de los fármacos, toxinas y proteínas extrañas al organismo (xenobióticos), y derivadas de M.O. Muchos de los fármacos y toxinas no son hidrosolubles, por lo que no pueden ser eliminados de la circulación con eficacia por los riñones. El hígado convierte a formas más solubles en agua. Los hepatocitos realizan este proceso en dos fases:

- **FASE I**, llamada oxidación, comprende la hidroxilación (adición de un grupo $-OH$) y la carboxilación (adición de un grupo $-COOH$) en un compuesto extraño. Esta fase ocurre en el retículo endoplasmático liso (REL) y las mitocondrias de los hepatocitos. Comprende una serie de reacciones bioquímicas con proteínas que colectivamente recibe el nombre de citocromo P450. Reacción consiste REDOX que crean nuevos grupos funcionales, también reacciones de hidrólisis. Su finalidad es aumentar la hidrofilia de los metabolitos, lo que facilita su excreción biliar y urinaria. (22) (25)
- **Fase II**, llamada conjugación, son reacciones en las que el fármaco o un metabolito (sustancia extraña) se asocia con substratos endógenos (ácido glucurónico, acético o sulfúrico, **glicina o taurina**). Este proceso torna el producto de la fase I para formar en productos todavía más hidrosoluble de modo que pueda ser eliminado con facilidad por los riñones.(22) (25)

Formación intracelular de metabolitos reactivos (radicales libres o compuestos electrofílicos que saturan el glutatión) durante las reacciones de biotransformación (fase I) se unen covalentemente a proteínas, lípidos o ácidos nucleicos o inducen peroxidación lipídica. La lesión citotóxica culmina en la muerte celular por necrosis o apoptosis. La necrosis es resultado directa de la peroxidación de los lípidos de membrana, dando lugar a la rotura celular y a la salida de componentes citológicos al espacio extracelular. (22)

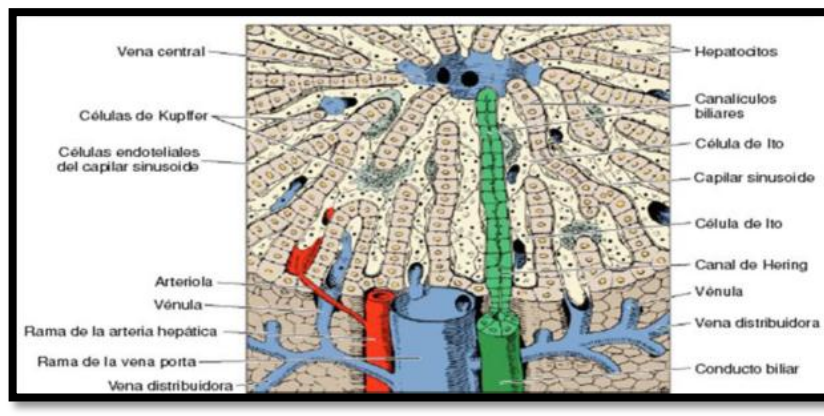


Fuente: Lares-Asseff, I., & Trujillo-Jiménez, F. (2001). 20140228

FIGURA N° 5. METABOLISMO DE FÁRMACOS EN EL HÍGADO.

1.3.2 HISTOLOGÍA

El hígado es una glándula tubulosa, su parénquima se deriva del endodermo del epitelio a nivel del duodeno y está estructurada para cumplir con diversas funciones tanto metabólicas (proteínas, carbohidratos, grasas, hemoglobina y fármacos) como endocrinas y exocrinas, se le atribuyen función hematopoyética. Su estructura de base se corresponde con los órganos parenquimatosos. (30).



FUENTE: Alanís, M. (2006). 20140216

FIGURA N° 6. PARÉNQUIMA

- **Estroma:**

Es la red tridimensional de transporte de los hepatocitos, está constituido por una malla tridimensional de fibras de reticulina en las que se enganchan, en forma de láminas. (30)

- **Parénquima hepático:**

Representado por innumerables lobulillos hepáticos sus células más abundantes son los hepatocitos (60%), además de otros tipos celulares formando las sinusoides hepáticos ó llamadas células de la sinusoide (Küppfer, Pit, Ito y endoteliales). (30)

- **Espacio porta o de Kiernan:**

Los lobulillos están delimitados por tejido conjuntivo procedente de la cápsula, en los lugares donde acuden los extremos aguzados de los lobulillos podemos ver una zona que se denomina espacio porta (puerta de entrada), en lo cual se puede ver las siguientes: Rama de la vena porta, Rama de la arteria hepática, Conductillo biliar, Vaso linfático. (30)

1.3.3 FISIOLOGÍA

El hígado es el primer órgano que contacta la sangre proveniente del intestino y del estómago. Por lo tanto superficie hepática absorba nutrientes, toxinas y microorganismos derivados del intestino, también secreta la bilis hacia la luz intestinal. Sus funciones primordiales que son:

-Funciones vasculares (almacenamiento): El sistema vascular hepático funciona ofreciendo muy baja resistencia al flujo de sangre (1,5L/min). Pero hay ocasiones en que la resistencia al flujo de sangre se incrementa (trastornos) y tiene la capacidad de es capaz de almacenar el 10% del volumen total de sangre. Filtración y defensa: En endodermo del hígado están cubiertas por un elevado número de células de Kupffer o macrófagos, cuya función consiste en fagocitar. (30)

- Metabólicas: Se lleva a cabo por los hepatocitos, en el metabolismo de los carbohidratos, grasas. El hígado también produce cuerpos cetónicos que sirven como combustible en otros órganos (el hígado puede usarlo como fuente de energía) y proteínas específicamente. (25)

- **Secretoras y excretoras encargadas de formar bilis (formación y secreción de bilis):** La bilis es una secreción acuosa que contienen componentes orgánicos e inorgánicos cuya osmolaridad es semejante a la del plasma y normalmente un humano adulto secreta entre 600 y 1200 ml/ día. (30)

1.4 BOLDO (*Peumus boldus*)



FUENTE: BOLDO. <http://www.arbolesornamentales.es/Peumusboldus.htm> 20130915

FIGURA N° 7. HOJAS DE BOLDO

TABLA N° 2. TAXONOMÍA DEL BOLDO

Taxonomía	Pertenencia
División	Fanerógamas
Subdivisión	Angiospermas
Clase	Dicotiledoneas
Subclase	Dialypetas
Orden	Laurales
Familia	Monimiáceae
Género	Peumus

FUENTE: TAXONOMÍA *Peumus boldus*. http://www.florachilena.cl/Niv_tax/Boldo.htm 20130915

1.4.1 CARACTERIZACIÓN BOTÁNICA

Conocida como la planta del hígado, es la única especie del género monotípico, de la familia de las monimiáceas. Árbol o Arbusto que forma parte de los bosques esclerófilos (adaptadas a largos períodos de sequía y calor), puede alcanzar 20 m de altura, pero en general su tamaño

se distribuye entre 3 y 6 m y son de lento crecimiento, tardando varios años para alcanzar un tamaño adulto (20 m). (32)

Su tronco es corto, de hasta 1 m de diámetro. Su corteza gris-parda, delgada, ligeramente rugosa y agrietada en los árboles más viejos.

Sus hojas que son opuestas, ovadas u oblonga, delgadas, perennes y son muy aromáticas, de color verde oscuro, brillante con glándulas prominentes que le dan una textura áspera y quebradiza al tacto, midiendo unos 6 cm de largo y 3 cm de ancho. Su color verde intenso se torna rojo con la desecación. Sus flores son unisexuadas, de color blanco-amarillento, se caracterizan por crecer en forma de racimo, florece desde junio a agosto. (24) (33) (48).

El fruto es una drupa ovoide carnosa y jugosa, de 6 a 8 mm de longitud, color amarillo verdoso y sabor dulce aromático con maduración en la estación de verano (Enero). Posee un periodo de maduración entre diciembre y enero. (48)



FUENTE: HOJAS, FRUTO Y FLORES DE *Peumus boldus* <http://biblioteca1.infor.cl:81/DataFiles/26287.pdf>. 2014-02-19

FIGURA N° 8. HOJAS, FRUTO Y FLORES DE *Peumus boldus*

1.4.2 ORIGEN, DISTRIBUCIÓN Y HABITAT

Una especie originaria de América del Sur “árbol de los andes”, en especial de Chile principal exportador, aunque también se cultiva en Italia, África del Norte, también podemos encontrar sierras de Argentina, Perú, Brasil, Bolivia y Ecuador, creciendo en las zonas silvestres y climas templados. No se ha logrado aclimatarse bien en Europa por ello deben importarse las hojas, desecadas, desde el país andino. (24) (32) (35)

Prefiere suelos poco húmedos, y es ligeramente acidófilo. Es sólo moderadamente resistente al frío, y requiere de luz solar constante. Crece principalmente en las colinas secas y soleadas. (24)

Remontando tiempos atrás en Chile, se comía su fruto y además era utilizado por la medicina indígena como antihelmíntico, y actualmente han descubierto sus propiedades diurético y con propiedades estomacales. Su crecimiento y desarrollo se dan fundamentalmente en zonas poco húmedas con suelo de características pedregosas, hasta los 1.500 metros de altura, e incluso puede adaptarse a condiciones adversas de sequía. (33)

Las hojas de *Peumus boldus* contienen 20 y 40 ml de aceite esencial por kg de planta y como mínimo un 0,1% de alcaloides expresados en boldina. (35)

1.4.3 COMPOSICIÓN FITOQUÍMICAS

La droga desecada contiene primariamente aceite esencial, flavonoides y alcaloides. (21)

El aceite esencial (hasta un 1-3% responsable del fuerte aroma): Está constituido por hidrocarburos monoterpénicos (limoneno, y pineno, p-cimeno (insecticida natural) y monoterpenos oxigenados (ascaridol, alcanfor, cineol, linalol). Se han identificado hasta 46 componentes del aceite esencial, 22 de los cuales fueron descritos por primera vez en *Peumus boldus*. (2) (34)

Los flavonoides, contiene heterósidos (glucosa, ramnosa y arabinosa) de flavonoles comunes, derivados del ramnetol, isoramnetol y kaenferol. Los enlaces heterosídicos se establecen entre los hidroxilos de la posición 3 y 7 de las geninas. *Glicósidos flavónicos*: Peumósido, boldósido, fragósido, boldoglucina (heterósido mal definido) (2) (34)

Los alcaloides isoquinoleínicos (más destacados como activos) (tabla N° 3), derivados de aporfina y noraporfina, de los que se han aislado más de 20, de los cuales el mayoritario es boldina (representa el 25 -30 % de los alcaloides totales, abundante también en la corteza, también encontramos 0,3% de boldoglucina con propiedades narcótica), del cual el más utilizado por sus propiedades medicinales es la boldina, aunque también destacan otros como

la isoboldina, y laurotenina). Es un alcaloide tetracíclico. Contiene, además, glaucina (forma 0-dimetilada de boldina), isoboldina, isocoridina, laurolitsina, laurotetanina y su derivado N-metilado, etc. Además de la boldina, se han aislado e identificado otros alcaloides: esparteína, reticulina, isoboldina, lauretetanina, norisocoridina y 15 alcaloides más.

TABLA N° 3. ESTRUCTURA DE LOS ALCALOIDES Y COMPOSICIÓN DE LAS HOJAS DE BOLDO.

Tabla 1. Estructura de los alcaloides más destacados de la hoja de boldo							
Nombre	1	2	3	6	9	10	11
Boldina	OCH ₃	OH	H	CH ₃	OH	OCH ₃	H
Isoboldina	OH	OCH ₃	H	CH ₃	OH	OCH ₃	H
Glaucina	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H

COMPONENTES DEL BOLDO

- **Alcaloides** (0,2-0,5%): **boldina**, isoboldina, reticulina, laurotetanina, laurolitsina, isocoridina, norisocoridina, paquicarpina (esparteína).
- **Aceite esencial** (1-3%): cineol, cimol, ascaridol, eugenol, pineno y terpineol.
- **Taninos** (1-2%)
- **Oxalato de calcio**
- **Glicósidos flavónicos**: boldósido, boldoglucina.
- **Flavonoides**: ramnetol, isoramnetol, kaempferol, [catequinas](#).

FUENTE: Sabina, A., (2007). 20140218

La planta también contiene flavonoides antioxidantes, taninos, resina, sustancia cumarina, y glicósidos flavónicos, principalmente boldósidos. Ácido cítrico, Oxalato de calcio, sustancias aromáticas y agua en un 8%, materias minerales hasta un 12% y un 10% de lípidos. (2) (3) (34) (40)

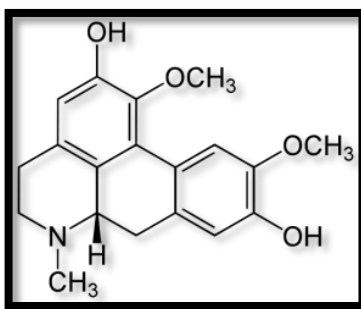
1.4.4 ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LA BOLDINA, ALCALOIDES Y ACEITES ESENCIALES

Boldina. La boldina y sus derivados (presenta también en concentraciones menores de otros alcaloides, especialmente isoboldina y laurotenina,) sobresale por sus propiedades hepatoprotectores, antiinflamatorios, antioxidantes y fungicidas, además tienen otras propiedades, relajante muscular, inmunomoduladoras, diurética (coleréticas, gastroestimulantes) debido a esto posee propiedades digestivas, se usa para tratar dispepsias, trastornos gastrointestinales leves (flatulencia, aerofagia) y disfunciones hepato biliares menores (insuficiencia hepática), hepatitis, estreñimiento y migrañas provocadas por malas digestiones, y tiene propiedades beneficiosas para el hígado. (3) (34) (47)

BANNACH, 1992 indican que a nivel hepático, la boldina es un efectivo antioxidante. Se destacan por su importancia terapéutica la boldina y la isoboldina, así como flavonoides y taninos, se incide por excelente planta protectora del hígado. Se indica como tratamiento de apoyo en la hepatitis, en trastornos de la vesícula, evita la formación de cálculos y facilita su eliminación cuando éstos se han producido y en general se recomienda para asegurar un correcto funcionamiento de hígado y vesícula. (23)

Característica de la boldina, boldina ($C_{19}H_{21}NO_4$; M_r 327, 4), se encuentra en las hojas y la corteza. Es una sustancia amorfa, sólida, color amarillo pardo, de sabor amargo, inestable, se oxida a luz solar adquiriendo un color café púrpura. (47)

Composición química



FUENTE: ESTRUCTURA DE LA BOLDINA. <http://es.wikipedia.org/wiki/Boldina> 20140221

FIGURA N° 9. ESTRUCTURA DE LA BOLDINA

Alcaloides Totales. Los alcaloides totales en conjunto resultan más efectivos como, gastroestimulantes, la investigación realizada en perro indican que aumentó la secreción gástrica muy marcada y acompañada de sialorrea a dosis más altas. (23)

Estudiaron el derivado de la boldina y por su potencial antioxidante. En estos experimentos boldina y derivados fue capaz de disminuir la oxidación *in vivo* de la LDL, la administración de Boldina o derivado del mismo, (1 mg / kg al día) durante 12 semanas era capaz de reducir la formación de lesiones aterogénicas en comparación con grupos de control. (21)

BASILA Y YUAN. (2005) observaron la actividad antiagregante plaquetario y antiinflamatoria de la boldina y secoboldina en muestras de sangre humana y conejos.

Aceite esencial. Se realizaron por concentración mínima inhibitoria de bactericida y fungicida frente a diversos microorganismos, y han resultado ser los más sensibles *Streptococcus pyogenes*, *Micrococcus sp.* y *Candida sp.* En su medio natural las hojas no presentan daños por herbívoros ni síntomas de alguna patología, esto podría ser por los aceites esenciales presenta la actividad insecticidas. (17) (18)

Sinergismo. La composición química-actividad antioxidante del boldo y señalan que la actividad antirradical puede ser debida no sólo a la boldina, sino también a la presencia de compuestos fenólicos, basándose en el elevado contenido del extracto en catequinas en relación con boldina. (2)

La actividad antioxidante de la boldina, junto con la de otros alcaloides bencilisoquinoleínicos, mediante el empleo de un sistema inducido por Fe^{3+} -EDTA en presencia de peróxido de hidrógeno. (5)

Los flavonoides, alcaloides y aceite esencial que le otorgan efectos coleréticos, colagogos y diuréticos. Los flavonoides y aceites esenciales del boldo son diuréticos, antiinflamatorios, eupéptico, ascarocidas y anticandidiásico. A dosis elevada los alcaloides y aceites esenciales, son anestésicos, sedantes e hipnóticas. (47)

Para un efecto exitoso en algunas de las propiedades es necesario mezclar las hojas del boldo con otras especies como el cardo mariano, el diente de león y la fumaria, a partes iguales. Ejemplo como hepatoprotector. (2) (5)

Se ha comprobada con la boldina pura, si bien diversos autores apuntan la posibilidad de que el efecto colerético sea debido a un sinergismo de acción entre los alcaloides y los flavonoides (no sólo a los alcaloides). (5)

1.4.5 RENDIMIENTOS DE ALCALOIDES Y BOLDINA EN HOJAS DE BOLDO

La concentración de alcaloides en hojas de *Peumus boldus* varía entre el 0,2 y 0,5% y su mayor componente boldina corresponde al 25-30 % de los alcaloides totales. GUERRA (1998) mencionan rendimientos de 0,28 y 0,32%. (5) (27)

La contenido de boldina sería mayor en la corteza (3,7 - 6%) y las hojas (0,03 a 0,1 %), sin observar variaciones significativa como ocurre con los aceites esenciales. (5) (47)

La mayor concentración de alcaloides se localiza en la corteza (8%) y en valores muy inferiores en las hojas (3%). En estas últimas el espectro de compuestos es amplio como: taninos, flavonoides, heterósidos, ácidos, hidrocarburos, aceites esenciales y minerales (tabla N° 3). Pero señalan que los alcaloides de las hojas son más efectivos. (27)

El contenido de boldina en las hojas no varía con la época de cosecha, por lo que se podría descartar como posible factor de variación. (27)

ESPIC, (2007) menciona que tratados a 65 °C y a temperatura ambiente las hojas de boldo registraron rendimientos de aceite esencial entre 2,1 y 3,4%, con un contenido de ascaridol entre 54,7 y 79,3 % del aceite esencial; y un rendimiento de alcaloides entre 0,1 y 0,3 %, con un contenido de boldina entre 7,3 y 23,8 % de los alcaloides totales y los rendimientos de aceite esencial, alcaloides totales y boldina de hojas secadas a diferentes temperaturas no presentaron variaciones significativas, y en el mismo estudio para la superficie evaluada se estimó una producción de biomasa foliar potencialmente aprovechable de 257 toneladas, de las cuales se pueden obtener aproximadamente 6.730 litros de aceite esencial y 470 kg de alcaloides, de estos últimos, 71 kg corresponden a boldina. (1 tonelada son 1000 kilogramos.) (27)

Lima et al. (2004) y Schwanz et al. (2008) Cuantifico té *P. boldus* e informaron que la infusión de bolsita de hojas de *P. boldus* 1 g/250 ml de agua hirviendo por 10 min, tiene un contenido fenólico total fue 65,96 mg de catequinas por gramo de hojas, un contenido de catequinas de 2,25%, mientras que los alcaloides totales en equivalente boldina, fue de 0,06%, lo que resulta en una relación media entre catequina y boldina de 37:1. (21)

1.4.6 INFLUENCIA EN EL CONTENIDO DE ALCALOIDES Y ACEITE ESENCIALES

Se han demostrado que no existen diferencias significativas en la concentración de boldina en muestras procedentes del norte, centro o sur de Chile, como ocurre con los aceites esenciales. (2)

Los rendimientos de los alcaloides esta 0,06 y 0,3 %, al igual que los aceites esenciales, el contenido de alcaloides varía con la época de cosecha de las hojas (estacionalidad), posición y edad de las hojas. Indican que los rendimientos de ambos compuestos obtenidos de hojas cosechadas en junio son más altos en el período invernal coincidiendo con la mayor humedad y menor temperatura ambiental y con la floración de la especie con respecto a los otros meses del año. (27).

1.4.7 ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA DE LAS HOJAS DE *Pumus boldus* Y LA BOLDINA

Las propiedades atribuidas proverbialmente a la hoja de boldo son coleréticas, colagogas, diuréticas y estomáquicas. (2)

- **Estudios in vitro.**

Actividad antioxidante. El estudio en hepatocitos de rata, evidenciaron cómo la boldina inhibía de forma dosis dependiente el daño celular inducido por hidróperóxido de tert-butilo, protegieron completamente la viabilidad celular. (2)

Las mismas efecto captadoras de radicales libres y antioxidantes de la boldina fue estudiada por Jiménez I, Garrido A, Bannach R, et al. (2000) comprobaron sus propiedades protectoras dosis dependientes frente al daño inducido por el radical libre AAPH (lisis de eritrocitos), concluyo que la boldina tiene propiedades antioxidantes y citoprotector. (2)

La boldina actúa como relajante sobre musculatura lisa, de manera dosis dependiente. Actividad sobre músculo esquelético. (2)

- **Estudios in vivo.**

Actividad colerética. En rata la boldina pura, que provocó un aumento en la secreción de bilis en ratas a dosis comprendidas entre 5 y 20 mg/kg.

Actividad hepatoprotectora. se ha comprobado frente a la toxicidad inducida por CCL₄. La actividad del extracto (con un contenido en boldina de 0,06-0,115%) resultó superior (70% de protección) a la de la boldina (49% de protección). Se puede señalar que otras actividades antes mencionadas in vitro son dosis dependiente aquí también puede ser dosis dependiente y la actividad superior del extracto con respecto a la boldina puede ser por la presencia flavonoides como catequina que es otro de los antioxidantes más destacados. (2)

La planta de boldo tiene actividad hepatoprotectora, según las pruebas bioquímicas de transaminasas hepáticas realizadas a ratas administradas el extracto acuso de boldo al 100% la ASAT y la ALAT se elevaron en un promedio de 0,7% del valor normal, señala que tiene actividad hepatoprotectora en dosis altas. (30)

El efecto protector hepático de boldo parece estar relacionado directamente con su dosis, donde en su estudio afirma que los grupos experimentales no presentan signos de lesión celular y hay ausencia de inflamación. Grupo tratado con extracto 160mg/kg se vieron niveles de transaminasas inferiores al grupo normal. (20)

Actividad antiinflamatoria. Tanto el extracto purificado como la boldina, presentan una importante actividad antiinflamatoria, evaluada mediante el test de reducción del edema inducido por carragenina, se ha observado que boldina inhibe la síntesis de prostaglandinas. Estas propiedades antiinflamatorias, junto con la actividad citoprotectora de boldina, se han confirmado en un modelo experimental de colitis aguda. (2)

1.4.8 ESTUDIOS TOXICOLÓGICOS DE LAS HOJAS DE *Peumus boldus* Y LA BOLDINA

A las dosis recomendadas, se considera que la hoja de boldo carece de efectos tóxicos. Las dosis necesarias para toxicidad en animales son relativamente altas. La DL₅₀ de boldina en

ratón y cobayo de 500 y 1.000 mg/kg, respectivamente. La administración a ratas de extracto hidroalcohólico a dosis de 3 g/kg no puso de manifiesto efectos tóxicos. (2)

Se observaron efectos abortivos y teratogénico en ratas embarazadas con altas dosis (800 mg/kg/día) de un extracto etanólico seco y boldina, por lo que no debe ser consumidas los preparados de *Peumus boldus* durante el embarazo y la lactancia sin control médico, en misma investigación las ratas macho tratadas por vía oral durante 90 días incrementaron los niveles transaminasas séricas y el colesterol y una reducción en los niveles de bilirrubina total, glucosa y urea. (2) (21)

Gielen y Goossens (2001) informaron de la aparición de un caso de la dermatitis alérgica tras el consumo té de boldo, cuando en el paciente que se había recuperado por completo. (21)

El aceite esencial, como ocurre con otros muchos, es tóxico, habiéndose establecido la DL₅₀ en 0,13 g/kg en rata y provocando convulsiones con dosis de 0,07 g/kg. (2)

Dosis excesivas de boldo pueden causar irritación renal, debido al aceite esencial (ascaridol, principales constituyentes del aceite esencial, es altamente tóxico, y esto plantea dudas sobre la idoneidad de la hoja de boldo en los medicamentos herbarios tradicionales). (23)

1.4.9 FARMACOLOGÍA

- **Farmacocinética.** Se realizaron experimentos *in vitro* e *in vivo* con el fin de conocer la farmacocinética de boldina. Se informó de que después de la administración tanto oral como intravenosa, la concentración plasmática de Boldina decae rápidamente, lo que indica una aparente cinética de primer orden. Cuando se administra por vía oral, boldina se absorbe rápidamente (30 minutos) y se concentra preferentemente en el hígado, con concentraciones sustancialmente bajas en el corazón y el cerebro. El sabor amargo de la boldina característico a la planta e intensa fragancia, que puede transmitir a la orina si se toma durante un tiempo prolongado. (21) (34)

1.4.10 SU POSIBLE MECANISMO DE ACCIÓN DE LA BOLDINA

La capacidad antioxidante de boldina parece estar relacionada con la capacidad de eliminar los radicales hidroxilo y peroxilo. A través de un mecanismo antioxidante, boldina fue capaz de atenuar la inactivación del citocromo P450 e inhibir la peroxidación lipídica en microsomas hepáticos tratados con agentes reductores. (21)

Al ser muchos los trabajos que demuestran la actividad antioxidante de la boldina, se han permitido establecer que actúa como captador de radicales libre, sobre todo del radical hidroxilo, su poder antioxidante de la boldina ha sido atribuida a la presencia del grupo bifenilo en la estructura aporfinoide. Investigaciones recientes han observado que boldina también inhibe la producción de óxido nítrico en la mitocondria, y otros autores sugieren que, además del efecto antioxidante, la boldina podría proteger algunos componentes vitales de la célula, no sólo disminuyendo la activación metabólica de xenobióticos potencialmente tóxicos, sino también aumentando su eliminación. Todo ello contribuye a su actividad antioxidante. (21)

1.4.11 INDICACIONES TERAPÉUTICAS Y POSOLOGÍA.

Por su alto contenido en alcaloides no debe tomarse boldo durante el embarazo o la lactancia. Debe evitarse también en caso de obstrucción de las vías biliares.

La Comisión E alemana recoge únicamente los empleos de la hoja de boldo derivados de su actividad espasmolítica, colerética y estimulante de la secreción gástrica: «dispepsia suave y espasmos gastrointestinales». Recomienda la dosis, salvo modificación por prescripción, de 3 g de droga al día e indica que no debe ser usada en enfermedades hepáticas graves ni cuando existe obstrucción de conductos biliares.

Por otra parte, ESCOP incluye las siguientes indicaciones: tratamiento de alteraciones hepatobiliares menores y tratatamiento sintomático de alteraciones digestivas suaves. La dosis que recomienda para adultos.

1.4.12 INTERACCIÓN

La interacciones interacción boldo / warfarina en un paciente tratado con warfarina, que después de consumir *Peumus boldus*, mostró un aumento del efecto anticoagulante, posteriormente fue confirmado como la acción anticoagulante de la warfarina volvió a los niveles normales con la detención de la ingesta del boldo y la intensificación de la reexposición con Boldo. (21)

1.5 EXTRACTO VEGETAL

Un extracto vegetal es una mezcla compleja, con multitud de compuestos químicos, obtenible por procesos físicos, químicos y/o microbiológicos a partir de una fuente natural, a menudo usando un solvente primario como etanol o agua y esta se pueden comercializarse como tinturas o en forma de polvo. (46)

Los extractos de planta se diferencian no solamente por medio del solvente primario empleado, sino también por los pasos de preparación empleados. (45)

La extracción a partir de una planta vegetal con un solvente primario proporciona, en primera instancia, un extracto bruto o llamado extracto general no tratado. Sin embargo si este extracto bruto se adiciona otros pasos como purificación (eliminación de partes fitoquímicas específicas no deseadas), o concentración de principios activos importantes deseados, entonces se obtienen extractos especiales óptimos, a diferencia del extracto bruto. (45)

1.5.1 MÉTODOS DE EXTRACCIÓN GENERAL DE EXTRACTOS VEGETALES

La forma de extracción más frecuente es por maceración, este proceso tiene algunas ventajas sobre la percolación y contracorriente. También se puede procesar la extracción mediante métodos que involucran el ultrasonido, el eléctrico entre los principales.

Se puede dividir en 2 grupos: las farmacopeas no detallan el proceso de extracción.

- **Procesos que dan como resultado un equilibrio de la concentración entre el soluto y el residuo:** maceración y la maceración dinámica, también puede incluir la digestión.(4)

- **Procesos que agotan completamente la droga:** percolación, repercolación y contracorriente.(4)

Maceración: consiste en poner en contacto la droga y el solvente, con agitación ocasional, da un equilibrio de concentración entre la droga y el solvente dependiendo de los factores que están unidas a la droga (naturaleza, tamaño de partículas, humedad), y las que está relacionado con el solvente (selectividad, polaridad, cantidad), y cuándo mantiene en movimiento constante se conoce como **maceración dinámica**, y si se ejecutan a temperaturas más elevadas llamamos **digestión**. (4)

Percolación: consiste en hacer pasar el solvente a través de la droga hasta su extracción exhaustiva, comprende una etapa preliminar de humedecimiento de la droga fuera del cuerpo del percolador (macera previamente 30 min.) y si el mismo solvente recircula a través de la droga por intermedio de bomba estamos hablando de la **repercolación**. (4)

El número y tiempo de extracción, la temperatura, concentración alcohólica del solvente y otras variables deben determinar experimentalmente. LIST 1995, recomienda experimentos factoriales en donde varía solamente un factor mientras que los otros permanecen fijos. (4)

Los resultados del experimento de LIST muestran que las condiciones de operación son: °T: 60 °C, C alcohólica: 70 %, t extracción: 1 h. Según el experimento arriba mencionado, °T: 80 °C implica una destrucción parcial p.a, extracción por más de 1h no trae beneficios y produce un gasto inútil de energía y mano de obra. (4)

En su presentación final pueden ser: tinturas (1:10), extractos fluidos (1:2), blandos (viscosos), secos y nebulizados (obtenidos por atomización del disolvente.) (46)

1.5.2 CLASIFICACIÓN SEGÚN SU CONSISTENCIA

Los extractos fluidos (hidroalcohólicos): son líquidos, habitualmente corresponde a la droga seca en proporción 1:1 (1 mL de extracto corresponde a 1 g de la droga seca). Aquí tenemos 2 variantes son Extracto fluido y Tintura. (49)

Los extractos blandos: son líquido espesos semi-sólidos. (1g de extracto es equivalente a 2-6 g de droga). (49)

Los extractos secos: Son sólidos, polvos o granulados, resulta más satisfactorio por liofilización. (49)

1.5.3 MECANISMO DE ACCION SOLVENTE DURANTE EL PROCESO DE EXTRACTIVO.

Durante el proceso de extracción ocurren 2 mecanismos:

- **Lixiviación (sustancias solubles de las células rotas):** la lixiviación de las sustancias es rápida.
- **La disolución y difusión** (sustancias solubles de las células intactas): difusión de las sustancias a través de la membrana de células intactas es lenta y requiere etapas de humedecimiento y ablandamiento para aumentar la permeabilidad de la membrana (el hinchamiento es un factor importante porque aumenta la permeabilidad de la pared celular y la difusión del solvente). Este proceso comprende 3 etapas: la penetración del solvente en la célula, la disolución de las sustancias extraíbles y la difusión de la solución hacia el exterior de la célula vegetal. (4)

1.6 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICO (SCB)

Se basa en fundamento científico para clasificar un fármaco considerando los parámetros de solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal (y en combinación con la disolución, considera los 3 factores más importantes que modifican la velocidad y cantidad absorbida de un principio activo), factores estrechamente relacionados con el proceso de absorción, y plantea como objetivo, la posibilidad de establecer correlaciones *in vitro-in vivo*, es decir reemplazar los estudios realizados *in vivo* por ensayos *in vitro* (bioexención), siempre y cuando el fármaco reúna ciertas condiciones y se presente como una forma farmacéutica sólida de liberación inmediata. La biodisponibilidad sistémica de un fármaco depende de la fracción absorbida y del metabolismo intestinal o hepático que pueda darse. (10)

De acuerdo con el SCB, los fármacos se pueden clasificar en 4 categorías, basados en su solubilidad y permeabilidad, como se muestra en la tabla 3.1. (10)

TABLA N° 4. CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS DE ACUERDO CON EL SCB.

Clase	Solubilidad	Permeabilidad
I	Alta	Alta
II	Baja	Alta
III	Alta	Baja
IV	Baja	Baja

Solubilidad: se considera de alta solubilidad, cuando el fármaco en su mayor dosis (recomendada por la OMS o disponible en el mercado como forma sólida oral) es soluble en 250 mL o menos de medio acuoso en un rango de pH de 1,2 - 7,5, según la FDA, y de 1,2 - 6,8, según la OMS.

Permeabilidad: se clasifica como altamente permeable, si la cantidad absorbida en humanos es mayor al 85%, según la OMS, y 90%, según la FDA.

FUENTE: Baena, Y. (2008). 20140327

Una vez clasificado el fármaco de acuerdo con estas propiedades, se evalúa la posibilidad de emplear los estudios de disolución *in vitro* como predictores del comportamiento *in vivo* del medicamento, siempre y cuando se puedan establecer las correlaciones requeridas, como se muestra en la tabla 5. (10)

TABLA N° 5. CORRELACIONES *in vitro-in vivo* ESPERADAS PARA PRODUCTOS DE LIBERACIÓN INMEDIATA, SOBRE LA BASE DE LA CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA

Clase	Correlación CIVIV esperada
I	CIVIV si la velocidad de disolución es menor que la velocidad de vaciamiento gástrico. De lo contrario la correlación es limitada* o puede no existir.
II	Se espera CIVIV si la velocidad de disolución <i>in vitro</i> es similar a la velocidad <i>in vivo</i> , exceptuando los casos en que la dosis sea muy elevada.
III	La absorción (permeabilidad) es el paso determinante y la CIVIV limitada* o no por la etapa de disolución.
IV	La CIVIV es limitada*, o simplemente puede no existir.

* Una correlación limitada significa que la velocidad de disolución, mientras no esté controlada, puede ser similar a la velocidad de absorción y el grado de la correlación dependerá de las velocidades relativas.

FUENTE: Baena, Y. (2008). 20140327

1.7 COEFICIENTE DE REPARTO O DISTRIBUCIÓN: SOLUBILIDAD EN LÍPIDOS.

Es la relación de cantidad de una sustancia (no ionizado) en 2 disolventes inmiscibles en equilibrio, *in vitro*. Es un parámetro fisicoquímico que mide la solubilidad diferencial de una molécula en 2 fases en equilibrio, es decir en una fase orgánica octanólica (saturada de solución acuosa) y la fase acuosa tamponada (saturada de n-octanol) a pH 7,4, este refleja una situación *in vivo* en muchos casos la concentración alcanza después de someter a un proceso de reparto entre ambas disolventes. (1) (37)

Una vez que los alcaloides totales de *Peumus boldus* sea liberada y disuelta en los fluidos gastrointestinales, esta tiene que ser absorbidas por la membrana biológicas, este actúan como una barrera lipófila para el fármaco, un fármaco hidrófilo no puede atravesarla. Si su lipofilia es elevado tenderá a concentrarse en medios lipófilos, como por ejm la bicapa lipídica de la membrana y a su vez por ser el plasma una disolución acuosa, la primera exigencia para el transporte del fármaco hasta su lugar de acción es su hidrofilia y si es muy bajo tendrá tendencia a distribuirse en entornos hidrófilos, como por ejm el plasma sanguíneo, pero el fármaco debe ser también capaz de atravesar la barrera lipídica que representa la membrana celular, por ello su balance hidrófilo-lipófilo se prefiere valor intermedio de estas 2. El n-octanol se elige como modelo de disolvente ya que sus propiedades físicas-químicas semejantes a la membrana, en su estructura podemos apreciar una “cabeza hidrófila” (G. hidroxilo) y una “cola hidrófoba” (cadena de n-octanol), semejantemente a los fosfolípidos, también son usados nitrato de isopropilo, tetracloruro de carbono, dependiendo de las características de la molécula de que se trate. (1) (47)

El P es una relación de concentraciones de compuesto no ionizado entre las dos soluciones. Para medir el coeficiente de partición de solutos ionizables, el pH de la fase acuosa se ajusta de tal manera que la forma predominante del compuesto es no ionizado. El coeficiente de distribución (D) es la relación de la suma de las concentraciones de todas las formas del compuesto en cada una de las dos fases. Para las mediciones del coeficiente de distribución, el

pH de la fase acuosa está tamponada a un valor específico de tal manera que el pH no es perturbado de manera significativa por la introducción del compuesto. (39)

BRODIE Y COLABORADORES, 1983 (aspectos cualitativos, transporte a través de la membrana – p) indican que el fármaco no ionizadas en su mayor parte al pH plasmático 7.4, la constante de velocidad paso (K), están relacionados con los coeficientes de reparto (r), así la k y cantidad transferida en un tiempo dado (Ct) será más alta cuando más alta sea el coeficiente de reparto (r), y para los fármacos ionizados al mismo , la k se relaciona con él % de molécula no ionizados, por lo tanto la k y Ct será proporcional al r y la fracción de fármaco no ionizada a pH 7,4. La absorción también está en función del pH, si hay un cambio con el pH (relacionado con el r in vivo) un fármaco ácido atraviesa las membranas biológicas muy rápidamente a valores de pH a los cuales la fracción no ionizada es relativamente pequeña. Por lo tanto a pH altos de la fase acuosa el paso de un fármaco ácido será rápida, de igual manera a pH más bajos de la fase acuosa del medio biológico el paso del fármaco básico será rápida. (7)

El P se expresa:

$$P = \frac{\text{concentración del medicamento en disolvente orgánico}}{\text{concentración del medicamento en agua}} \quad \text{Log P} = \text{Log} \frac{\text{Conc. del medicamento no-ionizado en octanol}}{\text{Conc. del medicamento no-ionizado en amortiguador}}$$

En esta expresión los valores de log P varía generalmente entre -6 y +6. Cuando el coeficiente de reparto de determina en un pH de 7,4 se conoce como Log D.

Si $P > 1$ el compuesto (medicamento) tiene características lipófilas, si $p < 1$ indica mayor solubilidad en agua y si tiene $p = 1$ podrá absorberse o no, dependerá del resto de componentes de la formulación. (1) (2)

1.7.1 FARMACOLOGÍA

En la práctica médica, P son útiles, Coeficiente de distribución de un fármaco afecta en gran medida la facilidad con que la droga puede alcanzar su objetivo previsto en el cuerpo, lo

fuerte efecto que tendrá una vez que llegue a su destino, y cuánto tiempo va a permanecer en el cuerpo en forma activa. (39)

- **Farmacocinética.** Tiene una fuerte influencia en las propiedades ADME de la droga, el carácter hidrófobo de un compuesto es un determinante principal de cómo es su potencial uso como fármaco. (39)

- **Farmacodinamia.** El efecto hidrófobo es la principal fuerza motriz para la unión de los fármacos a sus receptores diana). (39)

1.7.3 MÉTODO DEL FRASCO DE AGITACIÓN

Consiste en disolver algunos de los solutos en cuestión en un volumen de octanol y agua, a continuación, la medición de la concentración del soluto en cada disolvente. Tiene ventajas que es un método preciso para un amplio rango de solutos, y que no tenemos que conocer previamente la estructura química del soluto. El método más común de medir la distribución del soluto es por espectroscopia de UV/VIS. Si el volumen de las dos fases es la misma, entonces la matemática es muy simple. (38) (39)

1.8 FARMACOS EN DISPERSIONES SOLIDAS COMO ESTRATEGIAS DE SOLUBILIZACIÓN

Las características de solubilidad y permeabilidad definen su comportamiento biofarmacéutico (CBF) en cuanto a su capacidad de absorción. (12)

SEKIGUCHI Y OBI (1961) se propusieron las DS (para reducir el tamaño de las partículas de los fármacos, generalmente entre 1 y 10 μm) para incrementar la disolución y la absorción oral de fármacos de baja hidrosolubilidad.

Dispersiones sólidas (DS): aquellas formulaciones donde la droga es dispersada en una matriz inerte (soporte o carrier), son sistemas al estado sólidos, obtenidas por fusión, disolución común solvente o mixta, con el objeto de modificar las características del fármaco. Como carrier es comúnmente utilizado por la tecnología de DS polímeros hidrosolubles como PEG, PVP y azúcares. Estos excipientes sean usados en DS para mejorar la solubilidad

y de esta forma incrementar la biodisponibilidad, y con frecuencia es necesario utilizar desintegrantes en la FF final para reducir los tiempos de desintegración de la DS y para preparar las formulaciones de dosis sólidas para liberación inmediata. (11) (12)

Cuando está formulado y procesado apropiadamente, el resultado es una matriz de polímero-fármaco, la cual tiene una excelente estabilidad de vida de anaquel y puede mejorar la solubilidad y biodisponibilidad del fármaco. (11)

En la práctica, estas DS son sistemas en los cuales la liberación del fármaco es mayor a la liberación obtenida por una formulación convencional. Todas las DS tienen perfil de disolución mejor que el fármaco cristalino puro. (12)

La boldina y los alcaloides totales del boldo es un agente hepatoprotector, antioxidante y antiinflamatorio, su acción se asemeja a la silimarina. Sin embargo, una de sus características indeseables es su baja solubilidad acuosa, ya que ésta junto con la velocidad de disolución es el paso limitante de la absorción de un fármaco. Los fármacos de baja solubilidad, presentan una velocidad de disolución y la de absorción bajas, para resolver este inconveniente se han planteado diversas estrategias para alcanzar una absorción más rápida y completa. (12)

1.8.1 MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE DISPERSIONES SÓLIDAS

- **Método de fusión:** Cada componente de DS son pesadas y mezcladas, luego es fundida a una °T fusión mayor a la °T fusión del soporte con agitación constante, luego de ser enfriada, es sometida a un proceso de pulverización y tamizado. Desventaja podrían alterar la estabilidad del fármaco y del polímero por altas °T.

- **Disolución con un solvente orgánico:** Se obtienen por disolución de cada uno de los componentes en un mismo solvente (elemento fundamental elección de un disolvente común que disuelve, su inconveniente presencia de residuo afectaría la estabilidad del fármaco o del soporte, por lo que se recomienda usar solventes que sean fáciles de remover. Los factores que afectan a la estructura de las DS preparadas por este método son: °T evaporación del

solvente, duración del proceso, proceso de desecación, naturaleza del solvente, porcentaje del excipiente. (12) (28)

- Fusión y disolución (Mixto): se utiliza cuando el fármaco no es directamente soluble en el soporte y cuando el agregado de un líquido al soporte afecta sus propiedades como sólido. La técnica consiste en disolver el fármaco en un solvente líquido para obtener una solución que va a ser incorporada directamente al soporte fundido. Por último el solvente debe ser removido. (12)

1.8.2 CLASIFICACIÓN DE DISPERSIONES SÓLIDAS

Dispersiones sólidas binarias, formadas por el fármaco y soporte y **las dispersiones sólidas ternarias** a las cuales se añade un agente tensioactivo. (12)

1.8.3 VENTAJAS DE LAS DISPERSIONES SÓLIDAS

Mejora la biodisponibilidad de los activos poco solubles (aumenta su absorción, al aumentar su solubilidad), y en algunos casos el desarrollo de los comprimidos con la DS pueda disminuir la dosis terapéutica del principio activo. Otras de las ventajas es que el o los excipientes usados en esta formulación pueden presentar propiedades específicas que dan nuevas ventajas. Las mezclas entre excipientes solubles e insolubles en una cantidad definida pueden modular la liberación de ciertos principios activos de forma controlada. (28)

1.8.4 ESTABILIDAD DE LAS DISPERSIONES SÓLIDAS

Los principios activos asociados a vehículos pueden sufrir alteraciones físicas o químicas: Estabilidad química. Cambio de color indica una degradación puede ser del fármaco o también de componentes de vehículo (polímero) como descomposición de los azúcares, del sorbitol, y estabilidad física. Cambios polimórficos (la recristalización del fármaco o hacia un aumento del tamaño de las partículas) presentan distintas características de disolución. (28)

1.8.5 MECANISMO DE AUMENTO EN LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN POR FORMACION DE DISPERSIONES SOLIDAS - SOLUBILIZACION DEL FARMACO LIPOSOLUBLE.

El polímero (cadena soluble en agua) proporciona una mejora de la concentración o una disolución más rápida por la mejora de solubilidad y velocidad de disolución, en un medio acuoso, el disolvente orgánico que se utilizó fue el etanol anhidro, ya que este disuelve muy bien tanto el fármaco como el polímero. En la DS el PVP reducción del tamaño de partícula, por la formación de sistemas eutécticos (el medio viscoso dificulta la nucleación y el crecimiento de cristales es lenta), esto disminuye la agregación y aglomeración. En este sistema el fármaco está rodeado por PVP k-30 hidrosoluble disuelve rápidamente en presencia con el agua, lo que permite una mejor humectación de las partículas del fármaco retrasando la aglomeración o agregación. Este aumento de solubilidad del fármaco se debe a la obtención de formas metaestables de mayor solubilidad y a un efecto solubilizante del polímero sobre el fármaco. La formación del complejo PVP y fármaco (AT) disminución de la energía de activación de disolución, la facilidad de disolución se puede explicar por la energía necesaria para la disolución de los componentes a partir de una solución sólida (DS) es menor que la requerida para la disolución de los componentes a partir de una fase sólida cristalina o microcristalina (fármaco cristalino puro) , y también por la modificación en la naturaleza cristalina del fármaco: Distintos estados del fármaco después de la preparación de DS puede sufrir distintos estados cristalinos como: polimorfismo y estados amorfos, solvatos o complejos, esto puede dar menor o mayor velocidad de disolución. (28)

Disminución de la energía de activación: Algunas teorías explican el aumento en la velocidad de disolución de las DS por un descenso en la energía de activación de la disolución. (28)

1.9 COMPRIMIDOS

Un comprimido es una forma farmacéutica sólida que contiene uno o varios principios activos con actividad terapéutica y excipientes, se obtienen aglomerando, por compresión de granulados, un volumen constante de partículas y ofrecer una dosificación exacta en un sitio

específico, menor volumen de administración, alta estabilidad, posibilidades de enmascarar sabores y olores desagradables, bajo costo de fabricación, facilidad de transporte y almacenamiento, pero también tiene su inconveniente, algunos activos son difíciles de comprimir (estructura cristalina, amorfo o baja solubilidad), difíciles de humectar, pobres la disolución y absorción en tracto gastrointestinal o presentan características organolépticas desagradables, generalmente se toman por vía oral, pero pueden ser administrados por vía sublingual, bucal, rectal o vaginal. (15)

1.9.1 CLASIFICACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS

- Comprimidos no recubiertos
- Comprimidos recubiertos: con recubrimiento de azúcar (grageas) y cubierta pelicular
- Comprimidos especiales: como por ejemplo efervescentes, de disolución en la cavidad bucal (comprimidos bucales y sublinguales), con recubrimiento gastrorresistente o entérico, de capas múltiples, de liberación controlada o modificada (que puede ser sostenida, retardada o prolongada, lenta, rápida o acelerada, o pulsátil), masticables. (15)

1.9.2 EXCIPIENTES

La farmacopea y el formulario nacional de los Estados Unidos de América define a los excipientes como: Cualquier componente que se añade a la formulación de una forma farmacéutica, que es diferente del principio activo. (17)

La IPEC define como: “Sustancias apropiada en su seguridad, que se añade a la formulación, para ayudar manufactura, proteger, apoyar y mejorar la estabilidad, la biodisponibilidad o la aceptabilidad por el paciente. Los excipientes utilizados normalmente y su función:

1.9.2.1 Diluyentes (diluent) o rellenos (fillers)

Los diluyentes son sustancias con función de relleno (filler) 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. (15)

1.9.2.2 Aglutinantes (binders)

Funcionan uniendo a las partículas entre sí (acción cohesiva) para formar gránulos, esto aumenta la resistencia a la rotura, pero reducen su velocidad de disolución. Aunque pueden utilizarse en seco, en general se agregan en solución (15)

1.9.2.3 Disgregantes (disintegrants)

Aceleran la disgregación del fármaco en medios acuosos y los jugos digestivos, facilitando así su disolución y absorción. Actúan por su capacidad de hinchamiento o esponjamiento y la solubiliza mayor, favoreciendo la penetración de los líquidos en el comprimido y la separación –disgregación– de los gránulos. (15)

1.9.2.4 Lubricantes (lubricants)

También llamado agentes antifricción, lubricante, antiadherente y deslizante, su objetivo principal consiste en reducir o eliminar la fricción entre las partículas y 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. (2)

A los excipientes antes indicados, son los fundamentales en la preparación de comprimidos, pero también en ciertas formulaciones son necesarios la adición de coadyuvantes como son: humectantes, sustancias tampón, colorantes, aromatizantes, absorbentes y adsorbentes. (15).

1.10 METODO DE MANUFACTURA

La compresión tiene por objeto dar forma estable a sustancias polvorosas o previamente granuladas y es un fenómeno de contacto que se consigue aproximando fuertemente las partículas para la fuerza de atracción molecular. Hay tres métodos:

1.10.1 Compresión directa.

Consiste en comprimir directamente el principio activo sólo o mezclado con alguna sustancia inocua que permita la fluidez y aumente la cohesividad, manteniendo la forma de la tableta. (41)

1.10.2 Granulación seca. (También conocida granulación por aglomeración, precompresión o doble compresión)

Consiste en comprimir previamente el polvos (generalmente secos para formar el aglomerado, compacta con rodillos), que al triturarlo dará el granulado para la compresión final. Este método se usa:

- Para sustancias sensibles a la humedad y al calor.
- Para mejorar el tiempo de desintegración, solubilidad cuando se trata de sustancias químicas anhidras solubles que tienden a endurecerse si se humedecen. (41)

1.10.3 Granulación húmeda. Consiste en humedecer (solución aglutinante: con agua o solvente no acuoso dependiendo de la sustancia), secar y de granular la mezcla o masa seca para obtener el granulado. Esto se realiza cuando las sustancias son estables al calor y la humedad. (2)

Un granulado ideal debe ser homogéneo en el tamaño y contener de un 10 – 15 % de finos (polvo), que son necesarios para llenar los espacios entre los gránulos, mayor cantidad causa variación de peso y laminación de las tabletas. (41)

1.11 GRANULACIÓN EN SECO ACTIVADA CON HUMEDAD (MADG)

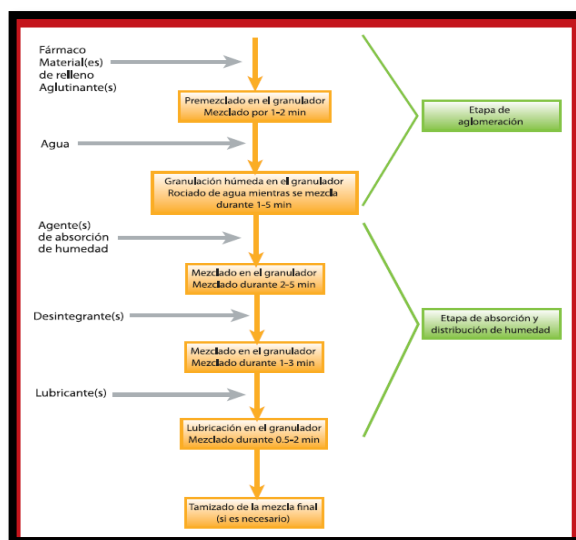
La industria farmacéutica está en constante evolución, tal es la evidencia que ahora contamos con equipos y excipientes sofisticados y modificados respectivamente, pero dicha evolución no solo compete a dichos ámbitos sino también al desarrollo de nuevos procesos que reduzcan el tiempo y costo de producción, tal es el caso en las formas farmacéuticas solidas en las cuales se han desarrollado nuevas técnicas de granulación que son:

- Granulación por vapor.
- Granulación por fusión / granulación termoplástica.

- Granulación seca por humedad activada (MADG).
- Técnica de granulación húmeda (MGT).
- Proceso de granulación por adhesión térmica (TAGP),etc. (16)

Por la **granulación húmeda** su uso obligado de altas cantidades de agua genera grandes gránulos con alta humedad y para su eliminación se necesita pasar por el secado, seguida de molienda, resultado de todo esto puede generar una distribución de tamaño de partículas bimodal del granulado final, creando una reología y compactación poco satisfactorios, **mientras que en la granulación seca** se compacta con rodillos la mezcla de polvos para formar gránulos, en este también resulta comúnmente con una distribución bimodal del tamaño de partícula. En resumen se puede decir que genera una baja compactación, lo que genera al producto final tabletas suaves y friables. (16)

Para tratar de simplificar los pasos, economizar y hacer un proceso eficiente se han aplicado una técnica novedosa para formar gránulos uniformes denominada **proceso de granulación seca activada con humedad (MADG)** esta utiliza una pequeña cantidad (1-4%) de agua para activar la formación de gránulos sin la necesidad de aplicar calor para secar los gránulos. En la literatura no hay mucha información de esta técnica ya que todavía no sea adaptado a nivel industrial. Excluyendo la carga de material, el tiempo real de proceso MADG es de sólo 10 – 20 min. MADG (requiere poca cantidad de agua para fármaco soluble). (16)



FUENTE: PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY. <http://www.pharmatechespanol.com.mx/data/pharmatechespanol/files/pdf/pt.pdf>. 20140219

FIGURA N° 10. DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO MADG.

1.11.1 EL PROCESO MADG

El objetivo proceso MADG es hacer partículas pequeñas (uniforme), aglomerar los finos y aglutinar el fármaco con los excipientes para crear gránulos que fluyan fácilmente, compactables y sin agregación, así obtener pequeños gránulos casi esféricos con bajo potencial para la segregación del fármaco en la formulación. Su ventaja radica en que no requiere por lo general grandes cantidades de agua, reduce el tamaño y evitar la regeneración de los finos como resultado del molido lo que hace diferencia con los procesos convencionales, el MADG no exagera (tamaño de partículas) y después cancela lo que había sido exagerado. El proceso de MADG consiste de dos etapas principales:

- **Etapla aglomeración.** Produce cuando la adicionamos una cantidad de agua a una mezcla de polvo. El tamaño de partícula de los aglomerados está generalmente en el rango de 150 – 500 μm . (40) Hasta aquí alrededor de 70 – 95% de cualquier formulación MADG está aglomerada, y la porción restante de excipientes se agrega tal cual. (16)

- **Etapla distribución y absorción de humedad,** agregan los absorbentes de humedad (porción no aglomerada) conforme continúa el mezclado, un grado de esta absorbida por el material, se mezcla luego otros excipientes llamados aglomerados no humedecidos (puede incluir desintegrante) con el fin de redistribuir y distribuir cualquier exceso de humedad.

La incorporación de humedad a través del proceso MADG mejora significativamente las propiedades tecnológicas de las partículas, reológicas, compresibilidad y compactabilidad de los gránulos en proporción a la cantidad de humedad adicionada, por ellos el control de humedad durante la formación del granulo es crítico. Es crítico seleccionar los excipientes adecuados para un proceso MADG de éxito. (16)

1.11.2 MECANISMO DE ACCIÓN DE ETAPA DE DISTRIBUCIÓN Y ABSORCIÓN DE HUMEDAD:

Se elimina la humedad (la cantidad poca de agua añadida) gracias a los excipientes, estos recogen humedad de los aglomerados y la redistribuyen dentro de la mezcla, y se seca

relativamente, pero en algunos casos puede dar partículas más grandes, por la acción de otros pueden romperse. La celulosa microcristalina y otros basados en almidón absorben y retienen una cantidad considerable de humedad durante la aglomeración, por ello se debe utilizarse más de la cantidad deseada de agua para formar aglomerados húmedos apropiados (punto de escarce). (16)

1.11.3 EXPERIMENTOS CON PROCESO MADG

Los experimentos han demostrado que se requeriría alrededor de 3% o más de PVP K-30 para una aglomeración apropiada. Lo que concluyeron que una aglomeración apropiada va en dependencia, viscosidad, adhesión, y la masa del aglutinante, también señalan general son necesarios una gran cantidad de aglutinante y de agua para crear gránulos si el fármaco tiene baja solubilidad y su tamaño de partícula es pequeña, la carga es alta, y menos aglutinante y agua si el fármaco es soluble en agua, el tamaño de partícula es grande (p.ej., $> 10 \mu\text{m}$), y la carga del fármaco es baja (p.ej., $< 25\%$), e indican que el fármaco es un candidato para un proceso MADG aquella que puede ser humectado con 1-2% de agua. Si no cumple con esto la formulación probablemente necesita más aglutinante y agua en la etapa de aglomeración, para humectar el fármaco, según estas experimentos se puede usar el proceso MADG con cantidad ligeramente altas de agua en caso excepcionales, ejemplo cuando el fármaco no se humecta bien, es insoluble, su tamaño de partícula es pequeña, es decir si los atributos del fármaco no favorecen, no forma bien los gránulos, pero va resulta difícil desarrollar el granulado por MADG, este problema probablemente se puede solucionar solubilizando el fármaco no humectable por DS o combinación de aglutinantes o aplicando otras estrategias. (16)

Los autores recomienda el granulador alto cizallamiento para MAGD ya en sus experimentos no hay tenido ningún problema e indican que un granulador ideal de alto cizallamiento tiene impulsores o aspas eficientes y picadores que permiten un buen movimiento de la masa y el mezclado apropiado y además señalan señal que si el proceso contiene imperfecciones (si se forman dichas bolsas o puntos muertos en el granulador), es necesario el tamizado. y se puede haber algunas modificación del MAGD según la formulación y problemas que se presente. Se

tienen el potencial de segregación cuando los excipientes no aglomerados tienen un tamaño de partícula muy diferente a la aglomerada.

Si los excipientes recomendados no están disponibles, la celulosa microcristalina regular (p.ej., Avicel PH101, PH102 y PH200), el dióxido de silicio regular y la crospovidona pueden utilizarse como sustitutos. (16)

La experiencia de los autores ha demostrado, que se requiere ligeramente más agua para los experimentos cuando se utiliza un granulador en lugar de un vial.

1.11.4 SISTEMA DE ENTREGA DE AGUA.

Sistema de rocío sin aire, entregar el rocío de agua este permite que el agua sea dirigida sobre el polvo. Sería adecuada cualquier boquilla de rocío sin aire con una bomba o vaso presurizado. Las boquillas de rocío con un orificio de 0.1 mm ó 0.15 mm pueden unirse a una jeringa para entregar un bajo volumen (5 – 10 mL) de agua para experimentos pequeños. (16)

1.11.5 LAS PRINCIPALES INTERROGANTE-DESVENTAJAS

Como la humedad se agrega, pero no se retira en el proceso MADG, para explicar del humedad libre, se considera una formulación, como absorbe cada componente los 1,5 % de agua, en la etapas de aglomeración 20.0 g de avicel PH 200 LM puede absorber 0.7 g de humedad, mientras que los 1.5 g de Aeroperl 300 pueden absorber 2.25 g de humedad y otros ingredientes, de esta manera se obtuvo gránulos pequeños.

La etapa de aglomeración es crítica en el proceso MADG y depende de las características del fármaco, tipo y cantidad de aglutinantes y materiales de relleno, y la adición de agua.

Otro problema con el MADG es que no hay un sistema o un equipo de rocío (diseñado) adecuado que tenga entrega exacta. Por no son adoptados o popularizado en la industria, dada su simplicidad (podría generar algunos problemas en producto terminado) asociada con la falta de conocimiento acerca de las especificaciones del equipo y a la ambigüedad

(inseguridad), acerca del proceso de manufactura, los autores esperaban que el proceso MADG hubiera sido ampliamente adoptado en la industria farmacéutica para esta época. (16)

1.12 CONTROL DE CALIDAD

Tienen como objetivo que la suma total actividades organizadas como el control calidad en las distintas fases de elaboración de FF: control de materias primas y materias de acondicionamiento, control en proceso (que cubren las condiciones de operación del equipo como la velocidad de rotación, velocidad de inyección y extracción del aire, temperatura de secado además del monitoreo de la humedad relativa y temperatura ambiental, y también estudios de compresión) y control en producto terminado (se verifica los parámetros farmacopéicos), resulte correctos, y de esta manera se estimaba que la calidad del producto final es aceptable. (41)

1.12.1 CONTROL CALIDAD DE LOS GRANULADOS

El objetivo de la elaboración de granulados es obtener unos gránulos que fluya y comprima bien. Los parámetros de calidad que se evalúan son: densidades aparentes y de consolidada, velocidad de flujo, ángulo de reposo, tamaño y distribución de tamaño de partícula y humedad residual. Con las densidades se calculan, los índices de Hausner y compresibilidad, que ofrecen información valiosa al formulador sobre las propiedades reológicas de los granulados (Ver el anexo N°21). (26)

1.12.2. CONTROL DE LOS COMPRIMIDOS

- **Características organolépticas.** Se evalúan la forma, tamaño, color, olor y sabor, cualquier cambio de su estado natural se relaciona con proceso de compresión y las propiedades del fármaco, problemas de estabilidad. (26)

- **Uniformidad de masa.** Nos ayuda a predecir cómo va ser la uniformidad de dosis, este cuando la carga de fármaco es alta. Su factores que afecta puede ser a problemas de granulación (ejm, Vf del granulado que puede causar llenados intermitentes) y problemas

mecánicos. Los comprimidos individuales no deben superar más de un 5 % del peso nominal de los comprimidos (200 ± 10 mg). (24)

- **Uniformidad de contenido.** Se realizan con métodos analítica específica para el fármaco, por ello primera es indispensable validar el método de cuantificación. Los comprimidos no deben exceder la cantidad de $\pm 15\%$ del contenido del activo «USP, 32». (26)

- **Dureza.** Tienen que tener una cierta dureza como para soportar los procesos de envasado, manipulación, transportación etc, pero ello deberá especificarse para cada formulación su óptima dureza, pues un valor de dureza puede ser adecuado para una formulación, pudiera no serlo para otra, prestando especial atención al balance dureza-friabilidad. Así se puede obtener una óptima dureza con adecuada friabilidad y que permita obtener tiempos de desintegración acordes a las normas internacionales. La especificación «USP-32»se indica que la dureza debe ser mayor a 4 Kps (39, 23 N). (26)

- **Friabilidad.** Para observar su capacidad de resistir al desgaste por acción mecánicas (rozamiento durante el envase, la manipulación, el transporte y el uso por los pacientes) se realizaron esta prueba, en la literatura indican que se permite un máximo de 1% de pérdida de peso. . Esto redundo en una pérdida de la elegancia y apariencia de las mismas. Los comprimidos muy secos generalmente son más friables y cuando son demasiado blandas también aumenta la friabilidad. (26)

- **Tiempo de desintegración.** La desintegración de un comprimido resulta importante para lograr la disolución del principio activo facilitando su disponibilidad en el organismo. (26)

CAPÍTULO II

2. PARTE EXPERIMENTAL

2.1 LUGAR DE LA INVESTIGACIÓN.

La presente investigación se llevó a cabo en los laboratorios de Fitoquímica, productos naturales, Análisis Instrumental y Tecnología Farmacéutica, de la Escuela de Bioquímica y Farmacia de la Facultad de Ciencias de la ESPOCH.

2.2 MATERIALES Y REACTIVOS

Los materiales y reactivos utilizados en el presente trabajo han sido los siguientes:

- **Materia vegetal:** El material vegetal de las hojas de *Peumus boldus* fue obtenida en el mes de Octubre del 2013 en Jambi Kiwa, en el Cantón Riobamba, provincia de Chimborazo. La droga seca, se molió (MOLINO DE CUCHILLAS FRISTSCH, ALEMANIA) utilizando en la cámara de molienda la malla #4,0 mm hasta un tamaño de partículas aproximado de 4 mm, previo a esta operación se separaron manualmente los materiales extraños.
- **Alcohol potable:** Alcohol Etilico (96°) GL. Es un líquido combustible de olor característico.
- **Metanol grado analítico (99.9 %):** Líquido ligero (de baja densidad), emplea como disolvente. Su fórmula molecular es CH₃OH.
- **Hidróxido de amonio:** Solución de amoníaco en agua, líquido, su fórmula molecular NH₄OH y su peso molecular 35,04 g/mol.

- **Etanol:** su fórmula molecular es $C_2H_6O_2$ y su peso molecular 424,57 g/mol. Es miscible con el agua.
- **Hexano:** Su forma química es C_6H_{14} y de peso molecular 86.17 g/mol. Es un líquido incoloro con un olor parecido al del petróleo. Es menos denso que el agua e insoluble en ella.
- **Cloroformo:** Triclorometano estabilizado con etanol. Formula empírica: $CHCl_3$. Calidad analítica.
- **N-octanol:** Su fórmula estructural: $CH_3-(CH_2)_6-CH_2OH$ y peso molecular 130.23 g/mol. Es oleoso, inmiscibles en agua y de fuerte olor a alcohol graso.
- **Solución de agua acidulada al 1 %:** Solución de H_2SO_4 concentrado al 1% en agua.
- **Solución de reactivo de dragendorff:** Mezclar 21,3 mL de ácido nítrico ($d = 1,42$) con suficiente agua destilada para hacer 62 mL. En 20 mL de esta solución se disuelven 5 g de subnitrito de bismuto. Por separado, se disuelven 31,2 g de KI en 69 mL de agua. Mezclar - luego ambas soluciones.
- **Solución de reactivo Mayer:** 1,258 g de $HgCl_2$ se disuelven en 60 mL de agua. Por otra parte se disuelven 5 g de KI en 20 mL de agua, se mezclan ambas soluciones y se lleva a 100 mL con agua.
- **Solución de reactivo de Liebermann:** 1 mL de H_2SO_4 concentrado se mezclan con 20 mL de anhídrido acético y 50 mL de cloroformo.
- **Solución r.de Burchardat:** 2g de cristales de yodo, 4 g de KI y agua destilada 100 mL.
- **Solución HCL diluido (10%):** 36 mL HCl concentrado ($d = 1,16$; 31 %) en agua 1 L.
- **Solución de reactivo de cloruro férrico-ferricianuro:** Se mezclan partes iguales de cloruro férrico al 0,3 % y ferricianuro de potasio al 0,3 %.
- **Ácido clorhídrico diluido (10%):** 36 mL HCl concentrado ($d = 1,16$; 31 %) en agua 1 L.
- **Agente revelador spray Dragendor ff:** (1 mL Dragendor A+ 1mL Dragendor B, 4 mL de ácido acético glacial, 20 mL de agua)
- **Placas de TLC** (placa de sílice Gel 60F 254 de 10cm x 2cm (Merck, Alemania)

- **Agua destilada** (ESPOCH, Ecuador)
- **Excipientes** (ver la tabla N° 5)
- **Papel aluminio** (Reynolds company, USA)
- **Toallas absorbentes** (Kimberly-Clark, México)
- **Papel filtros** (Laboratorios luque, Ecuador)
- **Frascos ámbar** (Casa de químicos, Ecuador)

2.3 EQUIPOS

- Potenciómetro (Hanna pH 211, USA)
- Agitador magnético (Dragon lab ms.s, China)
- Rotavapor (heidolph, USA)
- Estufa de airecaliente (Beschickung-loading modell 100-800, Germany)
- Balanza analítica (Boeco, Germany)
- Balanza de precisión (Shimadzu ELB 300, Japan)
- Ultrasonidos (Brandson 2510, USA)
- Microscopio óptico (Olimpus BH-2)
- Cámara cromatográfica UV 254-365nm (Chromato-uv model cc-20 ultra violet, USA)
- EspectrofotómetroUV (Thermo electron helios, Inglaterra)
- Espectrofotómetro infrarrojo IR (Jasco FT/IR-4100, USA).
- Tableteadora (Stokes II, USA)
- Mezclador planetario de alta cizallamiento (Kitchen aid modelo KSM 150 PS, USA)
- Tamiz malla # 40 y 20
- Durómetro (Pharma test - Durómetro modelo PTB 111E, Alemania)
- Friabilómetro (Erweka, Alemania)
- Desintegrador (Desintegrador QC-21, Alemania)

2.4 METODOS EXPERIMENTALES

2.4.1 OBTENCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LA FRACCIÓN ALCALOIDEA

Primero se buscó el método más efectivo para la extracción de los alcaloides a escala de laboratorio, con el menor gasto posible, buscando su eficiencia, simplicidad de pasos y según las condiciones e infraestructura del laboratorio de la escuela de bioquímica y farmacia de la ESPOCH, y tratando de buscar el menor error posible en los procesos extractivos. Los métodos de extracción que se utilizó fueron: maceración, percolación, digestión alcohólica acida, digestión acuosa acida, digestión en medio acido con previo sonicación.

- **Maceración**

Se pone en contacto el material vegetal de *Peumus boldus* molida con un tamaño de partícula aproximadamente de 4 mm en alcohol potable (96°) por 7 días con agitación ocasional.

- **Percolación**

Humedecer con el solvente el material vegetal de *Peumus boldus* molida fuera del cuerpo del percolador (macera previamente 30 min.) e introducir la droga vegetal humedecida en el équido de percolador y luego adicionar el alcohol potable como solvente. En la superficie externa del mismo colocamos el papel filtro por donde va pasar 2 a 4 mL de solvente por minutos, y así mismo recoger 2 a 4 mL de percolado hasta su extracción exhaustiva.

- **Digestión alcohólica acida.**

En un rotavapor (HEIDOLPH, USA) de capacidad 1 L y programada a °T en baño de agua a 60 °C con una agitación de 50 rpm, se pone en contacto el material vegetal molida con un tamaño de partícula aproximadamente de 4 mm en alcohol acidulada al 5 % en una relación 1: 4 droga vegetal/solvente. La digestión llevó a cabo por 1 hora.

- **Digestión acuosa acida**

En un rotavapor (HEIDOLPH, USA) de capacidad 1 L y programada a °T en baño de agua a 60 °C con una agitación de 50 rpm, se pone en contacto el material vegetal molida con un tamaño de

partícula aproximadamente de 4 mm en agua acidulada al 1% en una relación 1: 4 de droga vegetal/solvente. La digestión llevo a cabo por 1 hora.

- **Digestión en medio ácido con previo sonicación**

Humedecer la droga vegetal molida fuera del cuerpo del digestor (maceración previa por 30 min). Luego sonicar (BRANDSON 2510, USA) por 5 min, y se realizar la digestión por 1 hora en un rotavapor (HEIDOLPH, USA) de capacidad 1 L y programada a °T en baño de agua a 60 °C con una agitación de 50 rpm, donde se pone en contacto el material vegetal molida con un tamaño de partícula aproximadamente de 4 mm con agua acidulada al 1% en una relación 1: 5 de droga vegetal/solvente.

2.4.1.1 Extracción de alcaloides a escala de laboratorio

- **Etapas de digestión en medio ácido con previo sonicación:** En este proceso se empleó como solución el agua acidulada al 1 % a pH de 1,05 (con H₂SO₄ concentrado al 96,1 %), la droga vegetal se humedeció con dicha solución por 30 minutos fuera del cuerpo del equipo de digestor, posteriormente se sometió a la sonicación (BRANDSON 2510, USA) por 5 minutos. Luego de haber hecho estos pasos previos, se procedió a la digestión ácida por 1 h en un rotavapor (HEIDOLPH, USA) con capacidad de 1000 mL. Se empleó la solución acuosa ácida una relación de 1: 5 droga/solvente, es decir 100 g de droga en 500 mL de agua acidulada, además se ajustó el baño de agua del equipo a 60 °C con reflujo de agua y una agitación de 50 rpm.

Los extractos obtenidos así fueron tamizados por un tamiz malla # 40 con el fin de separar el residuo vegetal del extracto fluido con la ayuda de la prensa manual para retirar la parte del extracto retenido en la droga.

- **Etapas de clarificación:** Se decanta y a continuación se clarifica el sobrenadante por filtración al vacío utilizando el papel filtro (LABORATORIOS LUQUE, ECUADOR) en el equipo de buchner para retirar el residuo o partículas finas de la droga.

- **Etapa de concentración:** Finalmente el extracto de *Peumus boldus* se obtuvo por el método de concentración a vacío, en un rotavapor (HEIDOLPH, USA) de capacidad 1 L, a una $^{\circ}$ T aproximado de 70° C por 30 min y con un vacío de aproximadamente -0,6 kPa, donde se colocaron 500 ml del extracto fluido. Se concentró el extracto hasta aproximadamente 1/4 del volumen inicial. Los extractos así obtenidos, fueron unidos y concentrados hasta lograr una proporción de 1 mL extracto: 2 g droga seca.

- **Etapa de desengrasado:** El extracto acuoso ácido así obtenidos se refrigeró en cadena de frío y a continuación fue desengrasado con hexano en una relación extracto/hexano de 1:0,5 utilizando el equipo de agitación magnético (DRAGON LAB MS.S) por 5 min a 100 rpm, luego fueron separadas en un embudo por separación de fases.

- **Etapa de alcalinización y extracción líquida-líquida:** La fase acuosa ácida desengrasada se alcalinizó con hidróxido de amonio concentrado hasta ajustar a pH 8,5, su lectura con un potenciómetro (HANNA PH 211) y la extracción líquido-líquido se realizó empleando como solvente el cloroformo (solubilizan la base libre) con un número de extracción de 4, en una relación total 1:1 fase acuosa alcalina/cloroformo, cada fracción clorofórmica se almacenó de inmediato en cadena de frío. Luego se unieron todas las fracciones clorofórmicas de las bases libres en un frasco ámbar y posteriormente se procedió a filtrar cuantitativamente con el fin de desechar cualquier residuo o sedimento y de esta manera obtener extractos especiales óptimos lípidos (AT).

- **Etapa de concentración de la Fracción alcaloidea:** La fracción clorofórmica límpida de las bases se concentró hasta sequedad en rotavapor (HEIDOLPH, GERMANY) a 50° C en baño de agua sin presión a 50 rpm por 30 min y la desecación se completó con la estufa de aire caliente (BESCHICKUNG-LOADING MODELL 100-800, GERMANY) a 50° C hasta peso constante, tapando la boca del balón con gaso para evitar cualquier contaminación, y el residuo que queda son los alcaloides totales (AT), esta se reconstituyó con el metanol y se almacenó en cadena de frío hasta su uso. Las condiciones de trabajo siempre fue tratar de proteger a lo máximo de la luz, aire, temperatura, y se trabajó cuantitativamente, siempre con elementos de protección.

2.4.1.2 Evaluación cromatográfica del proceso extractivo de alcaloides a diferentes pH.

Previo a la definición del pH para la extracción de los alcaloides de *Peumus boldus* se realizó el siguiente ensayo extractivo de alcaloides en función del pH.

Durante la etapa de alcalinización de la fase acuosa acida se añade poco a poco el hidróxido de amonio concentrado hasta lograr pH de 2, 5,7, 9 y 11, lo cual se mide con un potenciómetro (HANNA PH 211) y a la vez se va extrayendo con cloroformo con un numero de extracción de 3 a estos distintos pH de manera consecutivamente.

Las fracciones clorofórmicas a distintos pH se almacenó en frasco ámbar y en cadena de frio, luego se filtra y se mandan a correr por las placas de TLC (PLACA DE SÍLICE GEL 60F 254 DE 10CM X 2CM (MERCK, ALEMANIA), realizando 10 aplicaciones en forma de banda con una pipeta Pasteur a 1cm del borde inferior de la placa. Se deja secar y se eluyó con una fase móvil compuesta por tolueno, acetato de etilo y dietilamina, en una relación (70:20:10), luego la placa desarrollada se deja secar a °T ambiente. Se observa en cámara cromatográfica UV 254-365nm (CHROMATO-UV MODEL CC-20 ULTRA VIOLET, USA) marcando las manchas observadas y por ultimo son reveladas con agente revelador reactivo spray Dragendor ff (1 mL Dragendor A+ 1mL Dragendor B, 4 mL de ácido acético glacial, 20 mL de agua) utilizando el aspersor, y se calculó los respectivos RF.

2.4.1.3 Determinación Cualitativa de los Alcaloides (Tamizaje Fitoquímico).

- **Ensayo para alcaloides (Dragendorff, Wagner, Mayer)**

La fracción clorofórmica de base libre límpida se evaporó hasta sequedad en baño de agua y el residuo se reconstituye con 1 mL de HCL al 1% en agua, se filtró y el filtrado se dividió en partes iguales en 4 tubos de ensayo. El **tubo 1** sirve como control. Al **tubo 2** se añadió unas gotas del reactivo de Dragendorff. La presencia de turbidez, floculación o precipitado es indicativo de alcaloides. Al **tubo 3** se añadió unas gotas del reactivo de Wagner. La presencia de turbidez, floculación o precipitado es indicativo de alcaloides. Al **tubo 4** se añadió unas

gotas del reactivo de Mayer. La presencia de turbidez, floculación o precipitado es indicativo de alcaloides. (47)

- **Ensayo de Lieberman-Buchard (triterpenos y/o esteroides)**

A la fracción clorofórmica se adiciona 1 mL de anhídrido acético y se mezcla bien, por la pared del tubo de ensayo se añade 2-3 gotas de H₂SO₄ concentrado. Un cambio rápido de coloración de Rosado-azul, verde intenso- visible, verde oscuro- negro final de la coloración es indicativo de triterpenos y/o esteroides.(47)

- **Ensayo de Borntrager (quinonas)**

A la fracción clorofórmica se adiciona 1 mL de NaOH al 5 % en agua se agita mezclando las fases y se deja en reposo hasta su separación. La coloración rosada o rojo en la fase acuosa alcalina (superior) es indicativo de quinonas. (47)

- **Ensayo de Cloruro Férrico (compuestos fenólicos y/o taninos)**

La fase clorofórmica se lleva hasta sequedad y se reconstituye con alcohol y luego se le adiciona 3 gotas de una solución de FeCL₃ al 5 % en solución salina fisiológica. El ensayo es positivo cuando tenemos la siguiente información: coloración rojo-vino, compuestos fenólicos en general, verde intensa, taninos del tipo pirocatecólicos y azul, taninos del tipo pirogalotánicos. (47)

- **Ensayo de Shinoda (flavonoides)**

La fase clorofórmica se lleva hasta sequedad y se reconstituye con alcohol y luego se diluye con 1 mL de HCL 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. El ensayo se considera positivo, cuando el alcohol amílico se colorea de amarillo, naranja, carmelita o rojo; intenso en todos los casos. (47)

2.4.1.4 Evaluación del barrido espectral UV y elaboración de la curva de calibración de los alcaloides totales.

En un espectrofotómetro (THERMO ELECTRON HEAIOS, INGLATERRA) se registró el espectro de absorción en la región entre 200 y 600 nm, de una solución alcohólica de concentración de 100 ppm. Partiendo de esta concentración como solución madre se consiguen otras 7 diluciones más a concentraciones de 70, 50, 20, 10, 7, 5 y 1 ppm, consecutivamente y luego se hace las lecturas respectivas utilizando la longitud de onda máxima del resultado espectro de absorción.

2.4.2 ETAPA DE PREFORMULACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LA DISPERSIÓN SÓLIDA.

2.4.2.1 Selección de los excipientes

Se seleccionaron 6 excipientes de las que se puede utilizar en MADG, como se detalla a continuación.

TABLA N° 6. DESCRIPCIÓN DE EXCIPIENTES UTILIZADAS EN LA FORMULACIÓN.

#	ABREVIATURA	PROCEDENCIA	COMPONENTES	
			INGREDIENTE	FUNCIÓN
1	AT	TESISTA	ALCALOIDES TOTALES	
	PVP K-30	NEO-FÁRMACO	KOLLIDON K-30® (polivinilpirrolidona)	Fármaco. Aglutinante.
2	CMC	NEO-FÁRMACO	AVICEL PH 102® (celulosa microcristalina)	Material de relleno, absorbente de humedad, efecto desintegrante.
3	ALM 1500	NEO-FÁRMACO	STARCH 1500® (almidón pre-gelatinizado 1500)	Material de relleno, absorbentes de humedad.
5	AGS	NEO-FÁRMACO	PRIMOGELO® (almidón	Súper desintegrante.

glicolato sódico)			
EMg	NEO-FÁRMACO	ESTEARATO	DE Lubricante.
MAGNESIO			
6	V	ESPOCH (BQF)	VEHICULO (etanol anhidro Solvente. 99,9 % -agua)

FUENTE: JANETA F. ESPOCH 2014

2.4.2.2 Selección de la cantidad de principio activo

Algunos de los fitofármacos que hoy en día están en el mercado se basan en la experiencia etnobotánica y también eficacia terapéutica (experimentales, ensayos clínicos o práctica médica). (5)

Para la selección de la cantidad de AT como principio activo de los comprimidos, se tomó como criterio la experiencia etnobotánica y eficacia terapéutica, las indicaciones ESCOP, la equivalencia de los alcaloides en el extracto que indica Lima et al. (2004) y Schwanz et al. (2008), toxicidad de los aceites esenciales y taninos ya que la planta son ricas en estos compuestos, y además se tomó como referencia Bil 13® comprimidos desarrolladas por laboratorio Bagó con la boldina de 1mg, se incluye las siguientes indicaciones:

Lima et al. (2004) y Schwanz et al. (2008) Cuantifico e informaron su equivalencia que la infusión de hojas de *Peumus boldus* de 1 g tiene una contenido de catequinas de 2,25%, mientras que los alcaloides totales 0,2 % y en equivalente en boldina fue de 0,06%, se concluye que este valor tiene relación con los diferentes literatura que lo informan sobre los alcaloides totales de 0,2 a 0,5 % y su contenido mayoritario la boldina que representa el 25 - 30 %. (2) (21) (23)

ESCOP incluye las siguientes indicaciones: La dosis que recomienda para adultos es: 1 a 5 g de la droga en infusión lo que equivale AT 0,2 a 1%, de boldina 0,06 %. 0,2-0,6 g de droga equivalente AT 0,04 a 0,12 %, de boldina 0,012 a 0,036 %, o el equivalente del extracto

hidroalcohólico. 1 a 3 ml de tintura (1:5, 80% etanol), 0,5 y 1 ml de extracto fluido (1:1, 80% etanol), equivalente AT 0,1 a 0,2 %, de boldina 0,03 a 0,06%.

Se comprobó el efecto hepatoprotector frente a la toxicidad inducida por CCL_4 . La actividad del extracto (con un contenido en boldina de 0,06-0,115%) resultó superior (70% de protección) a la de la boldina (49% de protección). Se puede señalar que la actividad terapéutica “antioxidante in vitro”, son dosis dependiente la boldina. (2)

El extracto hidroalcohólico de 200 mg/kg equivalente a un contenido de alcaloides totales 1 %, presenta la actividad hepatoprotectora en dosis altas. El extracto de 120 mg y 160mg/kg equivalente AT 0,6 y 0,8 %, presenta la actividad, indica que el efecto protector hepático de boldo parece estar relacionado directamente con su dosis. (20) (30)

El aceite esencial del boldo es tóxico, habiéndose establecido la DL_{50} en 0,13 g/kg en rata y provocando convulsiones con dosis de 0,07 g/kg, también indican que pueden causar irritación renal, debido al aceite esencial (ascaridol, uno de los principales constituyentes del aceite esencial, es altamente tóxico, y esto plantea dudas sobre la idoneidad de la hoja de boldo como fitomedicamento) y además los taninos han demostrado tener toxicidad en dosis altas (cuando contienen aproximadamente un 5% de taninos), pueden provocar alguna alteración digestiva. (2)

Resumiendo se tomó como criterio la utilización etnobotánica y científica de las hojas de *Peumus boldus* y con la información de la cuantificación Lima et al. (2004) y Schwanz et al. (2008) se calculó que 1 g de la droga en infusión es equivale AT 0,2%, de boldina 0,06 %, y además se tomó como referencia Bil 13® comprimidos desarrolladas por laboratorio Bagó con la boldina de 1 mg y así tratando de desarrollar como un medicamento genérico. El uso etnobotánico refiere consumir como agua común 3 y 4L de decocción de las hojas entre 3 y 5% sólidos totales, los 4 L de decocción con una cantidad medio de sólidos totales de 4%, equivalen a 160 mg que es lo que consumen los pacientes/día. Se formuló con la cantidad de 1mg de alcaloides totales contenido en aproximadamente 200 mg de extracto *Peumus boldus* lo que también representa 0,3 mg de boldina.

EXPERIENCIA CIENTIFICA, SU EQUIVALENCIA EN ALCALOIDES TOTALES (AT):
2mgAT/día/70kg/oral/ayuno/13días.

EXPERIENCIA ETNOBOTÁNICA SU EQUIVALENCIA EN ALCALOIDES TOTALES:
0,5mgAT/día/70kg/oral/ayuno/21días

Se eliminan así los inconvenientes del gran volumen de administración, mejorando además la seguridad y la estabilidad que presenta la forma farmacéutica sólida. (26)

Se utilizó alcaloides totales para aprovechar sus bondades terapéuticas en conjunto, tratando de potenciar o sinergizar la actividad, según las literaturas los alcaloides totales en conjunto resultan más efectivos que un solo alcaloide, además otros alcaloides también presentan propiedades antioxidantes, la boldina y sus derivados (especialmente isoboldina, secoboldina y laurotenina) sobresalen por sus propiedades hepatoprotectores, antiinflamatorios, antioxidantes. Investigaciones experimentales señalan a nivel hepático, la boldina es un efectivo antioxidante. (2) (3) (5) (21) (34) (47)

2.4.2.3 Desarrollo de la Dispersión Sólida (DS)

La boldina y otros alcaloides del boldo es un agente hepatoprotector, antioxidante y antiinflamatorio, su acción se asemeja a la silimarina. Sin embargo, una de las características menos deseables es su baja solubilidad acuosa lo que va presentar una baja biodisponibilidad oral. Entonces para resolver este problema de solubilidad del fármaco poco soluble se prepara una DS utilizando un polímero hidrosoluble (PVP K-30) y de esta manera alcanzar una absorción más rápida y completa. Se prepararon 3 formulaciones de DS utilizando diferentes mezclas binarias entre fármaco y PVP K-30 (en una relación 1:1, 1:2.5 y 1:5 de fármaco/PVP K-30) por el método disolución, disolviendo el PVP K-30 con 30,44 mL metanol 99,9 % en balón esmerilada tarada y posteriormente se añade otros 30,44 mL de alcaloides totales disueltas en el mismo solvente. Luego el solvente se evaporó a presión reducida en un rotavapor (HEIDOLPH, USA) a una °T de 60 °C, 50 rpm y a una presión de -0,3 Pka por 30 min. La evaporación se completa en una Estufa de aire caliente (BESCHICKUNG-

LOADING MODELL 100-800, GERMANY). A todas las formulaciones se realizaron los mismos tratamientos. Se prepara para un lote de 100g, en la siguiente tabla se muestra las cantidades utilizadas.

TABLA N° 7. FORMULACIÓN DE DISPERSIONES SOLIDAS

COMPONETES DE LAS DS.	DS 1:1	DS 1:2,5	DS 1:5
FARMACO (Alcaloide totales)	0,5 g	0,5 g	0,5 g
CARRIER (Kollidon® K-30)	0,5 g	1,25 g	2,5g
TOTAL	1 g	1,75 g	3,0 g

FUENTE: JANETA F. ESPOCH.2014

De esta manera se obtuvo el fármaco en su nuevo estado (como fármaco autogranulador). Al final para dar una forma farmacéutica sólida “comprimidos”, la DS se reconstituyo con etanol anhidro 99,9 %.

2.4.2.4 Determinación del coeficiente de reparto del fármaco puro y dispersiones sólidas.

Se utilizó el método de agitación en embudo. Para ello se prepararon una solución acuosa tanto del fármaco puro y de dispersiones sólidas a concentración de 1000 ppm de principio activo, esta se transfiere cuantitativamente en un embudo de separación los 15 mL solución acuosa del soluto, seguida de otros 15 mL de n-octanol saturado en agua (5%) y se agitó por 5 minutos a 500 rpm. Se permite la separación de las fases y se dejó en reposo por 24 horas, a continuación se extrae la fase acuosa y se realizó la dilución correspondiente para determinar la concentración final de los alcaloides totales por espectroscopia de UV (THERMO ELECTRON HEAIOS, INGLATERRA).

2.4.2.5 Cromatografía en Capa Fina (TLC) de alcaloides totales puros en DS.

Se realizaron ensayos de TLC de la DS. Para llevar acabo esto se utilizó la placa de sílice Gel 60F 254 (MERCK, Alemania) de 10cm x 2cm, utilizando como fase móvil compuesta por tolueno, acetato de etilo, dietilamina en una relación (70:20:10). La DS 1:5 se reconstituyó con 20 mL de etanol anhidro al 99,9 % y se realizó 10 aplicaciones a 1cm del borde inferior de la placa de TLC, el mismo número de aplicaciones se realizó para el estándar. Se dejó

desarrollar el cromatograma hasta que la fase móvil se eluya $\frac{3}{4}$ partes de la placa, esto duró aproximadamente 10 min. La placa se secó al aire, se reveló con luz ultravioleta, y se marcaron las manchas producidas en cada caso (muestra y Estándar), y por ultimo son reveladas con agente revelador reactivo spray Dragendor ff (1 mL Dragendor A+ 1mL Dragendor B, 4 mL de ácido acético glacial, 20 mL de agua) utilizando un aspersor. Se compararon los Rf de las manchas aparecidas con la placa estándar, para evaluar posibles diferencias entre estas.

2.4.2.6 Estimación de la Solubilidad Acuosa del Fármaco y Dispersiones Sólidas.

Para conocer como la dispersión sólida aumenta la solubilidad acuosa del fármaco (AT en DS) se realizar una barrido espectral UV del fármaco puro y dispersiones sólidas 1:1, 1:2,5 y 1:5 en el espectrofotómetro UV (THERMO ELECTRON HEAIOS, INGLATERRA) utilizando como blanco agua destilada, para la preparación de las muestras se realizaron como se indica en la sección 2.4.2.7

2.4.2.7 Estudio de la Compatibilidad Fármaco-Excipientes.

Para evaluar la interferencia entre fármaco-excipiente, se realizó barrido espectral UV y su lectura de espectros de picos en espectrofotómetro infrarrojo (JASCO FT/IR-4100, USA) del fármaco puro (AT), dispersiones sólidas (DS), excipientes y la formulación de la mezcla física.

- **Para DS**, se prepararon las dispersiones sólidas por el método de disolución con un solvente orgánico en una relación 1:1, 1:2,5, 1:5 de AT/PVP K-30 (ver la sección 2.4.2.3), las DS así obtenidas se reconstituyeron con 3,04 mL de Etanol anhidro al 99,9 %, se transvasaron cuantitativamente en un balón de aforo de 50 mL, se agitó circularmente, se dejó en reposar por 5 min y se completó el volumen con agua destilada, de esta se tomó 1 mL y se llevó a 10 mL en un balón de aforo, posteriormente su lectura.
- **Para AT**, en un balón esmerilado de 250 mL se lleva hasta sequedad los 3,04 mL de AT disueltos en metanol, se constituye con 3,04 mL de Etanol anhidro al 99,9 %, se

transvasaron y aforaron cuantitativamente en un balón de aforo de 50 mL, de esta se tomó 1 mL y se llevó a 10 mL en un balón de aforo.

- **Para kollidon® k-30, Croscarmelosa, Primogel® y Mezcla Física**, en un balón de aforo de 50 mL se añade 250 mg de muestra y se completa con agua destilada, de esta se tomó 1 mL y se llevó a 10 mL en un balón de aforo.
- Lectura de barrido en UV e IR y además se evaluó diferencias en el color y el olor utilizando los órganos sensoriales.
- Las condiciones de preparación y lectura en el espectrofotómetro fueron lo mismo para todos (como agitación circular, reposo por 5 min y luego se completa el volumen con agua destilada, 3,04 mL de Etanol anhidro al 99,9 %, y para la lectura utilizaron los filtros para jeringa).

2.4.3 ETAPA FORMULACIÓN

2.4.3.1 Diseño de la Formulación

Se diseñaron 5 formulaciones: 3 formulaciones con DS, 1 Mezcla Física y 1 placebo. Se prepararon para un lote de 100g. Se realizó mediante un diseño experimental verdadero, como se indica a continuación:

TABLA N° 8. DESCRIPCIÓN DEL MATRIZ EXPERIMENTAL DEL DISEÑO EXPERIMENTAL VERDADERO CON POST-PRUEBA Y GRUPO CONTROL.

GRUPOS	TRATAMIENTO	DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO	MEDICIÓN
LOTE1	FM 1 (DS1)	Formulación 1 con Dispersión solida 1:1	O1
LOTE2	FM 2 (DS2)	Formulación 2 con Dispersión solida 1:2,5	O2
LOTE3	FM 3 (DS3)	Formulación 3 con Dispersión solida 1:5	O3
LOTE4	FM 4 (MF)	Formulación 4 con mezcla física	O4
LOTE5	FM 5 (PB)	Formulación 5 con placebo	O5

FUENTE: JANETA F. ESPOCH 2014

TABLA N° 9. CANTIDADES DE LOS COMPONENTES UTILIZADOS EN CADA FORMULACIÓN.

INGREDIENTES	LOTE 1 FMDS 1 (100g)			LOTE 2 FMDS 2 (100g)			LOTE3 FMDS 3 (100g)			LOTE4 FMMF4 (100g)			LOTE5FMPB5(100g)		
	%	CU(mg)	CL(g)	%	CU(mg)	CL(g)	%	CU(mg)	CL(g)	%	CU(mg)	CL(g)	%	CU(mg)	CL(g)
AT/															
DS PVP	0,5	1	0,5	0,5	1	0,5	0,5	1	0,5	0,5	1	0,5	-	-	-
K-30	0,5	1	0,5	1,25	2,5	1,25	2,5	5	2,5	2,5	5	2,5	2,5	5	2,5
ALM 1500	46,75	93,5	46,75	46,37	92,74	46,37	45,75	91,5	45,75	45,75	91,5	45,75	46	92	46
CMC	46,75	93,5	46,75	46,37	92,74	46,37	45,75	91,5	45,75	45,75	91,5	45,75	46	92	46
AGS 1	2,5	5	2,5	2,5	5	2,5	2,5	5	2,5	2,5	5	2,5	2,5	5	2,5
AGS 2	2,5	5	2,5	2,5	5	2,5	2,5	5	2,5	2,5	5	2,5	2,5	5	2,5
EMg	0,5	1	0,5	0,5	1	0,5	0,5	1	0,5	0,5	1	0,5	0,5	1	0,5
	100	200mg	100g	100	200mg	100g	100	200mg	100g	100	200mg	100g	100	200mg	100g

FUENTE: JANETA F. ESPOCH 2014

FMDS 1 Formulación 1 con Dispersión solida 1:1, FMDS 2 Formulación 2 con Dispersión solida 1:2,5, FMDS 3 Formulación 3 con Dispersión solida 1:5, FMMF Formulación 4 con mezcla física, FMPB 5 Formulación 5 con placebo, CU cantidad unitaria, CL cantidad lote.

Descripción de la Formulación. Se prepararon para un lote de 100g. Los excipientes fueron suministrados por NEO-FARMACO, se utilizaron sin ningún tratamiento posterior. La asignación de los comprimidos para post-pruebas fueron de manera aleatoria. A las formulaciones se les dio las siguientes condiciones:

LOTE 1 (FM1DS1): La formulación 1 con DS 1:1(AT/PVP K-30). Para su formulación, la DS se reconstituyó con etanol anhidro 99,9 %, obteniendo así la DS alcohólica. La DS alcohólica se atomiza al resto de los excipientes para su obtención de gránulos. Las cantidades de cada uno de los componentes de la formulación se detallan en la tabla N° 9.

LOTE 2 (FM2DS2): La formulación 2 con DS 1:2,5(AT/PVP K-30). Para su formulación se sigue los mismos pasos que el LOTE 1 (FM1DS1).

LOTE 3 (FM3DS3): La formulación 3 con DS 1:5 (AT/PVP K-30). Para su formulación se sigue los mismos pasos que el LOTE 1 (FM1DS1).

LOTE 4 (FM4MF): Formulación 4 con mezcla física (MF). Para su formulación se realizaron por simple mezclado de cada uno de los constituyentes de la formulación sin DS (misma proporción que la DS3).

LOTE 5 (FM5PB): Formulación 5 con placebo (PB). Para su formulación se realizaron por simple mezclado de cada uno de los constituyentes de la formulación sin el fármaco y ni la DS (misma proporción que la DS3).

2.4.3.2 Método de Preparación de los Granulados y Comprimidos

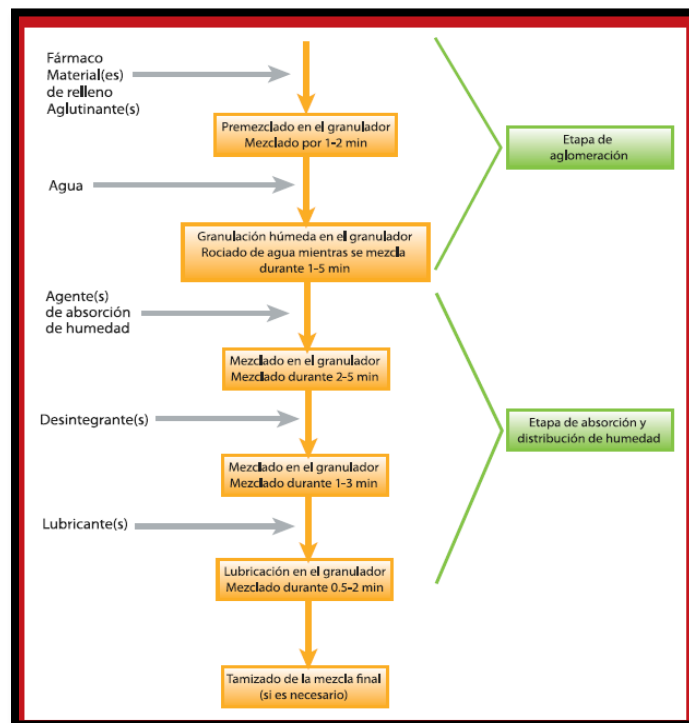
La preparación de los gránulos se realizó siguiendo el método de MADG a escala de laboratorio, mezclando en forma convectiva por 15 min y en conjunto el AVICEL PH 102® (material de relleno), STARCH 1500 ® (material de relleno) y la primera fracción del PRIMOGEL® (superdesintegrante intragranular) todas pasadas en una balanza de precisión (SHIMADZU ELB 300, JAPAN) y pasadas por el tamiz # 40, luego la mezcla así obtenida se introduce en un mezclador planetario de alta cizallamiento (KITCHEN AID MODELO KSM 150 PS, USA) a 60 rpm, atomizando la dispersión sólida alcohólica hasta llegar al punto de escarcha.

Los granulados húmedos se secaron a 50 °C en una estufa con aire caliente (BESCHICKUNG-LOADING MODELL 100-800, GERMANY) hasta obtener una humedad alrededor de 2-3 % recomendadas por el «USP-32». Los gránulos secos pasaron por una malla #20, a continuación se añade la segunda fracción del PRIMOGEL® (superdesintegrante extragranular) y por último el estearato de magnesio lipófilo con previo paso por el tamiz N°40, de igual manera se mezclaron en forma convectiva.

Se evaluó la calidad de los granulados.

Los gránulos obtenidos se comprimieron en una tableteadora (STOKES II, USA) calibrada a una presión y volumen de llenado adecuado, utilizando punzones 3/8, biselados de 0,25 mm de diámetro y a 70 rpm, para la obtener comprimidos con dureza que oscila entre 6 – 9 Kgf y pesos medios de 200 mg. Se evaluó su control de calidad según la «USP-32».

Una vez obtenidos los comprimidos, se envasaron en frascos de PVC ámbar, se almacenaron en lugar seco y fresco (Temperatura promedio 25°C y humedad relativa 40-50%).



FUENTE: PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY. <http://www.pharmatechespanol.com.mx/data/pharmatechespanol/files/pdf/pt.pdf>. 20140219

FIGURA N° 10. DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO MADG.

2.4.3.3 Evaluación de la Calidad de los Granulados

- **Uniformidad de mezcla**

Se analizó 1 g de muestra de gránulo, esta se diluye a 50 mL en una balón aforo se agitó circularmente, se dejó en reposar por 5 min y se completó el volumen con etanol anhidro al 99,9 %, de esta se tomó 4 mL y se llevó a 10 mL en un balón de aforo con previa agitación circular y reposar por 5 min, a continuación se determinó el contenido de AT por el método de espectrofotómetro UV.

Para el estándar se tomaron 3,04 mL de AT disueltos en etanol anhidro al 99,9 %, esta se diluye a 50mL en una balón aforo se agitó circularmente, se dejó en reposar por 5 min y se completó el volumen con etanol anhidro al 99,9 %, de esta se tomó 1 mL y se llevó a 10 mL, y de esta última nuevamente se toma 4 mL y se llevó a 10mL, a continuación se determina el contenido de AT por el método de espectrofotómetro UV.

Se utilizó como blanco etanol anhidro al 99,9 %.

Las condiciones de preparación y lectura en el espectrofotómetro fueron lo mismo para todo (como agitación circular, reposo por 5 min y luego se completa el volumen y para la lectura utilizaron los filtros para jeringa).

- **Determinación de la velocidad de flujo**

Según REAL FARMACOPEA ESPAÑOLA. (Métodos farmacotecnia, sección 2.9.16. Capacidad de flujo). (25)

- **Determinación del ángulo de reposo**

Según REAL FARMACOPEA ESPAÑOLA. (Métodos farmacotecnia). (25)

- **Volumen aparente**

Según REAL FARMACOPEA ESPAÑOLA. (Métodos farmacotecnia, sección 2.9.15. volumen aparente). (25)

Con los datos obtenidos se calcula el índice carr's o de compresibilidad (IC) y el índice de Hausner (RH) con la siguiente formula:

Índice de compresibilidad (IC)

$$IC = \frac{V_o - V_f}{V_o} * 100$$

Índice de Hausner

$$IH = \frac{V_o}{V_f} * 100$$

- **Determinación de humedad del granulado**

La muestra a examinar pesar 1 g ± 0.5 mg y se transfiere a un capsula de porcelana previamente tarado y secado a 45 °C hasta peso constante. La capsula se pone en un desecador donde se deja enfriar hasta °T ambiente y se pesa, se calcula con la siguiente formula:

$$\%H = \frac{MH - MS}{MH} * 100$$

%H = Porcentaje de humedad. MH = Muestra húmeda (g). MS = Muestra seca (g)

La humedad residual de los granulados no debe resultar superior de 2%. (39)

2.4.3.4 Evaluación de la Calidad de los Comprimidos

- **Características organolépticas**

Se evaluó la forma, tamaño, color y olor de los comprimidos utilizando órgano sensorial.

- **Uniformidad de masa**

Según REAL FARMACOPEA ESPAÑOLA. (Métodos farmacotecnia, sección 2.9.5. uniformidad de masa). (25)

- **Dureza, espesor y diámetro**

Se determinó la resistencia a la fractura, espesor y el diámetro, utilizando un durómetro (PHARMA TEST - DURÓMETRO MODELO PTB 111E, ALEMANIA). Se tomaron 15 comprimidos al azar y se reportó media y la desviación estándar en kilogramo/fuerza, el espesor y el diámetro en mm. La altura (espesor) de los comprimidos no debe apartarse más de un 5% de su altura nominal (39)

- **Friabilidad**

Según REAL FARMACOPEA ESPAÑOLA. (Métodos farmacotecnia, sección 2.9.7. friabilidad de comprimidos no recubiertos). (25)

- **Desintegración**

Según REAL FARMACOPEA ESPAÑOLA. (Métodos farmacotecnia, sección 2.9.1. Desintegración de comprimidos y cápsulas). (25)

- **Uniformidad de contenido**

Según REAL FARMACOPEA ESPAÑOLA. (Métodos farmacotecnia, sección 2.9.6. Uniformidad de contenido). (25)

- **Determinación de humedad del comprimido**

Se realiza igual que en el caso de la humedad de los gránulos.

CAPÍTULO III

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 OBTENCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LA FRACCIÓN ALCALOIDEA

3.1.1 Obtención del método efectivo para extracción de alcaloides a escala de laboratorio

En el presente trabajo, con el fin de obtener el método más efectivo de extracción alcaloidea se avaluó 4 formas preparación del extracto, manteniendo condiciones definidas (libre contaminación, protección de la luz, aire, temperatura, humedad), se obtuvo los siguientes resultados enfocados a los factores de selección para la obtención del método más efectivo.

TABLA N° 10. RESULTADOS DE FACTORES DE SELECCIÓN DE LOS 4 FORMAS PREPARACIÓN DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE *Peumus boldus* PARA LA OBTENCIÓN DEL MÉTODO MÁS EFECTIVO.

FACTOR	MACERACIÓN	PERCOLACIÓN	DIGESTIÓN ALCOHÓLICA ACIDA	DIGESTIÓN ACIDA CON SONIFICACIÓN	ACUOSA PREVIO
solvente primario	Alcohol potable 96%.	Alcohol potable 96%.	Alcohol-acida al 1 % con H ₂ SO ₄ 96,1 %.	Agua acidulada al 1 % con H ₂ SO ₄ 96,1 %.	con
Solubilidad	Extrae tanto en la forma libre y como sus sales pero muchas	Extrae tanto en la forma libre y como sus sales pero extrae	Extrae en forma de sales pero a la vez muchas impurezas, ya no	Extrae todos los alcaloides en forma sales solubles en agua pero también extrae todas las sustancias solubles en agua, ya no	necesita

	impurezas, en la purificación necesita acidificar y luego alcalinizar.	muchas impurezas, en la purificación necesita acidificar y luego alcalinizar.	necesita acidificar, se alcaliniza directamente.	acidificar, se directamente.	se alcaliniza
Proceso extractivo	Equilibrio de concentración	de Agota completamente la Droga.	Equilibrio de concentración.	de Extracción exhaustiva (desplazamiento ks).	
° F	Afecta poco	Afecta poco	Afecta mucho	Afecta mucho.	
° H	hincha excesivamente	hincha excesivamente	hincha excesivamente	hincha excesivamente	
n AL	no termolábil	no es termolábil	no termolábil	no termolábil	
° T	Sin calor	Sin calor	Desplazamiento de la ks (perdida de sustancias volátiles como aceite esencial).	Sustancia extraíbles es facilitada (desplazamiento de ks.)	
Agitación	Agitación Parcial	Sin agitación	Agitación constante	Agitación constante	
Clarificación	Fácil	Fácil	Sobresaturación con alta rpm durante la agitación.	Sobresaturación con alta rpm durante la agitación, se soluciona clarificando por floculación (cloruro férrico).	
Cr	Fácil	Fácil	Fácil	Necesita mucho vacío	

Desengrasado	Extrae mucha clorofila	Extrae mucha clorofila	Extrae mucha clorofila	Evita la extracción de clorofilas y sustancias polimerizadas o risinoides.
F emul	Poco estables	Poco estables	Poco estables	Altamente estables, esta se soluciona colocando en baño de agua a 60 °C.
Costo del proceso.	Alta consumo de solvente, lentitud del proceso, extracción incompleta de la droga.	Alta consumo de solvente, y equipo sofisticada	con de solvente, proceso y más rápido.	Bajo coste, proceso más rápido.

FUENTE: FRANKLIN JANETA H. ESPOCH 2014

°H grado de hinchamiento, °F grado de fragmentación, °T temperatura, ks constante de equilibrio de saturación. Cr Concentración en rotavapor, n AL Naturaleza química alcaloides, F emul Formación de emulsiones

Los resultados expresados en el TABLA N° 10 indican más favorable para la extracción alcaloidea la digestión acuosa acida con previo sonicación debido a que este proceso aumenta la eficiencia, simplificó los pasos, disminuyó su tiempo (1h), presentó menos problemas tecnológicas durante su preparación, además en este proceso la temperatura no afecta a los alcaloides isoquinoleínicos de *Peumus boldus* dividido a que su punto de fusión esta entre 155.5 y 153.5 °C, en este proceso la extracción fue exhaustiva, lo que se abarata los costos en comparación con otros procesos, que son menos eficiente por la lentitud, el costos aumentan por el solvente primario, presentan problemas tecnológicas durante su preparación, extrae muchas impurezas, la extracción es incompleta, esta última en el caso de maceración. Su grado de hinchamiento previo por 30 min fuera del equipo extractivo facilitó la difusión de las sustancia extraíbles en todos los casos.

3.1.2. Evaluación cromatográfica del proceso extractivo de alcaloides a diferentes pH.

TABLA N° 11. EVALUACION CROMATOGRAFICA DEL PROCESO EXTRACTIVO DE LOS ALCALOIDES DE BOLDO (*Peumus boldus*) A DIFERENTES PH.

pH	Manchas observadas	RF	Compuento	Color	Placa revelada y marcada manchas.	Referencia placa(WAGNER, H. 1996)	Referencia RF
2	0	-	-	-		-	
5	3	Rf ₁ =0,4/7,1=0,06 Rf ₂ =1,7/7,1=0,24 Rf ₃ =4,3/7,1=0,61	Boldina	Marrón oscuro		0,25- 0,30 Boldina	
7,5	4	Rf ₁ =0,4/7,1=0,06 Rf ₂ =1,0/7,1=0,14 Rf ₃ =1,9/7,1=0,27 Rf ₄ =4,7/7,1=0,66	Boldina	Marrón oscuro		0,25- 0,30 Boldina	
8,5	5	Rf ₁ =1,0/7,2=0,14 Rf ₂ =1,5/7,2=0,21 Rf ₃ =2,2/7,2=0,30 Rf ₄ =3,8/7,2=0,52 Rf ₅ =5,1/7,2=0,70	Boldina	Marrón oscuro		0,25- 0,30 Boldina	
9	0	-	-	-		-	
11	0	-	-	-	-		

FUENTE: FRANKLIN JANETA H. ESPOCH 2014

La fracción clorofórmica a pH 8,5, mostró 5 manchas bien definidas con valores de Rf a 0,14, 0,21, 0,30, 0,52 y 0,70, de igual manera a pH 7,5 se obtuvo 4 manchas con valores de Rf a 0,06, 0,14, 0,27 y 0,66 presentando 1 mancha menos que la anterior. La fracción clorofórmica tratado a pH 5 mostró solo 3 manchas, 2 de los cuales presentan manchas anchas con una pequeña cola y superpuestas, lo puede indicar que no se separan completamente a esta condiciones, es una evidencia de que a este pH probablemente no se extrae toda la complejidad de alcaloides totales de sus formas de sales solubles presentes en el extracto acuosa acida. En cambio a pH 2, 9, 11 no se presenta ninguna mancha corrida, a

de más cuando se alcalinizó a pH 9 y 11 la fase acuosa acida precipitó por completo dificultando la fase de extracción.

Estos resultados permiten afirmar que el pH posee un marcado efecto en la extracción total de los alcaloides del extracto, obteniéndose la mayor extracción que se evidencia con una resolución cromatográfica alta a pH 8,5.

3.1.3. Determinación cualitativa de los alcaloides (Tamizaje Fitoquímico)

Con el fin de conocer cualitativamente los alcaloides y su posible presencia de partes fitoquímicas específicas no deseadas en el extracto especial óptimo (AT), justificable para conocer la eficacia del método de extracción por digestión en medio ácido con previo sonicación y su posterior uso de los alcaloides puros como principio activo. Se realizó el estudio fitoquímico dando el siguiente resultado:

TABLA N° 12. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN FITOQUÍMICO DEL EXTRACTO ESPECIAL ÓPTIMO (AT) DE LAS HOJAS DE BOLDO (*Peumus boldus*).

METABOLITO	ENSAYO	RESULTADO
Alcaloides	Dragendorf, Wagner, Mayer.	+++
Flavonoides	Shinoda	-
Compuestos fenólicos y/o taninos)	Cloruro férrico	-
Triterpenos y/o esteroides	Lieberman-buchard	-
Quinonas	Borntrager	-

FUENTE: FRANKLIN JANETA H. ESPOCH 2014

(+++): Cuando la presencia del metabolito secundario es abundante

(++) ó (+) : Cuando la presencia del metabolito secundario es poco o escaso

(-): Cuando la reacción es negativa, lo que indica la ausencia del metabolito.

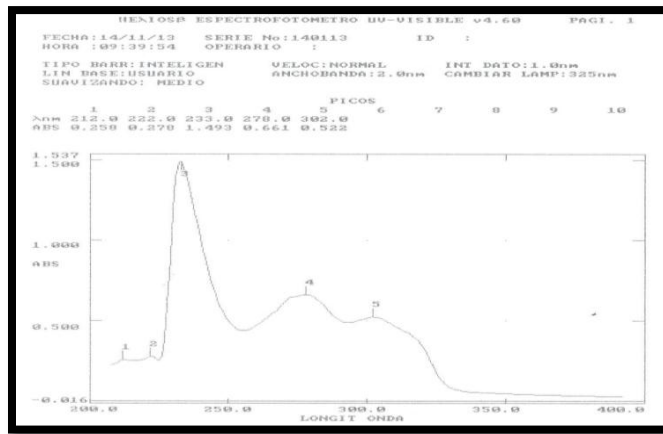
Según los resultados obtenidos en el TABLA N°12 podemos indicar la existencia y la pureza de los alcaloides en nuestra muestra, obteniendo una intensidad alta de reacción para el metabolito “alcaloides” (AT) lo que indicando su abundancia, así eliminamos nuestro interrogante de la posible existencia de las partes fitoquímicas específicas no deseadas

como los aceite esencial, compuestos fenólicos, flavonoides, triterpenos, taninos, quinonas y/o esteroides en nuestro extracto especial óptimo (AT).

3.1.4 Evaluación del barrido espectral UV y elaboración de la curva de calibración de los alcaloides totales

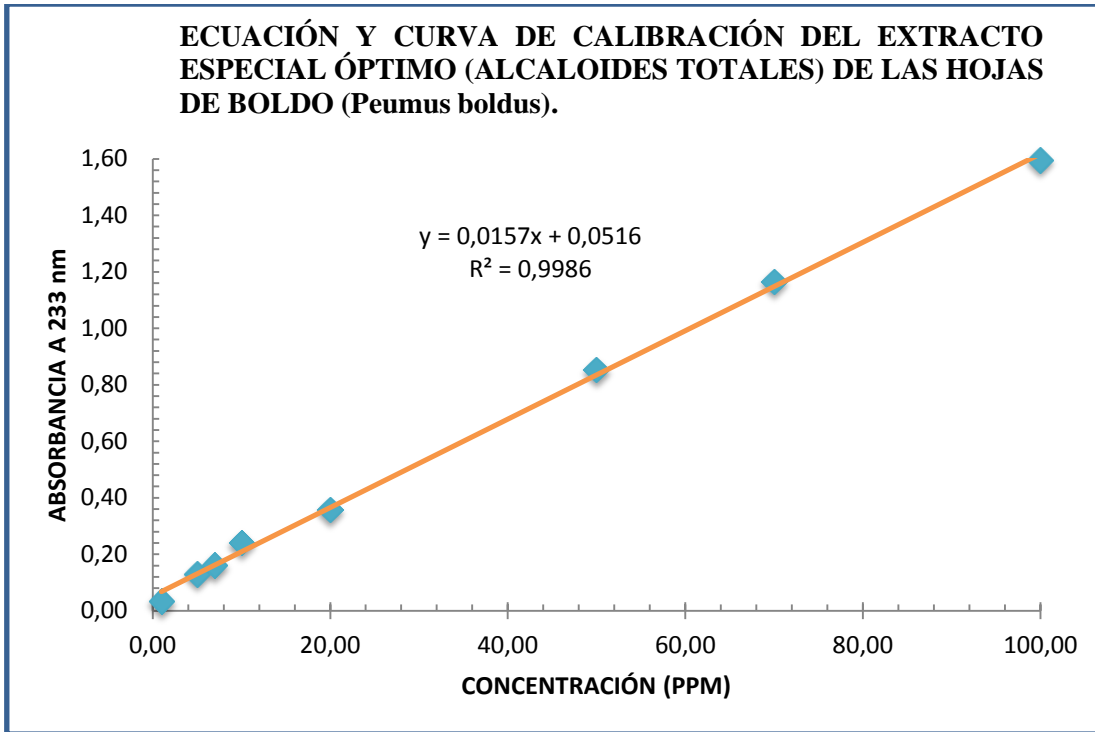
Con el fin de determinar la máxima absorción del extracto especial óptimo (alcaloides totales) en la zona entre 200 y 600 nm e identificación de su respectiva longitud de onda se determinó la huella espectral UV, dando los siguientes espectros de absorción:

GRÁFICO N° 1. BARRIDO ESPECTRAL DEL EXTRACTO ESPECIAL ÓPTIMO (ALCALOIDES TOTALES) DE LAS HOJAS DE BOLDO (*Peumus boldus*). LABORATORIO DE ANÁLISIS INSTRUMENTAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH ENERO 2014.



Se identificaron 5 picos de absorción a 212.0, 222.0, 233.0, 278.0, y 302.0 nm respectivamente. De la región 302.0 nm en adelante no presenta ningún pico. El pico de absorción característico es a 233.0 nm, donde presenta además la mayor intensidad de absorción a 1,493.

GRÁFICO N° 2. CURVA DE CALIBRACIÓN DEL EXTRACTO ESPECIAL ÓPTIMO (ALCALOIDES TOTALES) DE LAS HOJAS DE BOLDO (*Peumus boldus*). LABORATORIO DE ANÁLISIS INSTRUMENTAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH DICIEMBRE 2013.



CURVA DE CALIBRACION UV
 MUESTRA: EXTRACTO ESPECIAL ÓPTIMO (AT reconstituidas en ALOH)
 G: serie de dilución
 λ: 233nm
 blanco: metanol

HEXIOP ESPECTROFOTOMETRO UV-VISIBLE v4.60 PAGI. 1

FECHA:14/11/13 SERIE No:140113 ID :
 HORA :16:58:54 OPERARIO :

SELEC. λ: SENCILLA ANCHOBANDA:2.0nm INTEGRACION:1s
 CAMBIAR LAMP:325nm TIEMP RETRASO:00:00
 LONG. ONDA:233.0nm

MUESTRA	ABS	MUESTRA	ABS
1 - 1 ppm	0.033		
2 - 7 ppm	0.160		
3 - 10 ppm	0.240		
4 - 20 ppm	0.357		
5 - 50 ppm	0.852		
6 - 70 ppm	1.165		
7 - 100 ppm	1.596		
8 - 5 ppm	0.129		

CURVA DE CALIBRACIÓN AT.	
PPM (X)	ABS (Y)
1	0,033
5	0,129
7	0,160
10	0,240
20	0,357
50	0,852
70	1,165
100	1,596
Promedio	32,875-0,5665
DS	0,5721

En el gráfico vemos el comportamiento de los datos de las propiedades de la sustancia (AT) que fue dado por el método espectrofotométrico, indicando una curva recta con una correspondencia directamente proporcional (concentración y absorbancia). El grado del coeficiente de correlación es de $R^2 = 0,9986$ lo que indica que este método nos permite cuantificar los AT en los rangos de 1 a 100 ppm. Así la curva de referencia construida utilizaremos para valorar la cantidad de la AT en la muestra incógnita por comparación con una serie de elementos de concentración conocida.

3.2 ETAPA DE PREFORMULACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LA DISPERSIÓN SÓLIDA

3.2.1 Desarrollo de la dispersión sólida (DS)

3.2.1.1 Evaluación de las propiedades organolépticas y físico-químicos de los alcaloides y dispersiones sólidas.

TABLA N° 13. RESULTADOS DEL CONTROL DE CALIDAD DE LAS DISPERSIONES SÓLIDAS Y ALCALOIDES TOTALES DE LAS HOJAS DE BOLDO (*Peumus boldus*).

Parámetros	Fármaco (AT en solución)	PVP K-30 en solución	Dispersión sólida (DS1)	Dispersión 1:1 sólida (DS2)	Dispersión 1:2,5 sólida (DS3)	Dispersión 1:5
Color	marrón amarillento	Amarillo pálido	marrón amarillento	marrón amarillento	coloración más intensa	marrón amarillento coloración más intensa
Olor	aromático agradable	Tostado (carbonizado)	Aromático	Aromático	Aromático	Aromático
Aspecto	Líquido	Viscoso	Blando límpido	Blando límpido	Blando límpido	Blando límpido
pH	8,50	6,85	8,57	8,40	8,48	

FUENTE: FRANKLIN JANETA H. ESPOCH 2014

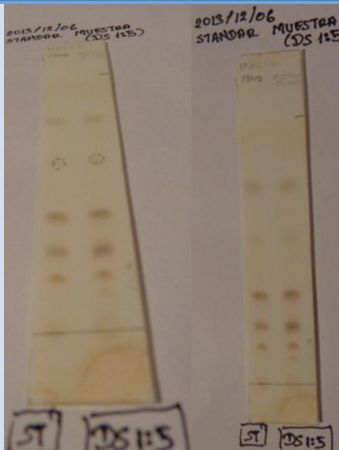
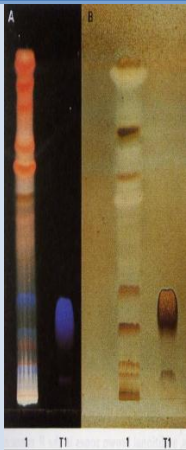
Los valores de pH obtenidos físicamente no son muy diferentes entre el fármaco y las DS, pues son valores ligeramente básicos (8,40-8,57), debido a la presencia de grupos nitrogenados, hidroxilos que aportan alcalinidad al medio.

El fármaco disuelto en metanol y las DS presentaron un color marrón amarillento siendo más intensa su coloración en DS3, todos presentaron olor aromático, con aspecto líquido y blando límpido (para DS). La DS se reconstituyó en etanol para formar DS alcohólica. Las dispersiones sólidas son más coloreadas que el fármaco puro.

En el TABLA N° 13 se puede ver las características de las DS obtenidos, presentó aspecto homogéneo, sin ningún precipitado, olor agradable característico del AT recién extraídas, coloración marrón uniforme y sin cambio de color, lo que descarta la descomposición térmica, además para evitar la alteración en su estabilidad la evaporación del solvente se realiza a bajas temperaturas, ya que uno de los inconvenientes de este método es la °T de evaporación del solvente, esta se resolvió trabajando en recipientes cerrados al vacío (lo que disminuye la temperatura) y seleccionando una solvente que sea removida fácilmente, para ello se usó el metanol.

3.2.2 Cromatografía en capa fina (TLC) de alcaloides totales puros en DS.

TABLA N° 14. EVALUACION CROMATOGRAFICA DE LA DISPERSIÓN SÓLIDA Y FARMACO PURO DE LAS HOJAS DE BOLDO (*Peumus boldus*).

Muestras	RF estándar y DS 1:5	pH	Compuesto	Color	Placa revelada y marcada las manchas.	Placa de Referencia (WAGNER, H. 1996)	Referencia RF
1	Rf ₁ =1/7,2 =0,14	8,5	-	Marrón oscuro			0,25-0,30
2	Rf ₂ =1,5/7, 2=0,21	8,5	-	Marrón oscuro			
3	Rf ₃ =2,2/7, 2=0,30	8,5	Boldina	Marrón oscuro			
4	Rf ₄ =3,8/7, 2=0,52	8,5	Isocordina o esparteína	Marrón oscuro			

5	Rf ₅ =5,1/7, 8,5	Isoboldina	Marrón	0,61
	2=0,70		oscuro	

FUENTE: HILDEBERT WAGNER. SABINE BLADT. PLANT DRUG ANALYSIS. A THIN LAYER CHROMATOGRAPHY ATLAS.

Absorbente: sílica gel 60 f254 10cm x 2cm (merck, alemania)

Sistema de solventes: tolueno; acetato de etilo; dietilamina (70:20:10)

Uv: cámara cromatográfica uv 254-365nm (chromato-uv model cc-20 ultra violet, usa)

Agente revelador: spray dragendor ff (1 ml dragendor A+ 1ml dragendor B, 4 ml de ácido acético glacial, 20 ml de agua)

Se obtuvo en el cromatograma con el sistema de solvente antes mencionado un total de 5 manchas de alcaloides con valores de Rf a: Rf₁- 0,14; Rf₂- 0,21; Rf₃- 0,30; Rf₄- 0,52 y Rf₅- 0,70 tanto en la muestra estándar y en la dispersión sólida 1:5.

En el caso de los alcaloides con Rf₁, Rf₂ y Rf₃ en el fármaco puro y DS muestran claramente zonas de color marrón oscuro mientras que los alcaloides con Rf₄ y Rf₅ muestran zonas de color ligeramente oscuro casi desapercibido esta puede ser por la presencia de cantidad minoritaria de los alcaloides presentes en la muestra o el sistema de solvente es poco favorable para ellos.

En la DS sólida 1:5 los alcaloides del Rf₁ muestran un ligero agrandamiento de mancha, el resto de la mancha se mantiene integras, este efecto del Rf₁ de DS posiblemente puede ser ante la posible interferencia del PVP K-30 en las propiedades físico-químicos de los alcaloides.

Se puede ver que las manchas dadas en la bibliografía y las obtenidas en esta investigación son iguales.

3.2.3 Determinación del coeficiente de reparto del fármaco puro y dispersiones sólidas

Una vez que los alcaloides totales de *Peumus boldus* sea liberada de su forma farmacéutica sólida y disuelta en los fluidos gastrointestinales, esta tiene que ser absorbidas por la membrana biológicas, de ahí la importancia del estudio para conocer la solubilidad diferencial de estos alcaloides, “coeficiente de reparto (P)” que va reflejar una situación *in vivo*, esta información nos va ser útil para estimar la CBF, la Farmacocinética (ADME del

principio activo) y Farmacodinamia (efecto a sus receptores diana) de los alcaloides isoquinoleínicos de las hojas de *Peumus boldus*.

Tras mantener la muestra (fármaco puro y DS) en reposo, en la mezcla bifásica por 24 horas, se extrajeron la fase acuosa y se realizó su respectiva dilución 2:10, luego se determinó la concentración final de los alcaloides isoquinoleínicos de las hojas de *Peumus boldus* por espectroscopia de UV/VIS (THERMO ELECTRON HEAIOS, INGLATERRA), dando las siguientes absorbancia.

GRÁFICO N° 3. BARRIDO ESPECTRAL UV DE FARMACO PURO (ALCALOIDES TOTALES). LABORATORIO DE ANÁLISIS INSTRUMENTAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH ENERO 2014.

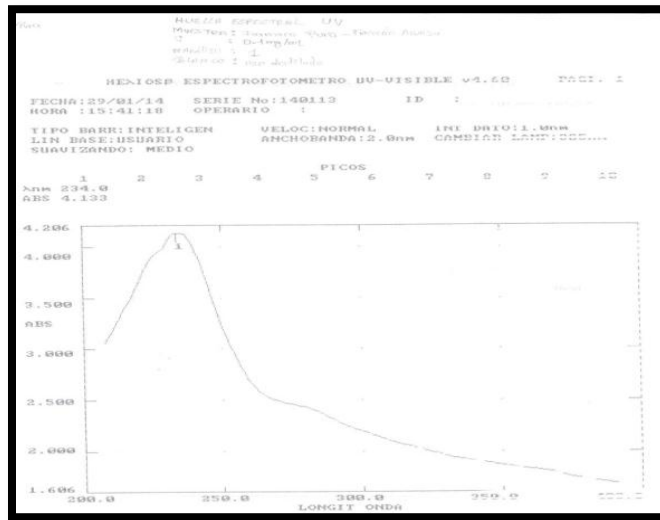


GRÁFICO N° 4. RESULTADOS DE LAS ABSORBANCIAS DE LA FRACCIÓN ACUOSA DE LAS DS 1:1, DS 1:2.5, DS 1:5, FARMACO (ALCALOIDES TOTALES) Y ALCALOIDE ESTÁNDAR PARA LA DETERMINACION DEL COEFICIENTE DEL REPARTO. LABORATORIO DE ANÁLISIS INSTRUMENTAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH ENERO 2014.

DETALLE DE DATOS DE LA MUESTRA: MUESTRA: 10, 1200 y 11, 7p A= 234.0, Concent: 1:1000ppm, # Analiz: 10, # Mue: 3, sus del bido.

HEAIOSB ESPECTROFOTOMETRO UV-VISIBLE v4.60

FECHA: 29/01/14 SERIE No: 140113 ID :
 HORA : 17:59:56 OPERARIO :

SELEC. λ: SENCILLA ANCHOBANDA: 2.0nm INTEGRACION: 1s
 CAMBIAR LAMP: 325nm TIEMP RETRASO: 00:00
 LONG. ONDA: 234.0nm

MUESTRA	ABS	MUESTRA	ABS
1	0.461		
2	0.468		
3	0.593		
4	0.576		
5	0.857		
6	0.868		
7	0.593		
8	0.588		
9	0.568		
10	0.562		

ALCALOIDE ESTÁNDAR - DETALLE DE DATOS DE LA MUESTRA: MUESTRA: 1, estandar de los alcaloides totales del bido, # Analiz: 4, # Mue: 3, sus del bido.

HEAIOSB ESPECTROFOTOMETRO UV-VISIBLE v4.60

FECHA: 29/01/14 SERIE No: 140113 ID :
 HORA : 18:44:12 OPERARIO :

SELEC. λ: SENCILLA ANCHOBANDA: 2.0nm INTEGRACION: 1s
 CAMBIAR LAMP: 325nm TIEMP RETRASO: 00:00
 LONG. ONDA: 234.0nm

MUESTRA	ABS	MUESTRA	ABS
1	1.524		
2	1.569		
3	1.498		
4	1.464		

TABLA N° 15. RESULTADO DEL COEFICIENTE DE REPARTO DE LA DS 1:1, DS 1:2.5, DS 1:5 Y DEL FARMACO (ALCALOIDES TOTALES DE LAS HOJAS DE *Peumus boldus*).

#	N	CI (ppm)	ABS	Ȳ ABS	CFI (ppm)	% ACUOS A	F	CFNI (ppm)	% LIPIDI CA	F P	LOG P
1	DS 1	1000	0,461	0,46	101,03	10,10		898,97	89,90	8,898	0,949
2	DS 1	1000	0,468	5							
3	DS 2	1000	0,593	0,58	127,10	12,71		872,90	87,29	6,867	0,837
4	DS 2	1000	0,576	5							
5	DS 3	1000	0,857	0,86	187,50	18,75		812,50	81,25	4,333	0,637
6	DS 3	1000	0,868	3							
7	FP 1	1000	0,593	0,57	125,14	12,51		874,86	87,49	7,000	0,845
8	FP 2	1000	0,588	6							
9	FP 3	1000	0,560								
10	FP 4	1000	0,562								
11	ST 1	100	1,524	1,51						8,995	0,954
12				4							
13	ST 2	100	1,569								
14											
15	ST 3	100	1,498								
16											
17	ST 4	100	1,464								
18											

FUENTE: FRANKLIN JANETA H. ESPOCH 2014

n muestra, CI concentración inicial, ABS absorbancia, CFI concentración en la fase acuosa(fase ionizada), CFNI concentración en la fase n-octanol (no ionizada), Ȳ ABS promedios de absorbancia, P ó K coeficiente de partición in vitro del fármaco, LOG P logaritmo de permeabilidad.

Determinando el coeficiente de reparto (P) y log P de los alcaloides totales podemos ver que el log P de los AT se acerca fuertemente a 1 indicando su lipofilia, su valor indica que

nuestro fármaco va tener una buena permeación por su fuerte carácter lipofílico, pero presenta una baja solubilidad acuosa por lo tanto una baja disolución, baja absorción (baja biodisponibilidad oral), para resolver este problema de solubilidad se preparó una DS utilizando un polímero hidrosoluble (PVP K-30), de esta manera tratar de alcanzar una absorción más rápida y completa.

Considerando los parámetros de solubilidad acuosa y permeabilidad, según los resultados del coeficiente de reparto (P) y log P, podemos clasificar a nuestro fármaco (AT) de acuerdo al sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB) como clase II, esta clase indica necesario el estudio de biodisponibilidad, pero con la estrategia de DS se pudo solubilizar el fármaco acercándole más como clase I.

El valor elevado del coeficiente de reparto in vitro del fármaco (AT) muestra el carácter lipófilo, su valor indica que tendrá una alta distribución con una fuerte fuerza motriz a concentrarse en medios lipófilos (el fármaco tienden a ser tóxicos), sus valores P resultó 8,995 con log P 0,954, de ahí surge la necesidad obtener un fármaco que sea también hidrófilo (bajar la lipofilia) para conservar la afinidad de unión adecuada a la proteína diana terapéutica y disminuir la tendencia de toxicidad, este requisito cumple la DS 1:5 y 1:2,5 pero el que más reduce el carácter lipófilo es la DS 1:5.

En la TABLA N° 15 y GRAFICO N° 6 vemos cómo va mejorando su solubilidad obteniendo hasta 4,333 de P y log P 0,637 en la DS, aumentando su solubilidad en 50 % y un incremento de concentración de 149,54 ppm más. Las DS disminuyen el carácter lipófilo, así también disminuye su tendencia a concentrarse en medio lipófilos en comparación con el fármaco. Según lipinski esta forma es un candidato para el desarrollo del fármaco (AT).

Analizando y comparando lo que señala BRODIE Y COLABORADORES (1983) para fármacos desionizados o no ionizados “en nuestro caso los AT de *Peumus boldus*”, si el coeficiente de reparto son altos, la velocidad de paso a través de la membrana celular y la cantidad transferida en un tiempo dado serán altos, y si el fármaco es un base débil atravesará las membranas biológicas muy rápidamente a valores de pH a los cuales la fracción no ionizada es relativamente pequeña. Por lo tanto a pH más bajos de la fase

acuosa del medio biológico el paso del fármaco básico será rápida. Así se concluye que los alcaloides totales de *Peumus boldus* es una base débil, a nivel gástrico estará en forma ionizada (son poco absorbidas a este nivel), prácticamente no se absorbe en el estómago, pero si se absorben fácilmente en el intestino donde el pH es de 6,6 a 7,4 lo que determina la no ionización de la base débil, así se puede señalar que la absorción está en función del pH del medio. (7)

Como se indica en la TABLA N° 15, en general en la fracción orgánica se concentra la mayor cantidad de fármaco (fracción membrana- n-octanol) que en la fracción ionizada (fármaco libre disuelto en agua plasmática).

Con estos resultados puedes estimar de modo empírico la Farmacocinética y Farmacodinamia de la siguiente manera: El objetivo de nuestros alcaloides de *Peumus boldus* en el cuerpo es inhibir metabolito reactivo, disminuir y aumentar su eliminación de la activación de metabolitos reactivos, su destino es “los organelos de los hepatocitos”. La distribución será más amplia dentro del cuerpo (ejm, intracelular e intracelular) y tienden a concentrarse en medios lipófilos pero son algo menos selectivos en su unión a las proteínas, se alarga su tiempo de permanencia en el cuerpo, es potencialmente alta, el transporte va a ser eficiente (dado que es lo suficientemente lipófilo para partición en la bicapa lipídica) pero no tan hidrófobo, que una vez que está en la bicapa, no lo hará partición de nuevo. Se une fuertemente a la célula, su tiempo de conservaciones será más prolongado y su metabolismo va ser extensivamente, no han indicado su posible formación de metabolito reactivo. (39)

3.2.5 Estimación de la solubilidad acuosa del fármaco y dispersiones sólidas

Nuestro fármaco presenta problema de solubilidad acuosa, de ahí la preparación de las DS y para saber cómo va mejorando su solubilidad acuosa el fármaco en su nuevo estado (concentración conocida) se acudió al barrido espectral en UV (THERMO ELECTRON HEAIOS, INGLATERRA), dando los siguientes resultados:

GRÁFICO N° 5. BARRIDO ESPECTRAL UV A. FARMACO PURO, DISPERSIÓN SÓLIDA B. 1:1, C. 1:2,5, D. 1:5 (FARMACO/PVP K30). LABORATORIO DE ANÁLISIS INSTRUMENTAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH ENERO 2014.

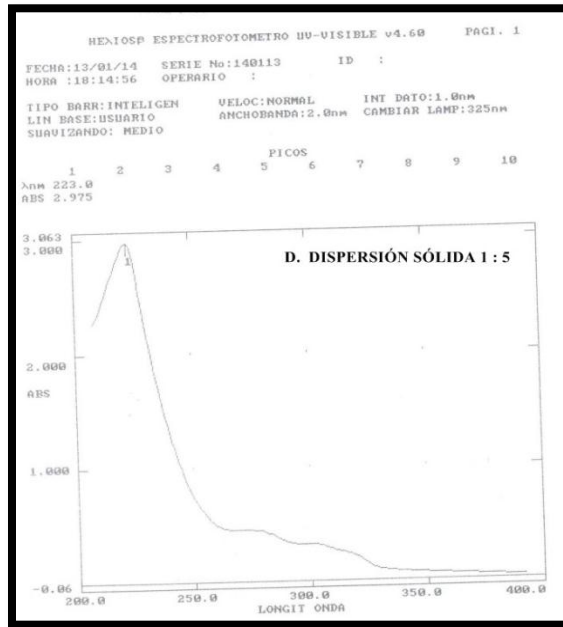
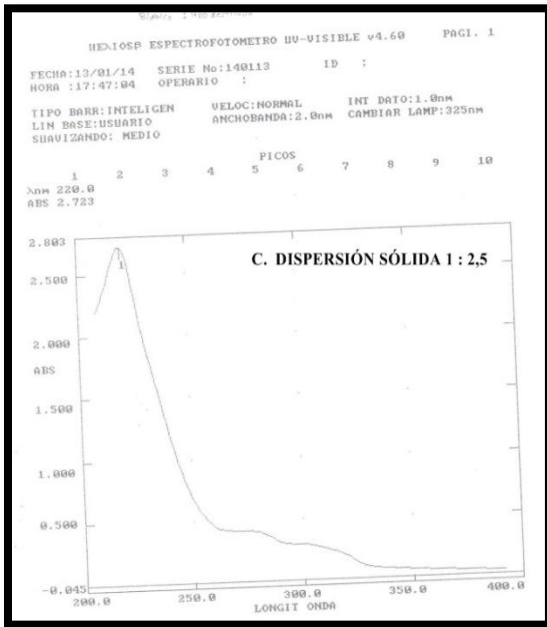
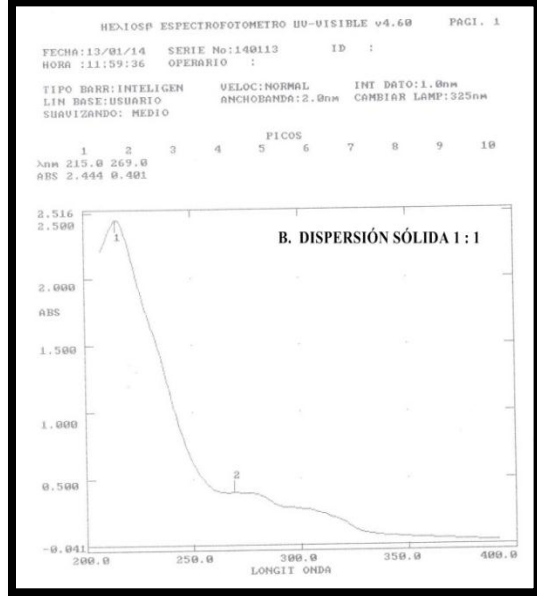
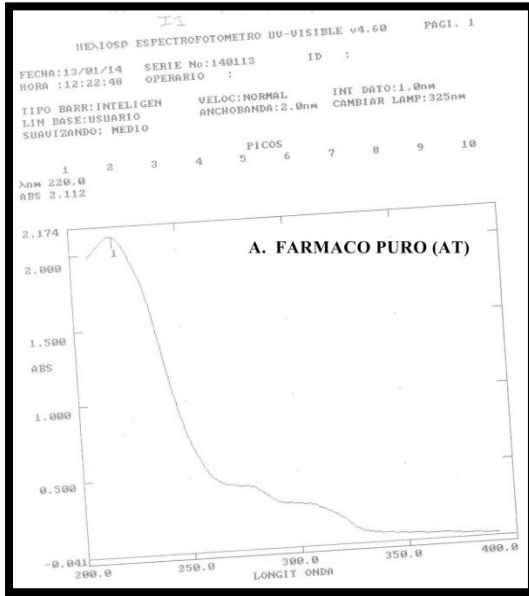
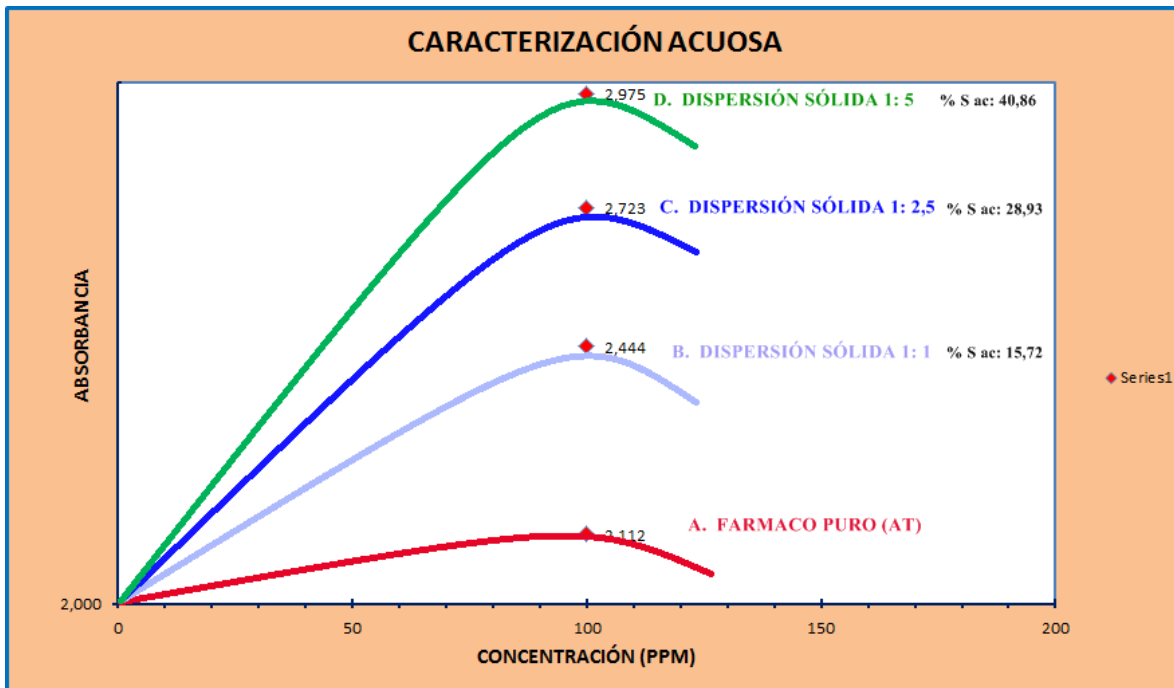


TABLA N° 16. RESULTADO DE CARACTERIZACIÓN ACUOSA DEL FÁRMACO Y DISPERSIONES SÓLIDAS.

MUESTRA	CONCENTRACIÓN (PPM)	ABSORBANCIA	% SOLUBILIDAD
Fármaco	100	2,112	
Dispersión sólida 1:1	100	2,444	15,72
Dispersión sólida 1:2,5	100	2,723	28,93
Dispersión sólida 1:5	100	2,975	40,84

GRÁFICO N° 6. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LA CARACTERIZACIÓN ACUOSA A. FÁRMACO (AT) Y DISPERSIONES SÓLIDAS B. 1:1, C. 1:2.5, D. 1:5. LABORATORIO DE ANÁLISIS INSTRUMENTAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH FEBRERO 2014.

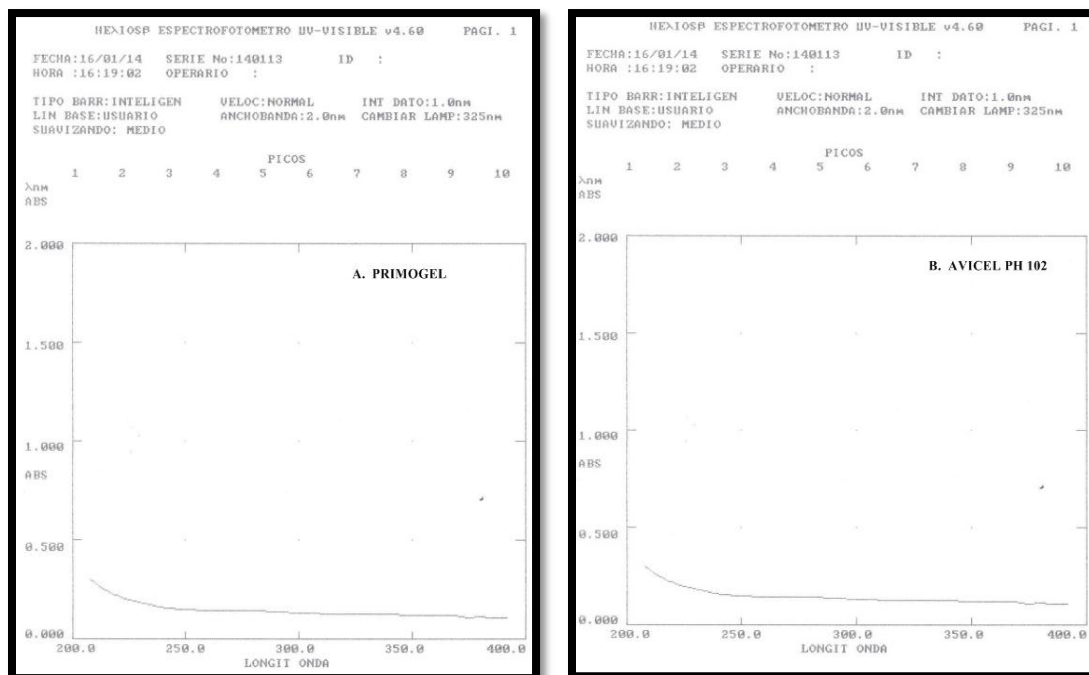


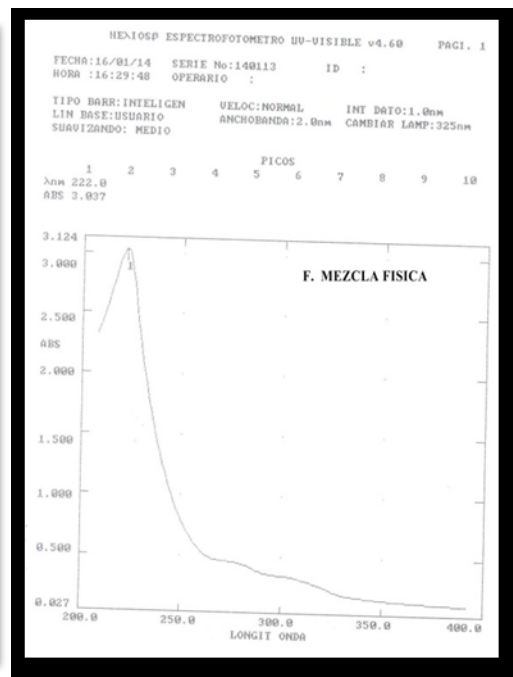
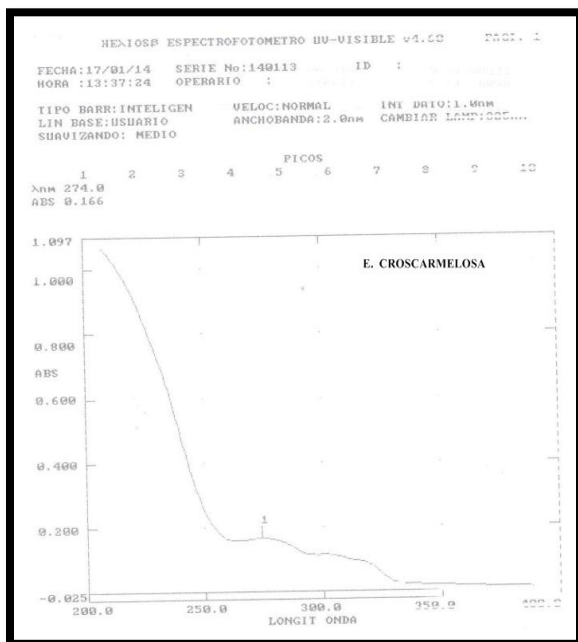
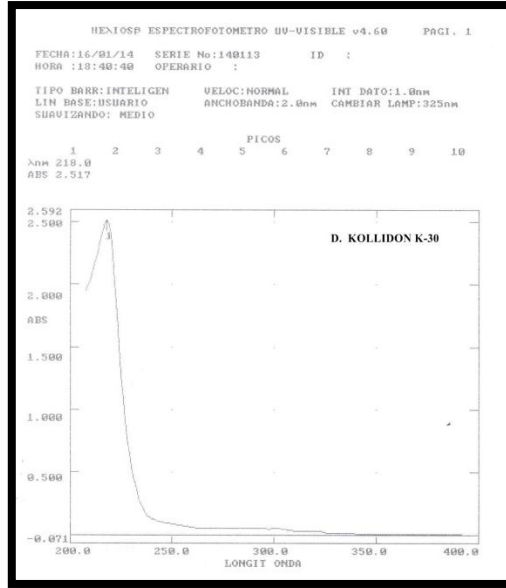
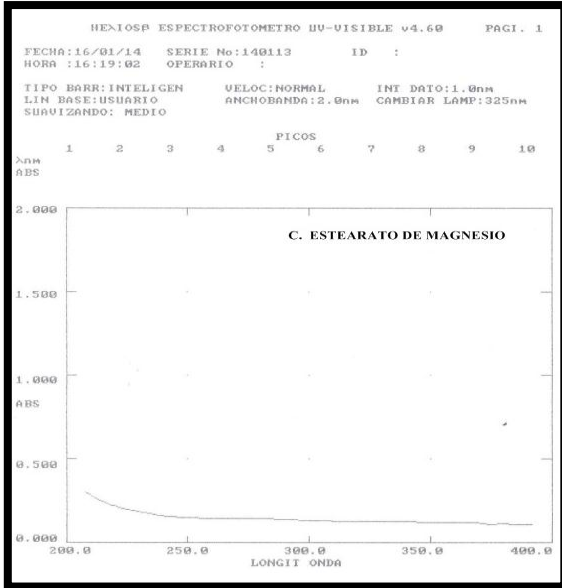
Como se indica en el GRAFICO N° 6. Todas las dispersiones moleculares, en medio acuosos presentan espectro de absorción más altos que el fármaco puro, su incremento es dividido al aumento de solubilidad acuosa del contenido del fármaco dada por polímero hidrosoluble (matriz fármaco – polímero PVP K-30).

Comparando entre dispersiones sólidas, vemos que la mayor absorción presenta la DS 1:5, luego DS 1:2,5 y por ultimo DS 1:1 presentando la menor absorción. La mayor solubilización (absorción) de la DS 1:5 se debe a la mayor cantidad de KOLLIDON K-30 ® (hidrosolubilidad fuerte) que solubiliza a la mayor parte del contenido del fármaco, y se puede concluir que el incremento de solubilidad es mayor al aumentar la proporción del PVP K-30.

3.2.6 Estudio de la compatibilidad fármaco-excipiente.

GRÁFICO N° 7. BARRIDO ESPECTRAL UV DE A. PRIMOGEL (ALMIDON GLICOLATO SÓDICO), B. AVICEL PH 102 ®, C. ESTEARATO DE MAGNESIO, D. KOLLIDON K-30 (PVP), E. CROSACRMELOSA SÓDICA (CARBOXIMETILCELULOSA SODICA MODIFICADA), Y F. MEZCLAFISICA DE LAS HOJAS DE BOLDO (*Peumus boldus*). LABORATORIO DE ANÁLISIS INSTRUMENTAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH ENERO 2014.

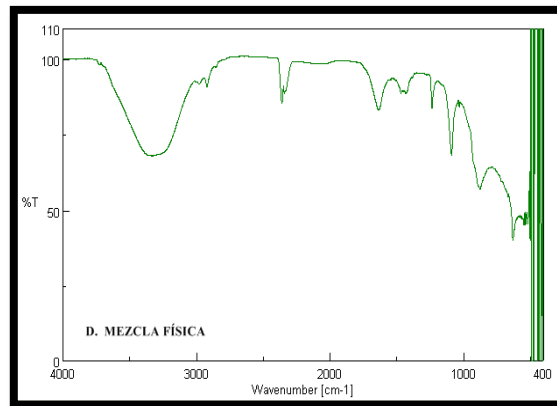
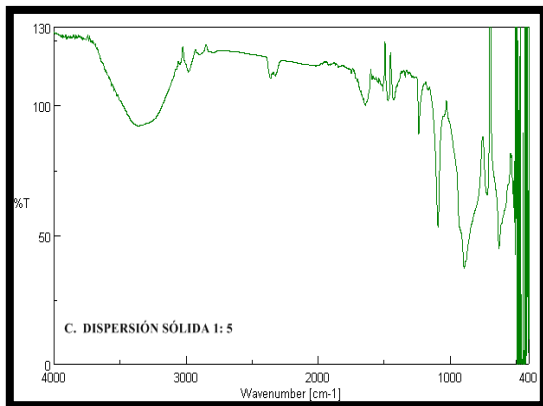
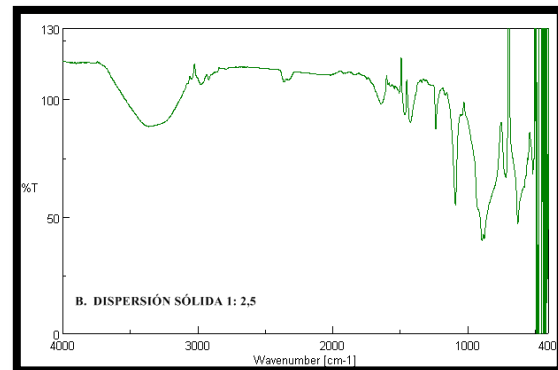
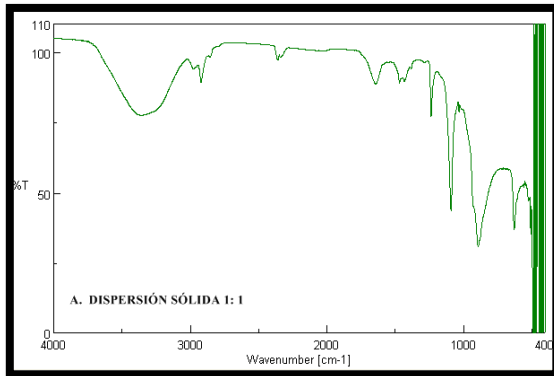


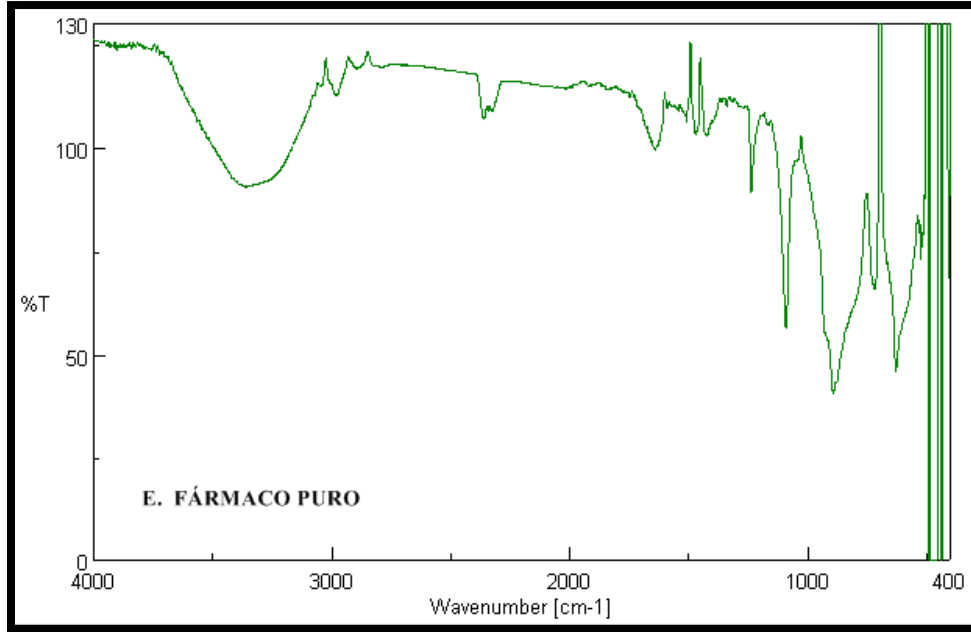


Las solución de excipiente de PRIMOGEL no mostro ningún espectro de absorción, como ocurre con el AVICEL PH 102®, ALMIDÓN PREGELATINIZADO 1500® Y ESTEARATO DE MAGNESIO, mientras que los resultados muestran que el KOLLIDON K-30®, CROSCARMELOSA Y MEZCLA FÍSICA (CON AT) presentaron 1 solo pico de

absorción, a una λ 218.0 nm con una $A=2.517$, 274.0 con $A=0,166$ y 222,0nm con un $A=3,037$, respectivamente. Pero no a 233 donde se absorbe el fármaco (alcaloides totales).

GRÁFICO N° 8. ESPECTRO INFRARROJO DE A. DISPERSIÓN SÓLIDA 1:1, B. 1:2,5, C. 1:5 (FARMACO/PVP K30), D. MEZCLA FÍSICA. Y E. FARMACO PURO (ALCALOIDES TOTALES). LABORATORIO DE ANÁLISIS INSTRUMENTAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH ENERO 2014.





Los métodos de preparación de dispersión sólida involucra un mezclado molecular entre el fármaco y PVP k-30, esta puede dar lugar diversas interacciones físicas-químicas que puede influir en la actividad terapéutica del comprimido de *Peumus boldus*. Por ello caracterizamos al estado sólido del fármaco (AT) con las DS para poner de manifiesto la posible existencia de interacciones utilizando la técnica de espectroscópica IR (JASCO FT/IR-4100, USA).

Como se observa en el gráfico N° 8 se puede ver 3 bandas características del fármaco (alcaloides isoquinoleínicos) y no se observa ninguna pérdida o cambio de espectros infrarrojos del fármaco, reflejando la inexistencia de la interacción química entre fármaco-excipientes.

Los alcaloides isoquinoleínicos (boldina) contienen grupos hidroxilos, metoxi y amina, que se identifican a 3450, 2950 y 1030 cm^{-1} respectivamente como se identifica en el GRÁFICO N° 8 en el que muestran picos de absorción a 4000 y 400 cm^{-1} , lo que permite a su vez la identificación cualitativa de los grupos. Estos grupos son susceptibles a interaccionar con otras moléculas mediante puentes de hidrogeno y fuerzas electrostáticas, disminuyendo un poco la resolución de los picos del fármaco (especialmente $-\text{OH}-\text{NHR}$) pero esta propiedad química en medio acuosos se pierde.

La formación de puentes de hidrogeno entre ambas moléculas se producirán entre los grupos hidroxilo y amino del fármaco y los grupos amina y carbonilo del PVP K-30. Esta interacción puede causar un decrecimiento en la densidad electrónica del oxígeno, induciendo la aparición de bandas menos intensas. De esta manera los cambios en el espectro IR demuestra una interacción. (31)

3.3 ETAPA DE FORMULACIÓN

3.3.1 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS GRANULADOS

TABLA N° 17. MATRIZ DE RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN FARMACOTÉCNICO DE GRANULOS DE LAS 5 FORMULACIONES. SE REPORTA EL VALOR MEDIO CON LA DESVIACIÓN ESTÁNDAR.

Caracterización (Parámetros reológicos)	Ar (Ø)	Vf (g/cm².s)	Da (g/mL)	DC (g/mL)	IC (%)	IH	H (%)
LOTE 1 (DS1:1)	24,69 (1,099)	14,46 (0,617)	0,470 (0,00)	0,588 (0,0295)	20,00 (3,995)	1,25 (0,065)	3,36 (0,863)
LOTE 2 (DS1:2.5)	26,67 (0,389)	12,20 (0,808)	0,440 (0,00)	0,550 (0,00)	20,00 (0,00)	1,25 (0,00)	3,20 (0,042)
LOTE 3 (DS1:5)	26,30 (0,819)	13,09 (1,087)	0,455 (0,00)	0,572 (0,005)	20,50 (0,692)	1,26 (0,014)	3,39 (0,014)
LOTE 4 (MF)	27,68 (0,709)	12,88 (0,476)	0,455 (0,00)	0,591 (0,011)	23,00 (1,414)	1,30 (0,028)	1,30 (0,367)
LOTE 5 (PLACEBO)	29,02 (0,283)	12,21 (1,319)	0,455 (0,00)	0,636 (0,0063)	28,50 (0,707)	1,43 (0,092)	1,43 (0,092)
PROPIEDADES ORGANOLÉPTICAS	LOTE 1 (DS1:1)	LOTE 2 (DS1:2.5)	LOTE 3 (DS1:5)	LOTE 4 (MF)	LOTE 5 (PLACEBO)		
Color	Amarillo pálido	Amarillo pálido	Amarillo pálido	Amarillo pálido	Blanco		
Olor	Aromático	Aromático	Aromático	Aromático	No aromático		

Aspecto	Granular	Granular	Granular	Granular	Granular
Uniformidad de masa (%dosis).	71,4% (3,57 mg/ g polvo)	82,4% (4,12 mg/g polvo)	105,0 % (5,25 mg/g polvo)	84,6 % (4,23 mg/g polvo)	-

FUENTE: FRANKLIN JANETA H. ESPOCH 2014

Ar Ángulo de reposo, Vf Capacidad de flujo, Da Volumen aparente, DC Volumen consolidada o compactada, IC Índice de compresibilidad o índice de carr's , IH Índice de Hausner, H humedad

3.3.1.1 Características organolépticas

Todos los gránulos formulados con los AT de *Peumus boldus* mostraron un color amarillo pálido con olor aromático agradable y su aspecto granular.

3.3.1.2 Uniformidad de mezcla

Con el fin de obtener una distribución uniforme de partículas (componentes del medicamento), es decir cualquier porción de la mezcla tenga idéntica composición que la otra, se realizó una mezcla de tipo convectiva (consiste en una inversión del polvo o volteo) antes y después de formar los gránulos obtenidos en un granulador de alto cizallamiento o corte (KITCHEN AID MODELO KSM 150 PS, USA).

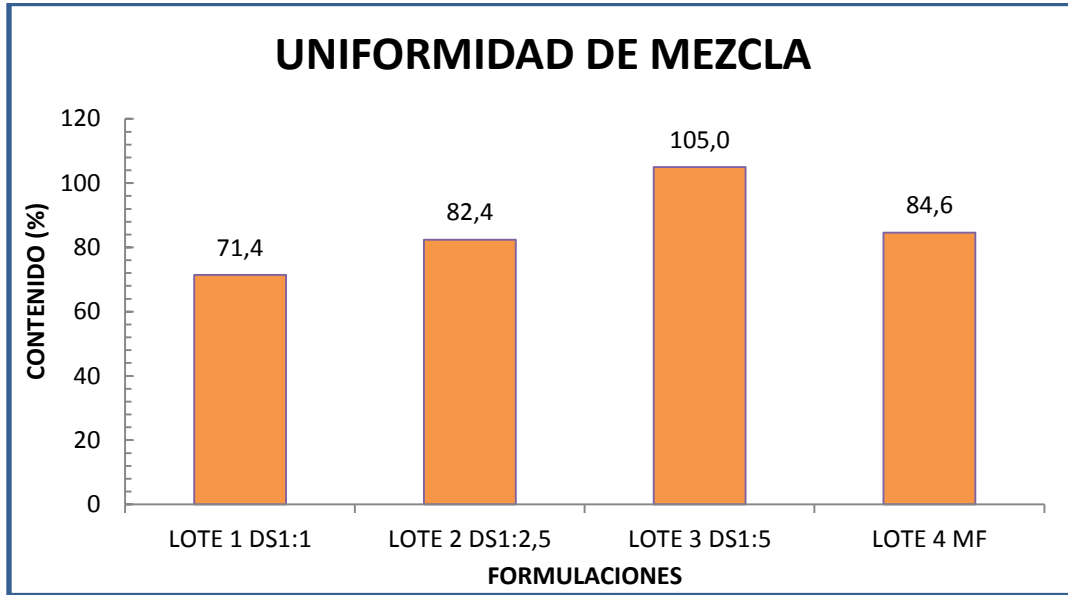
La literatura indica que la eficiencia depende del tipo, tiempo y velocidad del mezclado, también las propiedades de las partículas.

GRAFICO N° 9. RESULTADOS DE LAS ABSORBANCIAS DE DS 1:1, DS 1:2.5, DS 1:5, Y MEZCLA FISICA PARA LA DETERMINACION DE LA UNIFORMIDAD DE MEZCLA. LABORATORIO DE ANÁLISIS INSTRUMENTAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH DICIEMBRE 2013.

MUESTRA	ABS	MUESTRA	ABS
1			
2	0.199		
3	0.119		
4	0.115		
5	0.193		
6	0.060		
7	0.057		
8	0.057		
9	0.077		
10	0.122		
11	0.107		

MUESTRA	ABS	MUESTRA	ABS
1	0.123		
2	0.100		
3	0.100		

GRAFICO N° 9.A REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LA UNIFORMIDAD DE MEZCLA DE LOS POLVOS DE GRÁNULOS DE LAS 4 FORMULACIONES. LABORATORIO DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH DICIEMBRE 2013.



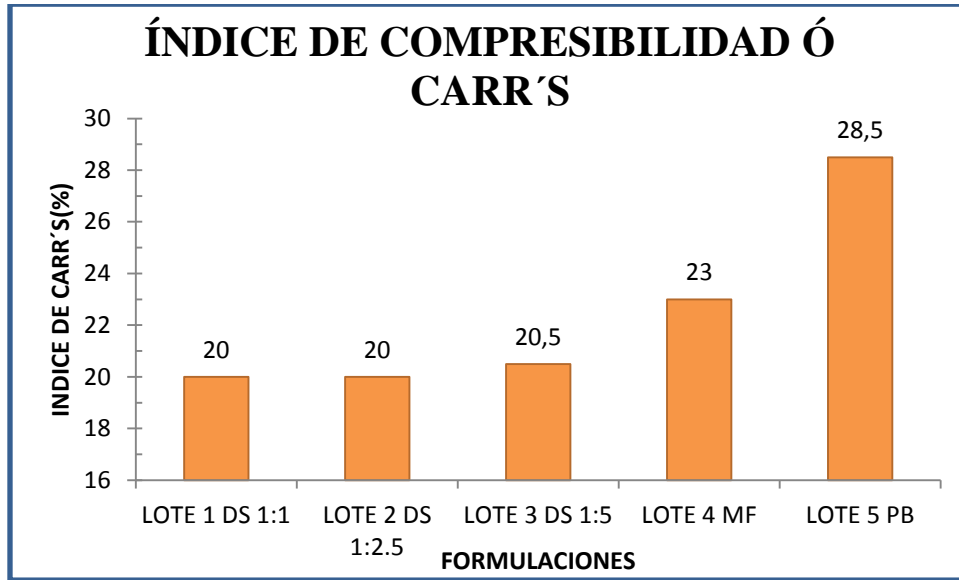
LOTE 1 Formulación 1 con Dispersión solida 1:1, **LOTE 2** Formulación 2 con Dispersión solida 1:2,5, **LOTE 3** Formulación 3 con Dispersión solida 1:5, **LOTE 4** Formulación 4 con mezcla física.

Las formulaciones que mejor se acercan a los valores normales de la dosis del fármaco (5 mg de AT/1 g polvo=100%) fue la DS1:5, MF y DS 1:2,5 respectivamente, como se muestra en el gráfico N°9.A, pero presentan una alta variabilidad de sus valores, esto puede ser por la diferencia de la velocidad de mezclado, atomización del fármaco o también la nozzle de rocío no presenta un sistema de entrega uniforme, estos parámetros no se pudo controlar, de ahí su importancia de validar el sistema de entrega y la etapa unitaria de mezclado. La formulación que no cumple con la especificación es la DS1:1 donde la uniformidad de mezcla es de 71,4%, probablemente puede ser por las diferencia de la velocidad de mezclado y de atomización del fármaco como se mencionó anteriormente.

Los lotes (DS1:5 y MF) que se formularon con el mayor contenido de aglutinante 5% presentan mejores resultados, ya que el aumento en el aglutinante mejora la distribución de nuestro fármaco en la matriz de los excipientes cumpliendo de esta manera lo recomendado por «USP-32» $\pm 15\%$.

3.3.1.3 Índice de compresibilidad o carr's

GRAFICO N° 10. REPRESENTACIÓN GRAFICA DEL ÍNDICE DE COMPRESIBILIDAD O CARR'S DE LOS POLVOS DE GRÁNULOS DE LAS 5 FORMULACIONES.LABORATORIO DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH DICIEMBRE 2013.



LOTE 1 Formulación 1 con Dispersión solida 1:1, LOTE 2 Formulación 2 con Dispersión solida 1:2,5, LOTE 3 Formulación 3 con Dispersión solida 1:5, LOTE 4 Formulación 4 con mezcla física, LOTE 5 Formulación 5 con placebo.

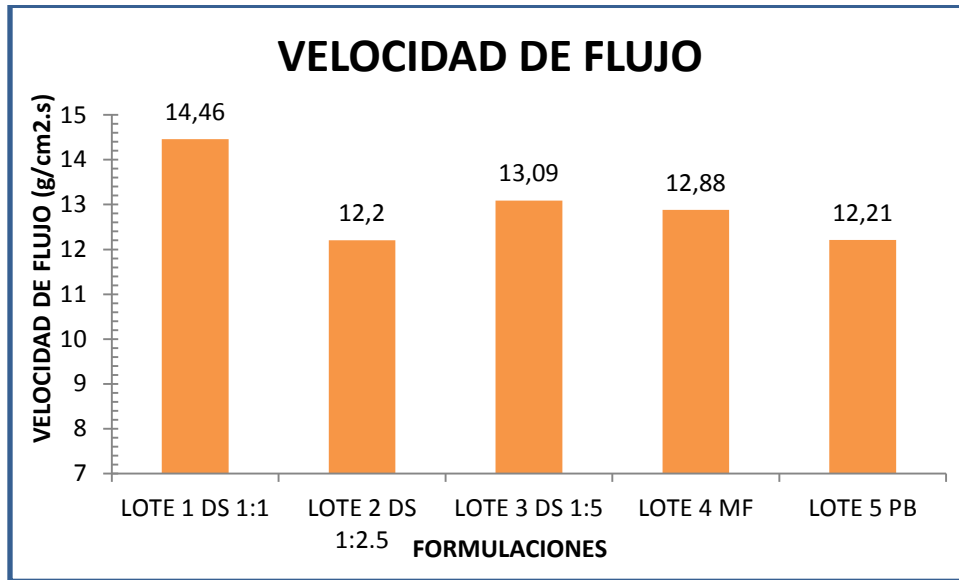
Uno de los pasos críticos antes de comprimir los granulados son: la capacidad de flujo y compresibilidad, los cuales nos brinda información útil acerca de la capacidad del polvo en producir un comprimido con uniformidad de masa y dureza aceptable.

Comparando con la especificación (% C: 25-33 tipo de flujo pobre, 18-25 % regular, «USP-32»), vemos que en el LOTE 5 su capacidad de flujo es pobre, resultado de esta puede ser por el aumento de la fricción de sus formas irregulares de las partículas frágiles o friables (los que disminuye el volumen compactado o consolidado), su valor nos refleja que van fluir y comprimir mal, mientras que en los LOTES DE DS 1, 2 y 3 las propiedades de flujo son más regulares, este efecto puede ser por la PVP formulada en DS, donde su acción aglutinante es más eficaz, lo que ayudaría a formar gránulos más esféricos, duros y firmes resultando ser más compresible.

La propiedad de flujo y compactibilidad de las formulaciones sigue el siguiente orden DS>MF>PB, como se indica en el GRÁFICO N° 10 y TABLA N° 17.

3.3.1.4 Velocidad de flujo

GRAFICO N° 11. REPRESENTACIÓN GRAFICA DE LA VELOCIDAD DE FLUYODE LOS POLVOS DE GRÁNULOS DE LAS 5 FORMULACIONES.LABORATORIO DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH DICIEMBRE 2013.

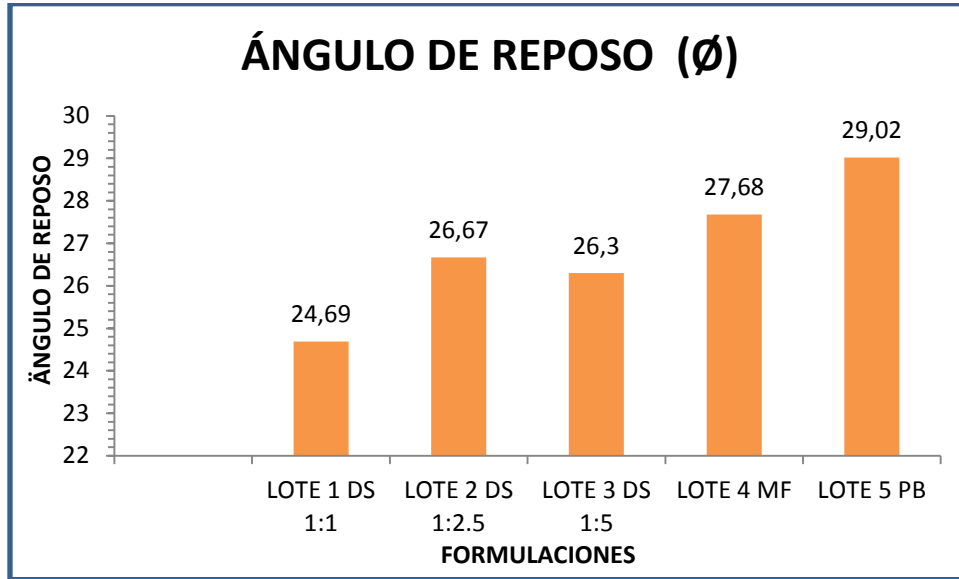


LOTE 1 Formulación 1 con Dispersión solida 1:1, LOTE 2 Formulación 2 con Dispersión solida 1:2,5, LOTE 3 Formulación 3 con Dispersión solida 1:5, LOTE 4 Formulación 4 con mezcla física, LOTE 5 Formulación 5 con placebo.

Con el fin de garantizar un correcto llenado de gránulos en la matriz de la tableteadora y predecir su comportamiento de fluidez por la tolva se realizó este ensayo, los resultados se muestran en la TABLA N° 17 Y GRÁFICO N° 11, en donde indican que todas las formulaciones presentará muy buena fluidez o movilidad del granulados por la tolva, sus valores promedios son superiores a 12,20 g/cm².s, en la bibliografía «USP-32» establece como buenos, valores de Vf superiores a 7 g/cm².s. En general se puede ver que las DS presentan mejor fluidez que MF Y PB, cabe indicar que esta variable se ve influenciada por algunas características de las partículas como su forma, rugosidad, cargas electrostáticas (26) (39) (41).

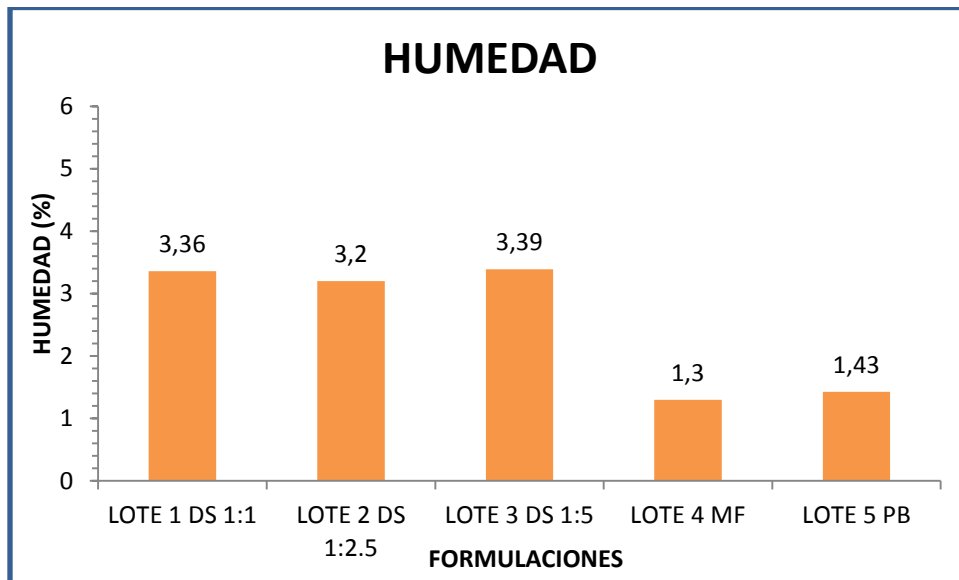
3.3.1.5 Ángulo de reposo y humedad

GRAFICO N° 12. REPRESENTACIÓN GRAFICA DEL ÁNGULO DE REPOSODE LOS POLVOS DE GRÁNULOS DE LAS 5 FORMULACIONES. LABORATORIO DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH DICIEMBRE 2013.



LOTE 1 Formulación 1 con Dispersión solida 1:1, LOTE 2 Formulación 2 con Dispersión solida 1:2,5, LOTE 3 Formulación 3 con Dispersión solida 1:5, LOTE 4 Formulación 4 con mezcla física, LOTE 5 Formulación 5 con placebo.

GRAFICO N° 13. REPRESENTACIÓN GRAFICA DEL HUMEDAD DE LOS POLVOS DE GRÁNULOS DE LAS 5 FORMULACIONES. LABORATORIO DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH DICIEMBRE 2013.



Todas los valores obtenidos del ángulo de reposo en los diferentes formulaciones están por debajo de 30°, en la literatura «USP-32» indican aquellos que están por debajo de 30° se considera que fluye libremente, entonces a todos podemos clasificar como gránulos con buena fluidez, esto posiblemente puede ser por la presencia de gránulos más esféricos

(propicia un menor fricción, menos cohesión y mejor fluidez), aglutinante (su aumento produce gránulos más duros, esféricos y menos friables), su distribución homogénea y buena humedad. A esto también se le suma el valor de la humedad del gránulo como se indica en el GRÁFICO N° 13, donde se puede decir de manera general que las DS tienen más humedad que MF y PB, lo que genera gránulos poco friables, que mantiene su estabilidad y poseen buena compactabilidad.

Además se puede señalar que los factores que influyen esta propiedad son el aumento de la humedad, cohesión, tamaño de partícula (a menor tamaño mayor Ar), forma, mayor esfericidad de los granos, con lo que propicia un menor rozamiento, menos cohesión y mejor fluidez. La cantidad de aglutinante utilizado afecta el flujo del granulado, por lo general su aumento produce granos más duros, esféricos y menos friables. (16) (17) (26)

3.3.2 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS

3.3.2.1 Uniformidad de masa

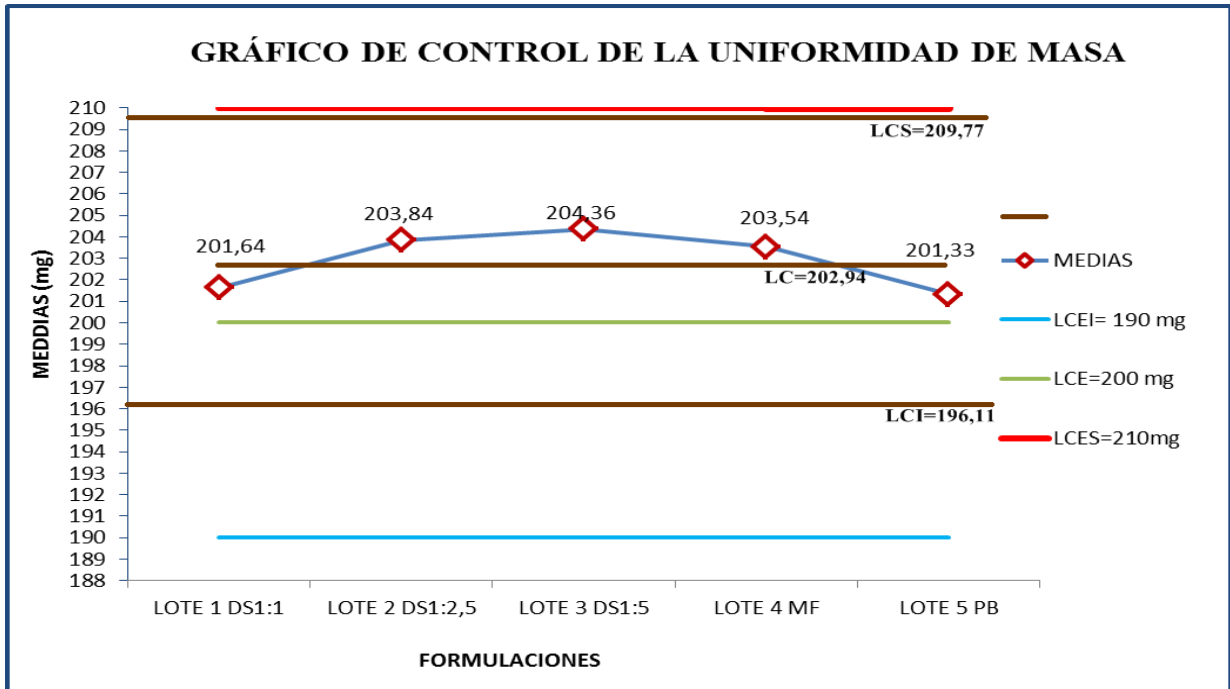
TABLA N° 18. RESULTADO DE LA UNIFORMIDAD DE MASA DE LOS COMPRIMIDOS DE 200mg DE *Peumus boldus* DE LAS 5 FORMULACIONES.

N	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	MEZCLA FISICA	PLACEBO
1	201,4	202,9	202,4	205,8	188,7
2	198,7	208,7	205,8	207,0	196,7
3	202,5	204,1	205,0	206,5	200,9
4	201,8	207,4	207,6	208,4	199,5
5	203,6	201,3	203,5	203,6	194,8
6	199,0	206,1	203,7	193,3	203,0
7	201,4	200,8	206,4	203,8	202,4
8	206,4	204,6	201,4	203,6	202,9
9	198,5	206,8	202,2	206,4	203,8
10	203,4	208,1	204,1	204,4	194,8
11	201,6	207,1	205,0	202,6	202,4
12	200,3	202,2	203,6	199,7	204,6

13		194,9	201,5	204,3	202,2	202,2
14		201,8	199,6	205,4	206,2	203,6
15		204,7	202,1	203,2	200,2	204,6
16		200,4	201,2	205,0	202,2	205,2
17		206,1	201,6	206,5	203,2	205,3
18		201,3	201,9	203,5	204,9	203,8
19		199,2	206,9	206,9	201,8	201,5
20		205,8	201,9	201,6	204,8	205,8
PROMEDIO		201,64	203,84	204,36	203,54	201,33
Límite superior (+5%)	control	211,90	214,03	214,58	213,72	211,40
Límite inferior (-5%)	control	191,74	193,65	194,14	193,36	191,26
DS		2,878	2,878	1,760	3,303	4,398
CV (%)		1,43	1,41	0,861	1,623	2,184
Límite superior de especificación		210				
Límite inferior de especificación		190				

FUENTE: JANETA, F. ESPOCH 2014

GRAFICO N° 14. REPRESENTACIÓN GRAFICA DE CONTROL DE XMEDIA DE LA UNIFORMIDAD DE MASA DE LOS COMPRIMIDOS DE *Peumus boldus* 200mg DE LAS 5 FORMULACIONES. LABORATORIO DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH DICIEMBRE 2013.



LOTE 1 Formulación 1 con Dispersión solida 1:1, LOTE 2 Formulación 2 con Dispersión solida 1:2,5, LOTE 3 Formulación 3 con Dispersión solida 1:5, LOTE 4 Formulación 4 con mezcla física, LOTE 5 Formulación 5 con placebo. LCI Limite de control inferior, LC línea central, LCS límite de control superior.

Los comprimidos individuales no debe superar más de un 5 % del peso nominal de los comprimidos (200 ± 10 mg) «USP-32». La variación de peso de todos los lotes presentan un buen comportamiento, esto se debe a la correcta formulación, y a las buenas condiciones de trabajo, ya que fue lo más riguroso en cuanto a su control de peso y calibración del volumen de llenado adecuado antes y durante todo el proceso, también se realizaron ensayos previo en forma manual, así también se trató de minimizar cualquier problemas mecánicos como fue la verificación de los punzones, matriz, guías de los punzones superiores, distribuidor de polvo entre los principales, a esto también se le suma el buen comportamiento de los granulados, su reología fueron óptimas como se muestra en el TABLA N° 17 Y GRÁFICO N° 14.

Las formulaciones con dispersión sólida muestran un buen comportamiento y su variabilidad es baja en comparación con el lote MF y PB, este último presenta mayor variabilidad durante el proceso con respecto a su valor medio (línea central).

De acuerdo al grafico de control X medias (GRÁFICA N°14), indica que la uniformidad de masa está bajo control todos los puntos se encuentra dentro de los limites estadísticos y

cumple con la especificación «USP-32» 200mg±5% y la media aritmética de 202,94 mg se acerca más al valor nominal de 200mg, y se concluye que el proceso es adecuado para el trabajo y satisfactoriamente cumple con las especificaciones.

3.3.2.2. Tiempos de desintegración

Con el fin de obtener un comprimido de liberación inmediata se plantearon diferentes estrategias como son MADG (moisture actives dry granulation) de DS que reducen el tamaño de las partículas y solubilizan el fármaco insoluble, respectivamente, a este se le suma el uso de superdesintegrante extra e intragranular, también el efecto desintegrante del AVICEL PH 102®, de esta manera se pretende obtener una formulación eficiente y eficaz de óptima calidad, y así lograr nuestro objetivo que es la desintegración inmediata.

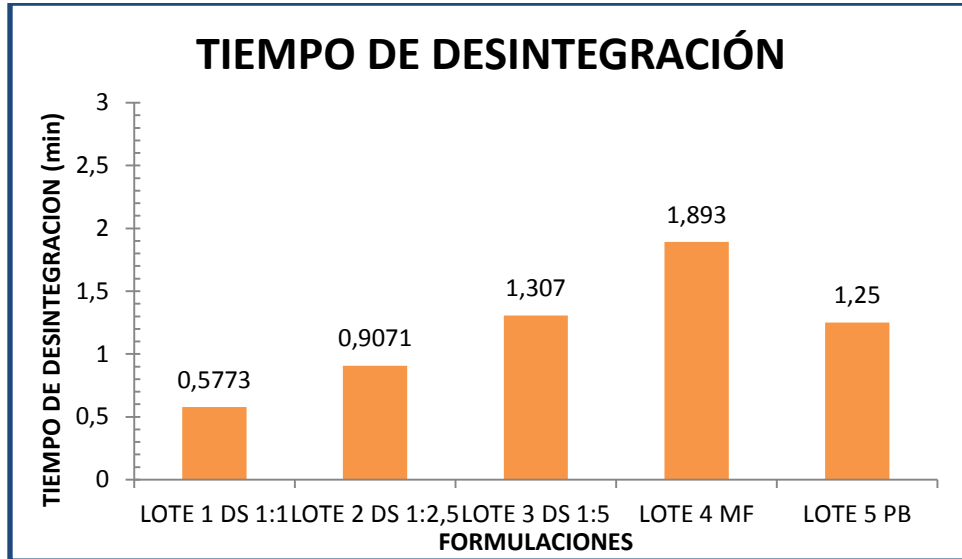
TABLA N° 19. RESULTADOS DE TIEMPOS DE DESINTEGRACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS DE 200mg DE *Peumus boldus* DE LAS 5 FORMULACIONES. LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH DICIEMBRE 2013.

Formula ciones	LOTE 1		LOTE 2		LOTE 3		Lote 4 MEZCLA FISICA		Lote 5 PLACEBO		
	N°	TD	Ȳ	TD	Ȳ	TD	Ȳ	TD	Ȳ	TD(min)	Ȳ
Prueba	(seg)		(min)		(min)		(min)				
1	0,6753	1,2127	1,0275	1,2257	1,5413	1,2258	2,0684	1,2781	1,2475	1,1738	
2	0,6035	1,2063	0,9833	1,2395	1,4660	1,2340	2,1109	1,2437	1,2314	1,1676	
3	0,4532	1,2248	0,7105	1,2199	1,2378	1,4472	1,4985	1,2328	1,2714	1,1608	
4					1,2847	1,2353					
5					1,1613	1,2328					
6					1,1500	1,2378					
Promedio	0,5773	1,2146	0,9071	1,228	1,307	1,269	1,893	1,252	1,250	1,167	
ST	0,1133	0,0094	0,1717	0,0100	0,1621	0,1621	0,342	0,0236	0,0201	0,0065	
CV (%)	19,77		18,93		12,40		18,06		1,608		

FUENTE: FRANKLIN JANETA H. ESPOCH 2014

TD tiempo de desintegración, \bar{Y} peso promedio de los 6 comprimidos.

GRAFICO N° 15. REPRESENTACIÓN GRAFICA DEL TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS DE *Peumus boldus* 200mg DE LAS 5 FORMULACIONES. LABORATORIO DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH FEBRERO 2014.



Se puede observar (GRAFICO N°15) que en todos los casos el tiempo de desintegración es rápido (menor a 2 min). Los que se desintegraron en un tiempo mayor a 1 min fueron el LOTE 3, LOTE 4 Y LOTE 5, este efecto puede ser por la cantidad de aglutinante, ya que en estas 3 formulaciones se utilizaron más cantidad en comparación con otros LOTE (ver la tabla N° 9). En la literatura indica que la cantidad de aglutinante aumenta la dureza, viendo los resultados de la dureza del GRÁFICO N°17C se puede evidenciar que los mismo 3 LOTES presentan más fuerza de compresión que el resto, y estos comprimidos serán más duros lo que retardaría su humectación prolongando así más tiempo para desintegrarse hasta partículas de polvo, esta controversia con nuestros resultados es por las diferentes estrategia tecnológicas planteadas durante su formulación como son MADG, DS y el uso de superdesintegrante extra e intragranular, pero en ninguno de los casos el tiempo de desintegración es mayor a 2 min con lo que garantiza que después del vaciado gástrico nuestro comprimido va a estar solubilizado.

Los factores que influyen son, su tiempo aumenta si aumenta la dureza, porosidad del comprimido disminuye, tipo y la cantidad de aglutinante, desintegrante y lubricante, interacción de la formulación (17) (26) (41)

3.3.2.3. Friabilidad

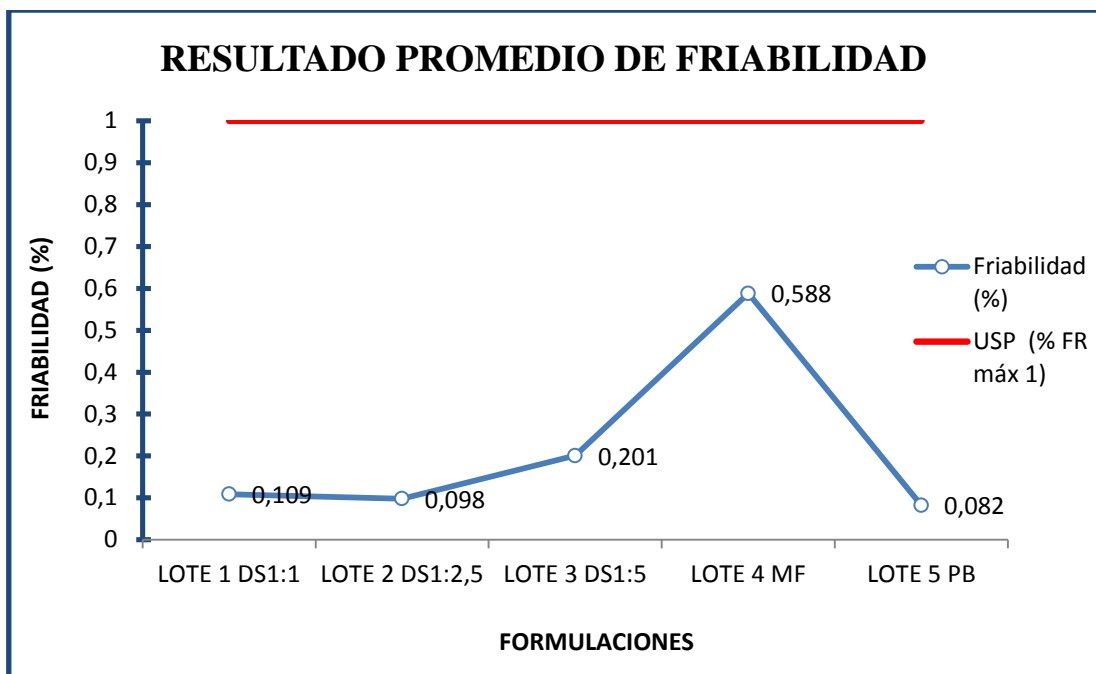
TABLA N° 20. RESULTADO DE FRIABILIDAD DE LOS COMPRIMIDOS DE 200mg DE *Peumus boldus* DE LAS 5 FORMULACIONES.

Formulación	LOTE 1			LOTE 2			LOTE 3			MEZCLA FISICA			PLACEBO			
	N° prueba	PI (g)	PF (g)	Fr (%)	PI (g)	PF (g)	Fr (%)	PI (g)	PF (g)	Fr (%)	PI (g)	PF (g)	Fr (%)	PI (g)	PF (g)	Fr (%)
1		2,0	2,0	0,03	2,03	2,03	0,11	2,0	2,0	0,0	2,0	2,0	0,0	1,9	1,9	0,0
	22	21	0	88	65	3	44	43	83	52	52	24	65	63	76	
	4	8					7	0		5	0		2	7		
2		2,0	2,0	0,05	2,05	2,04	0,10	2,0	2,0	0,2	2,0	2,0	0,9	1,9	1,9	0,0
	30	29	4	11	90	2	59	54	53	58	38	86	41	39	93	
	6	5					3	1		3	0		3	5		
3		2,0	2,0	0,24	2,02	2,02	0,07	2,0	2,0	0,2	2,0	2,0	0,7	1,9	1,9	0,0
	49	44	4	96	80	9	56	51	67	65	49	55	60	58	76	
	0						5	0		1	5		1	6		
Promedio				0,10			0,09			0,2			0,5			0,0
				9			8			01			88			82
DS				0,11			0,01			0,1			0,4			0,0
				7			7			02			10			10

FUENTE: JANETA, F. ESPOCH 2014

PI peso inicial de los 10 comprimidos, PF peso final de los 10 comprimidos, Fr friabilidad.

GRAFICO N° 16. REPRESENTACIÓN GRAFICA DE FRIABILIDAD DE LOS COMPRIMIDOS DE *Peumus boldus* 200mg DE LAS 5 FORMULACIONES. LABORATORIO DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH FEBRERO 2014.



Se realizó el ensayo de friabilidad de los comprimidos obtenidos para observar su capacidad de resistir al desgaste por acción mecánica (rozamiento durante el envase, la manipulación y el transporte), la «USP-32» indica que se permite un máximo de 1% de pérdida de peso, el GRÁFICO N° 16 muestra que todos los valores promedios de friabilidad de los comprimidos están por debajo de 0,588 %.

Los LOTES 1 y 2 presentan un comportamiento menos friable con respecto a los LOTES 3, 4 Y 5, su comportamiento posiblemente es por el aglutinante, y por la dureza, ya que cuando disminuye la dureza, disminuye el tiempo de desintegración, y aumenta la friabilidad, este comportamiento se puede evidenciar según los resultados de la TABLA N° 20 y 24.

En cuanto al efecto del aglutinante, en la bibliografía indica que PVP muestra mayor influencia en la friabilidad en una relación indirecta, su comportamiento se debe a que PVP facilita la formación de comprimidos duros con partículas fuertemente adheridas a la película del PVP, por esta razón pierde muy poca parte del material, como resultado de esto se obtienen comprimidos duros y poco friables. Los factores que afectan a esto son la humedad y distribución de tamaño de partículas del granulado. (17) (26)

3.3.2.4. DUREZA, ESPESOR Y DIÁMETRO

TABLA N° 21. RESULTADO DE DUREZA, ESPESOR Y DIAMETROS DE LOS COMPRIMIDOS DE 200mg DE *Peumus boldus* DE LAS 5 FORMULACIONES.

N°	LOTE 1			LOTE 2			LOTE 3			LOTE 4 MF			LOTE 5 PB		
	Espesor (mm)	Diámetro (mm)	Fuerza (N)	Espesor (mm)	Diámetro (mm)	Fuerza (N)	Espesor (mm)	Diámetro (mm)	Fuerza (N)	Espesor (mm)	Diámetro (mm)	Fuerza (N)	Espesor (mm)	Diámetro (mm)	Fuerza (N)
1	7,63	11,59	49,05	7,67	11,60	43,51	7,68	11,58	61,22	7,70	11,60	58,36	7,48	11,56	48,15
2	7,68	11,59	47,63	7,70	11,62	44,76	7,71	11,75	46,36	7,75	11,60	57,11	7,56	11,56	55,32
3	7,78	11,57	49,05	7,68	11,59	45,11	7,73	11,58	56,76	7,68	11,59	61,41	7,62	11,57	48,70
4	7,63	11,54	57,83	7,78	11,54	54,24	7,70	11,58	53,53	7,71	11,60	49,99	7,60	11,56	54,97
5	7,65	11,60	41,90	7,64	11,60	46,19	7,70	11,58	54,06	7,73	11,61	58,18	7,62	11,57	51,56
6	7,66	11,59	46,19	7,71	11,60	45,84	7,71	11,62	60,70	7,81	11,60	49,41	7,62	11,57	53,53
7	7,73	11,59	42,80	7,67	11,61	40,83	7,27	11,58	67,31	7,65	11,60	60,88	7,59	11,58	53,00
8	7,60	11,59	42,80	7,73	11,59	54,06	7,78	11,60	58,18	7,77	11,60	54,43	7,57	11,56	59,80
9	7,66	11,60	41,72	7,72	11,59	51,38	7,75	11,58	59,44	7,71	11,60	55,32	7,58	11,57	58,55
10	7,66	11,58	56,58	7,66	11,61	49,96	7,70	11,61	56,40	7,73	11,61	60,70	7,60	11,57	55,32
11	7,67	11,59	42,43	7,64	11,58	51,91	7,74	11,68	58,36	7,67	11,61	53,90	7,58	11,56	56,58
12	7,71	11,59	46,55	7,73	11,58	62,48	7,73	11,57	51,02	7,72	11,62	55,87	7,60	11,56	49,05

13	7,71	11,59	48,88	7,73	11,57	55,87	7,78	11,57	53,71	7,69	11,61	51,75	7,58	11,58	50,30
14	7,63	11,59	41,01	7,71	11,58	57,47	7,75	11,56	67,13	7,73	11,61	54,43	7,63	11,57	53,53
15	7,70	11,59	44,76	7,63	11,58	51,38	7,68	11,68	56,58	7,71	11,60	51,75	7,49	11,58	44,76
PROM EDIO	7,67	11,58	46,61	7,69	11,59	50,33	7,69	11,61	57,38	7,72	11,60	55,57	7,58	11,57	52,87
DS	0,046	0,015	5,147	0,042	0,019	5,950	0,121	0,054	5,532	0,040	0,007	3,867	0,04	0,007	4,138
CV (%)	0,599	0,129	11,04	0,546	0,164	11,822	1,573	0,465	9,641	0,518	0,06	6,959	0,58	0,061	7,827
RANG O	0,18	0,06	16,82	0,1	0,08	21,65	0,51	0,19	20,95	0,16	0,02	12,0	0,15	0,02	15,04

FUENTE: FRANKLIN JANETA H. ESPOCH 2014

GRAFICO N° 17A. REPRESENTACIÓN GRAFICA DE ESPESOR DE LOS COMPRIMIDOS DE *Peumus boldus* 200mg DE LAS 5 FORMULACIONES. LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH DICIEMBRE 2013.

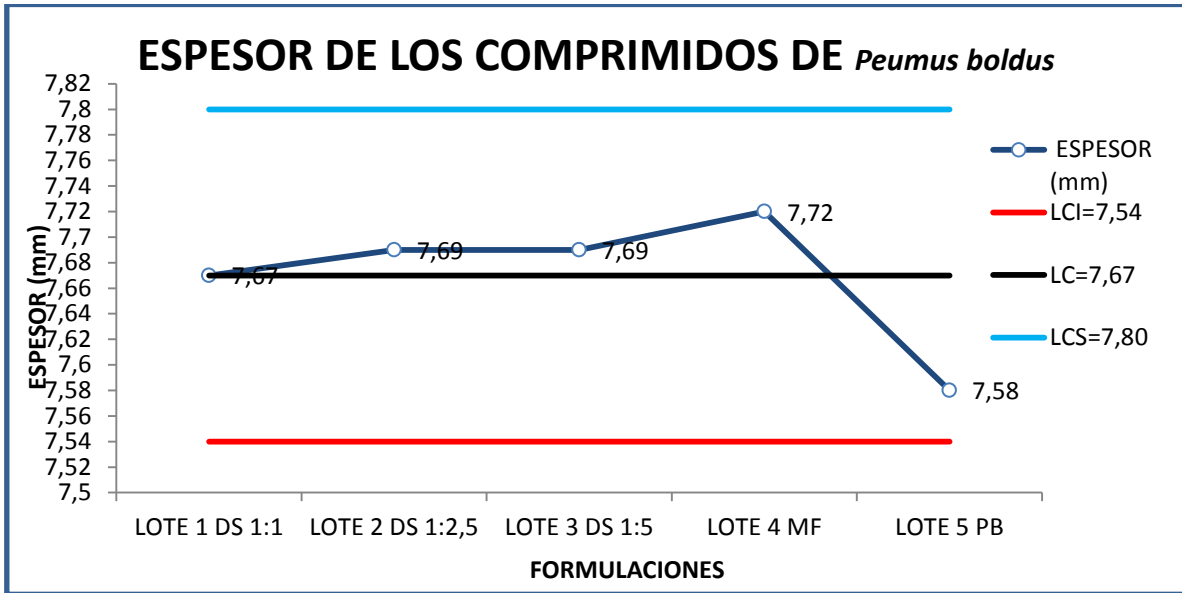


GRAFICO N° 17B. REPRESENTACIÓN GRAFICA DE DIÁMETRO DE LOS COMPRIMIDOS DE *Peumus boldus* 200mg DE LAS 5 FORMULACIONES. LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH DICIEMBRE 2013.

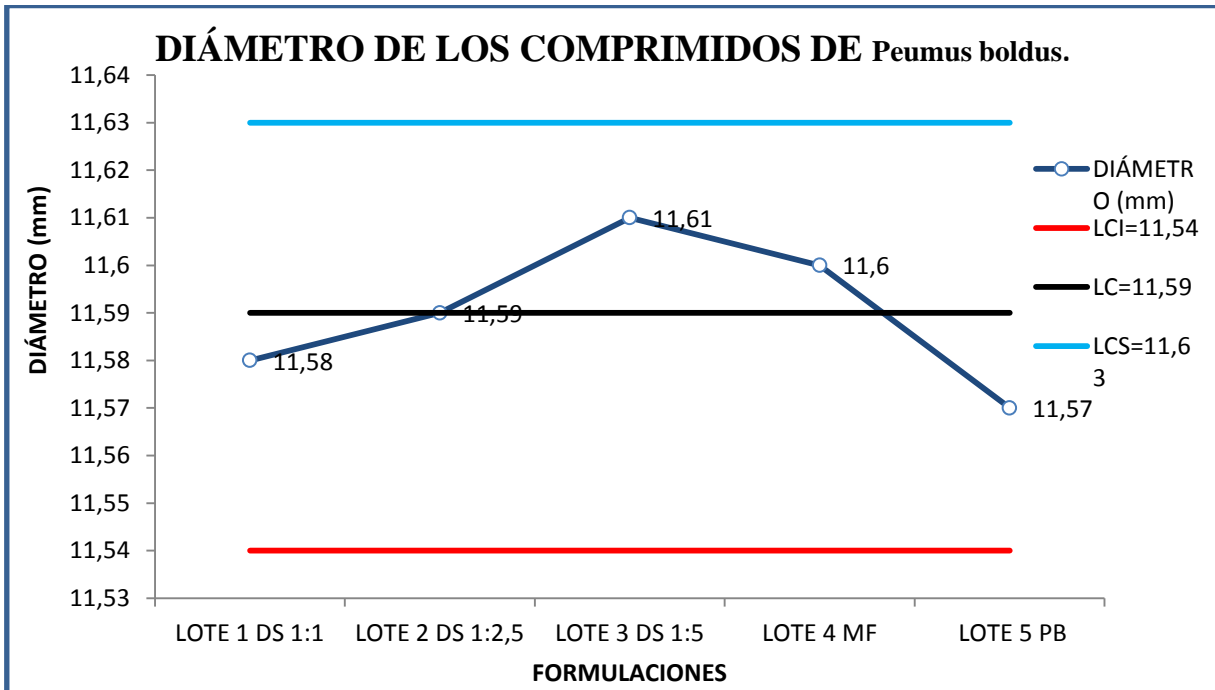
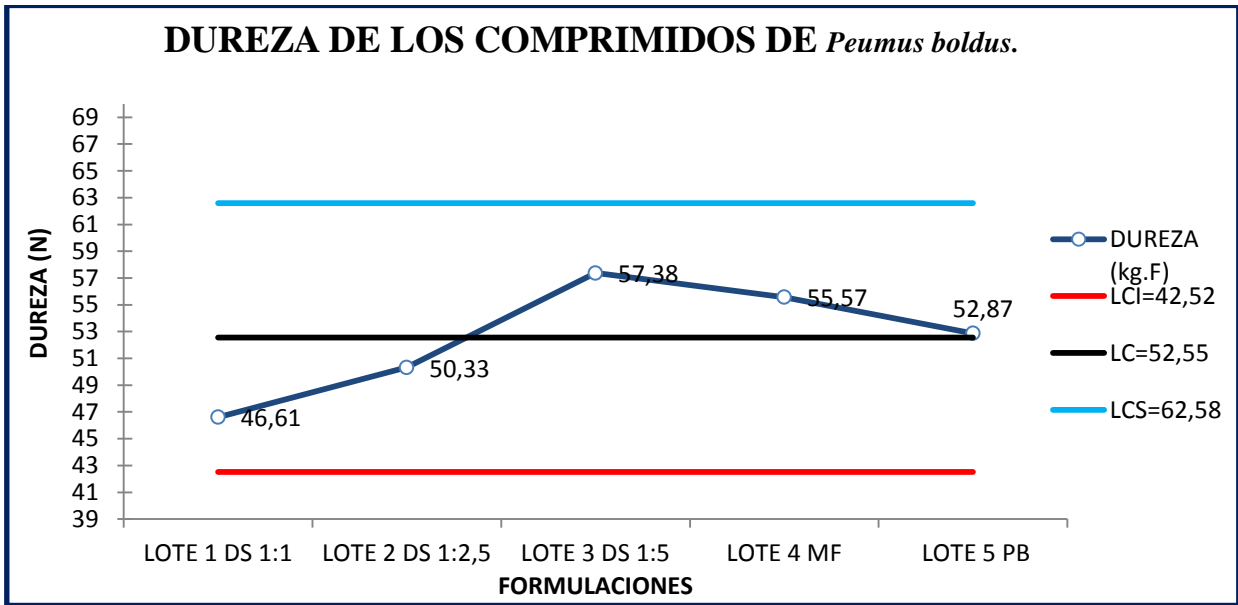


GRAFICO N° 17C. REPRESENTACIÓN GRAFICA DE LA DUREZA DE LOS COMPRIMIDOS DE *Peumus boldus* 200mg DE LAS 5 FORMULACIONES. LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH DICIEMBRE 2013.



LOTE 1 Formulación 1 con Dispersión solida 1:1, LOTE 2 Formulación 2 con Dispersión solida 1:2,5, LOTE 3 Formulación 3 con Dispersión solida 1:5, LOTE 4 Formulación 4 con mezcla física, LOTE 5 Formulación 5 con placebo.

La especificación «USP-32» indica que la dureza debe ser mayor a 4 Kps (39, 23 N), los resultados de dureza fueron en orden ascendente así 46,61 N LOTE 1, 50,33 N LOTE 2, 52,87 N LOTE 5, 55,57 N LOTE 4 y para LOTE 3 57,38 N, siendo esta ultima el de mayor dureza.

Todos los lotes cumplen con la especificación y se encuentran dentro de los Limites de control, sin embargo el que nos satisface mayormente son los LOTES 5, 4 Y 3, dado que sus valores de coeficiente de variabilidad son menores al 10 % y son los que presentan más dureza con respecto a otros LOTES (ver tabla N° 21 y gráfico N°17C), el comportamiento de estos 3 LOTES puede ser por la cantidad de aglutinante utilizado durante formulación, ya que en estos 3 LOTES se utilizó mayor cantidad que en el resto, como indica LIRA Y COL., 2005 al aumentar la cantidad de PVP forman películas mucho más gruesa, donde adhiere a este la mayor cantidad de partículas sólidas, lo que favorecer a disminuir el tiempo de desintegración y mejorar la velocidad de liberación, aumenta la dureza, así esta última tendrá una mejor resistencia durante choque mecánicos en condiciones de almacenamiento, transporte y manipulación.

En cuanto a las características geométricas de los comprimidos oscila entre 7,58, 7,67, 7,69, 7,69 y 7,72 mm de espesor o altura y de diámetros 11,57, 11,58, 11,59, 11,60 y 11,61 mm, como se puede ver no presenta una variación significativa. Todos los lotes se encuentran dentro de los Límites de control, y se concluye que el proceso es adecuado para el trabajo y satisfactoriamente cumple con la especificación.

3.3.2.5. Uniformidad de dosis

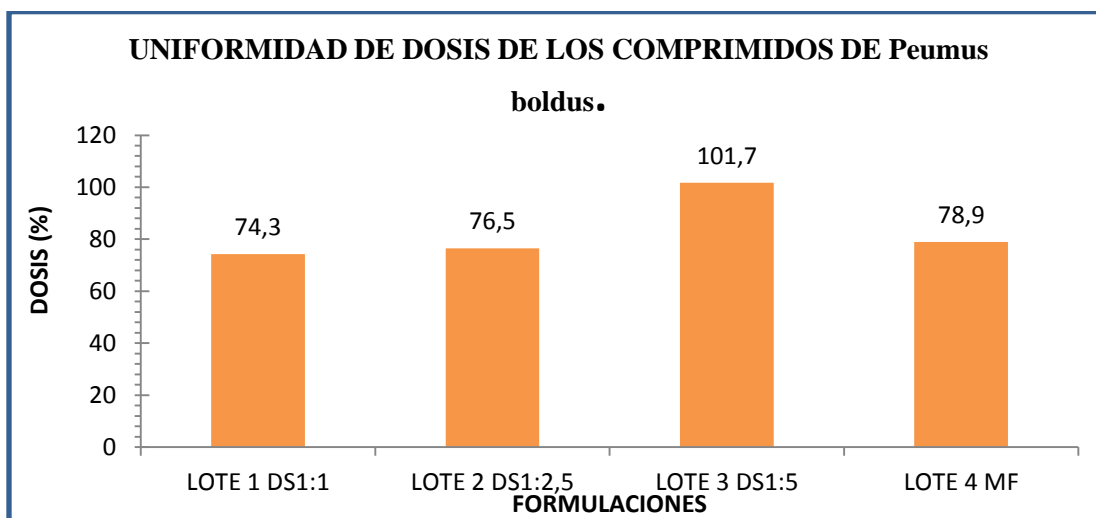
TABLA N° 22. RESULTADO DE LA UNIFORMIDAD DE DOSIS DE LOS COMPRIMIDOS DE 200mg DE *Peumus boldus* DE LAS 5 FORMULACIONES.

LOTE 1			LOTE 2			LOTE 3			LOTE 4		
Muestra	ABS	C	Muestra	ABS	C	Muestra	ABS	C	Muestra	ABS	C
DS1: 1	0,091	0,669	DS 1: 1:2,5	0,085	0,625	DS 1: 1:5	0,107	0,788	MF 1: 1:2,5	0,133	0,978
DS1: 1	0,088	0,647	DS 1: 1:2,5	0,119	0,875	DS 1: 1:5	0,195	1,434	MF 1: 1:2,5	0,097	0,713
DS1: 1	0,078	0,574	DS 1: 1:2,5	0,102	0,750	DS 1: 1:5	0,128	0,941	MF 1: 1:2,5	0,098	0,721
DS1: 1	0,147	1,080	DS 1: 1:2,5	0,110	0,809	DS 1: 1:5	0,123	0,904	MF 1: 1:2,5	0,101	0,743
Promedio	0,101	0,743		0,104	0,765		0,138	1,017		0,107	0,789
% D		74,3			76,5			101,7			78,9
DS 1	0,031	0,228		0,014	0,106		0,038	0,285		0,017	0,127
	1			4			8			3	
CV (%)		30,68			13,85			28,02			16,10
Promedio ABS Estándar es 0,136											

FUENTE: FRANKLIN JANETA H. ESPOCH 2014

ABS absorbancia, C concentración (mg de alcaloides totales/comprimido). %D Porcentaje de dosis

GRAFICO N° 18. REPRESENTACIÓN GRAFICA DE LA UNIFORMIDAD DE DOSIS DE LOS COMPRIMIDOS DE *Peumus boldus* 200mg DE LAS 5 FORMULACIONES. LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH FEBRERO 2014.



LOTE 1 Formulación 1 con Dispersión solida 1:1, LOTE 2 Formulación 2 con Dispersión solida 1:2,5, LOTE 3 Formulación 3 con Dispersión solida 1:5, LOTE 4 Formulación 4 con mezcla física, LOTE 5 Formulación 5 con placebo.

Durante el desarrollo de la forma farmacéutica sólida “comprimido” la cantidad seleccionada de fármaco fue de 1mg de alcaloide totales de *Peumus boldus* en un comprimido de peso nominal de 200mg. (ver preformulación sección 2.4.2.2)

Como se observa en el GRÁFICO N° 18, su uniformidad de dosis sigue el siguiente orden descendente LOTE3 101,7% (1,017 mg), LOTE4 78,9 % (0,789 mg), LOTE2 76,5 % (0,765 mg) y 74,3% (0,743 mg/ comprimido) para el LOTE 1. Los LOTES 3, 4 y 1 se acercan más a los valores normales «USP-32» $\pm 15\%$. Estos resultados se relacionan con los valores de uniformidad de mezcla que también presentan el mismo comportamiento (VER GRÁFICO N° 9A).

3.3.2.6. Humedad relativa

TABLA N° 23. RESULTADO DE LA HUMEDAD REALTIVA DE LOS COMPRIMIDOS DE 200mg DE *Peumus boldus* DE LAS 5 FORMULACIONES.

LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 4 MF
HR (%)	HR (%)	HR (%)	HR (%)
0,1309	0,1570	0,1169	0,0869

FUENTE: JANETA, F. ESPOCH 2014

HR humedad relativa.

Para estimar su comportamiento en la dureza, friabilidad, tiempo de desintegración y estabilidad se determinó el contenido de humedad. En la literatura «USP-32» indican máximo 2 % de humedad, los valores obtenidos están dentro de la especificación.

TABLA N° 24. MATRIZ DE RESULTADO PROMEDIOS ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LA EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS DE *Peumus boldus* DE LAS 5 FORMULACIONES.

FORMU LACIO NES	UM (mg)	ESPE S OR (mm)	DIÁM ETRO (mm)	Du (N)	Fr (%)	TD (min)	UD (%)	HR (%)
LOTE 1	201,64	7,67	11,58	46,61	0,109	0,5773	74,3	0,1309
DS 1:1	(2,877)	(0,046)	(0,015)	(5,147)	(0,117)	(0,1133)	(0,228)	
LOTE 2	203, 84	7,69	11,59	50,33	0,098	0,9071	76,5	0,1570
DS 1:2,5	(2,877)	(0,042)	(0,019)	(5,950)	(0,017)	(0,1717)	(0,106)	
LOTE 3	204,355	7,69	11,61	57,38	0,201	1,307	101,7	0,1169
DS 1:5	(1,7602)	(0,121)	(0,054)	(5,532)	(0,102)	(0,1621)	(0,285)	
LOTE 4	203,54	7,72	11,60	55,57	0,588	1,893	78,9	0,0869
MF	(3,303)	(0,040)	(0,007)	(3,867)	(0,410)	(0,342)	(0,127)	
LOTE 5	201,325	7,581	11,57	52,87	0,082	1,250	-	-
PB	(4,398)	(0,044)	(0,007)	(4,138)	(0,010)	(0,0201)		

FUENTE: FRANKLIN JANETA H. ESPOCH 2014

UM uniformidad de masa, **Du** dureza, **Fr** friabilidad, **TD** tiempo de desintegración, **UD** uniformidad de dosis, **HR** Humedad Residual

CAPÍTULO IV

4. CONCLUSIONES

1. Con el presente estudio del control de calidad del extracto especial óptimo de *Peumus boldus* “alcaloides totales” se concluye que mediante las propiedades organolépticas, cromatográficas y fitoquímicas, los resultados organolépticos fueron de un aspecto homogéneo, sin ningún precipitado, olor aromático, coloración marrón-amarillento uniforme, por estudio cromatográfico (TLC) presentó 5 componentes características de los alcaloides con una alta resolución cromatográfica, su resultado fue igual a los resultados cromatográficos de boldina y de alcaloides totales estandarizados de *Peumus boldus* de WAGNER, H. (1996).
2. Para la obtención del fitofármaco a base de *Peumus boldus* se diseñaron 5 formulaciones siendo estas: 3 formulaciones con DS (DS 1:1, DS 1:2,5 Y DS 1:5), 1 Mezcla Física y 1 placebo mediante la aplicación de una simple y novedosa técnica de granulación seca activada por humedad (MADG) y con una alternativa tecnológica de mejoramiento de solubilización como lo es la DS, mediante estudios farmacotécnicos de las formulaciones se pudo obtener gránulos con muy buena capacidad de flujo y compresibilidad, que satisface los requisitos de calidad establecidos, resultando ser mejores las formulaciones con dispersión sólida que con la mezcla física y placebo.
3. En base a los resultados experimentales obtenidos podemos concluir que el diseño de las formulaciones por el proceso de MADG con DS es una buena alternativa tecnológica para sustituir los métodos de granulación convencional, el proceso implicó un paso corto de secado, mejora de proceso, disminuye costos de producción, etapa,

energía, tiempos de proceso, equipo y necesidades del espacio y es un proceso más rápido que la granulación húmeda que se utiliza comúnmente en la industria farmacéutica.

4. Se obtuvo comprimidos de *Peumus boldus* con un peso medio de 200 mg en una tableteadora (STOKES II, USA) calibrada a una presión y volumen de llenado adecuado, utilizando punzones 3/8, y a 70 rpm, con una dureza que oscila entre 6 – 9 Kgf.
5. Los parámetros de calidad evaluados en los comprimidos de *Peumus boldus* en su forma de producto terminado cumplió con las especificaciones establecidas por la «USP-32», siendo el LOTE 3 que presenta los mejores resultados, siendo estas uniformidad de masa, dureza, friabilidad, tiempos de desintegración, diámetro, espesor y humedad.
6. Los lotes (LOTE 3 DS1:5, 4 MF y 5 PB) que se formularon con mayor contenido de Kollidon K-30 ® (aglutinante) 5% presentaron un tiempo de desintegración rápida de 1,31 min a 1,89 min y con más dureza 57,39 a 52,87 N y además los mismos lotes se acercan más a los valores normales en el contenido de dosis, pero siempre el Lote 3 DS1:5 presentó mejores resultados.
7. El desarrollo y caracterización de una fórmula para comprimidos de *Peumus boldus* mediante la técnica de MADG presentó características farmacéuticas y operativas eficientes.

CAPÍTULO V

5. RECOMENDACIONES

1. Para la concentración del extracto se recomienda aplicar la liofilización para evitar los problemas tecnológicos durante su proceso de obtención de la fracción alcaloidea.
2. Realizar otras combinaciones de carrier en la elaboración de dispersiones sólidas, es decir introducir nuevos copolímeros (ejm PEG-4000) a la formulación LOTE 3 DS 1:5 fármaco/PVP K-30, y ver cómo afecta las propiedades de los comprimidos en estas nuevas condiciones, determinando si presenta mejores resultados.
3. Añadir el tercer componente a la formulación de DS “agente surfactante” para ver como se ve afectado la velocidad de disolución en comparación con la dispersión sólida 1:5.
4. Antes de comprimir los gránulos se debe realizar un riguroso control y calibración de peso y volumen de llenado antes y durante todo el proceso, inicialmente se puede realizar ensayos previos de forma manual y evitar en lo posible el uso de punzones deteriorados, en estas condiciones no presenta mucha variabilidad de peso y su comportamiento es muy aceptable.

5. Realizar la formulación final y optimización de los comprimidos de *Peumus boldus* con la formulación de DS 1:5, ya que este es el que presenta mejores resultados, para poder introducir así esta nueva formulación y tecnología.
6. Realizar estudios farmacológicos y toxicológicos in vivo para poder evaluar la actividad terapéutica de los comprimidos de *Peumus boldus* formuladas en estas condiciones.
7. Ejecutar estudio de estabilidad de los comprimidos de *Peumus boldus* para establecer el tiempo de vida útil de esta formulación.

CAPÍTULO VI

6. RESUMEN

La investigación fue diseñar y caracterizar la formulación para comprimidos de *Peumus boldus* mediante la aplicación de la técnica de granulación seca activada por humedad (MADG), la misma se realizó en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Escuela de Bioquímica y Farmacia de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Con la aplicación del método analítico, se realizaron 5 formulaciones siendo estos: Lotes de dispersión sólida 1:1, 1:2,5, 1:5, mezcla física y placebo. Preparándose las dispersiones sólidas de alcaloides obtenidos a pH 8,5 mediante el método de disolución utilizando Kollidon K-30® como polímero. Las propiedades fisicoquímicas de las formulaciones de dispersiones sólidas, mezcla física y fármaco puro se investigaron mediante técnicas fitoquímicas, espectroscópicas (UV e IR) y cromatográfica (TLC).

El log P (alcaloides totales) 0,84 indicó SCB como clase II. Los espectros infrarrojos no mostraron interacción fármaco-excipientes. Las formulaciones con dispersiones sólidas mostraron su solubilidad acuosa (40,86% más) superior al fármaco puro, su incremento es mayor al aumentar proporción polimérica.

Los lotes que formularon con mayor contenido de Kollidon K-30 ® 5% presentaron un tiempo de desintegración rápida, más dureza, un mejor contenido de dosis. Los parámetros de calidad evaluados en todas las formulaciones cumplieron con las especificaciones «USP-32», siendo el LOTE 3 (DS1:5) el que presenta los mejores resultados.

Se recomienda al investigador realizar una formulación final y optimización de los comprimidos de *Peumus boldus* con la formulación del LOTE 3 (DS1:5), para poder introducir así esta nueva formulación y tecnología.

SUMMARY

The research was to design and characterize the tablet formulation of *Peumus boldus* applying the technique of moisture activated dry granulation (MADG), it was performed at the Laboratory of Pharmaceutical Technology, School of Pharmacy and Biochemistry of the Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

With the application of the analytical method, five formulations were performed such as: Lots of solid dispersion 1:1, 1:2.5, 1:5 physical mixture and placebo. Preparing the solid dispersions of alkaloids obtained at pH 8.5 through the dissolution method using Kollidon K-30 as polymer. The physicochemical properties of solid dispersion formulations, physical mixture and pure drug, were investigated using phytochemical, spectroscopic (UV and IR) and chromatography (TLC) techniques.

The log P (total alkaloids) 0.84 SCB indicated as class II. Infrared spectra showed no drug-excipient interaction. Formulations with solid dispersions showed its aqueous solubility (40.86 % more) than pure drug, the increase is greater increasing polymer ratio.

The lots that made with higher content of Kollidon K-30 5% showed a rapid disintegration time, more strength, better content dose. The quality parameters evaluated in all formulations complied with the USP-32 specifications, LOT 3(DS1:5) shows the best results.

It is recommended that the investigator performs a final formulation and optimization of the *Peumus boldus* tablets with the formulation of Lot 3(DS1:5) to introduce this new formulation and technology.

CAPÍTULO VII

7. BIBLIOGRAFÍA

- 1. DELGADO, A. Y OTROS.,** Introducción a la Química Terapéutica., 2da. Ed., Madrid -España., Editorial Días de Santos., 2003., Pp. 24 -26, 143-150.
E-Books. books.google.com.ec/books?isbn=8479786019
- 2. MONTALVO, E.,** Introducción a la Tecnología Farmacéutica., S. ed., Quito - Ecuador., Editorial UCE., 1990., Pp. 71- 131.
E-Books. books.google.com.ec/books?isbn=8480866004
- 3. MUÑOZ, O. Y OTROS.,** Plantas medicinales de uso en Chile, química y farmacología., S. Ed. Santiago - Chile., Editorial Universitaria., 2004., Pp. 223-224.
E-Books. books.google.com.ec/books?isbn=956111514X

- 4. PINZÓN, R.,** Fundamentos de Tecnología de Productos Fitoterapéuticos.,
1era. Ed., Bogotá - Colombia., Continental S.A., 2000., Pp. 35-60.
E-Books. books.google.com.ec/books?isbn=9586980014

- 5. SAN MARTIN, J.,** Boldo una especie silvestre promisorio de Chile., S. Ed.,
Salamarca - España., Edición Universidad de Salamarca., 1998.,
Pp.109-118.
E-Books. rca.usal.es/index.php/02119714/article/download

- 6. ROSS, M. Y OTROS.,** Texto y atlas de biología celular y molecular., 5ta
Ed., Madrid - España., Médica Panamericana., 2008., Pp. 626-627.
E-Books. books.google.com.ec/books?isbn=9500618753

- 7. WAGNER, J.,** Farmacocinética Clínica. 1 era Ed., Barcelona-España.,
Reverte., 1983., Pp. 33-34.
E-Books. books.google.com.ec/books?isbn=842915602X

- 8. WAGNER, H.,** Plant Drug Analysis., 2da Ed. Munich -Germany., Best-set
typesetter., 1996., Pp. 44-46.
E-Books. books.google.com.ec/books?isbn

9. AVELLO, M., Y OTROS., Revista Médica de Chile., Fitoterapia, sus orígenes, características y situación en Chile., No.10., Vol 13., Santiago - Chile., 2010., Pp. 1288-1293.

E-Books.http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872010001100014

10. BAENA, Y., Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas., Importancia y fundamentación del sistema de clasificación biofarmacéutico, como base de la exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo., No. 1., Vol 37., 2008., Pp. 18-32.

E-Books. <http://www.ciencias.unal.edu.cfile/farmacia/revista/V3pdf>

11. BEE, T. Y OTROS., Revista Pharmaceutical Technology en Español., Estrategias de solubilización., No. 10., Vol 8., Toluca – México., 2010., Pp.1-3.

E-Books. <http://www.pharmatechespanol.com.mx/articulo>

12. CASTRO, S. Y OTROS., Revista Nuestra Farmacia., Utilización de dispersiones sólidas como estrategia para aumentar la velocidad de disolución de fármacos., No. 54., Vol 1., Madrid – España., 2008., Pp. 24-28.

E-Books. <http://www.facaf.org.ar/ma/revista/farmacotecnia.pdf>

- 13. CHAVEZ, E.,** Revista Biomédica., Hepatotoxicidad por fármacos., No. 6., Vol 11., Santiago -Chile., 2006., Pp. 1-2.
E-Books.
<http://www.mednet.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/APS/1977>
- 14. GONZÁLEZ, M.,** Revista Redalyc., La legislación vigente en Ecuador para la fabricación, uso y comercialización de plantas medicinales y fitomedicamentos., No. 1., Vol 8., Santiago - Chile., 2009., Pp. 52-57.
E-Books. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=85680109>
- 15. HERNÁNDEZ, F.,** Revista Tremédica, Notas galénicas de comprimidos., No. 1, Vol 2., Madrid - España., 2001., Pp. 57-59.
E-Books.
http://www.medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n6_NotasGalenicas.pdf
- 16. ISMAT, J., Y OTROS.,** Revista Pharmaceutical Technology., Guía para la selección de excipientes y equipo y para el desarrollo de la formulación., No. 6, Vol 7., 2010., Barcelona – España., Pp. 30 -35.
E-Books. <http://www.pharmatechespanol.com.mx/busca/articulo>
- 17. LEOPOLDO, R.,** Revista Redalyc., Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos., No. 1., Vol 42., Toluca – México., 2011., Pp. 20-21.

E-Books. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57918590003>

- 18. MÉNDEZ, J.,** Revista Farmasa Schwabe., Los fitofármacos., No. 1., Vol 27., México D. F. – México., 2010., Pp. 1-7.

E-Books. <http://www.schwabe.com.mx/fito/index.html>

- 19. MORALES, M.,** Revista Sochifito., Plantas Medicinales, Fitofarmacos y Fitomedicamentos., No. 2., Vol 2., Santiago – Chile., 2009., Pp. 1-7.

E-Books. <https://www.yumpu.com/es/document/view/16114272>

- 20. OCHOA, C. Y OTROS.,** Revista Cimel., Efecto Protector de *Peumus boldus* con toxicidad hepática., No. 1., Vol 13., Lima-Perú., 2008., Pp. 21-22.

E-Books. http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVrevistas/cimel/v13_n1/pdf

- 21. RUIZ, A. Y OTROS.,** Revista Brasileira de Farmacognosia., Farmacología e Toxicología de *Peumus bolduse Baccharis genistelloides.*, No. 3, Vol 18., São Paulo - Brasil., 2008., Pp.1-10

E-Books. <http://www.readcube.com/articles/10.1590/S0102-695>

- 22. TEJADO, F.,** Revista Clínica., Hepatotoxicidad por Fármacos., No. 2, Vol 3., Madrid - España., 2010., Pp.177-191

E-Books. <http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1699-695X201>

23. **VILLAR, A. PILAR, S.**, Revista El Sevier Ciencia., El Boldo (*Peumus boldus*)., No. 1., Vol 20., Madrid – España., 2006., Pp. 8-74.
E-Books. <http://www.elsevierciencia.com/es/revista/farmacia>.
24. **ESPAÑA, REAL FARMACOPEA ESPAÑOLA.**, Métodos de Farmacotecnia., 3a ed. Madrid., Ministerio de Sanidad y Consumo., 2005., PP. 205-224.
25. **INGLATERRA, BRITISH PHARMACOPEIA.**, Normas de Estándar Internacional., Londres-Inglaterra., 2009., Pp. 6799-6802.
26. **RODRÍGUEZ, J.**, Evaluación de la actividad antioxidante y hepatoprotectora de una nueva formulación de tabletas, obtenida a partir del extracto blando estandarizado de las hojas de *Tamarindus indica* L., Facultad de Ciencias Naturales., Departamento de Farmacia., Universidad de Oriente., Santiago de Cuba – Cuba., **TESIS.**, 2012., Pp. 20, 39-42.
E-Books. <http://tesis.repo.sld.cu/547/>
27. **ESPIC, M.**, Evaluación de la producción de biomasa aérea y del rendimiento en aceite esencial y boldina, de boldo (*Peumus boldus*).,

Facultad de Ciencias Forestales., Escuela de Ciencias Forestales.,
Universidad de Chile., Santiago - Chile., **TESIS.**, 2007., Pp. 23- 29.
E-Books. http://www.tesis.uchile.cl/esp_m/sources/esp_m.pdf

28. INFANTES, E., Desarrollo químico y galénico de la talidomida como medicamento huérfano., Facultad de Farmacia., Universidad Complutense de Madrid., Madrid – España., **TESIS.**, 2011., Pp. 99-107.
E-Books. <http://biblioteca.ucm.es/tesis/far/ucm-t25265.pdf>

29. MÉNDEZ, E. Y OTROS., Prevalencia, características de hepatopatías y factores asociados en el área de medicina interna del hospital Vicente corral Moscoso durante el periodo Enero 2009 – Diciembre 2010., Facultad de Ciencias Médica., Escuela de Medicina., Universidad de Cuenca., Cuenca-Ecuador., **TESIS.**, 2010., Pp. 6.
E-Books.
<http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123/3419/1/MED126.pdf>

30. LÓPEZ, G., Diseño de las formas farmacéuticas líquidas de liberación modificada para el tratamiento del dolor., Facultad de Farmacia., Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica., Universidad de Granada., Granada – España., **TESIS.**, 2008., Pp. 190-195.
E-Books. <http://digibug.ugr.es/bitstream/10481/1738/1/17253822.pdf>

- 31. VELOZ, D.,** Determinación de la actividad hepatoprotectora de boldo (*Peumus boldus*) en ratas (*rattus novergicus*) con intoxicación hepática inducida por paracetamol., Facultad ciencias., Escuela de Bioquímica y Farmacia., Escuela Superior Politécnica de Chimborazo., Riobamba-Ecuador., **TESIS.**, 2013., Pp. 9-18, 89-90, 105.
E-Books.
<http://dspace.espoch.edu.ec/bitstream/123456789/2474/1/56T00342.pdf>
- 32. VANKA, R. Y OTROS.,** Evaluación anatómica de hojas de boldo (*Peumus boldus*) sometidas a riego permanente y a condiciones de déficit hídrico., Facultad Forestal., Escuela de Ciencias Forestal., Universidad de Chile., Santiago-Chile., **TESIS.**, 2009., Pp. 30-31
E-Books. <http://bosques.ciren.cl:8080/xmlui/handle/1234567/118>
- 33. VELA, C. Y OTROS.,** Hepatotoxicidad por fármaco., Facultad de Medicina., Escuela de Promoción de la Salud., Universidad Francisco Marroquín., Ciudad de Guatemala-Guatemala., **TESIS.**, 2011., Pp. 6-7.
E-Books. http://medicina.ufm.edu/images/d/r_farmacos.pdf
- 34. ZAPATA, M.,** Estabilidad de la formulas magistrales de metadona y captopril., Facultad de Farmacia., Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica., Universidad Complutense de Madrid., Madrid-España., **TESIS.**, 2003., Pp. 65.

E-Books. <http://biblioteca.ucm.es/tesis/far/ucm-t27430.pdf>

- 35. ZUMBA, J.**, Plantas Medicinales y Fitoterapia., Departamento de productos naturales y biología vegetal., Facultad de Farmacia., Universidad de Barcelona., Barcelona-España., **TESIS.**, 2003., Pp. 27.

E-Books. <http://www.ub.edu/centrepatents/pdf/doc>

36. CARACTERÍSTICA, DISTRIBUCIÓN Y HABITAD DEL BOLDO

<http://www.viveroelpellin.cl/index.php/plantas-medicinales/boldo-detalle>

2013-12-03

37. HOJAS DE BOLDO

<http://buenasalud.net/2010/04/01/hojas-de-boldo.html#>

2013-12-03

38. COEFICIENTE DE REPARTO

<http://quimica.laguia2000.com/concepto/coeficiente-de-reparto>

2014-03-21

39. COEFICIENTE DE REPARTO Y LOG P.

<http://lasaludfamiliar.com/caja-de/conocimiento-3873.html>

2014-03-21

40. COMPOSICIÓN QUÍMICA DEL BOLDO.

<http://www.plantasparacurar.com/composicion-del-boldo/>

2013-12-03

41. CONTROL DE CALIDAD DE COMPRIMIDOS.

<http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/01/intro.html>

2014-02-11

42. COSAS QUE DEBERÍAS SABER SOBRE LOS FITOMEDICAMENTOS

<http://artricercenter.org/2013/03/07/20-cosas-fitomedicamentos/>

2014-02-06

43. MACÍAS, G., HÍGADO.

<http://www.juntadeandalucia.es/averroes/~297/salud/higado.htm>

2014-01-11

44. PLANTA MEDICINAL

http://es.wikipedia.org/wiki/Planta_medicinal#Extracto

2014-01-21

45. PRODUCTOS A BASE DE BOLDO.

http://www.gestionforestal.cl/boldo/prod/prodproc_productos.htm

2013-12-03

**46. SISTEMATIZACIÓN SILVÍCOLA, TECNOLÓGICA Y
COMERCIAL DE BOLDO EN CHILE**

<http://biblioteca1.infor.cl:81/DataFiles/26287.pdf>

2013-12-19

47. VIÑAN, A., FARMACOGNOSIA Y PRODUCTOS NATURALES

<http://es.scribd.com/doc/167223047/folleto-farmacognosia>

2014-02-11

CAPÍTULO VIII

8. ANEXOS

ANEXO No 1. OBTENCIÓN DE LA DROGA VEGETAL COMO MATERIA PRIMA.



FOTOGRAFÍA No 1. PROCESO DE MOLIENDA DE LAS HOJAS SECAS DE *Peumus boldus*.

ANEXO No 2. OBTENCIÓN DEL MÉTODO EFECTIVO PARA EXTRACCIÓN DE ALCALOIDES A ESCALA DE LABORATORIO.



FOTOGRAFÍA No 2. MACERACIÓN

FOTOGRAFÍA No 3. PERCOLACIÓN



FOTOGRAFÍA No 4. DIGESTIÓN ALCOHÓLICA ACIDA



FOTOGRAFÍA No 5. VARIAS FOTOGRAFÍA DURANTE LA PREPARACIÓN POR DIGESTIÓN ACUOSA ACIDA CON PREVIO SONICACIÓN ANEXO No 3. ETAPA DE CLARIFICACIÓN.



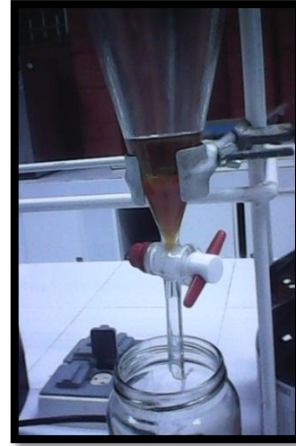
FOTOGRAFÍA No 6. CLARIFICACIÓN DEL EXTRACTO POR FILTRACIÓN AL VACÍO EN EL EQUIPO DE BUCHNER.

ANEXO No 4. ETAPA DE CONCENTRACIÓN DEL EXTRACTO.



FOTOGRAFÍA No 7. VARIAS FOTOGRAFÍAS DE LA CONCENTRACIÓN A VACÍO DEL EXTRACTO DE *Peumus boldus*.

ANEXO No 5. ETAPA DE DESENGRASADO.



FOTOGRAFÍA No 8. DESENGRASADO DE EXTRACTO CONCENTRADO DE *Peumus boldus*.

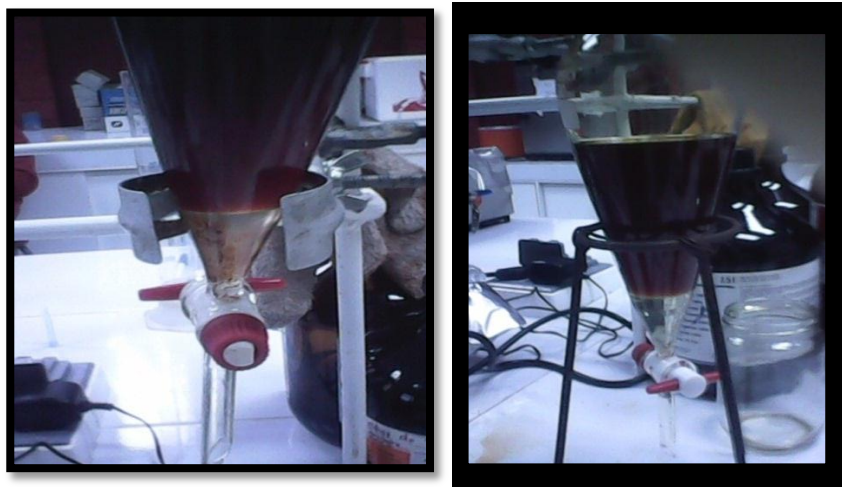
ANEXO No 6. ETAPA DE ALCALINIZACIÓN



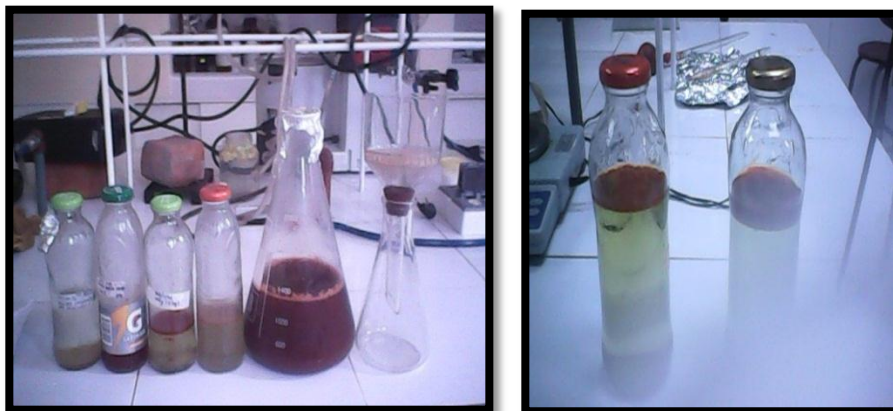


FOTOGRAFÍA No 9. VARIAS FOTOGRAFÍAS DE LA ETAPA DE ALCALINIZACIÓN HASTA PH 8,5 DE LA FASE ACUOSO ACIDO DE *Peumus boldus*.

ANEXO No 7. ETAPA DE EXTRACCIÓN LIQUIDO-LIQUIDO DE LA FASE ACUOSA ALCALINA.





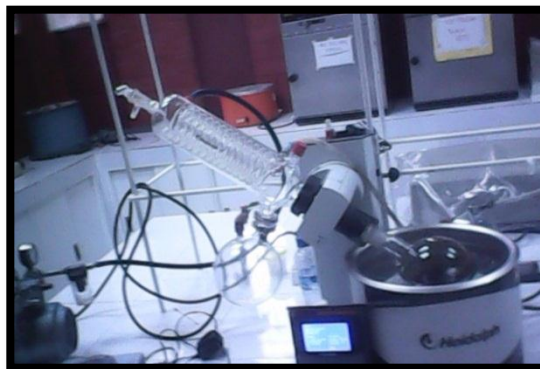


FOTOGRAFÍA No 10. VARIAS FOTOGRAFÍAS DE ETAPA DE EXTRACCIÓN LIQUIDO-LIQUIDO DE LA FASE ACUOSA ALCALINA A PH 8,5 DE *Peumus boldus*.



FOTOGRAFÍA No 11. UNIÓN DE TODAS LAS FRACCIONES ALCALOIDEAS “ALCALOIDES TOTALES” DE *Peumus boldus*.

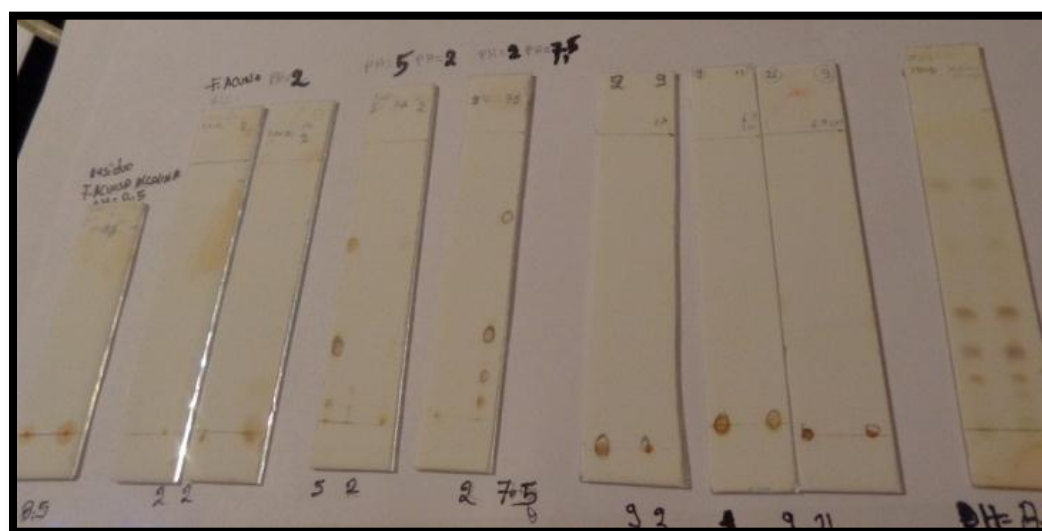
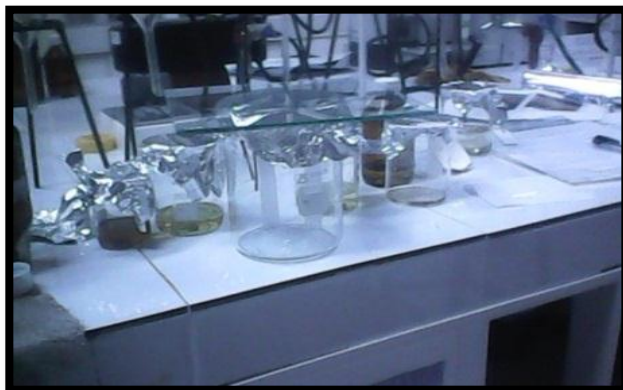
ANEXO No 8. ETAPA DE CONCENTRACIÓN Y DESECACIÓN DE LA FRACCIÓN ALCALOIDEA DE *Peumus boldus*.





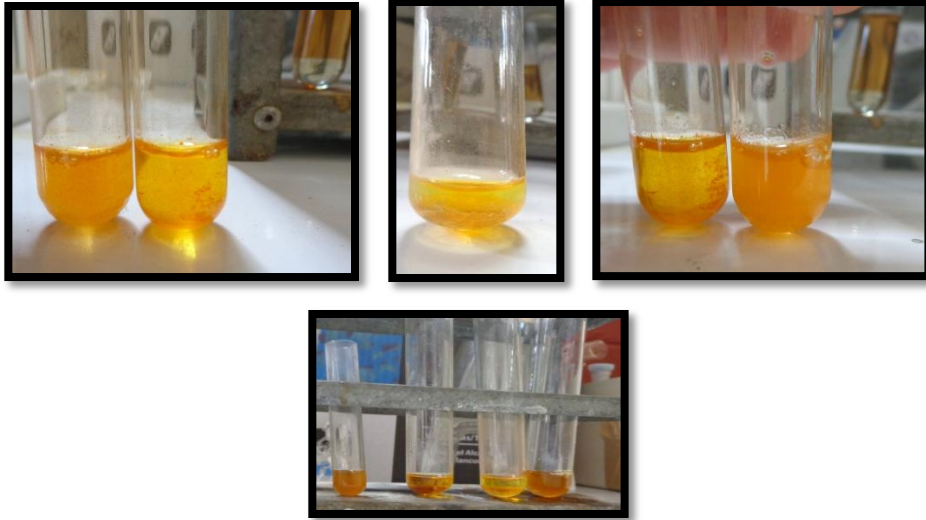
**FOTOGRAFÍA No 12. VARIAS FOTOGRAFÍAS DE CONCENTRACIÓN Y DESECACIÓN
“ALCALOIDES TOTALES DE *Peumus boldus*”.**

**ANEXO No 9. EVALUACIÓN CROMATOGRÁFICA DEL PROCESO EXTRACTIVO DE
ALCALOIDES A DIFERENTES PH.**



FOTOGRAFÍA No 13. ESTUDIO CROMATOGRÁFICO DEL PROCESO EXTRACTIVO DE ALCALOIDES A PH DE 2, 5,7, 8.5, 9 y 11.

ANEXO No 10. DETERMINACIÓN CUALITATIVA DE LOS ALCALOIDES



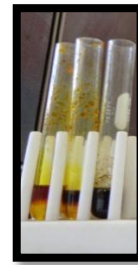
ENSAYO PARA ALCALOIDES (DRAGENDORF, WAGNER, MAYER)



**LIEBERMAN-BUCHARD
(TRITERPENOS Y/O
ESTEROLES)**



**BORNTRAGER
(QUINONAS)**



**CLORURO FÉRRICO
(COMPUESTOS
FENÓLICOS Y/O TANINOS)**



SHINODA (FLAVONOIDES)



**CONTROL (ALCALOIDES
TOTALES)**

FOTOGRAFÍA No 14. VARIAS FOTOGRAFÍAS DEL TAMIZAJE FITOQUÍMICO DEL EXTRACTO ESPECIAL ÓPTIMO “ALCALOIDES TOTALES” DE *Peumus boldus*.

ANEXO No 11. DETERMINACION DEL BARRIDO ESPECTRAL UV Y CURVA DE CALIBRACIÓN



FOTOGRAFÍA No 15. SERIE DE DILUCIONES Y ESPECTROS DE ABSORCIÓN EN EL ESPECTROFOTÓMETRO (THERMO ELECTRON HEAIOS, INGLATERRA).

ANEXO No 12. DESARROLLO DE LA DISPERSIÓN SÓLIDA





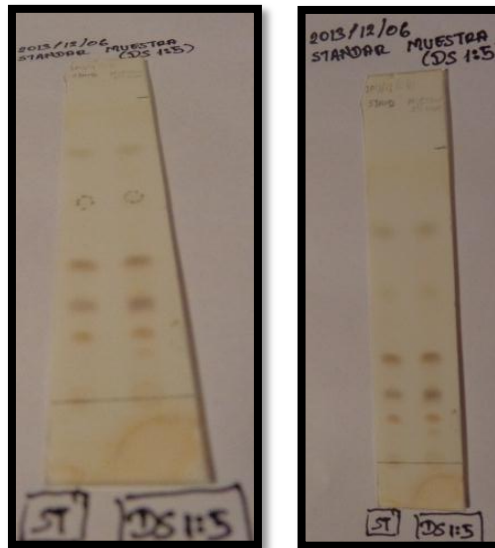
FOTOGRAFÍA No 16. 3 FORMULACIONES DE LAS DISPERSIONES SÓLIDAS ALCALOIDEAS EN UNA RELACIÓN 1:1, 1:2.5 Y 1:5 PREPARADAS MEDIANTE EL MÉTODO DE DISOLUCIÓN UTILIZANDO KOLLIDON K-30® COMO MATRIZ POLIMÉRICA.



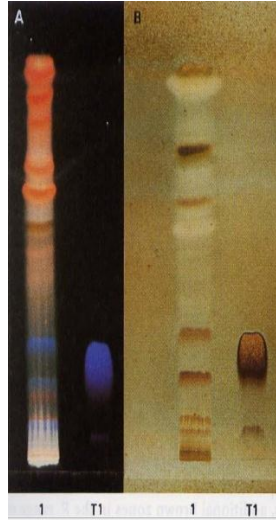


FOTOGRAFÍA No 17. EVALUACIÓN DE LAS PROPIEDADES ORGANOLÉPTICAS Y FÍSICAS QUÍMICAS DE LOS ALCALOIDES Y DISPERSIONES SÓLIDAS

ANEXO No 13. CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA DE ALCALOIDES TOTALES PUROS EN DS.



FOTOGRAFÍA No 18. ESTUDIO CROMATográfico (TLC) DE LA DISPERSIÓN SÓLIDA ALCALOIDEA.



FOTOGRAFÍA No 19. PLACA DE REFERENCIA BOLDINA Y ALCALOIDES TOTALES ESTANDARIZADOS DE *Peumus boldus* (WAGNER, H. 1996)

ANEXO No 14. DETERMINACIÓN DEL COEFICIENTE DE REPARTO DEL FÁRMACO PURO Y DISPERSIONES SÓLIDAS.



FOTOGRAFÍA No 20. MÉTODO DE AGITACIÓN EN EMBUDO DE FÁRMACO PURO Y DE DISPERSIONES SÓLIDAS 1:1, 1:2,5 Y 1:5



FOTOGRAFÍA No 21. DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN FINAL DE LOS ALCALOIDES TOTALES EN LA FASE ACUOSO POR ESPECTROSCOPIA DE UV (THERMO ELECTRON HEAIOS, INGLATERRA).



FOTOGRAFÍA No 22. COEFICIENTE DE REPARTO A. FARMACO PURO Y B. DISPERSIÓN SÓLIDA 1:5.

ANEXO No 15. ESTIMACIÓN DE LA SOLUBILIDAD ACUOSA DEL FÁRMACO Y DISPERSIONES SÓLIDAS, Y ESTUDIO DE LA COMPATIBILIDAD FÁRMACO-EXCIPIENTE.





FOTOGRAFÍA No 23. VARIAS FOTOGRAFÍAS DE LA SOLUBILIDAD ACUOSA Y COMPATIBILIDAD FÁRMACO-EXCIPIENTE.

ANEXO No 16. PROCESOS DE MANUFACTURA DE LOS GRANULADOS DE LAS 5 FORMULACIONES.



FOTOGRAFÍA No 24. PESAJE DE LOS EXCIPIENTES, AVICEL PH 102® (FILLERS), STARCH 1500® (FILLERS), PRIMOGEL® (SUPERDESINTEGRANTE), ESTEARATO DE MAGNESIO (LUBRICANTE).



FOTOGRAFÍA No 25. ETAPA DE MEZCLADO EN UN MEZCLADOR PLANETARIO DE ALTA CIZALLAMIENTO (KITCHEN AID MODELO KSM 150 PS, USA) Y ATOMIZANDO LA DISPERSIÓN SÓLIDA ALCOHÓLICA.



FOTOGRAFÍA No 26. ETAPA DE SECADO EN UNA ESTUFA CON AIRE CALIENTE (BESCHICKUNG-LOADING MODELL 100-800, GER



FOTOGRAFÍA No 27. TAMIZAJE DE LOS GRÁNULOS SECOS.

FOTOGRAFÍA No 28. ATOMIZACIONES DE DS ALCOHÓLICA.



FOTOGRAFÍA No 29. GRANULACIÓN FINAL.

ANEXO No 17. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS GRANULADOS



FOTOGRAFÍA No 30. ÁNGULO DE REPOSO Y VELOCIDAD DE FLUYO



FOTOGRAFÍA No 31. ÍNDICE DE COMPRESIBILIDAD O CARR´

ANEXO No 18. PROCESOS DE MANUFACTURA DE LOS COMPRIMIDOS DE *Peumus boldus*



FOTOGRAFÍA No 32. VARIAS FOTOGRAFÍAS DEL TABLETEADO EN LA TABLETEADORA (STOKES II, USA).

ANEXO No 19. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS



FOTOGRAFÍA No 33. UNIFORMIDAD DE MASA



FOTOGRAFÍA No 34. TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN



FOTOGRAFÍA No 35. FRIABILIDAD



FOTOGRAFÍA No 36. DUREZA, ESPESOR Y DIÁMETRO.



FOTOGRAFÍA No 37. UNIFORMIDAD DE DOSIS.



FOTOGRAFÍA No 38. HUMEDAD REALTIVA DE LOS COMPRIMIDOS DE 200mg DE *Peumus boldus*.

ANEXO No 20. COMPARACION DE LOS GRANULOS OBTENIDOS POR MDG VS METODOS CONVENCIONALES.



FOTOGRAFÍA No 39. VARIAS FOTOGRAFÍAS DE LA PREPARACIÓN DE LOS GRÁNULOS POR MÉTODOS DE GRANULACIÓN HÚMEDA.



FOTOGRAFÍA No 40. VARIAS FOTOGRAFÍAS DE LOS GRÁNULOS OBTENIDOS MEDIANTE LA APLICACIÓN DE LA TÉCNICA GRANULACIÓN SECA ACTIVADA POR HUMEDAD (MADG MOISTURE ACTIVES DRY GRANULATION).

ANEXO No 21. CONTROL CALIDAD DE LOS GRANULADOS

Propiedad	Información que provee
Densidad de vertido (Dv)	Expresa la capacidad de una masa de granulado para asentarse por su propio peso. Se plantea que debe ser mayor de 0.2 g/ml (Iraizoz y col., 1992) y se calcula por la relación masa / volumen de vertido (Iraizoz y col., 1992; USP, 2007).
Densidad de asentamiento (Da)	Expresa la capacidad del granulado de compactarse cuando es sometido a vibraciones o golpeteos sobre el recipiente que lo contiene. Se plantea que debe ser menor de 0.7 g/ml (Iraizoz y col., 1992) y se calcula por la relación masa / volumen de asentamiento (Iraizoz y col., 1992; USP, 2007).
Índice de compresibilidad (IC) e Índice de Hausner (RH)	Son medidas indirectas del flujo y la compresibilidad de los granulados. Se relacionados con la fricción interparticular de los granulados. El IC ha sido propuesto como una medida indirecta de la densidad de vertido, la forma y el tamaño de partícula, el área superficial, el contenido de humedad (USP, 2007). Se considera buen valor de IC aquellos que se encuentran por debajo de 15 %, mientras que para RH, se consideran buenos, aquellos cercanos a 1.1. (USP, 2007, BP, 2009)
Angulo de reposo (Ar)	Es otro método para evaluar la capacidad de flujo de los granulados. Está relacionado con la fricción interparticular o la resistencia al movimiento entre las partículas (Lieberman y Lachman, 1984; Iraizoz y col., 1992; USP, 2007).
Velocidad de flujo (Vf)	Es una medida de la facilidad de una masa de polvos para fluir a través de una tolva y depende tanto de factores del proceso de fabricación, como de algunas características de la partícula. Su control puede ser muy útil en el proceso de fabricación de tabletas (Lieberman y Lachman, 1981; Iraizoz y col., 1992; Patel y col., 2007; Shekunov y col., 2007; USP, 2007).
Humedad residual (Hr)	Una adecuada humedad es importante para lograr una buena compactación de la tableta. Se recomienda entre 1 y 2% (Lieberman y Lachman, 1984). En productos naturales se obtienen valores superiores sin que se afecten los valores de fluidez y compresibilidad de los mismos (Sharapin, 2000). (Patel y col., 2007; Shekunov y col., 2007).
Tamaño y distribución del tamaño de partícula	Son propiedades de importancia trascendental en Tecnología Farmacéutica (Burgess y col., 2004; Patel y col., 2007; Shekunov y col., 2007). La distribución normal de tamaño de partícula permite un buen flujo, que a su vez permitirá un correcto llenado de la matriz de la máquina compresora, permitiendo que la masa de granulados se acomode mejor bajo presión y se logra una tableta más compacta y homogénea, dura y poco friable (Lieberman y Lachman, 1981, Iraizoz y col., 1992)

ANEXO No 22. INDICACIONES FARMACÉUTICAS Y FARMACOLÓGICAS

PERFIL FARMACOLÓGICO

SU OBJETIVO: Inhibir o regular el metabolito reactivo, proteger, estabilizar y regenerar las células hepáticas.

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Actúa a nivel de los hepatocitos como estabilizador de la membrana lesionada y hace efectiva una compleja protección del hígado frente a influencias nocivas.

MECANISMO DE ACCIÓN: A través de un mecanismo antioxidante, boldina atenúa la inactivación del citocromo P450 e inhibir la peroxidación lipídica, actúa como captador de radicales libres. La boldina protege los componentes vitales de la célula, estimulación la capacidad de regeneración del hígado), a esto se le suma su actividad antiinflamatoria.

BOLDINA Y LOS ALCALOIDES TOTALES: La boldina y sus derivados (especialmente isoboldina, secoboldina y lasurotenina) sobresale por sus propiedades hepatoprotectores, antiinflamatorios, antioxidantes, colérgicas, gastroestimulantes, lo que le da las propiedades beneficiosas para el hígado.

- FARMACOCINÉTICA: Después de la administración tanto oral como intravenosa, la concentración plasmática de Boldina decae rápidamente. Cuando se administra por vía oral, la boldina se absorbe rápidamente (30 min) y se concentra preferentemente en el hígado, con concentraciones sustancialmente bajas en el corazón y el cerebro. Lugar de absorción: Se absorben fácilmente en el intestino delgado. Transporte: Eficiente. Distribución: Amplia dentro de los organelos de los hepatocitos (intracelular e intracelular). Selectividad: Menos selectivos en su unión a las proteínas. Unión: Se une fuertemente a las células hepáticas. Metabolismo: extensivamente (aparete cinética de primer orden). Tiempo de conservaciones: más prolongado (se alarga).

- FARMACODINAMICA: Su diana son los organelos de los hepatocitos y células del conducto biliar.

G. IVAS

EL HÍGADO

El hígado es el órgano más grande del cuerpo humano. Pesa ≈ 1,5 kg, y es de color rojo oscuro. Se localizan en la parte superior de la cavidad abdominal, debajo del diafragma, y cubierto parcialmente por las costillas. El hígado es el primer órgano que contacta la sangre proveniente del intestino y del estómago, la sangre pasa a una velocidad ≈ 1,5 L/min. Sus funciones primordiales que son: Funciones vasculares (Almacenamiento), Metabólicas, Formación y Secreción de Bilis.

El hígado metaboliza los xenobióticos a formas más fáciles de usar por el cuerpo, y sus subproductos (metabolitos) se excretan hacia la bilis o la sangre. El hígado convierte a formas más solubles en agua. Los hepatocitos realizan este proceso en dos fases: FASE I (oxidación) comprende la hidroxilación y la carboxilación en un compuesto extraño (una serie de reacciones bioquímicas citocromo P450). Su finalidad es aumentar la hidrofilia de los metabolitos, lo que facilita su excreción biliar y urinaria. Fase II (conjugación) son reacciones en las que el fármaco se asocia con substratos endógenos (ácido glucurónico, acético o sulfúrico, glicina o taurina). Este proceso torna el producto de la fase I para formar en productos todavía más hidrosoluble de modo que pueda ser eliminado con facilidad por los riñones.

¿QUE ES ENFERMEDAD HEPÁTICA TOXICA O HEPATOTOXICIDAD?

Dado que el hígado es el principal órgano implicado en el metabolismo de nutrientes, fármacos y otros xenobióticos potencialmente tóxicos que deben atravesarlo antes de alcanzar el torrente sanguíneo y otros tejidos, lo hace particularmente susceptible a los fenómenos de toxicidad química, entre ellos tetraciclinas, paracetamol, salicilatos, ciclosporina, Bebidas alcohólicas, Carbamazapina, Ciclofosfamida, Diclofenac, Nitrofurantoina, Ácido valproico, Hierro, Niacina y Vitamina A en dosis elevadas.

"Es la lesión hepática causada por la exposición a un fármaco u otros agentes no farmacológicos, y presenta al menos, una de las siguientes alteraciones clínicas: aumento transaminasas, bilirrubina." NIVELES NORMALES DE TRANSAMINASAS: GOT en sangre son: 5-40 U/ml, y de GPT son: 5-30 U/ml. Bilirrubina Total 0,6-2,5 mg/dl.

Se produce cuando tenemos un desequilibrio fisiológico celular entre los EROS (radicales libres) y la protección de los sistemas antioxidante endógeno, de ahí bien los problemas, afectan las funciones celulares, aumenta la permeabilidad de la membrana, produce la peroxidación lipídica, altera las proteínas, ADN, carbohidratos, se comporta como inmunógeno, y como resultado da consecuencias letales "Lesión celular".

La importancia de las enfermedades hepáticas está aumentando cada vez más en nuestra sociedad. Estas alteraciones pueden ser graves, en función de la extensión del daño producido.

¿CUALES SON LOS CAUSA Y FACTORES DE RIESGO ENFERMEDAD HEPÁTICA TOXICA?

- Fármacos hepatotóxicos, sobredosis de fármacos
- Tratamientos politerapias con los fármacos
- Complementos nutricionales asociados a la toxicidad
- Exposición a agentes químicos: tetracloruro de carbono, plaguicidas.
- Malos hábitos alimenticios
- Consumo de bebidas alcohólicas
- Contaminación ambiental: Humos del cigarrillo
- Genética: polimorfismo de citocromo P-450
- Edad

¿QUE MAS PUEDO HACER PAR CUIDAR MI HÍGADO?

- Alimentación balanceada, ricas en cítricos y verduras.
- Dejar los malos hábitos.
- Consultas médicas
- Uso de ropas y equipos de protección ante los agentes químicos.
- Verifique la fecha de vencimiento y sello de calidad antes de comprar un producto.

¿CUALES SON LOS INCONVENIENTES CON LOS EXTRACTOS VEGETALES (FITOMEDICAMENTO TRADICIONAL)?

Un elevado contenido de etanol (incompatible con el funcionamiento hepático), una baja concentración de principios activos (incremento de la frecuencia de administración),

Asimismo, se ha notificado la irritabilidad de la mucosa oral por extracto fluido. Con la tecnología farmacéutica tratamos de dar una solución este problemáticas utilizando cantidades dosificados de fármaco, facilitar y disminuir así la cantidad de administración, mejorando además la seguridad y la estabilidad.

¿CUALES ES LA NOVEDAD CIENTÍFICA DE ESTE NUEVO FITOFÁRMACO MODERNO?

Su actividad fue descubierta en forma accidental por un campesino en Chile.

- LANHERS, M., y otros (1991). Determino el efecto hepatoprotector.
- BANNACH, 1992., Suerigismo. Los alcaloides totales en conjunto resultan ser más efectivos que un solo alcaloide.
- VALENZUELA, A., y otros., (1996) Comprobaron la actividad antioxidante.
- JIMÉNEZ L., y otros., (2000) Las mismas propiedades captadoras de radicales libres y antioxidantes de la boldina comprobaron. A demás indican su actividad colérgica y actividad antiinflamatoria de la boldina.
- OCHOA, G., y otros (2008). Señala la actividad hepatoprotector.
- VELOZ, D., (2013). Indica la Actividad hepatoprotector.
- EL USO ETNOBOTÁNICA: refiere consumir "3 y 4L. de decocción de las hojas entre 3 y 5% sólidos totales.

En función de estos antecedentes, en los trabajos se identificó como problema científico: "La necesidad de darle una Tecnología Farmacéutica" y se propuso para su solución "el desarrollo de una nueva formulación de comprimidos, a partir de los AT de *Peumus boldus* con una alternativa tecnológica como lo es DS y MADG, y así se destacar como una novedad científica la obtención por primera vez a nivel mundial, de los alcaloides totales de *Peumus boldus* en dispersión sólida como un nuevo principio activo para el desarrollo de un fitofármaco moderno con propiedades antioxidantes y hepatoprotector.


- Y JANETA, F., (2014). Se desarrolla los alcaloides totales de *Peumus boldus* en dispersión sólida como un nuevo principio activo para el desarrollo de un fitofármaco moderno con propiedades antioxidantes y hepatoprotector.

ANEXO No 22. VARIAS FOTOGRAFÍAS DE LA PRESENTACIÓN Y DESARROLLO TECNOLÓGICO DEL NUEVO FITOFARMACO MODERNO DENOMINADO BOLDIN® HEPATICO.









BOLDÍN[®] HEPATICO
Cuida tu Hígado...!!

Comprimidos 200 mg

AUXILIAR EN LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA TÓXICA LEVE Y MODERADA, COLERÉTICO

2
COMPRIMIDOS AL DÍA

CAJA CON **20** COMPRIMIDOS

LABORATORIO JAMBIPHAR

INDICACIONES FARMACÉUTICAS
VIA DE ADMINISTRACIÓN: Oral
INDICACIÓN TERAPEUTICA: Auxiliar en la prevención y el tratamiento de la enfermedad hepática tóxica leve y moderada, Colerético.
DOSIS Y MODO DE EMPLEO: La dosis efectiva para adulto de acuerdo a las experiencias científicas y etnobotánicas es de 19 mg de AT, se recomienda tomar un comprimido por la mañana y uno por la noche, preferentemente antes de los alimentos.
BID (Cada 12 horas): 1 comprimido.
REACCIONES SECUNDARIAS: En casos raros podrían presentarse molestias gastrointestinales leves como náuseas y vómitos.
CONTRAINDICACIÓN: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Dermatitis alérgica té de boldo.
ADVERTENCIAS: No se administre más de la dosis recomendada. No debe ser usada en enfermedades hepáticas graves. En caso de padecer enfermedad hepática severa, consulte a su médico antes de consumir este producto.
USO EN EMBARAZO Y LACTANCIA: No use durante el embarazo y lactancia sin control médico.
INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS: Interacción boldo / warfarina.
TOXICIDAD: A la dosis recomendada, se considera que carece de efectos tóxicos. Las dosis necesarias para inducir la toxicidad son relativamente altas.
INGESTA ACCIDENTAL Y SOBREDOSIS. En caso de que suceda, induzca el vómito y consulte a su médico.
SCBI: clase II mejorada a clase I.
Producto natural: categoría C, en dosis altas.
"PRODUCTO NATURAL MEDICINAL, MANTENER EN UN LUGAR FRESCO Y SECO. Venta libre
Si los síntomas persisten consulte a su médico.

BOLDÍN[®] HEPATICO

UN PRODUCTO DESARROLLADO CON LA NOVEDOSA TECNOLOGIA CIENTÍFICA moisture actives dry granulation MADG Y DISPERSION SÓLIDA OBTENIENDO ASÍ POR PRIMERA VEZ LOS ALCALOIDES DE *Peumus boldus* EN DISPERSION SÓLIDA COMO UN NUEVO PRINCIPIO ACTIVO PARA EL DESARROLLO DE UN FITOFÁRMACO MODERNO CON PROPIEDADES ANTIOXIDANTES Y HEPATOPROTECTOR

AUXILIAR EN LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA TÓXICA LEVE Y MODERADA, COLERÉTICO

2
COMPRIMIDOS AL DÍA

CAJA CON **20** COMPRIMIDOS

Mucho mejor!
Escuadro

DISTRIBUIDO POR **GRUPO IVAS**