



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

**“ELABORACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DE COMPRIMIDOS  
FITOFARMACÉUTICOS DE AJENJO (*Artemisia absinthium L.*), ROMERO  
(*Rosmarinus officinalis L.*) Y MANZANILLA (*Matricaria chamomilla L.*) PARA  
COMBATIR LA MENSTRUACIÓN DOLOROSA”**

**TESIS DE GRADO**  
**PREVIA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE**  
**BIOQUÍMICO FARMACEÚTICO**

**PRESENTADO POR**

**VERÓNICA GEOVANNA MONTESDEOCA RODRÍGUEZ**

**RIOBAMBA – ECUADOR**

**2010**

## **DEDICATORIA**

*A Dios que me ha acompañado, me ha guiado por el camino correcto y por siempre mantener en mí viva la fe y la esperanza.*

*A mis padres José y María gracias a su esfuerzo diario, su amor y apoyo incondicional han hecho posible la realización de mis más grandes sueños, a ellos por darme la vida. A mis hermanos Galo y Nataly por ser fuente de mi inspiración y juntos compartir la alegría de vivir. Y por último pero no menos importante a Javier René por ser el ejemplo en mi vida y en los momentos difíciles has sido mi luz, mi fuerza y mi consuelo, para ti todo mi amor.*

## **AGRADECIMIENTO**

A la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Facultad de Ciencias, Escuela de Bioquímica y Farmacia por cumplir la gran responsabilidad de mantener y mejorar el liderazgo en la educación superior a través del mejoramiento continuo de la calidad de los servicios, por su apertura y apoyo a los estudiantes.

De manera muy especial quiero agradecer a aquellas personas pilar fundamental en el desarrollo de este trabajo al Dr. Pablo Naveda Director de mi Tesis, al Dr. Francisco Portero Miembro del Tribunal, por su valiosa colaboración y asesoramiento.

A todas las personas que de una u otra manera colaboraron desinteresadamente, para llevar a cabo la culminación de este trabajo de investigación.

# ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

## FACULTAD DE CIENCIAS

### ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

El Tribunal de Tesis certifica que El trabajo de investigación: “ELABORACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DE COMPRIMIDOS FITOFARMACÉUTICOS DE AJENJO (*Artemisia absinthium L.*), ROMERO (*Rosmarinus officinalis L.*) Y MANZANILLA (*Matricaria chamomilla L.*) PARA COMBATIR LA MENSTRUACIÓN DOLOROSA”, de responsabilidad de la señorita egresada Verónica Geovanna Montesdeoca Rodríguez, ha sido prolijamente revisado por los Miembros del Tribunal de Tesis, quedando autorizada su presentación.

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

Yo, Verónica Geovanna Montesdeoca Rodríguez, 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

---

VERÓNICA GEOVANNA MONTESDEOCA RODRÍGUEZ

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

B	(%) Porcentaje cenizas insolubles en ácido clorhídrico en base hidratada
cm	Centímetros
c.	Concentración
C	(%) Porcentaje de cenizas totales en base hidratada
Ca	(%) Porcentaje de cenizas solubles en agua en base hidratada
°C	Grados Celsius
c.s.p	Cantidad suficiente para
Ejm	Ejemplo
etc	Etcétera
F.F	Forma farmacéutica
FDA	Food and drug administration (Administración de alimentos y drogas)
FU	Fórmula Unitaria
g	Gramo
Hg	Pérdida en peso por desecación (%)
kg	Kilogramo
kgf	Kilogramo fuerza
L	Litro
M	Masa de la cápsula vacía
M <sub>1</sub>	Masa de la cápsula con la muestra de ensayo desecada (g.)
M <sub>2</sub>	Masa de la cápsula con la muestra de ensayos (g.)
Máx	Máximo
mg	Miligramos
mL	Mililitros
mm	Milímetros
min	Minutos
Nº	Número
NMP	Número más probable
OMS	Organización Mundial de la Salud
Pág	Página
P	Peso
p/v	Peso por volumen
pH	Potencial de hidrógeno
p.a	Principio activo
P.V.P	Polivilpirrolidona
p.e	Punto de ebullición
p.f	Punto de fusión
SNC	Sistema Nervioso Central
T	Temperatura
UFC	Unidades Formadoras de Colonia
UHT	Ultra pasteurizado
USP	The United States Pharmacopeia (Farmacopea de los Estados Unidos)
UV	Ultravioleta (luz)

## ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ÍNDICE DE CUADROS

ÍNDICE DE GRÁFICOS

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE ANEXOS

INTRODUCCIÓN

<b>1</b>	<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>1</b>
1.1	La Fitoterapia.....	1
1.2	Fitomedicamentos o Fitofármacos.....	2
1.3	Buenas prácticas de manufactura de fitofármacos.....	4
1.4	Plantas utilizadas en la formulación de los comprimidos.....	5
1.4.1	Ajenjo.....	5
1.4.1.1	Descripción botánica.....	6
1.4.1.2	Composición cualitativa y cuantitativa.....	6
1.4.1.3	Propiedades farmacológicas.....	7
1.4.1.4	Precauciones en el uso del ajenjo.....	8
1.4.1.5	Datos clínicos.....	8
1.4.1.6	Posología y método de administración.....	8
1.4.1.7	Contraindicaciones.....	9
1.4.2	Romero.....	9
1.4.2.1	Descripción botánica.....	9
1.4.2.2	Parte utilizada.....	10
1.4.2.3	Composición química.....	10
1.4.2.4	Acciones farmacológicas.....	10
1.4.2.5	Efectos adversos y/o tóxicos.....	11
1.4.2.6	Contraindicaciones.....	12
1.4.2.7	Usos etnomedicinales.....	12
1.4.2.8	Formas galénicas.....	12
1.4.2.9	Otros usos.....	13
1.4.3	Manzanilla.....	14
1.4.3.1	Descripción botánica.....	14
1.4.3.2	Parte utilizada.....	15
1.4.3.3	Composición química.....	15
1.4.3.4	Acciones farmacológicas.....	16
1.4.3.5	Efectos adversos y/o tóxicos.....	17
1.4.3.6	Contraindicaciones.....	18
1.4.3.7	Administración.....	18
1.5	Los extractos.....	19
1.6	Métodos de extracción de productos naturales.....	20
1.6.1	Concepto y fundamento del proceso de extracción.....	20
1.6.2	Tipos de extractos.....	21
1.6.3	Lixiviación o percolación.....	22
1.7	Control de calidad del extracto de las plantas.....	22
1.8	Control de calidad de la droga cruda vegetal.....	22
1.9	Comprimidos.....	23

1.10	Clasificación de los comprimidos.....	25
1.11	Partes y propiedades de los comprimidos.....	25
1.12	Componentes de las formas fitofarmacéuticas.....	26
1.12.1	Principio activo.....	26
1.12.2	Excipientes.....	26
1.13	Aglutinantes o granuladores.....	27
1.13.1	Almidón de maíz.....	28
1.13.2	Polivinilpirrolidona (P.V.P).....	28
1.14	Lubricantes.....	29
1.14.1	Estearato de magnesio.....	29
1.14.2	Talco.....	29
1.15	Diluyente.....	29
1.15.1	Lactosa monohidratada.....	29
1.16	Avicel.....	30
1.17	Métodos de fabricación.....	30
1.17.1	Compresión directa.....	30
1.17.1.1	Ventajas.....	31
1.17.1.2	Desventajas.....	31
1.17.2	Granulación seca.....	32
1.17.3	Granulación húmeda.....	32
1.18	Control de calidad del comprimido.....	33
1.18.1	Control en proceso.....	33
1.18.2	Control en producto terminado.....	33
1.19	Menstruaciones dolorosas.....	34
1.19.1	Nombres alternativos.....	34
1.19.2	Definición.....	34
1.19.3	Consideraciones generales.....	34
1.19.4	Causas comunes.....	35
1.19.5	Cuidados en el hogar.....	35
<b>2</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>37</b>
2.1	Lugar de investigación.....	37
2.2	Materiales, equipos y reactivos.....	37
2.2.1	Material biológico.....	37
2.2.2	Materiales de laboratorio.....	38
2.2.3	Equipos.....	39
2.2.4	Reactivos.....	39
2.3	Métodos.....	40
2.3.1	Pruebas de control de calidad de la especie vegetal.....	40
2.3.1.1	Análisis fisicoquímico cuantitativos.....	40
2.3.1.2	Determinación de microorganismos contaminantes en la droga cruda.....	41
2.3.2	Obtención del extracto fluido.....	41
2.3.2.1	Control de calidad del extracto.....	41
2.3.3	Control de calidad de los excipientes.....	42
2.3.4	Control de calidad del proceso de fabricación y del producto final.....	42
2.4	Técnicas.....	42
2.4.1	Pruebas de control de calidad de la especie vegetal.....	42
2.4.1.1	Determinación de humedad.....	42
2.4.1.2	Determinación de cenizas totales.....	43

2.4.1.3	Determinación de cenizas solubles en agua.....	44
2.4.1.4	Determinación de cenizas insolubles en ácido clorhídrico.....	45
2.4.1.5	Identificación del compuesto representativo.....	46
2.4.2	Determinación de microorganismos contaminantes en la droga cruda.....	47
2.4.2.1	Método de conteo de aerobios mesófilos totales en placa.....	47
2.4.2.2	Determinación de coliformes totales.....	47
2.4.2.3	Determinación de coliformes fecales.....	48
2.4.2.4	Método de conteo de mohos en placa.....	49
2.4.3	Obtención del extracto fluido.....	50
2.4.3.1	Control de calidad del extracto.....	50
2.4.3.2	Reacciones de caracterización.....	52
2.4.4	Control de calidad de los excipientes.....	56
2.4.4.1	Polivinilpirrolidona (P.V.P).....	57
2.4.4.2	Estearato de magnesio.....	58
2.4.4.3	Talco.....	61
2.4.4.4	Avicel.....	62
2.4.4.5	Almidón de maíz.....	63
2.4.4.6	Lactosa monohidratada.....	64
2.4.5	Determinación de las cantidades y tipos de excipientes adecuados para la formulación de los comprimidos.....	65
2.4.5.1	Determinación de la fórmula unitaria.....	65
2.4.5.2	Lote de fabricación.....	66
2.4.5.3	Procedimiento de manufactura.....	66
2.4.6	Control de calidad de la fabricación de los comprimidos.....	67
2.4.6.1	Humedad del granulado antes de su comprensión.....	67
2.4.7	Control de calidad de los comprimidos fitofarmacéuticos.....	67
2.4.7.1	Aspecto.....	67
2.4.7.2	Variación de peso.....	67
2.4.7.3	Dureza.....	68
2.4.7.4	Friabilidad.....	68
2.4.7.5	Desintegración.....	68
2.4.7.6	Límites microbiológicos.....	69
<b>3</b>	<b>RESULTADOS Y DISCUSIONES.....</b>	<b>70</b>
3.1	Control de calidad de la droga cruda.....	70
3.1.1	Determinación del contenido de humedad.....	70
3.1.2	Determinación de cenizas totales.....	71
3.1.3	Análisis microbiológico.....	73
3.2	Determinación parámetros de calidad en extracto fluido.....	74
3.2.1	Descripción organoléptica.....	74
3.2.2	Parámetros físicos.....	75
3.2.3	Reacciones de caracterización, tamizaje fitoquímico.....	76
3.3	Control de calidad de los excipientes.....	78
3.3.1	Polivinilpirrolidona (P.V.P).....	78
3.3.2	Estearato de magnesio.....	79
3.3.2.1	Determinación de cloruros.....	79
3.3.2.2	Determinación de sulfatos.....	79
3.3.2.3	Determinación de acidez o alcalinidad.....	80
3.3.2.4	Pérdida por calentamiento.....	80

3.3.2.5	Valoración.....	81
3.3.2.6	Límites microbiológicos.....	81
3.3.3	Talco.....	82
3.3.3.1	Reacción y sustancias solubles.....	82
3.3.3.2	Pérdida por Ignición.....	82
3.3.4	Reporte analítico del avicel.....	83
3.3.5	Almidón de maíz.....	84
3.3.5.1	Reporte analítico del almidón de maíz.....	84
3.3.6	Lactosa monohidratada.....	85
3.3.6.1	Reporte analítico de Lactosa Monohidratada.....	85
3.4	Control de calidad del proceso de fabricación de los comprimidos.....	86
3.4.1	Humedad del granulado antes de su comprensión.....	86
3.5	Control de calidad del comprimidos.....	87
3.5.1	Aspecto.....	87
3.5.2	Análisis geométrico de los comprimidos.....	88
3.5.3	Variación de peso.....	89
3.5.4	Dureza.....	90
3.5.5	Friabilidad.....	91
3.5.6	Desintegración.....	92
3.5.7	Análisis microbiológico.....	93
3.5.8	Identificación del compuesto químico representativo.....	94
3.6	Reporte analítico del comprimido fitofarmacéutico.....	96
3.7	Comprobación de la actividad terapéutica del comprimido.....	97
3.8	Capacitación al grupo de pacientes- mujeres adolescentes que padece menstruaciones dolorosas.....	98
<b>4</b>	<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>99</b>
<b>5</b>	<b>RECOMENDACIONES</b> .....	<b>101</b>
<b>6</b>	<b>RESUMEN</b> .....	<b>102</b>
	<b>SUMMARY</b> .....	<b>103</b>
<b>7</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>104</b>
<b>8</b>	<b>ANEXOS</b> .....	<b>110</b>

## ÍNDICE DE CUADROS

CUADRO No. 1	Excipientes utilizados con sus respectivos proveedores.....	57
CUADRO No. 2	Resultados de la determinación de humedad en Ajenjo ( <i>Artemisia absinthium L.</i> ), Romero ( <i>Rosmarinus officinalis L.</i> ) y Manzanilla ( <i>Matricaria chamomilla L.</i> ) como materia prima. Realizado en el laboratorio de Farmacognosia ESPOCH. Septiembre. 2009.....	70
CUADRO No. 3	Resultados de la determinación de ceniza en Ajenjo ( <i>Artemisia absinthium L.</i> ). Realizado en el laboratorio de Farmacognosia. ESPOCH. Septiembre. 2009.....	71
CUADRO No. 4	Resultados de la determinación de ceniza en Romero ( <i>Rosmarinus officinalis L.</i> ). Realizado en el laboratorio de Farmacognosia. ESPOCH. Septiembre. 2009.....	72
CUADRO No. 5	Resultados de la determinación de ceniza en Manzanilla ( <i>Matricaria chamomilla L.</i> ). Realizado en el laboratorio de Farmacognosia. ESPOCH. Septiembre. 2009.....	72
CUADRO No. 6	Resultados de la determinación de Aerobios Mesófilos totales, coliformes totales, coliformes fecales, mohos y levaduras en Ajenjo ( <i>Artemisia absinthium L.</i> ), Romero ( <i>Rosmarinus officinalis L.</i> ) y Manzanilla ( <i>Matricaria chamomilla L.</i> ) como materia prima. Realizado en el laboratorio de Microbiología. ESPOCH. Octubre. 2009.....	73
CUADRO No. 7	Resultados de la descripción organoléptica del extracto fluido de ajenjo, romero y manzanilla. Realizado en el laboratorio de Farmacognosía. ESPOCH. Octubre. 2009.....	74
CUADRO No. 8	Resultados de la determinación de parámetros de calidad del extracto de ajenjo, romero y manzanilla. Realizado en el laboratorio de Farmacognosia. ESPOCH. Octubre. 2009.....	75
CUADRO No. 9	Resultados del tamizaje fitoquímico en extracto fluido de ajenjo, romero y manzanilla. Realizado en el laboratorio de Farmacognosia. ESPOCH. Octubre. 2009.....	76
CUADRO No. 10	Reporte analítico de polivilpirrolidona (P.V.P) utilizado como excipiente para los comprimidos. Realizado en el laboratorio de Análisis de medicamentos. ESPOCH. Noviembre. 2009.....	78
CUADRO No. 11	Resultados de la determinación de cloruros del Estearato de magnesio utilizado como excipiente para los comprimidos. Realizado en el laboratorio de Análisis de medicamentos. ESPOCH. Noviembre. 2009.....	79

CUADRO No. 12	Resultados de la determinación de sulfatos del Estearato de magnesio utilizado como excipiente para los comprimidos. Realizado en el laboratorio de Análisis de medicamentos. ESPOCH. Noviembre. 2009.....	84
CUADRO No. 13	Resultados de la determinación de acidez o alcalinidad del Estearato de magnesio utilizado como excipiente para los comprimidos. Realizado en el laboratorio de Análisis de medicamentos. ESPOCH. Noviembre. 2009.....	80
CUADRO No. 14	Resultados de la pérdida por calentamiento del Estearato de magnesio utilizado como excipiente para los comprimidos. Realizado en el laboratorio de Análisis de medicamentos. ESPOCH. Noviembre. 2009.....	80
CUADRO No. 15	Resultados de valoración del Estearato de magnesio utilizado como excipiente para los comprimidos. Realizado en el laboratorio de Análisis de medicamentos. ESPOCH. Noviembre. 2009.....	81
CUADRO No. 16	Resultados de la determinación de aerobios mesófilos del Estearato de magnesio utilizado como excipiente para los comprimidos. Realizado en el laboratorio de Microbiología. ESPOCH. Noviembre. 2009.....	81
CUADRO No. 17	Resultados de la determinación de sustancias solubles del talco utilizado como excipiente para los comprimidos. Realizado en el laboratorio de Análisis de Medicamentos. ESPOCH. Noviembre. 2009.....	82
CUADRO No. 18	Resultados de la pérdida por ignición del talco utilizado como excipiente para los comprimidos. Realizado en el laboratorio de Análisis de Medicamentos. ESPOCH. Noviembre. 2009....	82
CUADRO No. 19	Reporte analítico del avicel utilizado como excipiente para los comprimidos. Realizado en el laboratorio de Análisis de Medicamentos. ESPOCH. Noviembre. 2009.....	83
CUADRO No. 20	Reporte analítico del Almidón de maíz utilizado como excipiente para los comprimidos. Realizado en el laboratorio de Análisis de Medicamentos. ESPOCH. Noviembre. 2009....	84
CUADRO No. 21	Reporte analítico de la Lactosa monohidratada utilizado como excipiente para los comprimidos. Realizado en el laboratorio de Análisis de Medicamentos. ESPOCH. Noviembre. 2009....	85
CUADRO No. 22	Resultado de la determinación de humedad del granulado para los comprimidos. Realizado en la Planta piloto de la Universidad Central del Ecuador. Quito. Diciembre. 2009.....	86
CUADRO No. 23	Resultado del análisis sensorial de los comprimidos de 700 mg. Realizado en la Planta piloto de la Universidad Central del Ecuador. Quito. Diciembre. 2009.....	87

CUADRO No. 24	Resultado del análisis geométrico de los comprimidos de 700 mg. Realizado en la Planta piloto de la Universidad Central del Ecuador. Quito. Diciembre. 2009.....	88
CUADRO No. 25	Resultado de la variación de peso de los comprimidos de 700 mg. Realizado en la Planta piloto de la Universidad Central del Ecuador. Quito. Diciembre. 2009.....	89
CUADRO No. 26	Resultado de dureza de peso de los comprimidos de 700 mg. Realizado en la Planta piloto de la Universidad Central del Ecuador. Quito. Diciembre. 2009.....	90
CUADRO No. 27	Resultado de la friabilidad de los comprimidos de 700 mg. Realizado en la Planta piloto de la Universidad Central del Ecuador. Quito. Diciembre. 2009.....	91
CUADRO No. 28	Resultado de desintegración de los comprimidos de 700 mg. Realizado en la Planta piloto de la Universidad Central del Ecuador. Quito. Diciembre. 2009.....	92
CUADRO No. 29	Resultado de la determinación de microorganismos contaminantes de los comprimidos de 700 mg. Realizado en la Planta piloto de la Universidad Central del Ecuador. Quito. Diciembre. 2009.....	93
CUADRO No. 30	Reporte analítico de los comprimidos fitofarmacéuticos. Realizado en la Planta piloto de la Universidad Central del Ecuador. Quito. Diciembre. 2009.....	96

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO No. 1	Resultado estadístico de la encuesta sobre la efectividad terapéutica de los comprimidos fitofarmacéuticos. Primera pregunta. Realizado en la Comunidad Compania Labranza. Cantón Colta. Provincia Chimborazo. Febrero. 2010.....	112
GRÁFICO No. 2	Resultado estadístico de la encuesta sobre la efectividad terapéutica de los comprimidos fitofarmacéuticos. Segunda pregunta. Realizado en la Comunidad Compania Labranza. Cantón Colta. Provincia Chimborazo. Febrero. 2010.....	113
GRÁFICO No. 3	Resultado estadístico de la encuesta sobre la efectividad terapéutica de los comprimidos fitofarmacéuticos. Tercera pregunta. Realizado en la Comunidad Compania Labranza. Cantón Colta. Provincia Chimborazo. Febrero. 2010.....	114
GRÁFICO No. 4	Resultado estadístico de la encuesta sobre la efectividad terapéutica de los comprimidos fitofarmacéuticos. Cuarta pregunta. Realizado en la Comunidad Compania Labranza. Cantón Colta. Provincia Chimborazo. Febrero. 2010.....	115

## ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS

FOTOGRAFÍA No. 1	Planta de ajeno, <i>Artemisia absinthium L.</i> .....	5
FOTOGRAFÍA No. 2	Planta de romero, <i>Rosmarinus officinalis</i> .....	9
FOTOGRAFÍA No. 3	Planta de manzanilla, <i>Matricaria chamomilla L.</i> .....	14
FOTOGRAFÍA No. 4	Placa cromatográfica del extracto.....	95
FOTOGRAFÍA No. 5	Determinación de humedad en Ajeno ( <i>Artemisia absinthium L.</i> ), Romero ( <i>Rosmarinus officinalis L.</i> ) y Manzanilla ( <i>Matricaria chamomilla L.</i> ). Realizado en el laboratorio de Farmacognosia. ESPOCH. Septiembre. 2009.....	118
FOTOGRAFÍA No. 6	Determinación de cenizas en Ajeno ( <i>Artemisia absinthium L.</i> ), Romero ( <i>Rosmarinus officinalis L.</i> ) y Manzanilla ( <i>Matricaria chamomilla L.</i> ). Realizado en el laboratorio de Farmacognosia. ESPOCH. Septiembre. 2009.....	118
FOTOGRAFÍA No. 7	Método de percolación.....	119
FOTOGRAFÍA No. 8	Evaporación del contenido alcohólico en los extractos fluidos. Laboratorio de Farmacognosía. ESPOCH. Octubre 2009.....	119
FOTOGRAFÍA No. 9	Control microbiológico en la droga cruda. Realizado en el laboratorio de Microbiología. ESPOCH. Octubre. 2009.....	120
FOTOGRAFÍA No. 10	Placa cromatográfica de la mezcla del extracto fluido de ajeno, romero y manzanilla. Para la detección de flavonoides.....	120
FOTOGRAFÍA No. 11	Esquema de elaboración de los comprimidos de ajeno, romero y manzanilla. Realizado en la Planta Piloto de la Universidad Central del Ecuador. Diciembre. 2009.....	121
FOTOGRAFÍA No. 12	Control de calidad de los comprimidos de ajeno, romero y manzanilla. Friabilidad, dureza y desintegración. Realizado en la Planta Piloto de la Universidad Central del Ecuador. Diciembre. 2009..	122
FOTOGRAFÍA No. 13	Resultado de la determinación de microorganismos contaminantes de los comprimidos de 700 mg. Realizado en la Planta piloto de la Universidad Central del Ecuador. Quito. Diciembre. 2009.....	123
FOTOGRAFÍA No. 14	Capacitación y administración de los comprimidos. Cantón Colta. Enero. 2010.....	123

## INDICE DE ANEXOS

ANEXO No. 1	Investigación de campo.....	110
ANEXO No. 2	Resultados estadísticos de la encuesta. Primera pregunta.....	112
ANEXO No. 3	Resultados estadísticos de la encuesta. Segunda pregunta....	113
ANEXO No. 4	Resultados estadísticos de la encuesta. Tercera pregunta.....	114
ANEXO No. 5	Resultados estadísticos de la encuesta. Cuarta pregunta.....	115
ANEXO No. 6	Ejemplo del estado de situación y tratamiento farmacoterapéutico en la administración de los comprimidos fitofarmacéuticos de ajeno, romero y manzanilla.....	116
ANEXO No. 7	Determinación de humedad.....	118
ANEXO No. 8	Determinación de cenizas totales.....	118
ANEXO No. 9	Elaboración de los extractos fluidos.....	119
ANEXO No. 10	Evaporación del contenido alcohólico.....	119
ANEXO No. 11	Determinación de microorganismos contaminantes.....	120
ANEXO No. 12	Identificación compuesto químico representativo.....	120
ANEXO No. 13	Proceso de manufactura de comprimidos fitofarmacéuticos..	121
ANEXO No. 14	Control de calidad comprimido fitofarmacéutico.....	122
ANEXO No. 15	Control microbiológico de comprimidos fitofarmacéuticos...	123
ANEXO No. 16	Capacitación y administración de los comprimidos de ajeno, romero y manzanilla al grupo de pacientes que padece menstruaciones dolorosas.....	123

## INTRODUCCIÓN

La medicina tradicional y natural forma parte del acervo cultural de la humanidad. Se ha desarrollado en cada país y región del mundo con características propias, en franca dependencia de los recursos disponibles en ellos. (10)

En 1985 gracias a un programa de herborización y estudios de yerbas medicinales utilizadas en el campo, apoyado por la UNESCO, se identificaron más de tres mil quinientas plantas empleadas en medicina popular tradicional y se aislaron más de 200 compuestos y como resultado del programa de 3 años de duración, Paraguay está en condiciones de aprovechar de manera racional sus recursos naturales, sustituyendo algunos medicamentos caros importados por los productos nacionales más baratos. Este magnífico programa fue hecho en cooperación con la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Paraguay y con la participación de una docena de especialistas de diferentes países del mundo. (1)

Debido al interés por la medicina Botánica, en México se estableció un Instituto para estudio de las Plantas Medicinales, con la filosofía de que “las formas más modernas y tradicionales de la medicina son complementarias”. Con esta visión, los investigadores mexicanos iniciaron y sigue la búsqueda de información y las investigaciones científicas, primero con las especies conocidas, para confirmar o no sus propiedades y luego recomendar su aprovechamiento a todo el público interesado. (1)

También en el Ecuador en Santo Domingo de los Colorados, se realizó un Encuentro de Medicina Naturista, El Primero Indoamericano de Medicina Biológica y El Segundo Congreso Internacional de Médicos Naturalistas, en el mes de junio de 1998. El mencionado congreso, a más de unir a los especialistas con la premisa de investigar los propios Recursos Naturales en beneficio de la salud humana, se ocupó de la futura conformación de un Instituto de Medicina Biológica y Aborigen a nivel latinoamericano. Pero lo que se necesita ahora es que alguna de las instituciones y particularmente las

facultades de Farmacia y Medicina de nuestras universidades, auspicien las herborizaciones en todas las regiones y áreas geográficas del país para formar primero el Herbario Médico Ecuatoriano, y el material idóneo para los análisis bioquímicos y luego las aplicaciones controladas de cada una de las plantas en las experiencias clínicas. Es indudable que en estos últimos tiempos ha crecido el interés en el empleo de plantas medicinales en la terapéutica, es así que esta investigación nos conduce a desarrollar la fitoterapia científicamente para así poder combatir dolencias que afectan a gran parte de la población femenina como lo es la menstruación dolorosa la cual figura como el desorden de la menstruación más frecuente, en un 30 a un 50% de jóvenes después de la pubertad. Varía de una comunidad a otra, de una religión a otra, por grupos de edades, nivel socioeconómico, etc. En nuestro medio, aproximadamente el 52% de las mujeres en edad la sufren y, para el 10% de ellas resulta incapacitante de 1 a 3 días. Se estima que la menstruación dolorosa afecta hasta el 75% de las mujeres durante los años en que pueden procrear. (45)

Los altos índices de cólicos menstruales que existen en el Ecuador, expuestos anteriormente, los riesgos de consumir productos no asegurados y que conlleven a alteraciones en la salud, y la alta demanda existente en la actualidad para estos, hacen que sea imperativo realizar la investigación y el desarrollo de un fitofármaco que cumpla con las expectativas del consumidor, es decir natural, seguro, fácil de administrar, efectivo y económico.

Este estudio pretende formular la mezcla de tres plantas como son el Ajenjo (*Artemisia absinthium L.*) el cual regulariza las menstruaciones atrasadas, Romero (*Rosmarinus officinalis L.*) antiinflamatorio, analgésico y la Manzanilla (*Matricaria chamomilla L.*) conocida por su actividad sedante, antiespasmódica, antiinflamatoria y digestiva. (18)

De acuerdo a la bibliografía consultada en CHIEREGHIN (2000), se ha realizado una fórmula práctica como es una tisana reguladora de la menstruación. (18)

Resulta importante retomar la confianza por medio de la orientación y educación para tomar conciencia que las plantas medicinales son curativas y beneficia la salud.

Reconociendo que el trabajo que realizan los grupos de medicina natural es una contribución a mejorar la salud de los habitantes, esto significa estar conscientes de los derechos de las comunidades locales y pueblos en valorar y cuidar los conocimientos y recursos naturales para que no se conviertan en propiedad privada. Por lo tanto es necesario buscar alternativas y promover el uso de la medicina natural, en especial el uso de las plantas medicinales que contiene en su mayoría principios activos que tienen gran demanda en el mercado por parte de las industrias dedicadas a la manufactura de medicinas de origen natural. La falta de legislación ha permitido que se surta con productos importados y nacionales sin control de calidad.

En este contexto el presente trabajo es de gran importancia, ya que representa, por una parte, un aumento en la calidad de vida de la mujer que cada mes se enfrenta a la angustia ante la proximidad de sus menstruaciones, se comprobó la eficacia terapéutica del comprimido fitofarmacéutico de ajeno, romero y manzanilla mediante la ingesta de los mismos, en un grupo de 10 mujeres adolescentes de la Comunidad Compañía Labranza ubicada en el cantón Colta de esta manera se garantiza un desarrollo en cuanto al conocimiento de su seguridad y efectividad, y al ser elaborado con plantas comunes en nuestro medio y sin un procedimiento demasiado complejo, podría ser comercializado a un precio más económico esto sin duda alguna constituye un beneficio para la sociedad en general.

# CAPÍTULO I

## 1. MARCO TEÓRICO

### 1.1 LA FITOTERAPIA

Las plantas medicinales han sido utilizadas desde épocas primitivas en el tratamiento de enfermedades. La mayoría de éstas presentan efectos fisiológicos múltiples debido a la presencia de más de un principio activo. Estos últimos corresponden a compuestos químicos propios de la planta, que están sometidos a variables físicas, tales como humedad del suelo, condiciones de luz, temperatura y otros.(41)

La estandarización de estas condiciones, así como el control de calidad aplicado a todas las fases de su elaboración, y los resultados clínicos observados en estudios, han permitido que la Organización Mundial de la Salud publicara monografías sobre algunas de las plantas medicinales con mayor respaldo científico. (41)

La Fitoterapia es la ciencia que estudia la utilización de los productos de origen vegetal con finalidad terapéutica, ya sea para prevenir, para atenuar o para curar un estado patológico.

Aunque la definición de Fitoterapia implica la utilización de cualquier producto de origen vegetal, sin consideración de su potencia farmacológica y toxicidad, debemos estar de acuerdo que debe interpretarse como la utilización terapéutica de productos con una actividad suave o moderada, con márgenes terapéuticos relativamente amplios y que dan

lugar a tratamientos menos agresivos. Así, se la debe considerarse especialmente útil en el tratamiento de patologías leves o moderadas, así como de enfermedades crónicas. (34)

La Fitoterapia consiste en mantener la salud y tratar la enfermedad con drogas preparadas a base de vegetales o animales, y en muchos de los casos de los dos tipos obteniendo sus extractos y otros derivados. El desarrollo en los últimos años se debe principalmente al alto nivel de conocimientos que, mediante estudios científicos, han demostrado las propiedades terapéuticas de los vegetales medicinales. Sin embargo no se debe auto – administrar preparaciones fitoterápicas, a menos que se esté bajo supervisión estricta y monitoreo. (24)

## **1.2 FITOMEDICAMENTOS O FITOFÁRMACOS**

Son medicamentos obtenidos mediante modernas tecnologías de producción industrial. Se producen en varias formas: tabletas, grageas, cápsulas y líquidos. Según el criterio de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) los medicamentos herbarios o fitomedicamentos se definen como:

Un producto medicinal elaborado con droga vegetal pura, preparados de extractos estandarizados obtenidos del insumo natural vegetal de uso en salud con actividad y seguridad farmacológica comprobada, cuya sustancia activa corresponde a alguna de las partes de dicho recurso o resulta de asociaciones, combinaciones o mezclas de extractos naturales estandarizados. Es presentado en forma farmacéutica y se administra bajo indicación terapéutica o con fines terapéuticos de corregir o modificar ciertas funciones fisiológicas del cuerpo, pueden ingerirse en condiciones específicas y sin supervisión médica. (5) (27)

Los fitofármacos están elaborados a base de drogas vegetales, es decir de partes de la planta medicinal utilizada en terapéutica, (OMS, 1978), considerándose también como drogas vegetales terapéuticas, las plantas, partes de las plantas, algas, hongos o líquenes,

enteros, fragmentos o cortados, sin procesar, generalmente desecados, aunque también a veces en estado fresco. También se consideran drogas vegetales ciertos exudados que no han sido sometidos a un tratamiento específico. (27)

Por ser utilizados con fines terapéuticos, los fitofármacos deben cumplir con las condiciones de: Calidad, Seguridad, Eficacia. (27)

Las industrias farmacéuticas para sintetizar en el laboratorio un medicamento nuevo suelen partir de los principios activos y posteriormente proceden a "mejorar" su actividad, modificando su fórmula química o acompañándolos de otros principios sinérgicos (que potencian la acción), reguladores o correctores así como otras sustancias (naturales o no) cuyas características ya dependen de la forma de dosificación a utilizar (la llamada forma farmacéutica). (27)

En general, la tendencia actual de las industrias es fabricar los denominados fitofármacos, que pueden llegar a ser mezclas muy complejas de principios activos de fuentes naturales (plantas) de similar o diferente acción farmacológica destinados al tratamiento de determinadas patologías. En algunos casos corrigiendo las características indeseables como pueden ser el olor o el sabor desagradables (corrección organoléptica), en otros añadiendo drogas o principios demulcentes (suavizantes) a aquellos que son irritantes, etc. (27)

Un fitomedicamento siempre está constituido por una variedad de compuestos químicos de mayor o menor complejidad y son estos componentes los que interactúan con una gran diversidad de moléculas biológicas que pueden ser receptores de la membrana celular, sistemas transportadores de iones, enzimas, etc. Esta característica determina entonces que los fitofármacos no actúan por fuerzas inexplicables o desconocidas. Muy por el contrario, está cada vez más establecido que actúan por las mismas vías que lo hacen los medicamentos llamados convencionales y no pocas veces, a través de varias vías simultáneas, en lo que se denomina sinergismo. (27)

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

- Fitoterápico Categoría A: Producto respaldado por estudios farmacológicos y toxicológicos, experimentales preclínicos y clínicos. (13)
- Fitoterápico Categoría B: Productos respaldados por estudios farmacológicos y toxicológicos, experimentales preclínicos. (13)
- Fitoterápico Categoría C: Productos respaldados por referencias bibliográficas en uso tradicional en estudios de toxicidad aguda y que no se presenten en formas farmacéuticas definidas. (13)

### **1.3 BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE FITOFÁRMACOS**

Las buenas prácticas de manufactura son pautas universales aplicadas en la producción farmacéutica. Los fitofármacos no tienen consideraciones especiales, pero existen algunas peculiaridades en el complejo de la producción y del control de calidad de los mismos. (14)

Se presenta un resumen de los aspectos relacionados con el Control de Calidad considerados en las pautas adicionales a las buenas prácticas de manufactura conformadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Las especificaciones de calidad de la materia prima vegetal deben contemplar:

- Nombre botánico.
- Detalles de la fuente de la planta (lugar de origen, fecha de cosecha, método de cosecha, pesticidas empleados, etc.).
- Parte de la planta utilizada.
- En caso de la planta seca, debe especificarse el sistema de secado.
- Descripción macro y micromorfológica.
- Ensayo de identificación, en el caso que sea posible, de los ingredientes activos o marcadores.
- Evaluación de los componentes de actividad terapéutica conocida o de marcadores.

- Métodos para determinar la posible contaminación con pesticidas y límites aceptables.
- Ensayos para la determinación de contaminación microbiana, incluyendo aflatoxinas e infestación por plagas y límites aceptados.
- Ensayos de metales pesados y adulterantes. (14)

Con relación a las especificaciones del producto final se exige que el ensayo de control debe ser tal que refleje la determinación cualitativa y cuantitativa de la composición de los ingredientes activos y las especificaciones son dadas utilizando marcadores si se desconocen los constituyentes activos, de lo contrario, deben especificarse y determinarse cuantitativamente. (14)

Si el producto final contiene más de una materia vegetal o preparaciones de diversas drogas vegetales y no es posible la determinación cuantitativa de cada ingrediente, se efectúa la evaluación de la mezcla total. (14)

## **1.4 PLANTAS UTILIZADAS EN LA FORMULACION DE LOS COMPRIMIDOS**

### 1.4.1 AJENJO



**FOTOGRAFÍA No. 1 PLANTA DE AJENJO, *Artemisia absinthium L***

Nombre Científico: *Artemisia absinthium L.*

Familia: *Compositae (Asteraceae).*

Otros Nombres: Absenta, ajenjo mayor, absintio, ajenjo, asenjo, asensio, ensensio, insiensio, incienso, alosna.

Partes Usadas: Hojas y sumidad florida. (11)

#### **1.4.1.1 Descripción Botánica**

Es un semiarbusto de 60-120 cm de altura. Presenta un tallo leñoso con multitud de hojas. Estas hojas son pecioladas, alternas, pubescentes en haz y envés, dándole una textura sedosa. Las hojas inferiores son pinnaticompuestas y las superiores son simples. Presenta capítulos florales pequeños y globulares que cuelgan formando racimos. El receptáculo es áspero y pubescente. Las flores exteriores son de color amarillo. Presenta un olor aromático y un sabor amargo. (42)

#### **1.4.1.2 Composición Cualitativa y Cuantitativa**

El principio activo principal es la absintina, sustancia muy amarga con la que se preparan bebidas comerciales, tales como el vermouth. Fue muy utilizada por los poetas románticos del siglo pasado (Rimbaud, Verlaine), quienes se embriagaban con Absinthe para experimentar las alucinaciones que causa el exceso de esa bebida. (42)

Aceite esencial (0.2-0.6%). Monoterpenos como alfa y beta-tuyona (0.35%), cis-ocimeno, canfeno, pineno, felandreno, acetato de sabinilo y de crisantenilo; sesquiterpenos como chamazuleno (0.17%), cariofileno, bisaboleno, cadineno.

Lactonas sesquiterpénicas. Aquilicina; guaianólidos como absintina, artabasina, anabsina, anabsinina, anabsintina, artibina, matricina; germacranólidos como quetopelenólidos.

Flavonoides. Artemisetina, artemetina, isoquercitrina, rutina, glucósidos de patuletina, isoramnetina, quercitrina.

Taninos (4.5-7.0%).

Ácidos fenólicos derivados del ácido cinámico. Ácidos clorogénico, para-cumárico.

Carotenos.

Vitaminas. Vitaminas C (0.12-0.26%), P. (42)

### **1.4.1.3 Propiedades Farmacológicas**

Orexígeno (estimulante del apetito). El ajeno estimula las papilas gustativas, las cuales por un efecto reflejo aumentan la producción de jugos gastrointestinales, estimulando el apetito.

Digestivo: El ajeno aumenta la producción de jugos gastrointestinales, favoreciendo la digestión.

Antiespasmódico: El ajeno produce una relajación del músculo liso.

Protector hepático: En ensayos in vitro sobre hepatocitos e in vivo sobre ratón, se ha comprobado que el extracto metanólico de ajeno ejerce un efecto hepatoprotector frente a la toxicidad producida por acetaminofeno y tetracloruro de carbono. Parece ser que este efecto se debe a una inhibición de las enzimas microsomales.

En un ensayo sobre ratones se comprobó que dosis de 500 mg de extracto de ajeno/kg administradas antes que dosis de 640 mg de acetaminofeno/kg o 1.5 ml de tetracloruro de carbono/kg eran capaces de disminuir la letalidad en ratones de un 100% a un 20%.

Tónico gástrico: como todas las plantas amargas desarrolla un efecto tónico sobre el estómago, aumentando el apetito y estimulando la secreción de jugos gástricos. Conviene pues a los inapetentes y a los dispépticos (que padecen de digestiones pesadas). No así a los ulcerosos y a los de temperamento sanguíneo, pues el aumento de secreción de jugos gástricos les resulta perjudicial.

Colerético: por el hecho de aumentar la secreción biliar, ejerce sobre el hígado una acción favorable, descongestiva y de estímulo de sus funciones. Resulta apropiado en los casos de insuficiencia hepática, y en la fase de convalecencia de las hepatitis víricas.

Vermífugo potente: elimina lombrices intestinales.

Emenagogo potente: actúa sobre el útero (matriz) provocando la menstruación; pero además, normaliza los ciclos. Se recomienda, pues, para las jóvenes que usualmente padecen de reglas irregulares y dolorosas. (37)

#### **1.4.1.4 Precauciones en el uso del Ajenjo**

A dosis elevadas puede provocar temblores y convulsiones. Deben abstenerse del ajenjo las mujeres embarazadas debido a su posible efecto abortivo, así como las lactantes ya que se elimina por la leche y resulta nocivo para el bebé. Tampoco conviene a quienes padecen úlcera gastroduodenal o gastritis. (37)

#### **1.4.1.5 Datos Clínicos**

Indicaciones terapéuticas:

Anorexia, Dispepsias, Discinesia biliar, Litiasis biliar, Colelitiasis.

Otras indicaciones:

Se ha utilizado el ajenjo tradicionalmente para el tratamiento de aclorhidria, aerofagia, amenorrea, oligomenorrea, fiebre, infecciones parasitarias intestinales (teniasis, ascaridiasis, enterobiasis, toxocariasis, tricuriasis). Por vía tópica se ha utilizado para el tratamiento de lesiones cutáneas, úlceras cutáneas o picaduras de insectos. (37)

#### **1.4.1.6 Posología y método de administración**

Se usa la droga pulverizada, infusiones/decocciones, extracto fluido, tinturas.

Se aconseja tomar el ajenjo media hora antes de las comidas.

No se aconseja el uso del aceite esencial debido a su toxicidad.

Las dosis diarias recomendadas son:

- Droga pulverizada: 1-2 g/8 horas.
- Infusión: 1-2 g/150 ml/8 horas.
- Extracto fluido, 1:1 (g/ml): 1-2 ml/8 horas.
- Tintura, 1:5 (g/ml): 10-30 gotas/8 horas. (37)

#### 1.4.1.7 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al ajeno o a otras especies de la familia de las compuestas.

Embarazo. El ajeno no debe usarse durante el embarazo debido a la ausencia de datos que avalen su seguridad.

Lactancia. El ajeno no debe usarse durante la lactancia debido a la presencia de sustancias neurotóxicas que pueden acceder a la leche materna y producir efectos adversos en el lactante. (37)

#### 1.4.2 ROMERO



**FOTOGRAFÍA No. 2 PLANTA DE ROMERO, *Rosmarinus officinalis***

Nombre Científico: *Rosmarinus officinalis* L.

Familia: *Lamiaceae*

Nombres Populares: Romero, romarin, rose marin, rosmarino, ramerino, rosmarin. (9)

#### **1.4.2.1 Descripción Botánica**

Se trata de un arbusto aromático perenne, perteneciente a la familia de las Labiadas (*Lamiaceae*), caracterizado por presentar una altura cercana al metro (aunque existen pocos ejemplares que pueden alcanzar los dos); ramas jóvenes pubescentes que se tornan leñosas al madurar; hojas simples, opuestas, sésiles, lineares y coriáceas, de hasta 3,5 cm de longitud; flores pequeñas bilabiadas de color azulado (rara vez rosadas), agrupadas en densos racimos axilares o terminales, haciendo su aparición desde fines de primavera hasta principios de verano. (9)

#### **1.4.2.2 Parte Utilizada**

La droga está constituida por la hoja y en menor medida por las sumidas floridas. Ocasionalmente se emplean el tallo y las flores. (9)

#### **1.4.2.3 Composición Química**

Aceite esencial (0,5-2%): Compuesto principalmente por hidrocarburos monoterpénicos tales como el  $\alpha$ -pineno (25%),  $\beta$ -pineno y canfeno; ésteres terpénicos (1,8-cineol en una concentración variable del 12-50%); alcanfor (10-25%), linalol, verbinol, terpineol, 3-octanona, isobornil-acetato,  $\beta$ -cariofileno, etc.

Terpenoides: carnosol o picrosalvina (diterpeno amargo), ácido oceánico, ácido 2- $\beta$ -HO-oleanólico, ácido 3-O-acetiloleanólico, ácido ursólico y ácido 3-O-acetilursólico (triterpenos), ácido carnosílico, rosmaridienol, 7-metoxirosmarol,  $\alpha$  y  $\beta$ -amirenona, etc.

Flavonoides: apigenina, diosmetina, diosmina, genkwanina, 6-metoxi-genkwanina, hispidulina, luteolina (y derivados), 6-metoxi-homoplantagina, circimarina, nepritina, sinensetina, cupafolina, 7-metoxi-fegopolina.

Otros: ácidos fenólicos (cafeico, clorogénico, labiático, neoclorogénico y rosmarínico), colina, taraxasterol, lupeol, estigmasterol, campesterol, taninos. (9)

#### **1.4.2.4 Acciones Farmacológicas**

Relacionadas en su mayoría a la actividad del aceite esencial y sus compuestos fenólicos antioxidantes, responsables de la actividad antimicrobiana, antiinflamatoria, antiulcerogénica y antimutagénica.

Actividad antimicrobiana: A nivel infectológico diferentes extractos de romero han demostrado actividad inhibitoria en cultivos de *Staphylococcus aureus*, *S. albus*, *Escherichia coli*, *Corynebacterium spp.*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus*, *Salmonella spp.*, *Listeria monocytogens* y *Vibrio cholerae* (Díaz R. et al., 1988; Panizzi L. et al., 1993; Baleiro L. et al., 1997). La tintura de hojas resulto ser activa contra *Candida albicans* (Girón L. et al., 1988) y el aceite esencial frente a los insectos fitopatógenos *Attagenus piceus*, *Trialeurodes vaporariorum* y *Popillia japonica* (Grainge M. & Ahmed S., 1988).

En todos los casos la actividad antioxidativa de dos de sus componentes, carnosol y ácido ursólico, serian responsables del mencionado efecto antimicrobiano, el cual se extiende además contra el virus HIV-1 (carnosol y el ácido carnósico).

Actividad Espasmolítica: Tanto el aceite esencial como su componente éster terpénico 1,8-cineol, han demostrado *in vitro*, actividad espasmolítica sobre músculo liso y cardíaco aislados de cobayo, atribuible a una acción antagonista con la acetilcolina y sinergizada por los flavonoides. En ese sentido, se ha propuesto al borneol como el agente más activo del aceite esencial. La acción espasmolítica del borneol se encuentra precedida de un efecto contráctil atribuido al  $\alpha$  y  $\beta$ -pineno, los cuales obrarían únicamente sobre el músculo liso, sin ejercer actividad inotrópica sobre el músculo cardíaco.

Actividad Antiinflamatoria – Antioxidante: El ácido rosmarínico presentó actividad antiinflamatoria en modelos de edema plantar inducido por carragenina en ratas (Parnham M. & Kesselring K., 1985). Experimentalmente, dicho ácido demostró actuar

sobre la formación de prostaglandinas (PGE<sub>2</sub>), de manera similar a la de los antiinflamatorios no esteroideos, provocando a su vez inhibición del factor C3 del complemento, un mediador del proceso inflamatorio no involucrando la vía de la ciclooxigenasa ni la actividad de la prostaciclina sintetasa. (9)

#### **1.4.2.5 Efectos Adversos y/o Tóxicos**

Los extractos de romero (incluyendo su aceite esencial) por lo general son bien tolerados ya sea en animales como en humanos. El ácido rosmarínico ha demostrado una baja toxicidad de acuerdo con la DL<sub>50</sub> exhibida en ratones por vía endovenosa, que alcanzó los 561 mg/k.

Dicho ácido es eliminado de la circulación con un tiempo medio de 9 minutos (Parnham M. & Kesselring K., 1985). En humanos, la aplicación tópica del aceite esencial no provoca irritación o dermatitis cutánea, salvo algunos casos individuales de hipersensibilidad o fotosensibilidad aislados. Debe recordarse que el aceite esencial de romero contiene alcanfor en concentraciones importantes, lo cual hace que su empleo oral en dosis inadecuadas pueda generar cuadros epileptiformes. Asimismo puede ser irritativo para el endotelio renal. (9)

#### **1.4.2.6 Contraindicaciones**

El romero ha sido señalado como agente abortivo, por lo que se contraindica durante el embarazo. Estudios realizados sobre ratas gestantes indican que la administración de extractos de romero durante el período de pre-implantación interfiere con el normal implante del huevo, a partir de alteraciones en el desarrollo embrionario observados tras la autopsia de los animales (Damasceno D. & Lemonica I., 1997). Se contraindica la toma de aceite esencial de romero en pacientes epilépticos (por peligro de neurotoxicidad), diabéticos, niños y lactantes. (9)

#### **1.4.2.7 Usos Etnomedicinales**

El empleo popular del romero hace mención a propiedades digestivas, coleréticas, emenagogas, sedantes, antiespasmódicas, hipertensoras, sudoríficas y antiálgicas (por empleo tópico). En aplicación externa se recomienda junto a la ortiga para estimular el crecimiento capilar. En India como carminativa y antimigrañoso. En Ecuador se hacen friegas con las ramas floridas de romero (cocinadas en aceite vegetal) como paliativo de los dolores reumáticos. (9)

#### **1.4.2.8 Formas Galénicas**

Infusión: De la sumidad florida al 2-4%, administrándose tres veces al día.

Extracto seco: Relación 8:1, se administra en base a 0,3-1 g diario, repartido en 2-3 tomas.

Extracto fluido: Relación 1:1 en 45% de alcohol, se administra a razón de 2-4 mL diarios, repartidos en varias tomas.

Tintura: Relación 1:5 g/mL. Se recomienda 10 mL, 3 veces al día. En casos de elaborar la tintura en relación 1:8, en etanol de 35%, se administran 3-5 mL/dosis.

Aceite esencial: Se suele administrar en forma de cápsulas de 50 mg cada una, con una dosis de 100-150 mg diarios.

Vía externa: En aplicación tópica al 5% bajo solución oleosa o alcohólica, es empleado como repelente de insectos y antineurálgico. También se emplea en fórmulas capilares junto a la ortiga para evitar la caída del pelo. (9)

#### **1.4.2.9 Otros Usos**

Las hojas son empleadas en cocina para aromatizar carnes o guisos y en la elaboración de mezclas para el agua de baño. En este último caso no debe añadirse la esencia pura al agua, sino que conviene mezclarlo con algún emulsionante. El romero también se emplea en la elaboración de licores, como el Benedictino. Por su parte las propiedades

aromatizantes del aceite hace que sea muy usado por la industria cosmética, como así también en la elaboración de insecticidas y detergentes. Sus propiedades antioxidantes son aprovechadas en la industria de los embutidos. (9)

### 1.4.3 MANZANILLA



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

Nombre Científico: *Matricaria chamomilla L*

Nombres Comunes: Manzanilla, Camomila, Matricaria

Familia: *Asteraceae*

Genero: *Compositae* (1)

#### 1.4.3.1 Descripción Botánica

Se trata de una planta herbácea anual perteneciente a la familia de las Compuestas, caracterizada por presentar una altura de 30 cm aproximadamente; tallo cilíndrico erguido, ramoso, de color verde blanquecino; hojas alternas divididas en pequeños segmentos lineales muy finos. Cada ramita presenta en su extremo el botón floral de color amarillo-dorado y lígulas de color blanco. Estas últimas corresponden a la parte

unisexual de la flor, mientras que la amarilla, ubicada en la zona central, e la parte hermafrodita. Los frutos son pequeños, elipsoidales y de color pardo. Florece a partir de mes de abril y continúa su floración hasta la primavera. (1)

#### **1.4.3.2 Parte Utilizada**

La droga está compuesta por las inflorescencias secas. Presenta sabor levemente amargo y olor aromático característico. Se recomienda iniciar la recolección a partir de los 60-70 días re-efectuado la siembra. Se elegirán los capítulos florales que aparecen con los pétalos completamente desplegados, lo cual sucede en forma escalonada, debiéndose cosechar a intervalos de 7 días. Si se hace a los 10 días (cuando los pétalos están decayendo) el contenido de aceites esenciales es mucho menor. La mayor concentración de aceite esencial se alcanza generalmente por la noche o en las primeras horas del amanecer. (1)

#### **1.4.3.3 Composición Química**

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

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

e hidrosoluble denominado matricina, el cual es una lactona sesquiterpénica del grupo de los guayanólidos.

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

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

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

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

Cumarinas: dioxicumarina, umbeliferon a y herniarina.

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

#### **1.4.3.4 Acciones Farmacológicas**

El aceite esencial y los flavonoides serían los compuestos responsables prácticamente de todos los efectos farmacológicos de la manzanilla, destacando su actividad sedante, antiespasmódica, antiinflamatoria y digestiva. Su aceite esencial está siendo investigado como un importante agente inmunoestimulante. Habrá de tenerse en cuenta la escasa cantidad de aceite esencial presente en las infusiones, para corroborar los efectos farmacológicos de las tisanas. (1)

Actividad Antiinflamatoria: En los test de edema inflamatorio plantar bajo inducción por carragenina realizados en ratas, ratones y conejos, se ha podido establecer que la

actividad antiinflamatoria de la manzanilla comprende la interacción de flavonoides (fundamentalmente) y componentes del aceite esencial, en especial la fracción sesquiterpénica conformada por alfa-bisabolol y los bisabolóxidos A y B. Asimismo, los esteroides tendrían un papel importante dentro del proceso antiinflamatorio ya que favorecerían la liberación de ACTH a nivel suprarrenal.

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

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

Actividad Antiespasmódica: La actividad antiespasmódica que presentan los extractos de manzanilla genera una potencia equivalente al 87% de papaverina y N-metilbromuro de escopolamina; y del 50-60% de atropina, según revelan algunos ensayos en íleon aislado de cobayo bajo inducción contráctil de cloruro de bario y acetilcolina. A través de los mismos se pudo determinar que la decocción de manzanilla incrementa las dosis necesarias de histamina o acetilcolina para producir contracción del músculo liso. Esta actividad parece obedecer a la presencia de apigenina, pero estudios posteriores confirmaron que dicha actividad depende tanto de los componentes del aceite esencial ( $\alpha$ -bisabolol) como de los flavonoides, cis –espiroéteres y cumarinas. (1)

#### **1.4.3.5 Efectos Adversos y/o Tóxicos**

La manzanilla por lo general es muy bien tolerada. El empleo de las infusiones de hojas y flores secas no registra ningún riesgo en las dosis usuales de 240 mL cada 6 u 8 horas.

Sólo las infusiones muy concentradas pueden provocar un efecto emetizante. En casos de sobredosis en humanos se ha observado náuseas, excitación nerviosa e insomnio. La literatura médica ha registrado varios casos de reacciones alérgicas o anafilácticas a esta especie, aunque ninguna de gran magnitud. El uso de lavativas oculares con infusiones de manzanilla ha provocado algunos casos de angioedema y conjuntivitis alérgica testeados por incrementos de Ig E bajo test de ELISA, deduciéndose que el polen contenido en dichas infusiones sería responsable de estos cuadros.(1)

#### **1.4.3.6 Contraindicaciones**

De acuerdo con monografía de la Comisión E de Alemania, la infusión oral de manzanilla no poseería contraindicaciones durante su empleo en el embarazo y lactancia. En cambio se recomienda no administrar el aceite esencial puro por vía oral durante embarazo, lactancia y niños menores de 6 años. No es recomendable su empleo en pacientes con historias de alergias respiratorias e hipersensibilidad a la familia Asteráceas (Compuestas). (1)

#### **1.4.3.7 Administración**

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

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

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

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

Infusión para enema. En un litro de agua hirviendo se vierte una cucharada de flores desecadas. Se deja templar el líquido, se filtra y se utiliza para enema. (1)

## **1.5 LOS EXTRACTOS**

Los extractos de drogas, animales o vegetales, plantas o trozos de plantas pertenecen a las formas farmacéuticas más antiguas. Los primeros conocimientos en este campo se remontan a Claudius Galenus (hacia 200 a.C) que reunió en un “Codex” todas las plantas medicinales comunes según su utilización. Preparó entre otras cosas también extractos de plantas. Tanto las plantas medicinales como sus extractos servían en principio como medicamento. No realizó en cambio una separación entre partes más o menos activas. (38)

Paracelso (siglo XV) intentó por primera vez extraer de las plantas o de sus partes, mediante agua u otros disolventes, el “principio activo”. El suponía que las drogas de plantas y animales poseían una “fuerza” que designó como “principio activo”. Este se miraba algo unitario. Durante siglos se tuvo esta concepción por correcta. Hoy se sabe que en cada extracción se obtiene un complejo de sustancias activas y que puede tener sustancias lastre de diferentes procedencias. En farmacología y también en farmacia se impone dada vez más la opinión de que una terapia con sustancias puras es más exacta y científica que con una mezcla de varias. El aislamiento de sustancias puras y exactas definidas a partir de drogas de diferente procedencia es la meta de muchas extracciones. Frecuentemente se encuentra que la sustancia pura necesita un mayor tiempo de disolución que cuando se encuentra en forma de extracto. (38)

La USP, define a los extractos como preparados concentrados de drogas vegetales o animales obtenidos mediante separación de los constituyentes activos de las respectivas drogas con menstruos apropiados, evaporación de todo el disolvente y ajuste de las masas o polvo residuales de acuerdo con las normas prescritas. Se conocen tres formas de extractos semilíquidos o líquidos de consistencia melosa, masas plásticas conocidas como extractos sólidos y polvos secos, conocidos como extractos en polvo. (38)

## **1.6 MÉTODOS DE EXTRACCIÓN DE PRODUCTOS NATURALES**

### **1.6.1 CONCEPTO Y FUNDAMENTO DEL PROCESO DE EXTRACCIÓN**

La extracción es uno de los procesos más utilizados desde el punto de vista farmacéutico y se refiere conceptualmente a la separación de las porciones medicinalmente activas a partir de los tejidos de las plantas y animales, de los componentes inertes de los mismos, mediante el uso de solventes selectivos denominados “menstruos”, utilizando procedimientos establecidos y correctamente estandarizados.(45)

La extracción es un proceso complejo que contempla varios fenómenos por separado o en conjunto como son: la diálisis, la disolución y la difusión. (45)

Para ejecutar un proceso de extracción puede trabajarse con material fresco o seco. Cuando las células de los tejidos vegetales están vivas, la pared celular se comporta como un tabique impermeable que permite el intercambio entre la célula y el medio, intercambio que se regula fisiológicamente y donde juegan un papel importante las enzimas.

La primera fase corresponde al traslado de las sustancias que se encuentran dentro de la célula hacia el exterior a través de la membrana celular ahora tabique poroso. Este proceso depende tanto de la difusión molecular libre como el coeficiente de difusión interno.

Cuando las sustancias a difundir se trasladan a la capa de difusión limítrofe entre la pared y el mensturo de extracción, el proceso depende totalmente de la ley de difusión molecular libre. (45)

Al igual que en la primera fase del proceso, en esta la difusión también aumenta con la temperatura pero disminuye con el aumento de la viscosidad del medio y con el aumento del tamaño de las partículas a difundir (se relaciona directamente con su masa molecular lo que determina moléculas grandes o pequeñas).

Finalmente la última fase del proceso corresponde al traslado de las sustancias difundidas al centro de flujo o mensturo del proceso. Esto se realiza a través de la difusión convectiva y depende de la velocidad de transporte del mensturo y de su capacidad de su disolución. (45)

Mientras más se disminuye la capa limítrofe donde llegan las sustancias difundidas, más rápidamente se incorporarán las mismas al mensturo y más eficiente será el proceso de extracción.

Sobre estas tres fases del proceso, hay varios factores que pueden influir de forma decisiva sobre la calidad del mismo. (45)

#### 1.6.2 TIPOS DE EXTRACTOS

Oficialmente se reconocen solo tres tipos de extractos en cuanto a su forma física de presentación:

- Líquidos o semilíquidos de consistencia siruposa.
- Masa plástica denominada extracto sólido o pilular.
- Extracto pulverizado o polvo seco. (32)

### 1.6.3 LIXIVIACIÓN O PERCOLACIÓN

Es un método de extracción muy relacionado al desarrollo de la Farmacia en cuanto a la extractiva se refiere en el siglo pasado, mérito que corresponde a los Boullays a partir de 1833, que lo aplicaron de forma general a drogas y plantas medicinales. La importancia de este método se evidencia, pues la Farmacopea de los Estados Unidos lo acepta como procedimiento oficial desde el año 1840. Se utiliza para la preparación de uno de los extractos más difundidos en preparaciones galénicas, los extractos fluidos. Los extractos fluidos son extractos líquidos de materias vegetales, de tal manera preparados, que la cantidad de extracto final en volumen es equivalente a la de la droga desecada al aire en peso, o sea, la relación peso de droga / volumen final de extracto es 1 a 1. (32)

### 1.7 CONTROL DE CALIDAD DEL EXTRACTO DE LAS PLANTAS

Como todos los preparados medicinales los extractos de plantas deben cumplir también con normas de calidad. El responsable de la preparación de medicamentos debe tener la posibilidad de ensayar la calidad de su propio trabajo. La determinación de la densidad, del contenido en etanol y el residuo de evaporación son ayudas valiosas para el control del propio trabajo y deben ser utilizadas por el farmacéutico que obtenga medicamentos. (6)

### 1.8 CONTROL DE CALIDAD DE LA DROGA CRUDA VEGETAL

Para que la droga cruda vegetal alcance la categoría de Fitomedicamento debe cumplir con una serie de exigencias que incluyen los siguientes factores:

- Contaminación de ingredientes herbarios como metales pesados y contenido de microorganismos: Las plantas medicinales que servirán como base para la preparación de Fitomedicamentos debe ser de excelente calidad y estar libre de

insectos, hongos, excretas de animales, bacterias, y micotoxinas, pesticidas y metales tóxicos tales como el magnesio, plomo arsénico, mercurio y otros.

- Determinación de cenizas: La determinación de cenizas es importante porque nos da el porcentaje de minerales presentes en las plantas. Establece el grado de limpieza de materias primas vegetales (exceso de arena, arcilla). Da el porcentaje de impurezas minerales.
- Cenizas totales: Que es igual a la suma de las cenizas solubles en agua y cenizas insolubles en agua.
- Cenizas solubles e insolubles en agua: Sirve para determinar adulteraciones en los vegetales.
- Cenizas insolubles en ácidos: Las cenizas insolubles en ácido son una medida de la materia arenosa presente, estando especificados los valores máximos para las hierbas y especias. La presencia de suciedad aumenta los valores obtenidos.
- Tamizaje fitoquímico: Son pruebas preliminares sencillas y rápidas que permiten detectar cualitativamente la presencia de determinados grupos de compuestos. (4)

## **1.9 COMPRIMIDOS**

La vía oral para administración de los medicamentos es el método más importante de administración de principios activos con el fin de lograr un efecto sistémico. Dentro de las formas farmacéuticas que son administradas oralmente, los comprimidos son las preferidas, debido a su mayor exactitud en la dosificación, menor volumen de administración, alta estabilidad, posibilidades de enmascarar sabores y olores desagradables, facilidad de transporte y almacenamiento.

Los comprimidos se les puede definir como preparados sólidos cuya drogas han sido previamente reducidas a polvo y su elaboración se realiza industrialmente mediante compresión (de aquí su nombre) de las sustancias secas adicionados o no de excipientes y destinados a ser administrados fundamentalmente por vía oral. (7)

Las ventajas que ofrecen los comprimidos son numerosas:

- Pueden llevar una gran dosis de medicamento en un pequeño volumen.
- Permite enmascarar el sabor de los medicamentos.
- Precisión en la dosificación.
- El principio activo es más estable bajo esta forma que en solución.
- Bajo costo de fabricación industrial.
- Se puede administrar medicamentos insolubles en agua.
- Se puede recubrir fácilmente el principio activo para facilitar la administración o con un fin terapéutico local (recubrimiento entérico).
- Facilidad de administrar y mejor manejo durante los procesos de envase, empaque y embalaje. (7)

Sin embargo, presentan algunas desventajas que deben ser señaladas, tales como:

- Algunos principios activos resulta sumamente difícil de comprimir, debido a su estructura cristalina, amorfa y baja densidad.
- Cuando los principios activos presentan un sabor u olor desagradable, será necesario cubrir el comprimido para su enmascaramiento. En tales casos las cápsulas pueden ser más ventajosas por ofrecer un proceso más simple y menos costoso. (7)

Los comprimidos pueden presentarse en varias formas: cilíndrica, cúbica, ovalada, triangulares, etc. Igualmente pueden tener diferentes pesos y tamaño, dependiendo de la formulación y de cómo van a ser administradas. (7)

## **1.10 CLASIFICACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS**

Podemos clasificar los comprimidos de administración oral en tres grupos:

- Comprimidos no recubiertos
- Comprimidos recubiertos: con recubrimiento de azúcar (grageas) y cubierta pelicular
- Comprimidos especiales: 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 (10)

## **1.11 PARTES Y PROPIEDADES DE LOS COMPRIMIDOS**

La parte central y fundamental de un comprimido es el núcleo. Los comprimidos sin recubrimiento constan únicamente de núcleo. El principio de fabricación de los núcleos es simple, pero su aplicación plantea bastantes problemas habitualmente. No basta con colocar la cantidad necesaria de polvo o granulado en la matriz de una prensa y compactarlo entre dos punzones. (10)

Es preciso que ese polvo o granulado reúna una serie de condiciones: por un lado, las partículas han de aglutinarse suficientemente para resistir golpes y manipulaciones tras la comprensión, y, a la vez, deben deslizarse sin resistencia por la máquina y no adherirse a los punzones ni a otras parte; por otro, los comprimidos tienen que disgregarse dentro del organismo para liberar el principio activo y disolverse en los líquidos biológicos para su absorción. (10)

Además, es muy importante que los comprimidos permanezcan estables física y químicamente durante un determinado período de exposición al aire y a la luz, así como a ciertas temperaturas y grados de humedad. Por último, la aceptabilidad de los comprimidos por el consumidor tiene igualmente una relevancia nada desdeñable. Ésta

es, de hecho, una razón fundamental para el recubrimiento del núcleo con sustancias que, por ejemplo, oculten al paladar su sabor amargo. (10)

Por todos estos motivos, los principios activos requieren prácticamente siempre el acompañamiento de excipientes y un tratamiento especial, la granulación, para su transformación en comprimidos mediante la compresión. (10)

## **1.12 COMPONENTES DE LAS FORMAS FITOFARMACÉUTICAS**

Un medicamento herbario o fitomedicamento es un producto natural acabado y etiquetado cuyas sustancias activas están formadas por partes aéreas o subterráneas de las plantas o sus combinaciones, en estado bruto o en forma de preparaciones vegetales, que se utiliza con fines terapéuticos comprobados por estudios científicos y tradicionales. Pueden contener excipientes además de las sustancias activas. (27)

Las formas fitofarmacéuticas están compuestas por principio activo y excipientes.

### **1.12.1 PRINCIPIO ACTIVO**

Está constituido por la droga cruda vegetal que es toda especie vegetal o parte de la misma o su exudado; en su forma fresca o seca; entera o fraccionada usada para propósitos médicos o farmacéuticos. Las drogas vegetales son consideradas como sustancias activas, se conozca o no sus constituyentes con actividad terapéutica. (27)

### **1.12.2 EXCIPIENTES**

Son sustancias aditivas o añadidas, auxiliares de la formulación y que carece de acción farmacológica, sin excluir la posibilidad de que determinados excipientes puedan causar reacciones alérgicas. Se emplean a fin de dotar a la forma farmacéutica de características

que asegure la estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración de una o más sustancias activas, así como dar una consistencia adecuada a la preparación.

Los excipientes, tienen que cumplir con una serie de propiedades como: porosidad, densidad de partículas, propiedad de flujo, compactación y otros.

Este grupo de características juega un papel importante dentro de la formulación de comprimidos y en especial en la compresión directa donde los excipientes cumplen funciones básicas como:

- **Fluidez:** es decir una óptima capacidad de transportarse a través de la tolva alimentadora de las máquinas tableteadoras hacia los punzones en una forma uniforme y regulada.
- **Compresibilidad:** es decir la capacidad de que mediante cualidades cohesivas, el granulado forme una masa uniforme y compacta durante el proceso de compresión.
- **Lubricación:** es decir excelente capacidad para impedir la adherencia de las partículas del granulado a las piezas de los equipos y buena capacidad para impedir la fricción entre las partículas del granulado.(27)

### **1.13 AGLUTINANTES O GRANULADORES**

Estos materiales se utilizan para impedir cualidades cohesivas a los polvos que integran el granulado; es decir aglutinan a los polvos en la forma más unida para que mantengan su cohesión durante el proceso, lo cual asegura que el comprimido permanezca intacto después de la comprensión; además permiten que los gránulos pueden adquirir el tamaño y dureza indispensables para su uso. (27)

Hay una gran variedad de aglutinantes entre los cuales podemos citar:

- Goma acacia
- Goma tragacanto
- Gelatina
- Azúcar
- Almidón
- Alginatos
- Metil celulosa
- Etil celulosa
- P.V.P

#### 1.13.1 ALMIDÓN DE MAÍZ

Masa de gránulos poligonales, redondeados o esferoides de unos 35  $\mu$  de diámetro que suelen tener una hendidura circular de varios rayos. Posee propiedades absorbentes y demulcentes. Se usa como polvo para espolvorear en diversos preparados dermatológicos así como recursos farmacéuticos. (27)

#### 1.13.2 POLIVINILPIRROLIDONA (P.V.P)

Puede usarse en soluciones acuosas o alcohólicas, esta versatilidad le ha dado mayor popularidad. Las concentraciones van desde el 2% y varía considerablemente.

Debemos señalar que las soluciones de cohesivos se suelen preparar en peso y no en volumen. Esto se hace para que el formulador pueda determinar el peso de los sólidos que se han añadido a la granulación y debe tenerse en cuenta al determinar el peso de la tableta comprimida que contendrá la cantidad declarada del agente terapéutico. (27)

El campo de aplicación más amplio se centra en los productos capilares, generalmente fijadores y moldeadores, tanto en forma de gel o en pulverizadores. También encuentran aplicación en maquillajes, protectores solares, cremas y lociones. (27)

## **1.14 LUBRICANTES**

### **1.14.1 ESTEARATO DE MAGNESIO**

Polvo blanco, ligero, fino, inodoro o con ligero olor a ácido esteárico, untuoso al tacto. Es un compuesto de magnesio, mezcla de ácidos orgánicos sólidos, obtenidos de grasas; contiene principalmente proporciones variables de estearato y palmitato de magnesio. Los ácidos grasos son de fuentes comestibles. Contiene no menos del 4,0 por ciento y no más del 5,0 por ciento de magnesio calculado con referencia a la sustancia seca. La fracción de ácidos grasos contiene no menos del 40,0 por ciento de ácido esteárico y la suma de ácido esteárico y ácido palmítico no es menor de 90,0 por ciento. Es usado como lubricante, hidrofugante, antiapelmazante, demoldeante y aditivo para productos cosméticos y farmacéuticos. (27)

### **1.14.2 TALCO**

Polvo cristalino muy fino, blanco o blanco grisáceo untuoso al tacto, que se adhiere con facilidad a la piel y está libre de asperezas. Su uso medicinal como polvo para espolvorear depende de sus efectos desecantes y lubricantes, se emplea como lubricante en la elaboración de comprimidos y como polvo para espolvorear al hacer supositorios a mano. (37)

## **1.15 DILUYENTE**

### **1.15.1 LACTOSA MONOHIDRATADA**

Masa dura o polvo cristalinos blanco cremoso de tenue sabor dulce e inodoro; estable al aire, pero absorbe con facilidad los olores.

Diluyente que se usa en partículas en medicina y farmacia. La lactosa suele ser un componente del medio que se usa en la preparación farmacéutica. (37)

### **1.16 AVICEL**

Polvo finísimo blanco, muy voluminoso, de aspecto algodonoso, inodoro. Es un agente absorbente-dispersante de líquidos en polvos o supositorios. También es un agente lubricante y antiadherente en la formación de comprimidos y cápsulas. Espesante y suspensor, en geles y preparaciones semisólidas. Estabilizante en emulsiones.

En aerosoles, facilita la suspensión de las partículas, elimina la formación de sedimento y minimiza la obstrucción de la boquilla. (37)

### **1.17 MÉTODOS DE FABRICACIÓN**

Los materiales que van a ser comprimidos pueden seguir los siguientes métodos:

- Compresión directa.
- Granulación por compresión o vía seca, doble compresión.
- Granulación húmeda. (48)

#### **1.17.1 COMPRESIÓN DIRECTA**

Es el proceso por el cual los comprimidos son obtenidos directamente por compresión de mezclas de polvo de las sustancias activas y excipientes apropiados, los cuales fluyen uniformemente en la cavidad de la matriz formando un compacto firme, no siendo necesario el pre-tratamiento de las mezclas de los polvos por granulación húmeda y seca.

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

- Tamizado o molienda.
- Mezcla final.
- Compresión.

#### **1.17.1.1 Ventajas**

Permite eliminar etapas de fabricación, reduciendo costo de energía, tiempo de fabricación, equipos instalaciones y mano de obra.

Disminuye la manipulación de ingredientes de esta forma disminuye el peligro de contaminación microbiológica y cruzada.

Las tabletas obtenidas tienen una desintegración y disolución más rápida. (48)

#### **1.17.1.2 Desventajas**

- Materia prima costosa.
- Fármacos con dosis elevadas pueden presentar problemas de compresibilidad, flujo y lubricación.
- Fármacos con dosis muy pequeñas pueden presentar problemas de uniformidad de contenido.
- Las características son críticas para el proceso.
- Se necesita de un tamaño y distribución de partículas adecuado entre fármaco y excipientes. (48)

### 1.17.2 GRANULACIÓN SECA

Este proceso consiste en crear unos aglomerados llamados lingotes, que luego serán desmoronados obteniendo un granulado de mejor uniformidad que el inicial y se podrá comprimir con mayor facilidad. Este proceso requiere de seis pasos:

- Mezcla
- Pre-compresión
- Molienda
- Tamizado
- Mezcla final
- Compresión

Este proceso es continuo y el calor o la humedad no son utilizados, pero el tamaño de las partículas es incrementada. (48)

### 1.17.3 GRANULACIÓN HÚMEDA

La granulación húmeda es el método clásico de elaboración de comprimidos que tiene por objeto aumentar el tamaño de partículas y mejorar las propiedades de flujo. Es la forma más compleja y consiste de seis pasos:

- Mezcla
- Amasado
- Granulado
- Secado
- Rectificado
- Mezcla final
- Compactación

El proceso de granulación húmeda pretende transformar partículas irregulares, de tamaño muy variado, a veces pequeño de composición muy pequeña. (48)

## **1.18 CONTROL DE CALIDAD DEL COMPRIMIDO**

Es importante además que a los comprimidos producidos se someta al control analítico con el fin de asegurar el cumplimiento total de las especificaciones, se puede señalar dos grupos importantes de controles.

### **1.18.1 CONTROL EN PROCESO**

Los controles físico químicos se llevan a cabo para poder realizar los ajustes necesarios al producto al inicio y durante el proceso de fabricación, detectando a tiempo cualquier parámetro que no se encuentre dentro de las especificaciones establecidas.

Dentro de los controles físicos químicos tenemos:

- Control de granulado antes de su comprensión: Humedad, granulometría, valoración del principio activo, uniformidad del contenido.
- Al inicio de la comprensión: Control de variación de peso, dureza, tiempo de desintegración. (31)

### **1.18.2 CONTROLES EN PRODUCTO TERMINADO**

Cuando el proceso de comprensión ha terminado se debe efectuar los siguientes análisis según la USP como son el aspecto, peso medio, dureza, friabilidad, desintegración. (31)

## **1.19 MENSTRUACIONES DOLOROSAS**

### **1.19.1 NOMBRES ALTERNATIVOS**

Dismenorrea; Períodos dolorosos; Cólicos menstruales; Cólicos con la menstruación; Menstruación dolorosa; Dolor menstrual. (35)

### **1.19.2 DEFINICIÓN**

Los períodos menstruales dolorosos se caracterizan por dolor con cólico en la parte baja del abdomen. Una mujer puede sentir un dolor agudo e intermitente o presentar un dolor sordo y persistente. Estos períodos menstruales dolorosos también pueden causar dolor de espalda. (35)

### **1.19.3 CONSIDERACIONES GENERALES**

El dolor menstrual afecta a muchas mujeres y, para un pequeño número de ellas, esta molestia hace casi imposible desempeñar las actividades diarias académicas, hogareñas y laborales normales por algunos días durante cada ciclo menstrual. Este problema es la causa principal para que las mujeres entre sus años de adolescencia y los 30 años de edad se ausenten de sus actividades académicas y laborales. (35)

Este dolor se puede presentar unos días antes de la menstruación o justo al comienzo del período y, usualmente, desaparece a medida que el sangrado disminuye.

Es normal que durante el ciclo menstrual se presente un dolor moderado, más no excesivo. El término médico para los períodos excesivamente dolorosos es dismenorrea y en general existen dos tipos:

Dismenorrea primaria: es el dolor menstrual que se presenta en mujeres que, a excepción de esto, son sanas. Este tipo de dolor no está relacionado con ningún problema específico en el útero u otros órganos pélvicos.

Dismenorrea secundaria: es el dolor menstrual atribuido a alguna enfermedad subyacente o a una anomalía estructural bien sea dentro o fuera del útero. Se cree que la actividad de la hormona prostaglandina, producida en el útero, es uno de los factores causales del dolor en la dismenorrea primaria. Esta hormona causa la contracción del útero y los niveles tienden a ser mucho más altos en las mujeres con dolores menstruales intensos que en las mujeres que experimentan un dolor menstrual leve o no lo presentan. (35)

#### 1.19.4 CAUSAS COMUNES

- Síndrome premenstrual (SPM)
- Estrés y ansiedad
- Endometriosis
- Enfermedad pélvica inflamatoria
- Enfermedades de transmisión sexual
- Fibroides
- Quistes ováricos
- Dispositivo intrauterino (DIU). (35)

#### 1.19.5 CUIDADOS EN EL HOGAR

Las siguientes medidas le pueden permitir a la persona evitar el uso de medicamentos que requieren receta médica:

- Aplicar una almohadilla eléctrica para dar calor en el abdomen bajo (debajo del ombligo), pero se debe tener cuidado de NO dormirse con este dispositivo encendido.
- Tomar duchas o baños calientes.
- Beber líquidos calientes.

- Hacer masajes circulares suaves con las puntas de los dedos alrededor del abdomen bajo.
- Caminar o hacer ejercicios con frecuencia, incluyendo ejercicios de balanceo pélvico.
- Consumir una dieta rica en carbohidratos complejos, como granos integrales, frutas y verduras, pero baja en sal, azúcar, alcohol y cafeína.
- Comer poco pero con frecuencia.
- Tomar medicamentos antiinflamatorios de venta libre como ibuprofeno.
- Practicar técnicas de relajación como meditación o yoga.
- Mantener las piernas elevadas mientras se está acostada o recostarse de lado con las piernas dobladas. (35)

## **CAPÍTULO II**

### **2. PARTE EXPERIMENTAL**

#### **2.1 LUGAR DE INVESTIGACIÓN**

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

El estudio in vivo del comprimido fitofarmacéutico de ajeno, romero y manzanilla se realizó en un grupo de 15 mujeres adolescentes de la Comunidad Compañía Labranza, Parroquia Cicalpa ubicada en el Cantón Colta, provincia de Chimborazo.

#### **2.2 MATERIALES EQUIPOS Y REACTIVOS**

##### **2.2.1 MATERIAL BIOLÓGICO**

Dos kilos de planta seca y pulverizada de Ajeno (*Artemisia absinthium L.*), Romero (*Rosmarinus officinalis L.*) y Manzanilla (*Matricaria chamomilla L.*), fueron adquiridas en la Asociación de Productores de Plantas Medicinales de Chimborazo “Jambi Kiwa” ubicado en la ciudad de Riobamba.

## 2.2.2 MATERIALES DE LABORATORIO

- Vasos de precipitación
- Pipetas de 2, 5,10 mL
- Cápsulas de porcelana
- Espátula
- Probetas
- Equipo de reflujo
- Balones aforados de 25, 100 mL
- Cajas petri
- Asa de platino
- Erlenmeyer.
- Tubos de ensayo
- Papel aluminio
- Papel filtro
- Cedazo
- Varilla de agitación
- Tamiz
- Mallas N° 3 y 5
- Recipientes de plástico
- Pera de succión
- Trípodes
- Embudos
- Caja de guantes estériles
- Mascarillas
- Algodón

### 2.2.3 EQUIPOS

- Auto clave
- Balanza de precisión (Lark)
- Balanza analítica (Scientech)
- Durómetro Manual (Monsanto)
- Estufa (Mettler Germany)
- Estufa bacteriológica (MMM- Group)
- Mufla (Barnstea Thermolyne)
- Refrigeradora (Durex)
- Reverbero (Haceb)
- Tableteadora (Piccola)
- Potenciómetro (Metrohn)
- Desecador (Soiltest)
- Desintegrador (Pharma test)

### 2.2.4 REACTIVOS

- Agua destilada.
- Metanol
- Ácido Clorhídrico
- Etanol al 50 y 96%.
- Ácido sulfúrico concentrado.
- Cloruro férrico
- Dragendorff
- Liebermann-Buchard
- Nitrato de plata
- Cloroformo
- Shinoda
- Baljet
- Fehling
- Avicel

- P.V.P
- Lactosa monohidratada
- Almidón de maíz
- Talco farmacéutico
- Agares para cada determinación de patógenos.

## **2.3 MÉTODOS**

### **2.3.1 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD DE LA ESPECIE VEGETAL**

El control de calidad de la droga se lo realizó considerando las metodologías de la OMS, y demás organismos encargados de asegurar la calidad de los productos fitofarmacéuticos.

#### **2.3.1.1 Análisis fisicoquímicos cuantitativos**

### **1. DETERMINACIÓN DE HUMEDAD**

Para la determinación de humedad la técnica recomendable es por desecación utilizando el método gravimétrico recomendada por la Norma ecuatoriana Fitoterápicos (1999).

### **2. DETERMINACIÓN DE CENIZAS TOTALES, SOLUBLES EN AGUA E INSOLUBLES EN ÁCIDO**

Estas determinaciones se realizaron de acuerdo a las metodologías de las Normas ecuatorianas. Fitoterápicos (1999).

### **3. DETERMINACIÓN DE SUSTANCIAS SOLUBLES**

Se utilizó metodología de la Norma ecuatoriana Fitoterápicos (1999).

#### **2.3.1.2 Determinación de microorganismos contaminantes en la droga cruda**

Estas determinaciones son importantes para evaluar las condiciones sanitarias e higiénicas. Se procedió a tomar material molido de Ajenjo (*Artemisia absinthium L.*), Romero (*Rosmarinus officinalis L.*) y Manzanilla (*Matricaria chamomilla L.*) y se siguió la metodología señalada por la OMS. (1998) y de la AOAC. (1995), para posteriormente comparar con los parámetros establecidos. Las metodologías son las siguientes:

#### **1. MÉTODO DE NMP PARA DETERMINAR COLIFORMES TOTALES Y COLIFORMES FECALES**

Se utilizó metodología de dilución.

#### **2. AEROBIOS MESÓFILOS TOTALES, MOHOS EN PLACA**

Metodologías OMS. (1998) y AOAC. (1995)

#### **2.3.2 OBTENCIÓN DEL EXTRACTO FLUIDO**

El extracto fluido se realizó siguiendo la metodología descrita en bibliografía. (6) (15)

##### **2.3.2.1 Control de calidad del extracto**

En el extracto fluido se determinó: pH, índice de refracción, densidad relativa, según las metodologías OMS. (1998), porcentaje de sólidos totales.

Análisis fisicoquímico cualitativo:

## **1. REACCIONES DE CARACTERIZACIÓN**

Esta prueba se realizó mediante Tamizaje Fitoquímico, empleando metodologías de Loock y otros autores.

### **2.3.3 CONTROL DE CALIDAD DE LOS EXCIPIENTES**

El control de calidad de los excipientes se realizó de acuerdo a las metodologías de la USP XXIII, XXVIII, Farmacia de Remington.

### **2.3.4. CONTROL DE CALIDAD DEL PROCESO DE FABRICACIÓN Y DEL PRODUCTO FINAL**

Se realizó de acuerdo a las metodologías de la USP XXIII, XXVIII.

## **2.4 TÉCNICAS**

### **2.4.1 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD DE LA ESPECIE VEGETAL.**

#### **2.4.1.1 Determinación de humedad**

De la muestra pulverizada se pesan 2g con desviación permisible de 0.5 mg. y se transfieren a una cápsula de porcelana previamente tarada y desecada a 105 °C hasta masa constante; seguidamente se deseca a 105 °C durante 3h00. La cápsula se coloca en la desecadora donde se deja enfriar a temperatura ambiente y se pesa, colocándose nuevamente en la estufa durante 1h., volviéndose a pesar, hasta obtener una masa constante.

Expresión de los resultados.

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

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

M<sub>2</sub> = masa de la cápsula con la muestra de ensayos (g.)

M<sub>1</sub> = masa de la cápsula con la muestra de ensayo desecada (g.)

M = masa de la cápsula vacía.

100 = factor matemático. (32)

#### **2.4.1.2 Determinación de cenizas totales**

Se determina la masa de 2.0 g. de la muestra de ensayo con una variación permisible de 0.5 mg en un crisol de porcelana previamente tarado. Calentar suavemente la porción de ensayo aumentando la temperatura hasta carbonizar y luego incinerar en un horno mufla a temperaturas de 700 a 750 °C. Durante 2h.

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

Para obtener masa constante los intervalos entre calentamiento y pesada son de 30 min. Si el residuo presenta trazas de carbón, se le añaden unas gotas de solución de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> concentrado, ácido nítrico o solución de nitrato de amonio al 10% y se calienta hasta evaporar los solventes. Al enfriar el crisol el residuo es de color blanco.

Expresión de los resultados:

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

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

$M$  = masa del crisol vacío (g).

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

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

100 = factor matemático para los cálculos. (30)

### 2.4.1.3 Determinación de cenizas solubles en agua

A las cenizas totales obtenidas según el apartado anterior, se le añaden de 15 a 20 mL. de agua. El crisol se tapa y se hierva suavemente a la llama del mechero durante 5 min. La solución se filtra a través del papel de filtro libre de cenizas. El filtro con el residuo se transfiere al crisol inicial, se carboniza en un mechero y luego se incinera en un horno mufla de 700-750 °C durante 2h. Posteriormente se coloca en una desecadora y cuando alcance la temperatura ambiente se pesa. Se repite el procedimiento hasta alcanzar peso constante.

Expresión de los resultados.

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

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

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

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

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

$M$  = masa del crisol vacío.

100 = factor matemático. (30)

#### 2.4.1.4 Determinación de cenizas insolubles en ácido clorhídrico

A las cenizas totales obtenidas según la técnica se le añaden de 2-3 mL de ácido clorhídrico al 10%. El crisol se tapa con un vidrio reloj y se calienta sobre un baño de agua hirviente durante 10 min. Se lava el vidrio reloj con 5 ml de agua caliente y se une al contenido del crisol. La solución se filtra a través de un papel de filtro libre de cenizas; se lava el residuo con agua caliente hasta que el filtrado acidulado con ácido nítrico al cual se le añade una o dos gotas de solución de nitrato de plata 0.1M. No muestre presencia de cloruros.

El filtrado con el residuo se deseca de 100 a 105 °C se transfiere al crisol inicial y se incinera en un horno mufla a una temperatura de 700-750 °C durante 2h00 (si no se señala otra temperatura en la norma específica) Posteriormente se coloca en una desecadora y cuando alcance la temperatura ambiente se pesa. Se repite el procedimiento hasta obtener masa constante.

Expresión de los resultados:

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

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

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

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

100= factor matemático. (32)

#### 2.4.1.5 Identificación del compuesto representativo

##### CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA

Para extracto fluido: La mezcla de los extractos de ajeno, romero y manzanilla en proporción (40:30:30) tomar 10 mL, concentrar a baño maría controlando la temperatura del baño (40 – 45°C) hasta obtener 2 mL.

Para los comprimidos fitofarmacéuticos: Tomar 20 comprimidos y empapar con 20 mL de alcohol a 96°, dejar por 24 horas, protegidos de la luz; filtrar, el filtrado concentrar a las mismas condiciones del apartado anterior.

- Se aplica 10 µl del concentrado en una placa cromatográfica de sílica gel con ayuda de un capilar.
- Dejar secar después de cada aplicación.
- Se introduce la placa en la cuba cromatografía hasta que el solvente recorra las  $\frac{3}{4}$  partes de la placa.
- Retirar de la cuba y dejar secar para luego observar en la lámpara UV 365 nm.
- Revelar la placa, dejar secar, calentar en la estufa y anotar los Rf.

Adsorbente: Sílica gel 60 F<sub>254</sub> (Merck)

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

Revelado: Ácido sulfúrico – vainillina. (18)

CÁLCULO:

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

## 2.4.2 DETERMINACIÓN DE M.O CONTAMINANTES EN LA DROGA CRUDA

### 2.4.2.1 Método de conteo de aerobios mesófilos totales en placa

- Pesar 25 g. de materia prima vegetal en un erlenmeyer estéril.
- Agregar 250 mL. de agua peptonada al 0.1% estéril y homogenizar; de este modo se obtiene una dilución de  $10^{-1}$
- Dejar reposar por 1 hora.
- De esta dilución, tomar 1 mL. y mezclar con 9 mL. de agua peptonada 0.1% y obtener una dilución de  $10^{-2}$ . De este modo realizar otras diluciones.
- Se preparan tubos de ensayo tapa rosca con 15 mL. de medio de cultivo PCA (Plate count agar).
- A cada tubo con agar se adiciona 1 mL. de la dilución preparada en el agua peptonada al 0.1%.
- Homogenizar en un vortex, y el contenido de cada tubo verter en cajas petri.
- Incubar a  $35\pm 2^{\circ}\text{C}$ . por 48 horas.
- Transcurrido este tiempo, realizar la lectura.

Contar las colonias que se desarrollan y se anota el resultado de las placas con mayor número de colonias. (19)

### 2.4.2.2 Determinación de coliformes totales

#### 1. PRUEBA PRESUNTIVA

- Pesar 25 g. de materia prima vegetal en un erlenmeyer estéril.
- Agregar 250 mL. de agua peptonada al 0.1% estéril y homogenizar. De este modo se obtiene una dilución de  $10^{-1}$
- Dejar reposar por 1 hora.
- De esta dilución, tomar 1 mL. y mezclar con 9 mL. de agua peptonada 0.1% y obtener una dilución de  $10^{-2}$ .
- Colocar 1 mL de cada una de las diluciones en 10 mL. de caldo lactosado.

- Incubar por 24-48 h. a  $35 \pm 2^\circ\text{C}$ .
- Observar si existe turbidez en el caldo lactosado y/o presencia de burbujas en la campana Durham (fermentación con formación de gas).

## **2. PRUEBA CONFIRMATORIA.**

- De los tubos positivos en caldo lactosado tomar 2 o 3 asadas y sembrar en tubos 10 mL. de caldo BRILLA.
- Incubar por 24-48 h. a  $35 \pm 2^\circ\text{C}$ .
- Observar si existe turbidez en el caldo lactosado y/o presencia de burbujas en la campana Durham (fermentación con formación de gas).
- Los resultados se interpretaron según la tabla de NMP.

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

Para coliformes totales:	0-100 NMP/g.	ACEPTABLE.
	100-460 NMP/g.	REGULAR ACEPTABLE.
	> 460 NMP/g.	INACEPTABLE/RECHAZADO.
Para coliformes fecales:	< de 10 NMP/g.	ACEPTABLE.
	> DE 10 NMP/g.	RECHAZADO. (19)

### **2.4.2.3 Determinación de coliformes fecales**

#### **1. PRUEBA PRESUNTIVA.**

Se procede de igual forma que en la prueba presuntiva para Coliformes totales.

## 2. PRUEBA CONFIRMATORIA

- De los tubos positivos en caldo lactosado tomar 2 ó 3 asadas y sembrar en tubos 10 mL. de caldo EC.
- Incubar por 24-48 h a  $35 \pm 2^\circ\text{C}$ .
- Observar si existe turbidez en el caldo lactosado y/o presencia de burbujas en la campana Durham (fermentación con formación de gas).
- Los resultados se interpretaron según la tabla de NMP. (19)

### 2.4.2.4 Método de conteo de mohos en placa

- Pesar 25 g. de materia prima vegetal en un erlenmeyer estéril.
- Agregar 250 mL de agua peptonada al 0.1% estéril y homogenizar; de este modo se obtiene una dilución de  $10^{-1}$ .
- Dejar reposar por 1 hora.
- De esta dilución, tomar 1 mL. y mezclar con 9 mL. de agua peptonada 0.1% y obtener una dilución de  $10^{-2}$ .
- Preparar cajas petri con medio de cultivo OGY.
- Sobre las cajas petri colocar 0.1 mL. de las diluciones respectivas y extender mediante un extensor de vidrio.
- Incubar a temperatura ambiente por 5-7 días.
- Realizar el contaje.

El recuento del número de colonias formadas no debe ser mayor de 100 Colonias/caja.  
(19)

### 2.4.3 OBTENCIÓN DEL EXTRACTO FLUIDO

Se realizó mediante el proceso de maceración.

- Pesar 100 g de planta seca
- Colocar en un frasco de vidrio color ámbar.

- Empapar con 400 mL de alcohol potable de 96°G y dejamos macerar por 48 horas protegido de la luz.
- Posteriormente procedemos a filtrar con un embudo buschner con bomba al vacío.
- Este producto obtenido realizamos la concentración al vacío con presión reducida en el rota vapo a 4 rpm, y a una temperatura de 39 - 40°C.
- La cantidad a obtener será por cada gramo de planta un mililitro de extracto.

De 8 a 10 °C no menos de 4 días; de 15 a 29 °C por 15 días; temperatura ambiente por 30 días. (15)

#### **2.4.3.1 Control de calidad del extracto**

##### **1. DESCRIPCIÓN ORGANOLÉPTICA.**

Para esta prueba se tomó una alícuota de 25 mL del extracto y se lo puso en un vaso de precipitación de 50 mL. Para determinar el análisis sensorial de: color, olor, turbidez, aspecto. (15)

##### **2. DETERMINACIÓN DE pH**

Medir directamente en el equipo de PH previamente calibrado, una alícuota de 25 mL de muestra. (15)

##### **3. DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE REFRACCIÓN**

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

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

Donde:

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

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

0,00044 y 20: factores de corrección matemático

T: temperatura a la que se realiza la lectura.

#### **4. DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD RELATIVA**

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

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

Donde:

D : densidad relativa.

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

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

M : peso del picnómetro vacío (g). (30)

#### **5. DETERMINACIÓN DE SÓLIDOS TOTALES**

Transferir a una cápsula previamente tarada, 5 mL de muestra y llevar a baño maría, completar la evaporación en estufa a 105 °C. por 3 horas, pesar las cápsulas, y repetir el

procedimiento hasta peso constante con intervalos de 30 minutos. Los resultados se expresan en porcentaje de sólidos totales y se reportan en cifras enteras, según fórmula:

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

Donde:

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

P = masa de la cápsula vacía (g).

V = volumen de la porción de ensayo.

100 = factor matemático para el cálculo. (30)

#### **2.4.3.2 Reacciones de caracterización**

##### **1. ENSAYO DE DRAGENDORFF**

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

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

- Opalescencia: (+)

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

## **2. ENSAYO DE BALJET**

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

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

## **3. ENSAYO DE BORNTRAGER**

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

## **4. ENSAYO DE LIEBERMAN-BUCHARD**

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

Para ello, si la alícuota no se encuentra en cloroformo debe evaporarse el solvente en baño de agua y el residuo redisolverse en 1 mL de cloroformo. Se adiciona 1 mL de

anhídrido acético y se mezcla bien. Por la pared del tubo de ensayo se dejan resbalar 2-3 gotas de ácido sulfúrico concentrado sin agitar. Un ensayo positivo se tiene por un cambio rápido de coloración:

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

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

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

## **5. ENSAYO DE FEHLING**

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

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

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

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

## **6. ENSAYO DE ESPUMA**

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

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

## **7. ENSAYO DEL CLORURO FÉRRICO**

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

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

- Desarrollo de una coloración azul, taninos del tipo pirogalotánicos.

## **8. ENSAYO DE SHINODA**

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

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

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

## **9. ENSAYO DE MUCÍLAGOS**

Permite reconocer en los extractos de vegetales la presencia de esta estructura tipo polisacárido, que forma un coloide hidrófilo de alto índice de masa que aumenta la densidad del agua donde se extrae. Para ello una alícuota del extracto en agua se enfría a 0-5 °C., si la solución toma una consistencia gelatinosa el ensayo es positivo.

(1)

### **2.4.4 CONTROL DE CALIDAD DE LOS EXCIPIENTES**

Los excipientes utilizados en la elaboración de los comprimidos fitofarmacéuticos son los siguientes:

**CUADRO No.1 EXCIPIENTES UTILIZADOS CON SUS RESPECTIVOS PROVEEDORES.**

<b>EXCIPIENTES</b>	<b>ADQUISICIÓN</b>	<b>PROVEEDOR</b>
P.V.P.	Planta Piloto de la U.C.E	Quibeco
Estearato de Magnesio	Planta Piloto de la U.C.E	Resiquin S.A.
Talco	Planta Piloto de la U.C.E	Quibeco
Avicel	Planta Piloto de la U.C.E	Resiquin S.A.
Almidón de Maíz	Planta Piloto de la U.C.E	Quibeco
Lactosa Monohidrata	Planta Piloto de la U.C.E	Resiquin S.A.

#### **2.4.4.1 Polivinilpirrolidona (P.V.P)**

##### **1. SOLUBILIDAD**

Soluble en agua, alcohol y cloroformo; insoluble en éter.

Soluble en alcohol; insoluble en cloroformo y éter. (41)

##### **2. pH**

(Solución 1:20), el pH es entre 3 a 7 (41)

### 3. IDENTIFICACIÓN

- A 10 mL de solución 1:50, añadir 20 mL de HCl 1 N y 5 mL  $K_2Cr_2O_7$  TS. Se forma un precipitado naranja.
- Disolver 75 mg de nitrato de cobalto y 300 mg de tiocianato de amonio en 2 mL de agua. A esta solución se añade 5 mL de una solución de Povidona (1:50) y se acidifica con HCl 3N. Se forma un precipitado de color azul pálido.
- A 5 mL de una solución (1 en 200) se adiciona unas gotas de Yoduro TS. Se produce un color rojo intenso. (41)

#### 2.4.4.2 Estearato de magnesio

### 1. IDENTIFICACIÓN

Mezclar 25 g con 200 mL de agua caliente, añadir 60 mL de  $H_2SO_4$  2N y calentar la mezcla con agitación frecuente hasta que los ácidos grasos se separen completamente formando una capa transparente. Lavar los ácidos con agua hirviente hasta que estén libres de sulfatos, recoger en un vaso y calentar en baño maría hasta que el agua se separe de los ácidos y sea clara. Enfriar y separar la fase acuosa, entonces fundir los ácidos, filtrar en un vaso seco y secar a 100 °C por 20 minutos; la temperatura de solidificación de los ácidos grasos, no debe estar por debajo de los 54°C. (41)

### 2. SOLUBILIDAD

Es insoluble en agua, éter y alcohol. (41)

### **3. DETERMINACIÓN DE CLORUROS**

A 10 mL del extracto (obtenido en la identificación el estearato), añadir de 30 a 40 mL de agua, si es necesario neutralizar esta solución con ácido nítrico, añadir por cada mL de ácido nítrico un mL de nitrato de plata TS y suficiente agua hasta completar un volumen de 50 mL. Mezclar y dejar en reposo por 5 minutos protegido de la luz. Comparar la turbidez obtenida con una solución estándar a la que se le debe añadir ácido clorhídrico 0.02N. (41)

### **4. DETERMINACIÓN DE SULFATOS**

A 10 mL del extracto (obtenido en la identificación el estearato), añadir de 30 a 40 mL de agua, si es necesario neutralizar esta solución con ácido clorhídrico, añadir por cada mL de ácido clorhídrico un mL de cloruro de bario TS y añadir suficiente agua hasta completar un volumen de 50 mL. Mezclar por 10 min. Compare la turbidez obtenida con una solución estándar a la que debemos añadir ácido sulfúrico 0.02N. (41)

### **5. ACIDEZ O ALCALINIDAD**

Transferir 1 g a un vaso de 100 mL, añadir 20 mL de agua (libre de dióxido de carbono), calentar en un baño de agua por un minuto con agitación continua, enfriar y filtrar. Añadir 0.05 mL de azul de bromotimol TS a 10 mL del filtrado. Titular con ácido clorhídrico 0.1 N. (41)

### **6. PÉRDIDA POR CALENTAMIENTO**

Pesar 2 gramos de muestra y someter a 105 °C hasta peso constante; la pérdida no debe ser mayor al 4% en peso. (32)

## **7. VALORACIÓN**

Pesar cerca de 1 gramo de Estearato de Magnesio disolver en 50 mL de ácido sulfúrico 0.1N, dejar 30 min en reposo para que separe la fase ácida que es la clara, adicione agua suficiente para mantener el volumen inicial. Filtrar y pasar el filtrado a un erlenmeyer, neutralice el filtrado con hidroxido de sodio 1N. esde una bureta de 50 mL adicione 30 mL de EDTA 0.05M y 5 mL de solución buffer cloruro de amonio amoniacal y 0.15 mL de indicador negro de ericromo y titular con EDTA 0.05M. El límite es no menor a 6.8 y no más del 8.3% de MgO. Cada mL de EDTA 0.05M equivale a 2.015 mg de MgO. (32)

## **8. LÍMITES MICROBIOLÓGICOS**

### **INVESTIGACIÓN DE AEROBIOS TOTALES.**

- Pesar la muestra y diluir en agua de peptona al 0.1%, mezclar homogéneamente en el diluyente para lograr una distribución equilibrada de los microorganismos.
- Marcar las placas petri estériles con la fecha, número de muestra y dilución correspondiente.
- A partir del homogenizado preparar diluciones sucesivas del orden 10 según convenga el caso.
- Conforme se preparan las diluciones ir pipeteando por duplicado en placas petri estériles, alícuotas de mL de las diluciones escogidas para la siembra.
- Verter inmediatamente en las placas petri, 10 a 15 mL del medio de cultivo (PCA) fundido a 45°C.
- Mezclar el inoculo con el medio fundido, con movimientos de vaivèn mover las placas 5 veces en una dirección, luego repetir 5 veces el movimiento en dirección que forme ángulo con la primera, girar 5 veces en sentido de las agujas del reloj y 5 veces en sentido opuesto.
- Girar la placa 10 veces efectuando la figura del número 8.
- Se debe adoptar un sistema uniforme para todos los recuentos.

- Para prueba de esterilidad marcar una placa con CONTROL y adicionar 15 mL de medio de cultivo y 1 mL de diluyente sin inocular.
- Dejar reposar las placas en una superficie plana hasta solidificación del medio (15 minutos).
- Luego de solidificado el agar, invertir las placas e incubarlas a  $30^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ , durante 48 horas  $\pm$  3 horas.
- Finalizado el periodo de incubación, contar todas las unidades formadoras de colonias (UFC) en las placas elegidas para el recuento.

#### CÁLCULOS:

$$C = N * F$$

Donde:

C = UFC de microorganismos aerobios por gramo ò mL de muestra.

n = Número de UFC contadas en la placa petri.

f = Factor de dilución: inverso de la dilución utilizada. (19)

#### 2.4.4.3 Talco

### 1. IDENTIFICACIÓN

Mezclar 200 mg de carbonato de sodio anhidro con 2 g de carbonato de potasio anhidro y fundir en un crisol de platino. Añadir 100 mg de la sustancia que va a utilizarse para el test y calentar hasta fusión completa, enfríe y transfiera la mezcla fundida en un vaso que contenga 50 mL de agua caliente. Añadir ácido clorhídrico hasta que cese la efervescencia, y evapore la mezcla en un baño de agua hasta sequedad. Enfríe, y añada 20 mL de agua caliente y filtre la mezcla, el residuo es la sílica remanente, disolver en el

filtrado cloruro de amonio, añadir hidróxido de sodio 6N. Filtrar si es necesario y añadir fosfato dibásico TS al filtrado. Se visualiza un precipitado blanco cristalino que corresponde al magnesio amonio fosfato. (32)

## **2. SOLUBILIDAD**

Insoluble en agua, en ácidos minerales diluidos y en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos. (32)

## **3. REACCIÓN Y SUBSTANCIAS SOLUBLES**

Hervir 10 g con 50 mL de agua por 30 minutos, añadir agua para mantener el volumen original, filtrar, este es neutro al tornasol. Evaporar una porción del filtrado a sequedad y secar a 105 °C por 1 hora: el peso del residuo no debe exceder de 5 mg (0.1 %). (32)

## **4. RESIDUOS DE IGNICIÓN**

Pesar 1 g de muestra y someter a ignición a una temperatura de 1000°C hasta obtener peso constante. No pierde más del 6.5% de su peso. (32)

### **2.4.4.4. Avicel**

## **1. SOLUBILIDAD**

Insoluble en agua y en ácidos (salvo HF1), se disuelve en soluciones calientes de hidróxidos alcalinos. (41)

## **2. pH**

Entre 3.5 y 4.4 en una dispersión 1:25. (32)

## **3. IDENTIFICACIÓN**

Transferir cerca de 5 mg a un crisol de platino y mezclar con cerca de 200 mg de carbonato de potasio anhidro. Calentar sobre un mechero al rojo vivo por 10 minutos y enfriar. Disolver el fundido en 2 mL de agua destilada fresca, calentando si es necesario suavemente, adicionar 2 mL de molibdato de amonio TS a la solución; un color amarillo oscuro se produce. (32)

## **4. PÉRDIDA POR SECADO**

Secar en un crisol de platino tarado a 105 °C por 2 horas; pierde no más del 2.5 % de su peso. (32)

## **5. RESIDUOS DE IGNICIÓN**

A 1000 °C por 2 horas, pierde no más del 2 % de su peso, determinado en un crisol de platino. (32)

### **2.4.4.5 Almidón de maíz**

#### **1. SOLUBILIDAD**

Insoluble en agua fría y en alcohol. Al hervirlo con 20 veces su peso de agua por unos minutos y enfriar, queda una jalea blancuzca translúcida. (31)

## **2. IDENTIFICACIÓN**

Preparar una mezcla uniforme de 1.0 g de almidón con 2 mL de agua fría, revuélvalo con 15 mL de agua caliente, hierva suavemente por 2 minutos, y enfríe el producto es traslucido. La solución que contenga almidón se colorea de azul a violeta al añadir una solución de Yodo TS. (31)

## **3. pH**

Preparar una solución que contenga  $20.0g \pm 100$  mg de almidón, transferir esta mezcla a un recipiente de vidrio, y añadir 100 mL de agua. Agitar constantemente por 5 minutos, cuando se termine la agitación inmediatamente determine el pH potenciométricamente. El pH está entre 4.5 y 7.0 para el almidón de maíz. (31)

## **4. PÉRDIDA POR CALENTAMIENTO**

Secar a  $120^{\circ}\text{C}$  por 4 horas, la pérdida de peso no es más del 14.0% (31)

## **5. RESIDUOS DE IGNICIÓN**

El residuo de ignición corresponde a no más del 0.5% sobre 2 g de muestra. (31)

### **2.4.4.6 Lactosa monohidratada**

## **1. IDENTIFICACIÓN**

Añadir 5 mL de  $\text{NH}_4\text{OH}$  1N a 5 mL de una solución saturada, caliente de lactosa, enfriar suavemente la mezcla: el líquido comienza a amarillarse y finalmente se hace café-rojizo. Enfriar a temperatura ambiente y añadir pocas gotas de tartrato cúprico alcalino: se forma un precipitado rojo de óxido cuproso.

Disolver 250 mg en 5 mL de agua. Añadir 3 mL de hidróxido de amonio y calentar en un baño a  $80^{\circ}\text{C}$  por 10 minutos. Se desarrolla un color rojo. (31)

## 2. SOLUBILIDAD

1 g es soluble en 5 mL de agua y 2.6 mL de agua hirviente; muy poco soluble en alcohol; insoluble en cloroformo y éter. (41)

## 3. pH

(Solución 1:10). Entre 4 a 6.5 (32)

## 4. CLARIDAD Y COLOR DE LA SOLUCIÓN

Una solución de 3 g en 100 mL de agua hirviente, es completamente solución clara e incolora. (31)

## 5. PÉRDIDA POR CALENTAMIENTO

Pesar 2 g de la muestra y colocar en una cápsula de porcelana previamente tarada, secar en una estufa a 80°C durante dos horas. La pérdida de peso es no más el 1.0% (31)

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

#### 2.4.5.1 Determinación de la fórmula unitaria

Cada comprimido contiene:

Plantas molidas	43 %	301 mg
Polivinilpirrolidona (P.V.P)	2 %	14 mg
Estearato de magnesio	0.6 %	4.20 mg
Talco	0.4 %	2.80 mg
Avicel	1 %	7 mg
Almidón (aglutinante)	28 %	196 mg
Lactosa Monohidratada	25 %	175 mg
<b>PESO TOTAL DEL COMPRIMIDO</b>	<b>100 %</b>	<b>700 mg</b>

#### **2.4.5.2 Lote de fabricación**

TAMAÑO: 500 g

PESO: 700 mg

UNIDADES: 500 comprimidos

#### **2.4.5.3 Procedimiento de manufactura**

MÉTODO DE MANUFACTURA: Granulación Húmeda

1. Pesar y medir todos los constituyentes de la fórmula lote.
2. Tamizar el almidón y la lactosa a través de malla.
3. Incorporar al almidón y a la lactosa el extracto de ajeno, romero y manzanilla y mezclar por 20 minutos.
4. Tamizar a través de malla y dejar secar por 24 horas.
5. En 10 mL de agua disolver el PVP, calentar a ebullición.
6. En 10 mL de agua fría disolver el almidón e incorporar a la solución del paso 5, hacer hervir enfriar a temperatura ambiente
7. Amazar, y tamizar la masa a través de malla y recibir el granulado en bandejas cubiertas con papel encerado.
8. Secar realizar el control de calidad en granulado, humedad, identificación y valoración del principio activo.
9. Tamizar aparte el Estearato de Magnesio, Avicel y Talco a través de malla, adicionar a la mezcla del paso 6 y mezclar por 1 minuto.
10. Comprimir en tabletas de 700 mg con una dureza superior a 8 Kg.
11. Controlar el peso medio cada 30 minutos, la dureza, desintegración. Registrar los valores en las hojas de control respectivas.
12. Tomar muestras para análisis de Control de Calidad en el producto terminado.

## 2.4.6 CONTROL DE CALIDAD DE LA FABRICACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS

### 2.4.6.1 Humedad del granulado antes de su compresión

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

CÁLCULO:

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

%H = Porcentaje de humedad.

M<sub>H</sub> = Muestra húmeda (g).

M<sub>S</sub> = Muestra seca (g)

100 = Factor matemático para los cálculos. (13)

## 2.4.7. CONTROL DE CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS FITOFARMACÉUTICOS

### 2.4.7.1 Aspecto

Observar la forma y el color de cada una de las muestras a analizar. (32)

### 2.4.7.2 Variación de peso

Tomar 20 comprimidos al azar de la muestra a analizar: 18 comprimidos deben estar dentro del peso promedio y el peso de los dos comprimidos restantes puede estar dentro del doble del % de variación de peso. (32)

#### **2.4.7.3 Dureza**

Tomar 20 comprimidos al azar de la muestra a analizar, y reportar el valor promedio en kilogramo-fuerza, seguido de un paréntesis con el nombre del equipo ya que no son unidades reales, sino arbitrarias para cada equipo. (32)

#### **2.4.7.4 Friabilidad**

- Tomar 10 comprimidos de la muestra analizar.
- Pesar exactamente los 10 comprimidos (peso inicial P1).
- Colocar los 10 comprimidos en el equipo y accionar el tiempo (4 minutos) a 25 r.p.m., controlar al finalizar 100 revoluciones.
- Al finalizar la operación, tomar los 10 comprimidos y eliminar cuidadosamente el polvo.
- Pesar los 10 comprimidos (peso final Pf), calcular el porcentaje de peso perdido. (32)

#### **2.4.7.5 Desintegración**

- Llenar el recipiente del baño maría el equipo con agua.
- Llenar los dos vasos de precipitación de 1000 mL con agua destilada y calentar encendiendo el baño hasta una temperatura de  $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ .
- Colocar un comprimido en cada cestillo y colocar el disco plástico en la parte superior.
- Verificar la temperatura deseada usando un termómetro.
- Introducir los cestillos con las muestras y accionar el equipo.
- Con un cronómetro controlar el tiempo de desintegración, hasta que se haya producido el fenómeno de cada una de las muestras a analizarse. (32)

#### **2.4.7.6 Límites microbiológicos**

Las pruebas microbiológicas a realizar son: Aerobios Totales, Mohos en placa. Para Investigar Aerobios totales se procede de igual forma que la técnica descrita para Estearato de Magnesio; y para la investigación de Mohos en placa la técnica usada en droga cruda.

## CAPÍTULO III

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIONES

En este capítulo se expondrán en cuadros, los datos experimentales y los resultados obtenidos al aplicar todo lo descrito en los dos capítulos anteriores, ya que previa la utilización de las drogas vegetales en las diferentes aplicaciones, se recomienda la realización de las pruebas de control de calidad de la planta cruda.

#### 3.1 CONTROL DE CALIDAD DE LA DROGA CRUDA

##### 3.1.1 DETERMINACIÓN DEL CONTENIDO DE HUMEDAD

**CUADRO No 2. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE HUMEDAD EN LAS PLANTAS DE AJENJO (*Artemisia absinthium* L.), ROMERO (*Rosmarinus officinalis* L.) Y MANZANILLA (*Matricaria chamomilla* L.). REALIZADO EN EL LABORATORIO DE FARMACOGOSIA ESPOCH. SEPTIEMBRE 2009.**

PLANTAS	% HUMEDAD	ESPECIFICACIÓN
AJENJO	9.60	Hasta 14%
ROMERO	7.52	
MANZANILLA	7.46	

En la presente tabla se puede apreciar el porcentaje de humedad en el cual se tuvo un valor de 9.60% para el ajeno, 7.52 % para el romero y 7.46% para la manzanilla valores que se encuentra dentro de las especificaciones dadas por la Norma Ecuatoriana Fitoterápicos, el límite establecido es hasta el 14%, estos valores son bajos debido a que las plantas provienen de un proceso de secado esto nos ayuda a evitar el crecimiento bacteriano a lo que se puede adjuntar que las muestras estaban en buenas condiciones de almacenamiento y que se puede dar paso al uso requerido.

### 3.1.2 DETERMINACIÓN DE CENIZAS TOTALES

**CUADRO No 3. RESULTADOS DE LAS DETERMINACIONES DE CENIZAS AJENJO (*Artemisia absinthium L.*). REALIZADO EN EL LABORATORIO DE FARMACOGNOSIA ESPOCH.SEPTIEMBRE 2009.**

<b>% CENIZAS TOTALES</b>	<b>%CENIZAS SOLUBLES AGUA</b>	<b>%CENIZAS INSOLUBLES ÁCIDO</b>
6.55	4.37	3.07

El porcentaje de cenizas totales de las especies vegetales es un indicativo del contenido total de minerales en la muestra, por lo que al observar los resultados del cuadro No 3 para el ajeno es de 6.55%, el porcentaje de 4.37% de cenizas solubles en agua corresponde a material de tipo orgánico, mientras que el 3.07% de cenizas insolubles en ácido esta relacionado a las sustancias minerales propias presentes en la planta, valores que se encuentran dentro de los limites establecidos por OMS (1998) y USP (2001).

**CUADRO No 4. RESULTADOS DE LAS DETERMINACIONES DE CENIZA EN ROMERO (*Rosmarinus officinalis* L.). REALIZADO EN EL LABORATORIO DE FARMACOGNOSIA ESPOCH.SEPTIEMBRE 2009.**

<b>% CENIZAS TOTALES</b>	<b>%CENIZAS SOLUBLES AGUA</b>	<b>%CENIZAS INSOLUBLES ÁCIDO</b>
4.59	1.80	0.47

La planta seca de romero arrojó los siguientes valores de cenizas: cenizas totales 4.59%, valor de referencia Máximo 6%, cenizas solubles en agua 1.80% valor límite Máximo 3% y cenizas insolubles en ácido 0.47% especificación 0.9%; con la determinación de esta prueba podemos comentar que la muestra no se encuentra contaminada con arena, impurezas y minerales.

**CUADRO No 5. RESULTADOS DE LAS DETERMINACIONES DE CENIZA EN MANZANILLA (*Matricaria chamomilla* L.). REALIZADO EN EL LABORATORIO DE FARMACOGNOSIA ESPOCH.SEPTIEMBRE 2009.**

<b>% CENIZAS TOTALES</b>	<b>%CENIZAS SOLUBLES AGUA</b>	<b>%CENIZAS INSOLUBLES ÁCIDO</b>
8.66	3.75	1.56

El porcentaje de cenizas totales de las especies vegetales es un indicativo del contenido total de minerales en la muestra, por lo que al observar los resultados del cuadro No 5 para la manzanilla es de 8.66% siendo su límite máximo 12%, el porcentaje de 3.75% de cenizas solubles en agua corresponde a material de tipo orgánico siendo su límite máximo 7%, mientras que el 1.56% de cenizas insolubles en ácido esta relacionado a las sustancias minerales propias presentes en la planta siendo su límite máximo 5% , valores que se encuentran dentro de los limites establecidos por OMS (1998) y USP (2001).

De los cuadros N° 3,4 y 5 se puede determinar que los índices de cenizas, están dentro de los límites normales establecidos para plantas medicinales, considerando que las plantas utilizadas tienen un tratamiento adecuado en Jamwi Kiwa antes de entrar en el proceso de secado y molienda, siempre permanece una pequeña cantidad de tierra.

### 3.1.3 ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO

**CUADRO No 6. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE AEROBIOS MESÓFILOS TOTALES, COLIFORMES TOTALES, COLIFORMES FECALES, MOHOS Y LEVADURAS EN AJENJO (*Artemisia absinthium* L.), ROMERO (*Rosmarinus officinalis* L.) Y MANZANILLA (*Matricaria chamomilla* L.). REALIZADO EN EL LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA ESPOCH OCTUBRE 2009.**

MICROORGANISMO	ESPECIFICACIÓN	AJENJO	ROMERO	MANZANILLA
Aerobios mesófilos totales	$1 \times 10^{7*}$ UFC/10g	$1.21 \times 10^5$	$2.8 \times 10^4$	$5.5 \times 10^4$
Coliformes totales	100-460 NMP/g **	256	340	259
Coliformes fecales	< de 10 NMP/g **	5	4	3
Mohos y levaduras	$1 \times 10^{4*}$ UFC/10g	$5.0 \times 10^3$	$2.0 \times 10^3$	$1.2 \times 10^3$

\*Límites establecidos por la OMS. (WHO.1998)

\*\*AOAC. (1995)

Los parámetros estudiados en este cuadro nos indican:

Aerobios mesófilos totales: Parámetro general de higiene.

Coliformes totales y fecales: Contaminación fecal.

Mohos y levaduras: Micotoxigenicidad potencial.

Los valores ilustrados en el cuadro N° 6, nos demuestra que las plantas secas de ajeno, romero y manzanilla están aceptadas para ser usadas en la elaboración de fitofármacos

porque se encuentran dentro de los límites establecidos por la OMS. (WHO.1998) AOAC. (1995), en caso de sobrepasar estos límites la muestra se deberá rechazar para evitar posteriores complicaciones.

### **3.2 DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS DE CALIDAD EN EL EXTRACTO FLUIDO**

#### **3.2.1 DESCRIPCIÓN ORGANOLÉPTICA**

**CUADRO No. 7 RESULTADOS DE LA DESCRIPCIÓN ORGANOLÉPTICA DEL EXTRACTO FLUIDO DE AJENJO, ROMERO Y MANZANILLA. REALIZADO EN EL LABORATORIO DE FARMACOGNOSIA. ESPOCH OCTUBRE 2009.**

<b>PARÁMETROS</b>	<b>AJENJO</b>	<b>ROMERO</b>	<b>MANZANILLA</b>
COLOR	Verde	Verde	Verde oscuro
OLOR	Característico	Característico	Característico
TURBIDEZ	No	No	No
ASPECTO	Ligeramente líquido	Ligeramente líquido	Ligeramente líquido

Se debe indicar que los parámetros de calidad del extracto fluido no tienen estándares de referencia con los cuales se los puede comparar, ya que estos extractos tienen sus propios valores y características dependiendo de cada especie analizada.

### 3.2.2 PARÁMETROS FÍSICOS

**CUADRO No 8. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE PARAMETROS DE CALIDAD DEL EXTRACTO FLUIDO DE AJENJO, ROMERO Y MANZANILLA. REALIZADO EN EL LABORATORIO DE FARMACOGNOSIA. ESPOCH OCTUBRE 2009.**

DETERMINACIONES	AJENJO	ROMERO	MANZANILLA
pH	5.93	5.68	5.83
ÍNDICE DE REFRACCIÓN	1.379	1.373	1.370
DENSIDAD RELATIVA	0.967	0.959	0.833
CONTENIDO ETANÓLICO	25.09	24.99	24.03

En el cuadro N° 8 se observa los valores que arrojaron el estudio de los extractos fluidos de ajeno, romero y manzanilla estos valores están acordes a las especificaciones de la metodologías OMS, pero cabe recordar que son valores para extractos en general y no específicos para cada planta; el contenido etanólico esta en relación a la densidad, valor que se determinó según bibliografía. (32)

### 3.2.3 REACCIONES DE CARACTERIZACIÓN, TAMIZAJE FITOQUÍMICO

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

**CUADRO No 9. RESULTADOS DEL TAMIZAJE FITOQUÍMICO EN EXTRACTO FLUIDO DE AJENJO, ROMERO Y MANZANILLA. REALIZADO EN EL LABORATORIO DE FARMACOGNOSIA. ESPOCH OCTUBRE 2009.**

ENSAYO/METABOLITO		TIPO DE EXTRACTO (EXTRACTO FLUIDO)		
		AJENJO	MANZANILLA	ROMERO
<b>Alcaloides</b>	Dragendorff	(-)	(-)	(-)
<b>Cardiotónicos</b>	Baljet	(+++)	(+++)	(+++)
<b>Triterpenos y/o esteroides</b>	Liebermann Burchard	(++)	(+++)	(-)
<b>Antraquinonas</b>	Borntrager	(-)	(+++)	(+)
<b>Taninos</b>	Cloruro férrico	(++)	(+)	(++)
<b>Flavonoides</b>	Shinoda	(++)	(+++)	(++)
<b>Azúcares reductores</b>	Fehling	(+)	(++)	(+)
<b>Saponinas</b>	Espuma	(+)	(+++)	(+++)
<b>Mucílagos</b>		(-)	(+)	(++)

**Interpretación de la Tabla:** (-) Negativo

(+) Baja evidencia

(++) Evidencia

(+++) Alta evidencia

De acuerdo al estudio fitoquímico en el cuadro N o 9 se determinó la presencia de los siguientes metabolitos secundarios:

La prueba para la determinación de Alcaloides, mediante el reactivo de Dragendorff, dio negativo para ajeno, romero y manzanilla, flavonoides nos dió positivo en las pruebas de Shinoda y cloruro férrico para el caso del ajeno, romero y manzanilla, saponinas y cardiotónicos se da para las tres plantas; la presencia de taninos se encontró para ajeno, romero y manzanilla; mucílagos negativo en la muestra de ajeno y positivo en romero y manzanilla; la prueba de Fehling se ve en baja evidencia.

También se muestra que en el romero no se encuentra la presencia de esteroides dando así negativa la prueba de Lieberman- Buchard, en ajeno se vio negativa la prueba de Borntrager teniendo así la ausencia de antraquinonas, pero a estos resultados negativos no se puede considerarse como confirmativos de ausencia de un metabolito, pues la cantidad de constituyentes químicos en una droga vegetal puede variar de acuerdo a las condiciones climáticas como temperatura, humedad, régimen de lluvia, etc., depende también de la edad de la materia vegetal, las condiciones de almacenamiento, bajas concentraciones del metabolito en el momento de la recolección, de modo que no sobrepasan los límites de detección de los métodos y reactivos empleados.

### 3.3 CONTROL DE CALIDAD DE LOS EXCIPIENTES

#### 3.3.1 POLIVINILPIRROLIDONA (P.V.P)

**CUADRO No 10. REPORTE ANALITICO DE POLIVILPIRROLIDONA (P.V.P) UTILIZADO COMO EXCIPIENTE PARA LOS COMPRIMIDOS. REALIZADO EN EL LABORATORIO DE ANALISIS DE MEDICAMENTOS ESPOCH NOVIEMBRE 2009.**

---

---

**NOMBRE: POLIVINILPIRROLIDONA (P.V.P.)**

**ANÁLISIS CONFORME A:**

**USP XXIII-FARMACIA REMINGTON 17 ava. edición**

<b>ENSAYOS</b>	<b>ESPECIFICACIONES</b>	<b>RESULTADOS</b>
Descripción	Polvo blanco a blanco cremoso, inodoro e higroscópico sabor dulce e inodoro. Estable al aire pero absorbe con facilidad los olores.	CONFORME
Solubilidad	Soluble en agua, y cloroformo; insoluble en éter.	CONFORME
pH	(solución 1:20) Entre 3 a 7	4,16

---

---

La solubilidad se evidenció en agua y alcohol, el valor 4.16 de pH se encuentra dentro de las especificaciones, para el caso A de la identificación se observó la presencia de un precipitado naranja en el tubo de ensayo, para el caso B precipitado de color azul pálido, y para el caso C al momento de adicionar yodo TS se dio la presencia inmediata de un color rojo.

### 3.3.2 ESTEARATO DE MAGNESIO

#### 3.3.2.1 Determinación de cloruros

**CUADRO No 11. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE CLORURUOS DEL ESTEARATO DE MAGNESIO UTILIZADO COMO EXCIPIENTE PARA LOS COMPRIMIDOS. REALIZADO EN EL LABORATORIO DE ANALISIS DE MEDICAMENTOS ESPOCH NOVIEMBRE 2009.**

VOLUMEN HCl 0.02N (mL)	ESPECIFICACIONES
0.49	No más de 1.4 mL

El valor de 0.49 mL es el resultado en la titulación con HCl 0.02N, este dato se encuentra dentro de especificaciones de la USP.

#### 3.3.2.4 Determinación de sulfatos

**CUADRO No 12. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE SULFATOS DEL ESTEARATO DE MAGNESIO UTILIZADO COMO EXCIPIENTE PARA LOS COMPRIMIDOS. REALIZADO EN EL LABORATORIO DE ANALISIS DE MEDICAMENTOS ESPOCH NOVIEMBRE 2009.**

VOLUMEN H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 0.1N (mL)	ESPECIFICACIONES
1.25	No más de 3.0 mL

En el cuadro N° 12 se determinó sulfatos dándonos un valor de 1.25 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0.1N consumido en la titulación, las especificaciones nos marca un valor de no más de 3.0 mL, el valor antes mencionado se encuentra dentro de las especificaciones de la USP XXIII.

### 3.3.2.5 Determinación de acidez o alcalinidad.

**CUADRO No 13. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE ACIDEZ O ALCALINIDAD DEL ESTEARATO DE MAGNESIO UTILIZADO COMO EXCIPIENTE PARA LOS COMPRIMIDOS. REALIZADO EN EL LABORATORIO DE ANALISIS DE MEDICAMENTOS ESPOCH NOVIEMBRE 2009.**

<b>VOLUMEN HCl 0.1N (mL)</b>	<b>ESPECIFICACIONES</b>
0.034	No más de 0.05 mL

La determinación de acidez o alcalinidad del estearato de magnesio usado como excipiente para la elaboración de los comprimidos nos arrojó un valor de 0.034 mL de volumen consumido de HCl 0.1N es un valor que se encuentra dentro de límites establecidos por lo que el estearato de magnesio tiene una acidez o alcalinidad aceptable.

### 3.3.2.6 Pérdida por calentamiento

**CUADRO No 14. RESULTADOS DE LA PERDIDA POR CALENTAMIENTO DEL ESTEARATO DE MAGNESIO UTILIZADO COMO EXCIPIENTE PARA LOS COMPRIMIDOS. REALIZADO EN EL LABORATORIO DE ANALISIS DE MEDICAMENTOS ESPOCH NOVIEMBRE 2009.**

<b>% PÉRDIDA POR CALENTAMIENTO</b>	<b>ESPECIFICACIONES</b>
2.4	No más de 4%

El Estearato de Magnesio al ser sometido a una temperatura de 105°C por dos horas nos dio una pérdida de 2.4%, por lo que se puede aceptar ya que la USP nos da un valor de no más del 4%.

### 3.3.2.7 Valoración

**CUADRO No 15. RESULTADOS DE LA VALORACIÓN DEL ESTEARATO DE MAGNESIO UTILIZADO COMO EXCIPIENTE PARA LOS COMPRIMIDOS. REALIZADO EN EL LABORATORIO DE ANALISIS DE MEDICAMENTOS ESPOCH NOVIEMBRE 2009.**

<b>% DE PUREZA</b>	<b>ESPECIFICACIONES</b>
7.25	No menos de 6.8% y no más de 8.3%

El porcentaje de pureza del estearato de magnesio fue de 7.25 % de MgO. La USP XXIII específica que contiene no menos de 6.8 y no más de 8.3 %, titulado con EDTA.

### 3.3.2.8 Límites microbiológicos

**CUADRO No 16. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE AEROBIOS MESÓFILOS DEL ESTEARATO DE MAGNESIO UTILIZADO COMO EXCIPIENTE PARA LOS COMPRIMIDOS. REALIZADO EN EL LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA. ESPOCH NOVIEMBRE 2009.**

<b>MICROORGANISMOS</b>	<b>ESPECIFICACIONES</b>	<b>RESULTADOS</b>
Aerobios mesófilos totales	Número total de bacterias no excede de 500 por g.*	250

\*Límites establecidos por la USP XXIII

Los resultados obtenidos en el análisis microbiológico de aerobios mesófilos mostraron que estos microorganismos están dentro de límites.

### 3.3.3 TALCO

#### 3.3.3.1 Reacción y sustancias solubles

**CUADRO No 17. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE SUBSTANCIAS SOLUBLES DEL TALCO UTILIZADO COMO EXCIPIENTE PARA LOS COMPRIMIDOS. REALIZADO EN EL LABORATORIO DE ANALISIS DE MEDICAMENTOS. ESPOCH NOVIEMBRE 2009.**

<b>SUBSTANCIAS SOLUBLES (mg)</b>	<b>ESPECIFICACIONES</b>
4.45	No debe exceder de 5 mg.

En el cuadro N° 18 se muestra el porcentaje de sustancias solubles en ácidos cuyo valor es de 4.45 mg resultado que se encuentra dentro de las especificaciones de la USP XXIII, no más de 5 mg.

#### 3.3.3.2 Pérdida por Ignición

**CUADRO No 18. RESULTADOS DE LA PÉRDIDA POR IGNICIÓN DEL TALCO UTILIZADO COMO EXCIPIENTE PARA LOS COMPRIMIDOS. REALIZADO EN EL LABORATORIO DE ANALISIS DE MEDICAMENTOS. ESPOCH NOVIEMBRE 2009.**

<b>% DE PERDIDA</b>	<b>ESPECIFICACIONES</b>
5.41	No pierde más del 6.5% de su peso

La pérdida por ignición del talco es de 5.41% valor que esta dentro de los límites establecidos no más del 6.5%, cumpliendo así la materia prima con este parámetro de calidad.

### 3.3.4 REPORTE ANALÍTICO DEL AVICEL

**CUADRO No 19. REPORTE ANALÍTICO DEL AVICEL UTILIZADO COMO EXCIPIENTE PARA LOS COMPRIMIDOS. REALIZADO EN EL LABORATORIO DE ANALISIS DE MEDICAMENTOS. ESPOCH NOVIEMBRE 2009.**

---

---

**NOMBRE: AVICEL**

**ANÁLISIS CONFORME A:**

**USP XXVIII - FARMACIA REMINGTON 17 ava. edición**

<b>ENSAYOS</b>	<b>ESPECIFICACIONES</b>	<b>RESULTADOS</b>
Descripción	Polvo liviano y no arenoso de partículas extremadamente pequeñas.	CONFORME
Solubilidad	Insoluble en agua y en ácidos, se disuelve en soluciones calientes de hidróxidos alcalinos.	CONFORME
pH	Entre 3.5 y 4.4 en una dispersión 1:25.	3,58
Pérdida por secado	Secar en un crisol de platino tarado a 105 °C por 2 horas; pierde no más del 2.5 % de su peso.	1,25%
Pérdida por ignición	A 1000 °C por 2 horas, pierde no más del 2 % de su peso, determinado en un crisol de platino.	1,10%

---

---

### 3.3.5 ALMIDÓN DE MAÍZ

#### 3.3.5.1 Reporte analítico del almidón de maíz

CUADRO No 20. REPORTE ANALÍTICO DEL ALMIDÓN DE MAÍZ UTILIZADO COMO EXCIPIENTE PARA LOS COMPRIMIDOS. REALIZADO EN EL LABORATORIO DE ANALISIS DE MEDICAMENTOS. ESPOCH NOVIEMBRE 2009.

NOMBRE: ALMIDÓN DE MAÍZ		
ANÁLISIS CONFORME A : USP/XXIII		
ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Descripción	Masas blancas irregulares y angulares de polvo fino, inodoro y de tenue sabor característico. Gránulos poligonales, redondeados o esferoides, de unas 35 u de diámetro, que tienen una hendidura circular o de varios rayos (2 a 5).	CONFORME
Solubilidad	Insoluble en agua fría y en alcohol. Al hervirlo con 20 veces su peso de agua por unos minutos y enfriar , queda una jalea blanquezcó translucida	CONFORME
pH	(Sol. Al 20%) Entre 4 .5 y 7.0	5,55
Pérdida por secado	A 120 °C por 4 horas, pierde no más que 14 % de su peso. 0.5% sobre 2 g de muestra.	9,24%
Residuos de ignición	El residuo de ignición corresponde a no más del 0.5% sobre 2 g de muestra.	0,14%
Límites microbiológicos	Negativo para <i>E. coli</i>	CONFORME

### 3.3.6 LACTOSA MONOHIDRATADA

#### 3.3.6.1 Reporte analítico de Lactosa Monohidratada

CUADRO No 21. REPORTE ANALÍTICO DE LACTOSA MONOHIDRATADA UTILIZADO COMO EXCIPIENTE PARA LOS COMPRIMIDOS. REALIZADO EN EL LABORATORIO DE ANALISIS DE MEDICAMENTOS. ESPOCH NOVIEMBRE 2009.

NOMBRE: LACTOSA MONOHIDRATADA		
ANÁLISIS CONFORME A:		
USP XXIII - FARMACIA REMINGTON 17 ava. Edición		
ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Descripción	Masas duras o polvo cristalino blanco o blanco cremoso, de tenue sabor dulce e inodoro. Estable al aire pero absorbe con facilidad los olores.	CONFORME
Solubilidad	1 g es soluble en 5 mL de agua y 2.6 mL de agua hirviente; muy poco soluble en alcohol; insoluble en cloroformo y éter.	CONFORME
pH	(solución 1:10) Entre 4 a 6.5	5,97
Claridad y color de la Solución	Una solución de 3 g en 100 mL de agua hirviente, es completamente clara e incolora.	CONFORME
Pérdida por secado	80°C por 2 horas pierde no más que el 0.1% de su peso	0.04%
Residuos ignición	No más de 0.1%	0.03%
Límites microbiológicos.	Ausencia de Aerobios totales.	CONFORME

### 3.4 CONTROL DE CALIDAD DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS

#### 3.4.1 HUMEDAD DEL GRANULADO ANTES DE SU COMPRESIÓN

**CUADRO No 22. RESULTADO DE LA DETERMINACIÓN DE HUMEDAD DEL GRANULADO PARA LOS COMPRIMIDOS. REALIZADO EN LA PLANTA PILOTO DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR. QUITO DICIEMBRE 2009.**

REPETICIONES	% HUMEDAD
1	3.215
2	3.214
3	3.221
% PROMEDIO	3.216
S	0.0037
CV (%)	0.1177

El valor de humedad que nos arrojó el granulado es de 3.216% valor que esta dentro de rangos aceptados para granulados húmedos siendo el valor de referencia de 3.5%

### 3.5 CONTROL DE CALIDAD DEL COMPRIMIDOS

#### 3.5.1 ASPECTO

**CUADRO No 23. RESULTADO DEL ANÁLISIS SENSORIAL DE LOS COMPRIMIDOS DE 700 mg REALIZADO EN LA PLANTA PILOTO DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR. QUITO DICIEMBRE 2009.**

<b>COMPRIMIDO</b>	<b>FORMA</b>	<b>COLOR</b>	<b>CUBIERTA</b>
Fitofarmacéutico	Redonda	Verde	No

En el análisis sensorial de los comprimidos se observó las siguientes características: forma redonda de color verde y no presenta cubierta.

### 3.5.2 ANÁLISIS GEOMÉTRICO DE LOS COMPRIMIDOS

**CUADRO No 24. RESULTADO DEL ANÁLISIS GEOMÉTRICO DE LOS COMPRIMIDOS DE 700 mg REALIZADO EN LA PLANTA PILOTO DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR. QUITO DICIEMBRE 2009.**

<b>Nº</b>	<b>DIÁMETRO (mm.)</b>	<b>ESPEJOR (mm.)</b>
1	1.281	0.225
2	1.285	0.225
3	1.280	0.225
4	1.289	0.224
5	1.283	0.224
6	1.280	0.225
7	1.280	0.225
8	1.284	0.223
9	1.287	0.225
10	1.284	0.225
PROMEDIO	1.2833	0.2246
S	0.00312	0.000699
CV (%)	0.24380	0.31131

Los resultados de diámetro y espesor realizados mediante el análisis geométrico medido en milímetros, obtenidos mediante la medición con un calibrador.

### 3.5.3 VARIACIÓN DE PESO

**CUADRO No 25. RESULTADO DE LA VARIACIÓN DE PESO DE LOS COMPRIMIDOS DE 700 mg REALIZADO EN LA PLANTA PILOTO DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR. QUITO DICIEMBRE 2009.**

Nº	PESO (mg)
1	708
2	710
3	698
4	740
5	702
6	711
7	725
8	699
9	732
10	705
PESO PROMEDIO	713
Límite superior (+5%)	722.5 mg
Límite inferior (- 5%)	677.5 mg

Los resultados de variación de peso de los comprimidos que se muestra en el cuadro No 26 demostraron que todos los comprimidos ensayados están dentro de las especificaciones, los límites especificados son: Límite superior (+5%), 722.5 mg límite inferior (- 5%), 677.5 mg.

### 3.5.4 DUREZA

**CUADRO No 26. RESULTADO DE DUREZA DE LOS COMPRIMIDOS DE 700 mg. REALIZADO EN LA PLANTA PILOTO DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR. QUITO DICIEMBRE 2009.**

<b>Nº</b>	<b>DUREZA (Kp)</b>
1	8.9
2	7.8
3	8.9
4	8.2
5	8.5
PROMEDIO	8.46
S	0.47228
CV (%)	5.58190

El método usado para determinar la dureza de los comprimidos fue de resistencia a la presión, es así que en la tabla se observa un promedio de 8.46 Kp valor que esta entro de especificaciones de 8 a 12 Kp.

### 3.5.5 FRIABILIDAD

**CUADRO No 27. RESULTADO DE FRIABILIDAD DE LOS COMPRIMIDOS DE 700 mg. REALIZADO EN LA PLANTA PILOTO DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR. QUITO DICIEMBRE 2009.**

Nº	Peso inicial (mg)	Peso Final (mg)	(%) Variación
1	698	691.8	0.88
2	705	699.2	0.82

Media del % Variación = 0.85

En el cuadro No 28 se muestra los resultados del ensayo de friabilidad mediante método desgaste por rotación, en donde las muestras arrojaron un promedio de 0.85%, resultado que garantiza que el comprimido tendrá una buena resistencia mecánica al desgaste por rodadura, fricción o caída durante el proceso de envasado, almacenamiento y transporte. Según la USP dice que el peso máximo perdido es no mayor al 1%.

### 3.5.6 DESINTEGRACIÓN

**CUADRO No 28. RESULTADO DE DESINTEGRACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS DE 700 mg. REALIZADO EN LA PLANTA PILOTO DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR. QUITO DICIEMBRE 2009.**

<b>Nº</b>	<b>TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN ( min)</b>
1	1.51
2	1.52
3	1.55
4	1.51
5	1.50
PROMEDIO	1.51
S	0.01923
CV (%)	1.27386

**Especificaciones:** Tiempo de desintegración no mayor a 30 minutos.

Los valores de desintegración que se observa en la tabla arrojaron un promedio de 1.51 minutos, por lo que se puede deducir que la calidad y cantidad de aglutinante utilizado en la formulación es adecuado garantizando la liberación del principio activo para que pueda disolverse y estar listo para el proceso de absorción.

### 3.5.7 ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO

**CUADRO No 29. RESULTADO DE LA DETERMINACIÓN DE MICROORGANISMOS CONTAMINANTES DE LOS COMPRIMIDOS DE 700 mg. REALIZADO EN LA PLANTA PILOTO DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR. QUITO DICIEMBRE 2009.**

MICROORGANISMOS	ESPECIFICACIONES	COMPRIMIDOS 700 mg
AEROBIOS MESÓFILOS TOTALES	$1 \times 10^7$ * NMP/g	$2.5 \times 10^3$
MOHOS Y LEVADURAS	$1 \times 10^4$ * NMP/g	$1.0 \times 10^2$
COLIFORMES TOTALES	100-460 NMP/g**	240
COLIFORMES FECALES	Menor de 10 NMP/g**	2

\*Límites establecidos por la OMS. (WHO.1998)

\*\*AOAC. (1995)

Los parámetros estudiados en este cuadro nos indican:

Aerobios mesófilos totales: Parámetro general de higiene.

Coliformes totales y fecales: Contaminación fecal.

Mohos y levaduras: Micotoxigenicidad potencial.

Los valores obtenidos determinan que el comprimido posee una contaminación microbiológica aceptable, pues se encuentra dentro de los límites permitidos, además demuestra que en las operaciones unitarias para la fabricación se realizaron asépticamente.

### 3.5.8 IDENTIFICACIÓN DEL COMPUESTO QUÍMICO REPRESENTATIVO

Se utilizó dos tipos de solventes para la fase móvil, y la cromatografía se realizó en placas de silicagel; a continuación se describen los sistemas de solventes:

Sistema de solventes --- Cloroformo-acetona-ácido fórmico (75:16.5:8.5)

Con este solvente se pudo diferenciar los componentes de la muestra analizada, gracias a que permite una mejor separación de los componentes y que se puede apreciar mediante la aparición de manchas más claras que permiten los cálculos del Rf para la identificar los compuestos.

- Fase estacionaria: Sílica gel
- Fase móvil: Cloroformo-acetona-ácido fórmico (75:16.5:8.5)
- Revelador: H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> – vainillina
- Extracto fluido de ajeno, romero, manzanilla

$$Rf = \frac{\text{Distancia recorrida por la muestra}}{\text{Distancia recorrida por el solvente}}$$



**FOTOFRAFÍA No 4. PLACA CROMATOGRÁFICA DE LA MEZCLA DE EXTRACTO DE AJENJO, ROMERO Y MANZANILLA. PARA LA DETECCIÓN DE FLAVONOIDES, UTILIZANDO COMO ADSORBENTE: SÍLICA GEL 60 F<sub>254</sub> (MERCK). FASE MÓVIL: CLOROFORMO-ACETONA-ÁCIDO FÓRMICO (75:16.5:8.5). REVELADO: ÁCIDO SULFÚRICO - VAINILLINA (8:4). (24)**

Los resultados obtenidos fueron: En el extracto hidroalcohólico de ajeno, romero y manzanilla una manchas amarilla a  $R_f = 0.706$  siendo un quercetin-3-O-rhamnside (quercetin), manchas de color amarillo verdoso a  $R_f = 0.94$  para quercetin, para los comprimidos fitofarmacéuticos se determinó manchas de color morado a un  $R_f = 0.613$ , para isoquercitrin otra mancha de color amarillo verdoso a un  $R_f = 0.94$  para quercetin.

Como se puede apreciar, al comparar los datos del perfil cromatográfico del extracto hidroalcohólico y de los comprimidos, se obtienen  $R_f$  similares, lo que indica que los mismos componentes químicos del extracto (flavonoides) permanecen en los comprimidos.

### 3.6 REPORTE ANALÍTICO DEL COMPRIMIDO FITOFARMACÉUTICO

**CUADRO No 30. REPORTE ANALÍTICO DE LOS COMPRIMIDOS FITOFARMACÉUTICOS. REALIZADO EN LA PLANTA PILOTO DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR. QUITO DICIEMBRE 2009.**

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Comprimidos	700 mg de peso contienen 301 mg de principio activo que corresponde a 43%	700 mg
Dureza	8 a 12 Kp	8.46 Kp
Humedad	2-4%	3.216%
Dimensiones		Diámetro 1.28 mm
		Espesor 0.22 mm
Peso Promedio	700 mg	713 mg
Color	Verdoso	Verdoso oscuro
Olor	Fuerte	Característico
Sabor	Amargo	Amargo
Aspecto	Homogéneo	Homogéneo
Identificación del compuesto representativo	Rf =0.706 siendo un quercetin-3-O-rhamnside (quercetin) manchas de color amarillo	Rf =0.706 (quercetin)
Friabilidad	Menor a 1%	0.85%
Desintegración	Menor a 15 minutos	1.51 minutos
Análisis Microbiológico	AEROBIOS MESÓFILOS TOTALES $1 \cdot 10^7$	$2.5 \times 10^3$ NMP/g
	MOHOS Y LEVADURAS $1 \cdot 10^4$ NMP/g	$1.0 \times 10^2$ NMP/g
	COLIFORMES TOTALES 100-460 NMP/g	240 NMP/g
	COLIFORMES FECALES menos 10 NMP/g	2 NMP/g

### **3.7 COMPROBACIÓN DE LA ACTIVIDAD TERAPÉUTICA DEL COMPRIMIDO**

El ensayo clínico de la actividad terapéutica se realizó in vivo, para lo cual se contó con un grupo de 10 mujeres adolescentes de la comunidad Compañía Labranza ubicada en el Cantón Colta Provincia de Chimborazo, este grupo de mujeres presentaba cólicos menstruales todos los meses.

A las pacientes se les procedió a administrar los comprimidos fitofarmacéuticos en su dosis de 700 mg uno cada 8 horas cinco días antes de su ciclo menstrual, basándonos en datos bibliográficos de las plantas utilizadas y de la administración de productos químicos utilizados con el mismo fin.

Posterior se procedió a realizar la administración al mes siguiente, la misma que nos sirvió para reafirmar la eficacia terapéutica de los comprimidos fitofarmacéuticos.

Las plantas utilizadas son efectivas para actuar contra menstruaciones dolorosas.

Puesto que el dolor menstrual es algo subjetivo que no lo podemos medir con ningún parámetro clínico, nos basamos en una encuesta hacia las adolescentes para de esta manera comprobar la eficacia terapéutica de los comprimidos fitofarmacéuticos.

Ver el Anexo No 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7.

### **3.8 CAPACITACIÓN AL GRUPO DE PACIENTES- MUJERES ADOLESCENTES QUE PADECE MENSTRUACIONES DOLOROSAS**

Se realizó utilizando una presentación en Power Point y carteles didácticos para fácil comprensión y manejo de la información.

Los temas tratados en la conferencia fueron sobre lo que es la menstruación dolorosa, las causas y los cuidados que se debe tener al padecer de estos cólicos, higiene personal, lo que es un fitofármaco y el tratamiento a seguir. Dándoles definiciones fáciles de entender, utilizando gráficos ya que es la mejor manera de llegar con el mensaje.

Finalmente se realizó un foro para de esta manera verificar si las pacientes entendieron el mensaje de la conferencia y aclarándoles algunas dudas.

Ver el Anexo No 8 y 9.

## CAPÍTULO IV

### 4. CONCLUSIONES

1. En el análisis de ceniza y humedad de Ajenjo (*Artemisia absinthium L.*), Romero (*Rosmarinus officinalis L.*) y Manzanilla (*Matricaria chamomilla L.*), se determinó que están dentro de los límites normales permitidos por la Norma Ecuatoriana de Fitoterápicos de Droga Cruda INEN (1999), esto es un indicativo que la droga cruda se encontraba en buenas condiciones de almacenamiento, apto para la elaboración de un fitofármaco.
2. El tamizaje fitoquímico realizado sobre el extracto fluido de las tres plantas de Ajenjo (*Artemisia absinthium L.*), Romero (*Rosmarinus officinalis L.*) y Manzanilla (*Matricaria chamomilla L.*), se encontró la presencia de metabolitos secundarios como agrupamientos lactónicos, cardiotónicos, triterpenos y/o esteroides, taninos, flavonoides, principios amargos.
3. El control microbiológico se determinó tanto en la droga cruda de las tres plantas como en el producto final es decir los comprimidos fitofarmacéuticos, investigando la presencia de Aerobios Mesófilos Totales, Coliformes totales, Coliformes fecales, Mohos y Levaduras se encuentran dentro de los parámetros establecidos por la Metodologías OMS (1998) y AOAC (1995), resultados que nos aseguran una buena condición higiénica y por tanto no representa un riesgo para la salud humana.

4. El control de calidad de los excipientes: Polivinilpirrolidona (P.V.P), Estearato de magnesio, Talco, Avicel, Almidón de maíz y Lactosa Monohidratada, se realizó siguiendo metodologías descritas en la USP XXIII, USP XVIII y Farmacia Práctica de Rémington, encontrándose dentro de los parámetros establecidos.
  
5. Se confirma la hipótesis planteada, ya que la elaboración y control de calidad del comprimido fitofarmacéutico de extractos de Ajenjo, Romero y Manzanilla aseguran su calidad e inocuidad y es eficaz como tratamiento para combatir la menstruación dolorosa.

## **CAPÍTULO V**

### **5. RECOMENDACIONES**

1. Se recomienda realizar el estudio de estabilidad acelerada a un tiempo de 6 meses para verificar que no se alteren las características organolépticas y físico-químicas del producto.
2. Para la elaboración de un fitofármaco, se deben realizar además estudios para la determinación de los metabolitos secundarios presentes en la especie, utilizando los métodos de HPLC, específicos, con estándares respectivos.
3. Se recomienda realizar estudios clínicos al comprimido fitofarmacéutico de ajeno, romero y manzanilla para de esta manera obtener el registro sanitario.

## CAPÍTULO VI

### 6. RESUMEN

En los laboratorios de la Facultad de Ciencias de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo y en la Planta Piloto Farmacéutica de la Universidad Central del Ecuador, se desarrolló la elaboración y control de calidad de comprimidos fitofarmacéuticos a base de Ajenjo, Romero y Manzanilla que por sus propiedades emenagogo potente, antiinflamatorio y analgésico respectivamente ayudan a combatir la menstruación dolorosa. Para ello se realizó el control de calidad en materias primas, proceso de fabricación y producto terminado, se obtuvo valores que están dentro de las especificaciones establecidas en las metodologías de la OMS, AOAC, Norma Ecuatoriana de Fitoterápicos de Droga Cruda INEN, USP XXIII, USP XVIII y Farmacia Práctica de Rémington. La fórmula unitaria para los comprimidos fitofarmacéuticos está constituida por droga vegetal como principio activo en 43%, aglutinante P.V.P 2%, diluyentes: el almidón de maíz en 28% y la lactosa en 25%; los lubricantes: el talco en 0.4% y el estearato de magnesio 0.6%; el avicel que actúa como desintegrador en 1% obteniendo comprimidos de 700 mg en peso con 301 mg de principio activo en base a granulación húmeda permitiendo que cumplan con todos los parámetros de calidad establecidos tales como características organolépticas, humedad de 3.216%, dureza 8.46 Kp, peso promedio 713 mg, desintegración en 1.51 minutos y friabilidad de 0.85%. Se comprobó la actividad terapéutica de los comprimidos con un estudio in vivo en la Comunidad Compañía Labranza ubicada en el Cantón Colta con un grupo de diez mujeres a las cuales se les administró en su dosis de 700 mg un comprimido cada 8 horas durante 5 días antes del ciclo menstrual, comprobando la eficacia terapéutica de los comprimidos con una segunda administración logrando eliminar los cólicos menstruales en un 100%.

## **SUMMARY**

At the Laboratories of the Science Faculty of the Chimborazo Higher Education Polytechnic School and the Pharmacy Pilot Plant of the Central University of Ecuador the elaboration and quality control of the pharmaceutical tablets was developed on the basis of absinthe, rosemary and chamomile which because of their potent emenagogue, anti-inflammatory and analgesic respectively help combat the painful menstruation. For this the quality control in raw materials, manufacturing process and finished product was carried out. Values within the established specifications in the methodologies of the OMS, AOAC, Ecuadorian Norm of Phytotherapeutics of Raw drug INEN, USP XXIII, USP XVIII and Remington Practical Pharmacy were obtained. The unit formula for the phytopharmaceutical tablets consists of vegetal drug as an active principle in 43%, agglutinant PVP 2%, solvents: 28% corn starch and 25% lactose; the lubricants: talc in 0.4% and magnesium stearate 0.6%; the avicel acts as a disintegrator in 1% resulting in 700 mg weight tablets with 301 mg active principle on the basis of humid granulation permitting to meet all the quality parameters established such as organoleptic features, 3.216% humidity, 8.46 Kp hardness, 713 mg average weight, 1.51 minutes disintegration and 0.85 % friability. The therapeutic activity of the tablets was tested with an in vivo study in the Community Compania Labranza located in Colta Canton with a group of ten women who were given in their 700 mg dosage a tablet every 8 hours during 5 days before the menstruation cycle, testing the therapeutic efficacy of the tablets with a second administration eliminating the menstruation colics.

## CAPÍTULO VII

### 7. BIBLIOGRAFÍA

1. **ALONSO, J.** 2004. Tratado de Fitofármaco y Nutraceutica. Buenos aires. Corpus. pp. 36-138.
2. **ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DE ALGUNAS INFUSIONES DE HIERBAS.**  
<http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb991011.pdf>.  
20090824
3. **ANTIINFLAMATORIO**  
<http://es.wikipedia.org/wiki/Antiinflamatorio>.  
20090714
4. **CÁCERES, A.** 2001. Plantas de Uso Medicinal. Guatemala. pp. 5, 43,110.
5. **CALVOPIÑA, E. BARRIGAS, W.** 2003. Buenas Prácticas de Manufactura BPM para los Trabajadores de la Industria Farmacéutica. Quito. pp. 55,77, 105, 121.
6. **CANDO, M.** 2006. Comparación del Efecto Cicatrizante de Geles Elaborados a Base de Propóleo y Caléndula en Heridas de Conejos. Tesis. Dr. Bioquímica y Farmacia. Riobamba. Escuela Superior Politécnica del Chimborazo. Facultad de Ciencias. Escuela de Bioquímica y Farmacia. pp. 50-70.

**7. COMPRIMIDOS**

<http://es.wikipedia.org/wiki/Comprimidos>.

20100115

**8. CONTRERA, E.** Retorno a las Plantas Medicinales,

<http://www.sudnordnews.org/celosia.html>.

20100215

**9. CORREA, Q. y BERNAL, H.** 2001. Especies Vegetales Promisorias de los Países del Convenio Andrés Bello: *Baccharis*. Bogota. SECAB. Ciencia y Tecnología. pp. 170 – 236.

**10. DAR.** Tecnología farmacéutica. España. Acribia. pp 98-95.

**11. DESCRIPCIÓN Y USO DE LAS PRINCIPALES PLANTAS MEDICINALES.**

<http://www.interhiper.com/medicina/Fitoterapia/inicio-fito.htm>

20090807

**12. DOMÍNGUEZ, A. BACALLAO, M.** Ajenjo.

[http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol21\\_2\\_02/ibi04202.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol21_2_02/ibi04202.htm).

20091111

**13. DARR, A.** 1982. Tecnología Farmacéutica. España. Acribia. pp 240.

**14. EL MUNDO DE LAS PLANTAS, Flavonoides**

<http://www.botanical-online.com/medicinalesflavonoides.htm>.

20100114

**15. FLAVONOIDE EXTRACCION**

<http://es.wikipedia.org/wiki/Flavonoide>

20090730

**16. FLOREZ, J.** 2005. Farmacología Humana. México. Mazón. pp. 204,205.

**17. FREIRÉ, H.** 2001. Química General. Quito. Segunda Edición. pp. 18,40.

**18. FITOMEDICAMENTOS DE CHIEREGHIN.**

<http://www.chiereghin.upm.es/fedna/analisis/ana59x.htm>

20001205

**19. GALLEGOS, J.** 2005. Prácticas de Microbiología de Alimentos. Riobamba.

Docucentro ESPOCH. pp. 19-21, 33-35, 91-95

**20. GELIFICANTES, ESPESANTES Y ESTABILIZANTES**

<http://milksci.unizar.es/adit/geles.html>.

20090606

**21. GONZALES, E. y otros.** Romero

<http://www.scielo.org.bo/pdf/rbq/v24n1/v24n1a08.pdf>.

20100105

**22. GOODMAN, GILMAN.** 2003. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 10<sup>a</sup>

ed. México. Mcgraw-hill. pp. 125.

**23. HAMMERLY, M.** 1999. Nuevo Tratado Médico. Argentina. Limusa

Sudamericana. pp.34.

**24. INFLAMACIÓN**

<http://es.wikipedia.org/wiki/Antiinflamatorio>

20091002

**25. INMUNOLOGÍA E INMUNOPATOLOGÍA**

[www.usal.es/~dermed/asignaturas.htm](http://www.usal.es/~dermed/asignaturas.htm)

20091102

**26. INMUNOLOGIA MOLECULAR**

<http://www.uco.es/grupos/inmunologia-ar/inmunologia/tema25/etexto25.htm>

20090815

**27. IRAIZOZ, A.** 2001. Conferencia de Tecnología Farmacéutica. Cuba. Gamui.  
pp.110.

**28. LOEBL, S.** 1998. Manual de Farmacología. México. Limusa. pp. 24, 63, 379.

**29. LOEPER, M., MICHEL, CH.** 1941. Formulario Práctico de Terapéutica y de  
Farmacología. Madrid. pp. 248.

**30. LONDRES, BRITISH PHARMACOPEIA.** 1968. Normas de Estándar  
Internacional. pp. 1264-1266.

**31. LONDRES, MARTINDALE.** 1969. Normas de Estándar Internacional. The  
Pharmaceutical press. pp. 29.

**32. MADRID.** 1997. Real Farmacopea Española. Normas Estándar Internacional.  
pp.670.

**33. MAHABIR, P.** 1999. 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. pp. 15

**34. MEDICINA TRADICIONAL HERBOLARIA.**

[http://www.medicos.us/doctores/servicios/tradicional\\_herbolaria/](http://www.medicos.us/doctores/servicios/tradicional_herbolaria/)

20100215

**35. MENSTRUACIONES DOLOROSAS**

<http://campus.usal.es/~dermed/TEMA%2011.RESPUESTA%.pdf>  
20090906

**36. MERCK.** Manual de Microbiología. 12<sup>TM</sup> ed. Merck: pp. 234, 235,236.

**37. MONTALVO, E.** Introducción a la Tecnología Farmacéutica. Quito.  
Universidad Central del Ecuador. Facultad de Ciencias Química. pp. 109-  
184, 137,144.

**38. NARANJO, P.** Hierbas del Ecuador. Plantas Medicinales. pp. 84, 85, 86.

**39. NATURAMEDIC (Terapias)**

<http://www.naturamedic.com/fitoterapia.htm>  
20090820

**40. PHARMACOPEIA NATIONAL FORMULARY.** 1985. Normas de Estándar  
Internacional. USP XXIII. NF 18. Pp. 1267-1268, 1477, 2258, 2262, 2268,  
2296, 2309-2310.

**41. PROCTER, H.** 1992. Principles of Leather Manufacture. New York. pp. 10-24.

**42. REMINGTON.** 1987. Farmacia de Remington. Traducido de Inglés por Marino,  
Mario Arnaldo y Barcelona de Guerrero. 17a ed. Buenos Aires.  
Panamericana. Lucía. pp. 2050, 2055.

**43. REMINGTON.** 2003. Farmacia de Remington. Traducido del inglés por Marino,  
Mario Arnaldo y Barcelona de Guerrero. 24a ed. Buenos Aires.  
Panamericana. Lucía. pp. 1893,1895.

**44. RIVERA, V y otros.** Fisiología de la cicatrización.

[http://www.medicosecuador.com/articulos/1/fisiologia\\_de\\_la\\_atricacion.htm](http://www.medicosecuador.com/articulos/1/fisiologia_de_la_atricacion.htm).  
20040506

**45. ROSETEN, E.** 1994. Diccionario de Especialidades Farmacéutica PLM. 21a ed.  
pp. 528.529

**46. SAMANIEGO, A.** 2006. Elaboración y Control de Calidad de Tintura y Gel  
Cicatrizante de Caléndula (*Caléndula officinalis*). Tesis. Dr. Bioquímica y  
farmacia. Riobamba. Escuela Superior Politécnica del Chimborazo. Facultad  
de Ciencias. Escuela de Bioquímica y Farmacia. pp.116.

**47. SAMANIEGO, R., ESCALERAS, R.** 1987. Fundamentos Tecnología  
farmacéutica.  
Médica. Quito. Universitaria. pp. 1343-137.

**48. TENKINS, G., MARTÍN, W.** 1949. Química Médica Farmacéutica Medicamentos.  
Traducido por Marquina, Juan García. Manuel Marín & cía. pp.  
234.

**49. TOXICIDAD PLANTAS MEDICINALES.**

<http://www.botanical-online.com/toxicidadplantasmed.htm>.  
20100105

**50. UNITED STATES PHARMACOPEA, USA.** 1970. Normas de Estándar  
Internacional. USP XXVIII. Pp. 1007, 1008.

## CAPÍTULO VIII

### 8. ANEXOS

#### ANEXO No. 1 INVESTIGACION DE CAMPO

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

#### ENCUESTA SOBRE LA EFECTIVIDAD TERAPÉUTICA DE LOS COMPRIMIDOS FITOFARMACÉUTICOS

Para realizar la siguiente encuesta debe elegir una(s) respuesta(s), marcarla(s) con una X y contestar (las) con toda la verdad.

1. ¿Cree Ud. que la Fitoterapia es decir la utilización de los productos de origen vegetal como plantas medicinales es una alternativa para prevenir, atenuar o curar un estado patológico?

a) Si

b) No

2. ¿Cumplió Ud. con las indicaciones dadas y forma de administración de los comprimidos fitofarmacéuticos?

a) Siempre

b) Casi siempre

c) A veces

d) Nunca

3. ¿Durante el tratamiento terapéutico tuvo alguna reacción nociva es decir alguna alergia o algún síntoma perjudicial para su salud?

a) Si

b) No

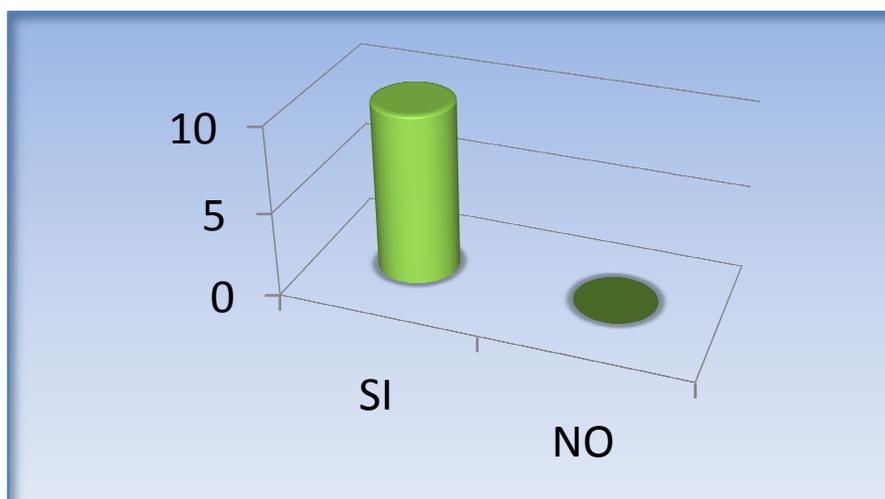
4. ¿Terminado el tratamiento terapéutico para combatir la menstruación dolorosa cree Ud. que estos comprimidos fitofarmacéuticos utilizados con fines terapéuticos cumplen con las condiciones de: Calidad, Seguridad, Eficacia?

a) Si

b) No

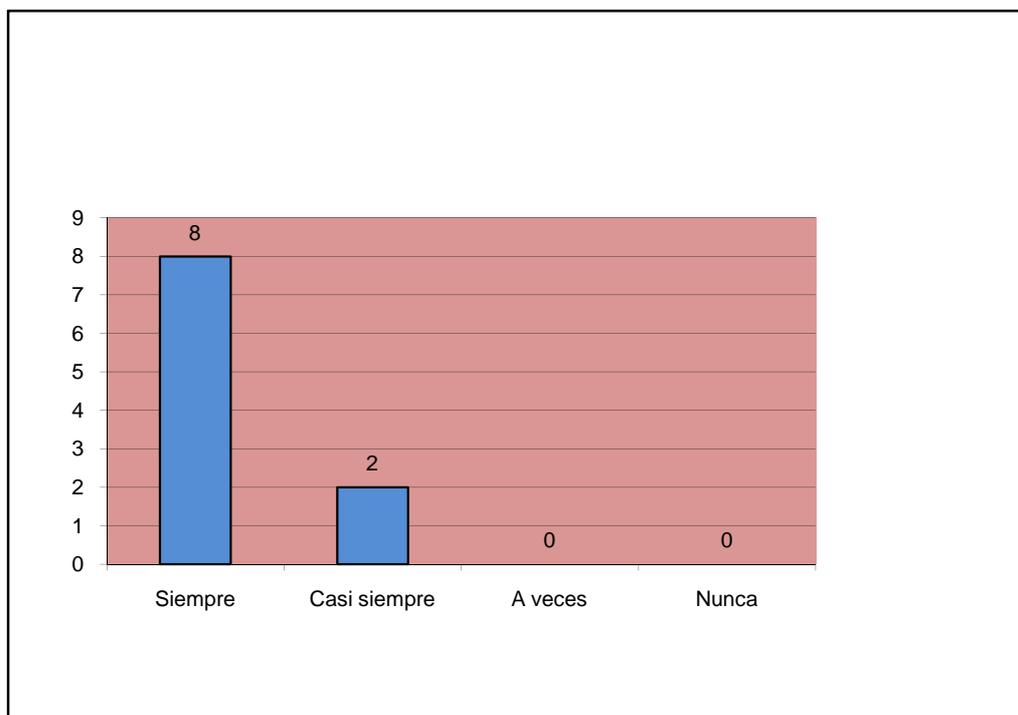
**ANEXO No. 2 RESULTADOS ESTADÍSTICOS DE LA ENCUESTA APLICADA PRIMERA PREGUNTA**

SI	NO
10	0



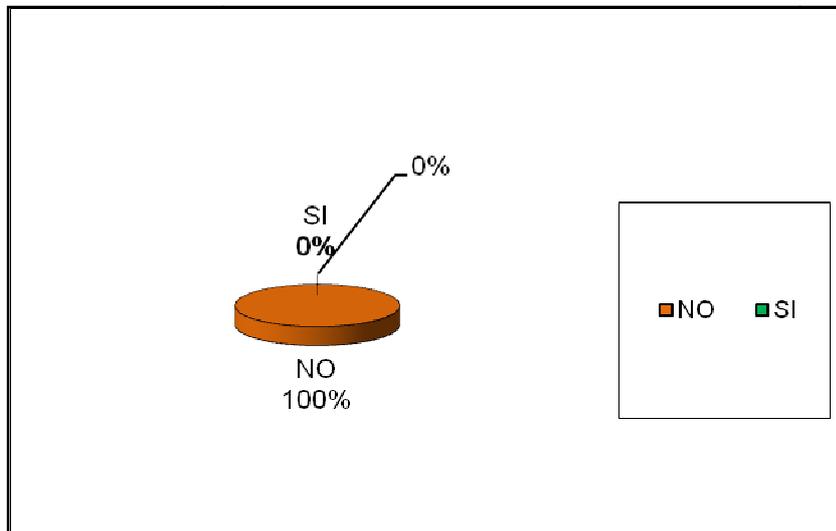
**GRÁFICO No. 1 RESULTADO ESTADÍSTICO DE LA ENCUESTA SOBRE LA EFECTIVIDAD TERAPÉUTICA DE LOS COMPRIMIDOS FITOFARMACÉUTICOS. PRIMERA PREGUNTA. REALIZADO EN LA COMUNIDAD COMPANIA LABRANZA CANTON COLTA PROVINCIA CHIMBORAZO. FEBRERO 2010.**

**ANEXO No. 3 RESULTADOS ESTADÍSTICOS DE LA ENCUESTA APLICADA  
SEGUNDA PREGUNTA**



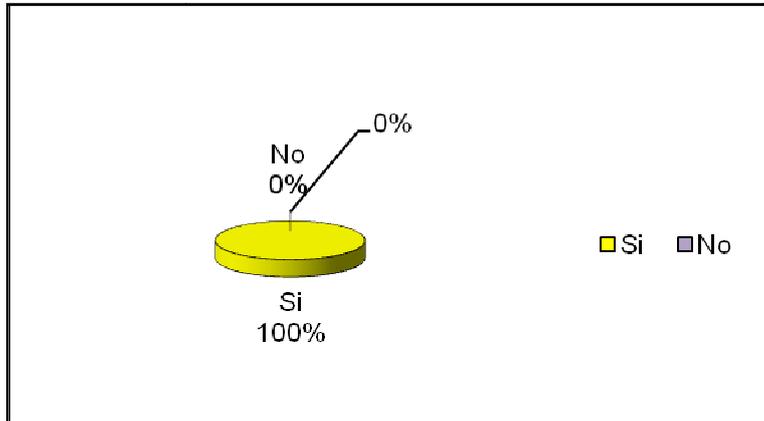
**GRÁFICO No 2 RESULTADO ESTADÍSTICO DE LA ENCUESTA SOBRE LA EFECTIVIDAD TERAPÉUTICA DE LOS COMPRIMIDOS FITOFARMACÉUTICOS. SEGUNDA PREGUNTA. REALIZADO EN LA COMUNIDAD COMPANIA LABRANZA CANTON COLTA PROVINCIA CHIMBORAZO. FEBRERO 2010.**

**ANEXO No. 4 RESULTADOS ESTADÍSTICOS DE LA ENCUESTA APLICADA  
TERCERA PREGUNTA**



**GRÁFICO No. 3 RESULTADO ESTADÍSTICO DE LA ENCUESTA SOBRE LA EFECTIVIDAD  
TERAPÉUTICA DE LOS COMPRIMIDOS FITOFARMACÉUTICOS. TERCERA  
PREGUNTA. REALIZADO EN LA COMUNIDAD COMPANIA LABRANZA CANTON  
COLTA PROVINCIA CHIMBORAZO. FEBRERO 2010.**

**ANEXO No 5 RESULTADOS ESTADÍSTICOS DE LA ENCUESTA APLICADA CUARTA PREGUNTA**



**GRÁFICO No 5 RESULTADO ESTADISTICO DE LA ENCUESTA SOBRE LA EFECTIVIDAD TERAPÉUTICA DE LOS COMPRIMIDOS FITOFARMACÉUTICOS. CUARTA PREGUNTA. REALIZADO EN LA COMUNIDAD COMPANIA LABRANZA CANTON COLTA PROVINCIA CHIMBORAZO. FEBRERO 2010.**

**ANEXO No 6 EJEMPLO DEL ESTADO DE SITUACIÓN Y TRATAMIENTO  
FARMACOTERAPÉUTICO EN LA ADMINISTRACIÓN DE LOS  
COMPRIMIDOS FITOFARMACÉUTICOS.**

NOMBRE: XXX

EDAD: 16 años

ESTADO CIVIL: Soltera

OCUPACION: Estudiante

INSTRUCCIÓN: Secundaria

RELIGION: Católica

RAZA: Mestiza

LUGAR DE NACIMIENTO: Colta

MOTIVO DE CONSULTA: Dolor abdominal, cólico menstrual.

El paciente refiere que hace aproximadamente 2 años y presenta dolor permanente en el vientre con la proximidad de su ciclo menstrual, este cuadro se acompaña con imposibilidad física para desarrollar sus actividades normalmente, dificultad para dormir durante las noches, dolor en el abdomen que se intensifica con el pasar de los días, pérdida de apetito, para lo cual el paciente toma infusiones de plantas medicinales, no se automédica ningún tipo de medicamento.

Antecedentes Patológicas Personales:

- Epilepsia desde los 13 años de edad en tratamiento con Carbamazepina 200 mg 3 veces al día.
- Bulimia hace dos años, sin tratamiento.

Antecedentes Patológicas Familiares:

Madre: síndrome depresivo diagnosticado hace 2 años tratada con clonazepan, olarzapina, xanax.

HÁBITOS:

- Alimentario: 4 veces al día
- Defecatorio: 2 veces al día
- Café: Si
- Tabaco: Rara vez
- Alcohol: Frecuente

- Ejercicio: No lo realiza
- Alergias: No refiere

#### CONDICIONES SOCIO ECONÓMICOS

Paciente vive en casa propia de hormigón armado con 4 cuartos donde habitan 2 personas, poseen todos los servicios básicos, poseen animales intradomiciliarios, ingresos mensuales de 500 dólares.

#### FUENTE DE INFORMACIÓN

Directa, lo realiza de buena manera.

#### INDICACIONES:

No se le retira la medicación que toma el paciente la carbamazepina sigue con el tratamiento normal.

La paciente al tener su ciclo menstrual regular, se le administró 5 días antes de su período menstrual un comprimido fitofarmacéutico cada 8 horas. Y se le recomienda aplicar una almohadilla eléctrica para dar calor en el abdomen bajo (debajo del ombligo), pero se debe tener cuidado de NO dormirse con este dispositivo encendido. Tomar duchas o baños calientes. Beber líquidos calientes. Hacer masajes circulares suaves con las puntas de los dedos alrededor del abdomen bajo. Caminar o hacer ejercicios con frecuencia, incluyendo ejercicios de balanceo pélvico. Consumir una dieta rica en carbohidratos complejos, como granos integrales, frutas y verduras, pero baja en sal, azúcar, alcohol y cafeína. Comer poco pero con frecuencia. Practicar técnicas de relajación como meditación o yoga. Mantener las piernas elevadas mientras se está acostada o recostarse de lado con las piernas dobladas.

**ANEXO No 7 DETERMINACIÓN DE HUMEDAD**



**FOTOGRAFÍA No 5. DETERMINACIÓN DE HUMEDAD EN AJENJO (*Artemisia absinthium* L.), ROMERO (*Rosmarinus officinalis* L.) Y MANZANILLA (*Matricaria chamomilla* L.). REALIZADO EN LABORATORIO FARMACOLOGÍA ESPOCH.SEPTIEMBRE2009**

**ANEXO No 8 DETERMINACION DE CENIZAS TOTALES**



**FOTOGRAFÍA No 6. DETERMINACIÓN DE CENIZAS EN AJENJO (*Artemisia absinthium* L.), ROMERO (*Rosmarinus officinalis* L.) Y MANZANILLA (*Matricaria chamomilla* L.). REALIZADO EN EL LABORATORIO FARMACOLOGÍA.ESPOCH.SEPTIEMBRE2009**

**ANEXO No 9 ELABORACIÓN DE LOS EXTRACTOS FLUIDOS DE AJENJO, ROMERO Y MANZANILLA**



**FOTOGRAFIA N° 7 MÉTODO DE PERCOLACIÓN PARA LA OBTENCIÓN DE LOS EXTRACTOS**

**ANEXO No 10 EVAPORACION DEL CONTENIDO DE ALCOHOL DE LOS EXTRACTOS FLUIDOS DE AJENJO, ROMERO Y MANZANILLA**



**FOTOGRAFIA N° 8 EVAPORACIÓN DEL CONTENIDO ALCOHÓLICO EN LOS EXTRACTOS FLUIDOS. LABORATORIO FARMACOLOGÍA ESPOCH. OCTUBRE 2009**

**ANEXO No 11 DETERMINACIÓN DE MICROORGANISMOS CONTAMINANTES EN LA DROGA CRUDA**



**FOTOGRAFIA N° 9 CONTROL MICROBIOLÓGICO EN LA DROGA CRUDA. REALIZADO EN EL LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA. ESPOCH. OCTUBRE 2009**

**ANEXO No 12 IDENTIFICACIÓN COMPUESTO QUÍMICO REPRESENTATIVO**



**FOTOFRAFÍA No 10. PLACA CROMATOGRÁFICA DE LA MEZCLA DE EXTRACTO FLUIDO DE AJENJO, ROMERO Y MANZANILLA. PARA LA DETECCIÓN DE FLAVONOIDES**

**ANEXO No 13 PROCESO DE MANUFACTURA PARA LA ELABORACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS FITOFARMACÉUTICOS DE AJENJO, ROMERO Y MANZANILLA.**



**FOTOFRAFÍA No11. ESQUEMA DE ELABORACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS DE AJENJO, ROMERO Y MANZANILLA. REALIZADO EN LA PLANTA PILOTO UNIVERSIDAD CENTRAL EL ECUADOR. NOVIEMBRE 2009.**

**ANEXO No 14 CONTROL DE CALIDAD COMPRIMIDO FITOFARMACÉUTICO DE AJENJO, ROMERO Y MANZANILLA**



**FOTOFRAFÍA No 12. CONTROL DE CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS DE AJENJO, ROMERO Y MANZANILLA. FRIABILIDAD, DUREZA Y DESINTEGRACIÓN. REALIZADO EN LA PLANTA PILOTO UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR. NOVIEMBRE 2009**

**ANEXO No 15 CONTROL MICROBIOLÓGICO DE LOS COMPRIMIDOS  
FITOFARMACÉUTICO DE AJENJO, ROMERO Y MANZANILLA**



**FOTOFRAFÍA No.13 RESULTADO DE LA DETERMINACIÓN DE MICROORGANISMOS  
CONTAMINANTES DE LOS COMPRIMIDOS DE 700 mg. REALIZADO EN LA  
PLANTA PILOTO DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR. QUITO  
NOVIEMBRE 2009.**

**ANEXO No. 16 CAPACITACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE COMPRIMIDO DE AJENJO,  
ROMERO Y MANZANILLA AL GRUPO DE PACIENTES QUE PADECE  
MENSTRUACIONES DOLOROSAS.**



**FOTOFRAFÍA No. 14 CAPACITACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE COMPRIMIDOS. REALIZADO EN LA  
COMUNIDAD COMPANIA LABRANZA. CANTÓN COLTA.ENERO 2010.**