



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**“ELABORACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DE UNA CREMA A BASE DE
LOS EXTRACTOS HIDROALCOHÓLICOS DE BERRO (*Nasturtium officinale*) Y
LLANTÈN (*Plantago major*) Y COMPROBACIÓN DE SU ACTIVIDAD
CICATRIZANTE EN HERIDAS INDUCIDAS EN RATONES”**

TESIS DE GRADO

PREVIA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE

BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

PRESENTADO POR

PAOLA FERNANDA YAMBAY CALDERON

RIOBAMBA – ECUADOR

2013

DEDICATORIA

*A Dios por ser mi guía, quien ha permitido que siga de pie
Por darme la fuerza necesaria para seguir adelante
A mis padres, por darme la vida, por brindarme su apoyo
Incondicional siempre, por estar conmigo en las buenas y
en las malas
A mis hermanos por ser parte de mi vida
A mis familiares por estar conmigo y darme ánimos para
seguir adelante
A mis amigos por compartir conmigo su amistad, su
sinceridad por ser parte importante de mi vida estudiantil*

AGRADECIMIENTO

A la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo por haberme permitido cumplir con mis metas, y formarme como profesional

Al Dr. Oswaldo Duque, al Dr. Carlos Espinoza por su asesoramiento y valiosa colaboración en la presente Tesis

A la Dra Ana Albuja por ser parte de los Miembros del Tribunal de Tesis por su aporte brindado .

A mis amigas que por su colaboración que de una u otra manera han ayudado en la culminación de este trabajo

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 UNA CREMA A BASE DE LOS EXTRACTOS HIDROALCOHÓLICOS DE BERRO (*Nasturtium officinale*) Y LLANTÈN (*Plantago major*) Y COMPROBACIÓN DE SU ACTIVIDAD CICATRIZANTE EN HERIDAS INDUCIDAS EN RATONES**”, de responsabilidad del(a) señor(ita) egresado(a) Paola Fernanda Yambay Calderón ha sido prolijamente revisado por los Miembros del Tribunal de Tesis, quedando autorizada su presentación.

FIRMA

FECHA

Dr(a). Oswaldo Duque
DIRECTOR(A) DE TESIS

Dr(a). Carlos Espinoza
MIEMBRO DE TRIBUNAL

Dr(a). Ana Albuja .
MIEMBRO DE TRIBUNAL

NOTA DE TESIS ESCRITA

Yo, Paola Fernanda Yambay Calderón, 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

PAOLA FERNANDA YAMBAY CALDERON

INDICE DE ABREVIATURAS

AT	Actividad Terapéutica
A	Aspecto
°C	Grados Celsius
g	gramos
HR	Humedad Relativa
λ	Longitud de onda
MP	Materia Prima
mL	mililitros
mm	milímetros
-	Negativo
NMP	Número más Probable
OMS	Organización Mundial de la Salud
%	Porcentaje
pH	Potencial de Hidrogeno
+	Positivo
TLC	Cromatografía en capa fina
TEA	Trietanolamina
T	Temperatura
t	tiempo
UFC	Unidad formadora de colonias
V	Viscosidad
W	peso

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	i
ÍNDICE DE CUADROS.....	vii
ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS.....	x
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE GRÁFICOS	xii
ÍNDICE DE ANEXOS.....	xiii

INTRODUCCION

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Medicina natural	1
1.2 Fitomedicamentos	2
1.3 Fitoterapia	2
1.4 Fitofármacos	3
1.5 Berro	4
1.5.1. Descripción botánica	4
1.5.2. Hábitat	5
1.5.3. Actividad farmacológica	5
1.5.4. Contraindicaciones y Precauciones	6
1.5.5. Componentes químicos	6
1.6. Llantén	7
1.6.1. Descripción botánica	7
1.6.2. Hábitat	9
1.6.3. Actividad farmacológica	9
1.6.4. Composición química	10
1.7. Cremas	11
1.7.1 Composición de las cremas	12
1.7.2. Errores en la elaboración	12
1.7.3 Características	12
1.7.4 Tratamiento Tópico	13

1.7.5	Penetración del fármaco	13
1.7.6	Clasificación	13
1.7.6.1	Hidrófilas	14
1.7.6.1	Hidrófobas	14
1.8.	Excipientes	14
1.8.1.	Características de los excipientes	15
1.8.2.	Acido esteárico	15
1.8.3.	Lanolina	16
1.8.4.	Glicerina	17
1.8.5.	Propilenglicol	18
1.8.6.	Trietanolamina	19
1.8.7.	Ácido cítrico	20
1.9.	Cicatrización	21
1.9.1.	Etapas de Cicatrización	21
1.9.2.	Tipo de cicatrización	22
1.9.2.1.	Cicatrización por primera intención	22
1.9.2.2.	Cicatrización por segunda intención	22
1.9.2.3.	Cicatrización por tercera intención	23
1.10.	Control de calidad	23
1.10.1.	Control de calidad de las formulaciones	24
1.11.	Estabilidad de medicamentos	25
1.11.1.	Definiciones básicas de los estudios de estabilidad	25
1.11.2.	Inestabilidad de medicamentos	26
1.12.	Animales de Experimentación o Animales de Laboratorio	26
1.12.1.	Taxonomía y Uso como animal de laboratorio	27
1.12.2.	Ventajas de su uso como animal de laboratorio	27
1.12.3.	Características generales del Ratón	27
1.12.4.	Macroambiente	28
1.12.4.1.	Aire y Ventilación	28
1.12.4.2.	Temperatura y Humedad Relativa	29

1.12.4.3. Intensidad de luz y tipo de iluminación	29
1.12.4.4 Ruido	29
1.12.4.5. Olor	30
1.12.5. Microambiente	30
1.12.5.1. Caja o Jaula	30
1.12.5.2. Agua de Bebida	30
CAPITULO II	
2. PARTE EXPERIMENTAL	31
2.1. Lugar de investigación	31
2.2. Materiales , equipos y reactivos	31
2.2.1. Material Vegetal	31
2.2.2. Material Biológico	31
2.2.3. Materiales de laboratorio	32
2.3. Equipos	33
2.4. Reactivos	33
2.5. Metodología	35
2.5.1. Pruebas de control de calidad de la droga vegetal	35
2.5.1.1 Determinación de humedad	35
2.5.1.2. Determinación de cenizas totales	36
2.5.1.3. Determinación de solidos totales	37
2.6. Obtención de Extractos	37
2.7. Control de calidad de extractos	38
2.7.1. Descripción Organoléptica	38
2.7.2. Determinación de Ph	38
2.7.3 Determinación del Índice de Refracción	38
2.7.4 Determinación de la Densidad relativa	39
2.7.5 Determinación de Flavonoides	39
2.7.6. Cuantificación de Flavonoides	40
2.8. Evaluación Fitoquímica	41
2.8.1. Ensayo de Shinoda	41

2.8.2. Ensayo de Mayer	41
2.8.3. Ensayo de Liberman – Buchad	41
2.8.4. Ensayo de Borntrager	42
2.8.5. Ensayo de Baljet	42
2.8.6. Ensayo de Espuma	42
2.8.7. Ensayo de Cloruro Férrico	43
2.8.8. Ensayo de Resinas	43
2.8.9 Ensayo de Antocianidinas	43
2.9. Determinación de excipientes para la preparación de la crema cicatrizante	44
2.9.1. Proceso de preparación de la crema	44
2.9.2. Control de calidad del producto terminado	45
2.9.3. Análisis microbiológico	46
2.9.3.1. Método de conteo de Aerobios Mesófilos totales en placa	46
2.9.3.2. Determinación de Coliformes totales	47
2.9.3.3 Determinación de mohos y levaduras	48
2.10. Actividad cicatrizante	48
CAPITULO III	
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	50
3.1. Control de Calidad de Berro y Llantén	50
3.1.1. Determinación de humedad	50
3.1.2. Determinación de cenizas	51
3.2. Control de calidad de extractos	51
3.2.1. Determinación de sustancias solubles en agua	51
3.2.2. Descripción organoléptica de los extractos	52
3.2.3. Determinación de parámetros físicos de extractos	53
3.2.4. Determinación de flavonoides por cromatografía	54
3.2.5. Cuantificación de flavonoides	55
3.3. Tamizaje fitoquímico	56
3.4. Control de calidad del producto terminado	57
3.4.1. Descripción organoléptica	57

3.4.2. Determinación de pH de la crema	58
3.4.3. Determinación de extensibilidad de la crema	59
3.4.4. Determinación de viscosidad	59
3.4.5. Determinación de termo resistencia	59
3.5. Análisis microbiológico	60
3.6. Comprobación de la actividad farmacológica	61
3.7. Análisis estadístico	62
3.7.1. Análisis de los días de cicatrización de los diferentes tratamientos	62
3.7.2. Desprendimiento de la costra	67
CAPITULO IV	
4. CONCLUSIONES	70
CAPITULO V	
5. RECOMENDACIONES	70
CAPITULO VI	
6. RESUMEN	73
Sumary	74
CAPITULO VII	
7. BIBLIOGRAFIA	75
CAPITULO VIII	
8. ANEXOS	84

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro N° 1 DETERMINACIÓN DE HUMEDAD de berro y llantén como materia prima realizado en el laboratorio de fitoquímica ESPOCH 2012	49
Cuadro N° 2 DETERMINACIÓN DE CENIZAS TOTALES en berro y llantén como Materia prima en el laboratorio de fitoquímica de la ESPOCH 2012.....	50
Cuadro N°3 DETERMINACIÓN DE SUSTANCIAS SOLUBLES EN AGUA de las diferentes formulaciones de extractos en el laboratorio de fitoquímica la ESPOCH octubre 2012.....	51
Cuadro N ° 4 DESCRIPCIÓN ORGANOLÉPTICA de las diferentes formulaciones de extractos en el laboratorio de fitoquímica de la ESPOCH noviembre 2012.....	51
Cuadro N ° 5 DETERMINACIONES DE LOS PARÁMETROS FÍSICOS , de los diferentes grupos en el laboratorio de fitoquímica de la ESPOCH noviembre 2012.....	53
Cuadro N° 6 DETERMINACIÓN DE FLAVONOIDES del extracto hidroalcoholico grupo C en el laboratorio de fitoquímica de la ESPOCH diciembre 2012.....	54
Cuadro N° 7 DETERMINACIÓN DE FLAVONOIDES del extracto hidroalcoholico grupo D en el laboratorio de fitoquímica de la ESPOCH diciembre 2012	54
Cuadro N°8 DETERMINACIÓN DE FLAVONOIDES del extracto hidroalcoholico del grupo E . en el laboratorio de fitoquímica de la ESPOCH diciembre 2012.....	55

Cuadro N° 9 DETERMINACIÓN DEL Rf DE LA QUERCETINA como muestra estandar para flavonoides . En el laboratorio de fitoquímica de la ESPOCH diciembre 2012.....	55.
Cuadro N° 10 DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACION DE FLAVONOIDES (% de quercetina) de los diferentes grupos .realizado en el laboratorio de fitoquímica de la ESPOCH diciembre 2012.....	56
Cuadro N° 11 TAMIZAJE FITOQUÍMICO de los diferentes grupos de extractos hidroalcoholicos en el laboratorio de fitoquímica de la ESPOCH diciembre 2012.....	56
Cuadro N° 12 DESCRIPCIÓN ORGANOLEPTICA de la crema cicatrizante realizado en el laboratorio de fitoquímica de la ESPOCH diciembre 2012.....	57
Cuadro N° 13 DETERMINACIÓN DEL pH de la crema cicatrizante realizado en el laboratorio de fitoquímica de la ESPOCH diciembre 2012	58
Cuadro N° 14 DETERMINACIÓN DE EXTENSIBILIDAD de la crema cicatrizante realizado en el laboratorio de fitoquímica de la ESPOCH diciembre 2012	58
Cuadro N° 15 DETERMINACIÓN DE LA VISCOCIDAD de la crema cicatrizante realizado en el laboratorio de fitoquímica de la ESPOCH diciembre 2012.....	59

Cuadro N° 16 DETERMINACIÓN TERMORESISTENCIA de la crema cicatrizante realizado en el laboratorio de fitoquímica de la ESPOCH enero 2013 ...	59
Cuadro N° 17 ANALISIS MICROBIOLÓGICO de la crema cicatrizante realizado en el laboratorio de microbiología de la ESPOCH enero 2013.....	60
Cuadro N° 18 COMPROBACIÓN DE LA ACTIVIDAD CICATRIZANTE de la crema realizado en el bioterio de la ESPOCH febrero 2013.	61
Cuadro N° 19 ANALISIS ESTADÍSTICO de los datos obtenidos en el análisis Farmacológico con ratones realizado en el bioterio de la ESPOCH febrero 2013.....	62
Cuadro N° 20 ANALISIS ESTADÍSTICO de los datos obtenidos en el análisis farmacológico con ratones realizado en el laboratorio de bioterio de la ESPOCH febrero 2013.	62
Cuadro N° 21 ANALISIS DEL DESPRENDIMIENTO DE COSTRA de los animales de experimentación realizado en el laboratorio de bioterio de la ESPOCH febrero 2013.	67
Cuadro N° 22 PORCENTAJE DE REDUCCIÓN DEL TIEMPO DE CICATRIZACIÓN de los diferentes tratamientos febrero 2013	64

ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS

FOTOGRAFÍA N° 1	Berro	4
FOTOGRAFÍA N° 2	Llantén	7
FOTOGRAFÍA N° 3	Acido Esteárico	15
FOTOGRAFÍA N° 4	Lanolina	16
FOTOGRAFÍA N° 5	Glicerina	17
FOTOGRAFÍA N° 6	Propilenglicol	18
FOTOGRAFÍA N° 7	Trietanolamina	19
FOTOGRAFÍA N° 8	Acido Cítrico	20
FOTOGRAFÍA N° 9	Cicatriz en animales de experimentación	21

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA N° 1 Compuestos químicos relacionados con la actividad Antiinflamatoria y bactericida de <i>Plantago major</i>	11
--	----

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO N° 1 Medida de los días de cicatrización de los diferentes tratamientos.....	64
GRÁFICO N° 2 Comparación del Grupo Oxido de Zinc con el Grupo del Extracto 50%Berro , 50 Llantén.....	65
GRÁFICO N° 3 Comparación del Grupo Oxido de Zinc con el Grupo del Extracto 80%Berro , 20 Llantén.	65
GRÁFICO N° 4 Comparación del Grupo Oxido de Zinc con el Grupo del Extracto 20%Berro , 80 Llantén.	66
GRÁFICO N° 5 Comparación de los Diferentes Grupos de Tratamientos , en el Desprendimiento de la Costra	67

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO N° 1 Elaboración del extracto en el laboratorio de fitoquímica ESPOCH . Octubre 2012	82
ANEXO N° 2 Determinación de flavonoides por cromatografía de las diferentes formulaciones en el laboratorio de fitoquímica ESPOCH. Noviembre 2012..	82
ANEXO N° 3 Elaboración de la crema cicatrizante a base de los extractos y control de calidad en el laboratorio de fitoquímica ESPOCH . noviembre 2012.....	82
ANEXO N° 4 Determinación de la actividad cicatrizante en el bioterio de la ESPOCH . febrero 2013	83

INTRODUCCIÓN

El uso de plantas medicinales se remontan a épocas prehistóricas, aun en nuestro siglo se sigue dependiendo de los conocimientos ancestrales de grupos indígenas y por ello se han utilizado las plantas o sus derivados para tratar y curar sus dolencias.

En muchas regiones indígenas de nuestro país, las personas que trabajan en el área agrícola, han manifestado que cuando llegan a cortarse o tener accidentes, estos colocan las hojas de berro sobre la herida para que exista una pronta cicatrización. (10)

Con base en este conocimiento cultural en la utilización de estos vegetales en el tratamiento de sus enfermedades, investigadores realizan estudios en el laboratorio a fin de comprobar los efectos de ciertas plantas sobre las diferentes enfermedades que afectan al ser humano.

A partir de dichos antecedentes, el presente proyecto y por la verificación de la validez de una forma médica para el uso adecuado de un fitomedicamento, con actividad cicatrizante para mejorar el proceso en heridas recientes, creando una alternativa medicinal con plantas existentes en nuestro medio como lo son el berro, y el llantén, por medio en una forma farmacéutica adecuada. (45)

La mayoría de las plantas medicinales (47%), se usan para aliviar las manifestaciones de enfermedades que pueden o no ser diagnosticadas .

Una de las problemáticas que se presenta en la actualidad es la cicatrización de las heridas . Cualquiera que sea la vía de cicatrización, existen las mismas fases, y cada una requiere de la anterior. (26)

El berro o *Nasturtium officinale* , suele ser muy apreciada en la medicina natural debido a sus tantos beneficios que aporta al cuerpo, pero también es favorita en el ámbito culinario.

Esta planta se puede encontrar en todo el mundo en nuestro país crece adecuadamente en condiciones con gran humedad , cumple los requisitos con establecidos por las farmacopeas internacionales para ser considerada como planta medicinal.(30)

El interés mayor que puede tener el uso de berro en el caso de heridas que pueden dejar una cicatriz, es ayudar a regenerar la piel con un crecimiento rápido de las células sanas , por lo tanto se incrementa la producción de tejido cicatricial. (27)

El llantén es una de las plantas que ha sido usada desde antaño con fines medicinales. En otros países ha sido usada en las diversas regiones del país y por los distintos grupos sociales que lo conforman. En la época colonial y primeros años de la república, el llantén fue vendido en las boticas como planta medicinal, y en la “Botica de los Jesuitas en Santiago”-la más completa y famosa de aquellos años- se expendía como “agua”, “simiente” y “extracto”.(3)

Mundialmente en varias farmacopeas es conocido por sus propiedades como cicatrizante, diurética y para problemas cutáneos., su uso externo es principalmente para todo tipo de problemas a la piel. Astringente y regenerativa , contrae los tejidos y limpia y cura heridas. Efectivo con las erupciones cutáneas (5)

El presente trabajo se desarrolló en el Laboratorio de Fitoquímica, y Farmacología, en el bioterio de la ESPOCH como es la elaboración de una forma farmacéutica y control de calidad de la misma para determinar si su uso es o no adecuado , a base de los extractos hidroalcoholicos de berro (*Nasturtium officinale*) y llantèn (*Plantago major*) , ya que estos presentan actividades

farmacológicas cicatrizantes , hemostáticas , regenerativas las mismas que se comprobaran en heridas inducidas en ratones .

Los objetivos de este trabajo de investigación es elaborar una crema a base de extractos hidroalcoholicos de berro y llantén, y determinar si esta es un buen vehículo para la cicatrización ; Realizar el control de calidad del producto terminado., esto en base a normas establecidas por la USP ; determinar que formulación es adecuada , cual presenta mayor actividad cicatrizante con relación al tiempo de cicatrización .

La creación de un fitomedicamento en la actualidad es de mucha ayuda , ya que existen muchas personas que no están de acuerdo con el uso de medicamentos químicos , que presentan algunas reacciones secundarias , que no ayudan en su aplicación , por esta razón hay también el consumo de medicina natural , en sus muchas formas farmacéuticas

CAPÍTULO I

1 MARCO TEÓRICO

1.1 MEDICINA NATURAL

La medicina natural ha tratado siempre de métodos curativos o paliativos de diversas enfermedades, pero con prácticas que se encuentran fuera del avance de la medicina farmacológica. Últimamente, está siendo una manera bastante habitual de tratar enfermedades y malestares, de una manera alternativa a la medicina convencional. (44)(7).

Otro elemento importante de la Medicina Natural es el principio del tratamiento de la persona total. La Medicina Natural es el arte del tratamiento de la persona y no la enfermedad, mediante el tratamiento individualizado.(10)

Con frecuencia los médicos que practican las medicinas alternativas consideran a la medicina natural existe otro tipo de medicinas que comparten la misma filosofía pero tienen la entidad suficiente como para considerarse individualmente: la homeopatía y la medicina Espagírica (3)

Cada día son más las personas que buscan una alternativa natural a sus males, el consumo excesivo de medicamentos a veces puede pasar de ser la solución a convertirse en el problema del paciente. A la fitomedicina se le ha considerado como un tipo de medicina

alternativa natural teniendo como componente importante, las plantas y vegetales. Esta se ha dedicado al estudio de las propiedades de las plantas medicinales y su uso.(38).

La fitomedicina se define como la medicina que emplea de forma terapéutica las plantas en forma de infusiones, decocciones, extractos u otras formas. Dentro de ella se engloban la fitofarmacología, la fitoterapia. (37).

Las plantas medicinales de amplio uso han sido utilizadas como base fundamental en las medicinas populares de diversos países, es decir provienen de una tradición que por siglos ha mostrado la eficacia de varias plantas aplicadas en forma de emplastos, pero que no habían sido sometidos a estudios científicos que determinarían los componentes químicos a los que se debe sus propiedades y así se demostraría su eficacia en los diversos tratamientos. (47)

1.2 FITOMEDICAMENTOS

Hay una gran tendencia a utilizar plantas medicinales en los países desarrollados, usando el material de la planta como polvos o extractos, la misma que contiene complicadas mezclas de químicos.(2)

Hay personas que apuestan por lo natural y acuden a otros tipos de medicina que, desafortunadamente, no siempre tienen el aval científico que garantice la seguridad del paciente. En el caso de los fitomedicamentos sí lo tienen, pues ahora forman parte de los compuestos que gozan de aprobación médica aun cuando su origen no es químico, como los productos tradicionales (45)

1.3. FITOTERAPIA

La fitoterapia es el estudio del interés terapéutico de las plantas. Su filosofía se centra en que el uso de toda la planta es más efectivo que el uso de sus partes, ya sea para la curación como para la prevención de enfermedades. (39)

Las plantas medicinales desde épocas primitivas han sido utilizadas ya que presentan efectos fisiológicos múltiples debido a la presencia de principios activos. 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. La estandarización de estas condiciones, así como el control de calidad aplicado a todas las fases de su elaboración, y los resultados clínicos observados, han permitido que la (OMS) Organización Mundial de la Salud publicara Monografías sobre algunas de las plantas medicinales con mayor respaldo científico. (42)

En el mercado se ha creado remedios naturales que expresan su poder curativo y son presentados a nivel farmacéutico o en herboristerías bajo diferentes presentaciones. Por lo general, se recomienda utilizar la fitoterapia a partir de los diez años de edad según sea el caso.(38)

1.4. FITOFÁRMACOS

Hoy en día la medicina ha hecho grandes avances lo que antes eran “yerbas obsoletas” para algunos, se han convertido en grandes aliados para la creación de los llamados fitofármacos. Estos son medicamentos elaborados con ingredientes naturales obtenidos mediante modernas tecnologías de producción industrial y que contienen un extracto estandarizado de una planta que constituye su componente biológicamente activo. Con el uso de estos medicamentos se busca conseguir el alivio de numerosas patologías pues las plantas medicinales no sólo son tejidos vegetales, ya que sus células esconden compuestos químicos con capacidad terapéutica.(35)

En la actualidad, la fabricación de remedios a partir de arbustos, árboles o pepas de frutos cuenta con la misma tecnología avanzada utilizada por los laboratorios clínicos que hacen medicamentos.(10)

Existen profesionales especializados que aseguran que “cuando se prepara un producto a partir de alguna planta medicinal, lo que se hace es concentrar un extracto del vegetal, por lo que cuando ya está en tabletas, cápsulas, jarabe o gotas es mucho más terapéutico que una infusión de la planta. Entonces, esto ya pasa a ser un medicamento, por lo que se debe considerar como un fitofármaco, que se debe vender en farmacias y no en cualquier parte”.(14)

1.5. BERRO



FOTOGRAFÍA N° 01 BERRRO (*Nasturtium officinale*)

1.5.1. DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

El berro pertenece a la familia de las crucíferas, es una hierba perenne rizomatosa con tallos de 10 a 80 cm de largo. Las hojas son carnosas y pueden ser de dos tipos: si la lámina es simple, tiene forma ovalada, y si es partida, presenta de 1 a 5 pares de hojitas elípticas u ovaladas con margen sinuoso. Tiene pequeñas flores blancas con cuatro pétalos, en racimos terminales. Las semillas son muy finas de color amarillo – rojizo . El fruto es una vaina alargada y estrecha. (12)(16)

Posee un olor característico y un sabor bastante amargo y leve picante , muy apreciado para la preparación de ensaladas de verduras crudas .

Reino : plantae

División: Magnoliophyta

Clase : Magnoliopsida

Orden: Brassicales

Familia: Brassicaceae

Género: Nasturtium

Especie: N. officinale

Nombre Científico : *Nasturtium Officinale*

Nombres Populares: Berro , Berros, Mastuerzo De Agua

1.5.2. HÁBITAT

Esta planta originaria de Europa y Asia central. Se considera una de las más antiguas consumidas por los seres humanos. Actualmente, al tratarse de una planta muy apreciada en ensaladas se ha extendido por todo el mundo. La planta silvestre crece abundantemente en arroyos, fuentes y corrientes frescos y poco profundos, prefiriendo zonas encharcadas o con poca corriente. Se ha convertido en una especie invasora en la región de los Grandes Lagos, donde fue localizada por primera vez en 1847.(30)

1.5.3. ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

El berro posee diversas propiedades preventivas y curativas. Es un alimento rico en vitaminas y minerales como yodo y hierro .Por eso está especialmente indicado contra enfermedades como el escorbuto o para remineralizar el organismo, también posee propiedades depurativas, digestivas, diuréticas. Es útil contra la diabetes y el ácido úrico , también posee un valor desinfectante y antiséptico , especialmente para las vías respiratorias y para contrarrestar el efecto tóxico de la nicotina . (30)

Sus excelentes virtudes son conocidas vulgarmente con el calificativo “fuente de salud”. Tónico general, estimulante del corazón y del sistema nervioso.

Utilizado externamente el berro constituye uno de los mejores vulnerarios que existe, capaz de ayudar a curar los posibles problemas que se producen en la piel ayuda a aliviar el enrojecimiento de la piel , debido al sol y al viento . Esta capacidad le viene otorgada principalmente por la existencia de dos componentes que poseen propiedades antisépticas y curativas o regenerativas de la piel: Zinc y Vitamina C, mientras que el flavonoide rutina le proporciona propiedades bactericidas que ayuda a conservar la vitamina C. (49)

Ayuda a combatir y controlar la tensión arterial debido a su contenido de potasio , ayuda a controlar la glucemia , es ideal para las dietas aportan tan solo 21 calorías por cada 100 gramos , es diurético y contiene una gran cantidad de fibra .Es un buen protector de hígado , en casos de bilirrubina alta , ayuda a fortalecer las encías y limpia los dientes (27)

Ayuda a prevenir el cáncer esta capacidad se debe a unas sustancias llamadas glucosinolatos que previenen el desarrollo de células cancerosas. Los glucosinolatos no son exclusivos de los berros sino que aparecen en otras plantas como las coles, el brocoli, las coles de Bruselas, los nabos, los rábanos y la mostaza, etc. (24)

1.5.4. CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

No lo deben usar en gran cantidad las mujeres en el período del embarazo. Es contraindicado en gastritis y problemas de tiroides. En dosis muy altas pueden producir irritaciones en el estómago y en el riñón.(30)

Se debe limpiar cuidadosamente la planta, pues frecuentemente en las hojas existen huevos y larvas de parásitos que pueden provocar infecciones.

1.5.5. COMPONENTES QUÍMICOS

- ÁCIDOS: ascórbico, aspártico, glutámico (planta)

- AMINOÁCIDOS: alanina, arginina, cisteína, fenilalanina, glicina, histidina, isoleucina, lisina, metionina, prolina, tirosina, treonina, valina (planta)
- Beta caroteno (planta)
- Fibra (planta)
- Gluconasturina (planta)
- GLUCÓSIDOS: sinigrina, sinalbina, glucotropeolina (aceite esencial 0.066%)
- VITAMINAS: A, C, B (planta)
- MINERALES: calcio, cobre fosforo, hierro magnesio, manganeso, potasio sodio, yodo zinc (planta)
- Agua
- FLAVONOIDES: rutina (24)

1.6. LLANTÉN



FOTOGRAFÍA N° 2 LLANTÉN (*PLANTAGO MAJOR*)

1.6.1. DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

El llantén es una hierba perenne su ciclo de vida entre 6 a 7 meses. Es una Hierba acaule (sin tallo), con las hojas dispuestas en una roseta basal, largamente pecioladas; lámina aovada en la que resulta fácil distinguir de 3-11 nervios paralelos. Posee una altura entre los 15 cm a 30 cm .(4)

Las hojas son glabras, ovaladas, de color verde claro y se unen al tallo por un largo pecíolo; poseen aproximadamente 50 cm de longitud y un ancho de 20 cm en plantas adultas. Nacen a ras del suelo en forma de roseta y se desarrollan verticalmente.(3)

El fruto es una pequeña cápsula que, cuando madura, se abre transversalmente dejando caer las semillas que contiene estas tienen forma ovalada, tamaño muy reducido y un ligero sabor amargo; se localizan de 8 a 16 semillas por cápsula .

Flores pequeñas en espigas densas, sobre escapos que sobrepasan las hojas. Fruto capsular, dehiscente, que contiene varias semillas muy pequeñas. (3)

Reino : Plantae

Subreino : Tracheobionta

División: Magnoliophyta

Clase : Magnoliopsida

Subclase: Asteridae

Orden : Laminales

Familia: Plantaginaceae

Género : Plantago

Especie: P. major

Nombre Científico : *Plantago major*

Nombres Comunes: Alpiste, ballico, cañamón, cinco venas, gitanilla, grana, hierba de las siete costillas, hierba de las siete venas, hoja de lanté, hoja del antel, lanté, lantel, lantel del gordo, lantén, lengua de carnero, lengua de oveja, lentel, lentén, llanté, llantel, llantel mayor, llanten, llantén, llantén blanco, llantén blanquecino, llantén común, llantén de agua, llantén de hoja ancha, llantén de hojas anchas, llantén grande, llanten mayor, llantén mayor, llantén mediano, mijo, mill, oreja de liebre, pan de pájaro, pelosilla, pelusa, plantago, plantaina, plantaje, rabos de ratón, resbala-muchachos, rompisaco, setecostas, sietenervios, siete nervios, yantén, yentén.(6)

1.6.2. HÁBITAT

Esta planta tiene su origen en los trópicos y subtropicos del viejo mundo, fue naturalizada en iguales regiones en América. De forma subespontánea aparece con frecuencia en alrededores de poblaciones. Cultivado en diferentes partes tanto rurales y urbanas. (5)

La floración ocurre entre mayo y octubre en zonas templadas, Es una planta muy común y fácil de hallar en zonas de pastos, laderas, cerca de cultivos y en los bordes de caminos. (22)

1.6.3. ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

El llantén es una de las especies más estudiadas, tanto desde el punto de vista bioquímico como farmacológico. Este gran interés está dado también por sus cualidades medicinales, dentro de las cuales se ha señalado un efecto anticancerígeno.

Entre los múltiples usos de esta planta en el campo de la salud, se encuentran sus propiedades astringentes adecuadas para detener la diarrea, disentería y amebiasis. En lo que respecta al sistema respiratorio, cuenta con distintas aplicaciones. Es eficaz para tratar enfermedades como la tos, faringitis, laringitis, bronquitis, tuberculosis, entre otras.

Se utiliza para curar el dolor de garganta y la irritación en la boca; además, para reducir la inflamación glandular. Esto se debe a que la planta cuenta con un alto contenido en mucílagos, que ejerce propiedades emolientes, que suavizan las mucosas respiratorias. (25)

Presenta también una gran propiedad vulneraria y antiinflamatoria, tanto en el uso interno como externo. (43)

Tiene propiedades hemostáticas ya que incrementa la coagulación de la sangre en las heridas, evitando hemorragias. Las hojas del llantén frescas contienen las propiedades apropiadas para desinfectar las heridas y favorecer su cicatrización.(31)

En aplicaciones externas, este representa uno de los mejores desinfectantes y cicatrizantes naturales para todo tipo de heridas, cortes, hematomas. Ayuda en el problema de las quemaduras para problemas de la piel como dermatitis o llagas. Ayuda a combatir las picaduras de insectos. Disminuye la hinchazón en caso de picadura de abejas, avispa, mosquitos, pulgas u otros insectos, al mismo tiempo que reduce la picazón y acelera la cicatrización (47).

La propiedad de cicatrización se le atribuye tanto a su riqueza en taninos, con función también cumple con la función hemostática, como a su contenido en alantoína. Esta última sustancia se caracteriza por estimular la regeneración de células epidérmicas, motivo por el cual este componente es de gran uso en la industria de la cosmética.(31)(8)(9)

1.6.4 . COMPOSICION QUÍMICA

Las investigaciones realizadas sobre *Plantago . major* han revelado la presencia de:

Ácidos : oleico ,linoleico , salicílico , cafeico , cítrico , ferulico , planteolico , clorogenico , fumárico , benzoico , cinámico , gentístico . (15)

Mucílagos: (6%) glucomanano, ramnogalacturano y arabinagalactano, arabogalactano

Flavonoides : apigenina, luteolina, nepetina , apigenol , escutellarina, rutina , baicaleina

Glucósidos : aucubósido (aucubina) y otro llamado catapol

En forma mayoritaria, se trata de distintos tipos de hidratos de carbono, ya sea como heterósidos, polisacáridos más complejos o bien azúcares reductores(21)

Aminoácidos : apigenina

Vitaminas: ácido ascórbico

La aucubigemina es el principio activo de mayor relevancia; proviene de sustancias inactivas como polímeros de este compuesto y de la **aucubina**. En el proceso de catabolismo de esta sustancia, por hidrólisis, se forma un dialdehído que actúa como bactericida, ya que desnaturaliza las proteínas de ciertos microorganismos.(44)

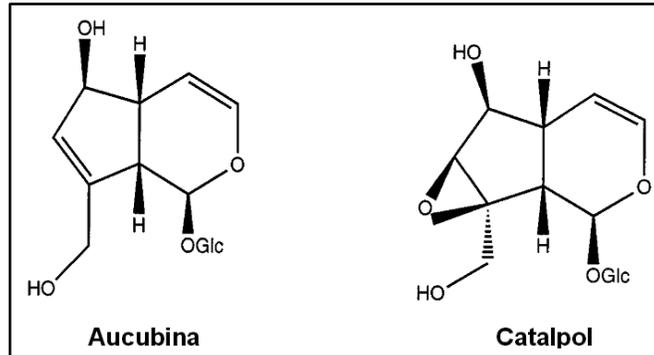


FIGURA N° 1 COMPUESTOS QUIMICOS RELACIONADOS CON LA ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA Y BACTERICIDA DE *PLANTAGO MAJOR* .

Alcaloides: plantagonina , indicaína , noscapida , colina

Trazas de resinas, esteroides, bases aminadas y compuestos azufrados .(5)(22)

1.7. CREMAS

Son formas farmacéuticas constituidas por dos fases, una lipofílica y otra acuosa o hidrofílica. Estas pueden ser preparaciones líquidas o semisólidas que contiene el o los principios activos y aditivos necesarios para obtener una emulsión generalmente aceite en agua con un contenido de agua superior al 20%, tienen consistencia blanda y flujo pseudoplástico por su alto contenido acuoso. (1)

Estos son utilizados masivamente no solo para el cuidado de la piel o para aliviar dolores, inflamaciones sino también como cicatrizante de heridas, entre muchas otras aplicaciones.

Todos los preparados de consistencia semisólida están, englobados en la definición genérica de “pomadas” pero a menudo se utilizan otras denominaciones más específicas, relacionadas con sus características fisicoquímicas y su consistencia más o menos blanda.(50)

Las cremas están destinadas a ser aplicadas sobre la piel o sobre mucosas con el fin de ejercer una acción local o dar lugar a la penetración cutánea de los medicamentos que contienen están indicadas para ser utilizados fundamentalmente a partir de los 30 años, cuando la piel empieza a necesitar más cuidados. Las cremas no son lo mismo que las

emulsiones, aunque el consumidor tiende a generalizar denominando “cremas” a un conjunto de productos cosméticos, tanto faciales como corporales, para el cuidado de la piel.(51)

1.7.1. COMPOSICIÓN DE LAS CREMAS

- Fase acuosa.
- Fase oleosa.
- Sistema emulgente

1.7.2. ERRORES EN LA ELABORACIÓN DE CREMAS:

- Cantidad insuficiente de emulgente hace que la fase oleosa se quede disgregada.
- Si las temperaturas de las dos fases son diferentes se forman grumos.
- Cuando al juntar las dos fases se hace demasiado rápido, puede separarse las dos fases.
- Agitación poco cuidada e irregular puede llevar a que se incorporen muchas burbujas de aire.
- Si se deja de agitar la crema antes de que se enfríe, se separaran las fases.
- Calentar a temperatura muy elevada ambas fases puede alterar los componentes. (51)

1.7.3 CARACTERÍSTICAS:

Las características que posee una crema son:

- Buena tolerancia (no irritación, o sensibilización)
- Inercia frente al principio activo (compatibilidad física y química), así como frente al material de acondicionamiento
- Estabilidad frente a factores ambientales para garantizar su conservación
- Consistencia conveniente para que su extensión sobre la piel sea fácil y puedan dispensarse en tubos.

- Caracteres organolépticos agradables
- Capacidad para incorporar sustancias solubles en agua y en aceite
- Capacidad para actuar en piel grasa o seca
- Facilidad para transferir rápidamente a la piel las sustancias activas.
- No deshidratar, ni desengrasar la piel (51)

1.7.4. TRATAMIENTO TÓPICO

Para el tratamiento tópico existen dos componentes principales: el principio activo y el excipiente. También se incluyen productos secundarios como los conservantes, aromatizantes y colorantes.(1)

El excipiente o vehículo, tiene como función transportar al principio activo hacia el interior de la piel. Se escoge principalmente en función del grado de inflamación de la dermatosis y, en segundo término, de la localización de la misma. El principio activo viene determinado por la enfermedad a tratar. Ambos son igualmente importantes, ya que el uso de un principio activo adecuado en un excipiente equivocado puede empeorar la dermatosis.(8)

1.7.5. PENETRACIÓN DEL FÁRMACO

Un principio activo en un vehículo líquido se absorbe poco ya que se evapora con facilidad y por otra parte la capa córnea es hidrófoba. Si utilizamos un vehículo graso como las pomadas o los ungüentos, la absorción es máxima ya que el excipiente se acumula en la capa córnea y va liberando lentamente el fármaco hacia el interior de la piel, gracias al gradiente de concentración.(29)

1.7.6. CLASIFICACIÓN

- Hidrófobas la fase continua o externa es la fase lipófila debido a la presencia en su composición de emulgentes tipo W/O
- Hidrófilas la fase externa es de naturaleza acuosa debido a la presencia en su composición de emulgentes tipo O/W, tales como los jabones sódicos o de trietanolamina, alcoholes grasos sulfatados y polisorbatos a veces combinados en proporciones convenientes con emulgentes tipo W/O (40).(20)

1.7.6.1. Hidrófilas (O/W)

En casos de piel normal o presencia de ligera resequeadad se recomienda el uso de una emulsión de O\W ya que las gotitas oleosas de la preparación se sitúan dentro de la fase acuosa , se absorben rápidamente en la piel sin dejar un rastro oleoso , la parte acuosa se evapora generando un efecto refrescante , la fase oleosa engrasa la piel (18)

1.7.6.2. Hidrófobas (W/O)

En casos de piel seca o dermatosis crónica se recomienda el uso de emulsiones de este tipo. La fase interna consiste en gotitas de agua rodeadas por la fase oleosa, no se absorben con tanta rapidez en la piel, tienen un efecto oclusivo que reduce la pérdida transepidérmica de agua en la piel. Son adecuadas para liberar principios activos en la piel y no pueden ser lavadas con agua sola.(18)(40).

1.8. EXCIPIENTES

Son sustancias auxiliares que ayudan a que se formule de mejor manera una forma farmacéutica específica, el principal papel del excipiente es servir de soporte al principio activo que se desea aplicar sobre la piel, aunque el excipiente podrá influir en la penetración del principio activo hacia lugares menos o más profundos situados por debajo de la zona de aplicación y contribuir de este modo a la eficacia del preparado.(29)

En otros casos el excipiente contribuye a mantener las características fisicoquímicas de la piel normal (grado de humedad y pH) mejorando así sus mecanismos de defensa.(48)

1.8.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS EXCIPIENTES

Las características que deben reunir los excipientes de cremas son las siguientes:

- Deben ser bien tolerados y no manifestar acciones que los inhabiliten (irritantes, sensibilizantes)
- Tienen que ser inertes frente al principio activo que incorporan (compatibilidad física y química) así como frente al material de acondicionamiento
- Estable frente a los factores ambientales para garantizar su conservación
- Deben presentar una consistencia conveniente para que su extensión sobre la piel o las cavidades mucosas se realice con facilidad y además puedan dispensarse en tubos.
- En determinados casos(pomadas oftálmicas) se requiere que sean esterilizables
- Deben ceder adecuadamente el principio activo que incorporan
- En la medida de lo posible deben carecer de caracteres organolépticos desagradables.(11)

1.8.2. ACIDO ESTEÁRICO



FOTOGRAFÍA N° 03 ACIDO ESTEÁRICO

El ácido esteárico se utiliza como emulgente para la formación de cremas base, empleadas algunas veces como emulsiones evanescentes, parcialmente neutralizadas con un álcali (principalmente trietanolamina). El ácido esteárico libre en estas cremas produce una apariencia perlada. Las cremas de ácido esteárico pueden aparecer cuarteadas por desecamiento o con grumos, debido a reacciones de éste con sales de cinc o calcio.

Se emplea análogamente a la cera blanca para pomadas y ceratos. Ayuda a la estabilidad de las emulsiones W/O (acuosa/ oleosa), poseen propiedades emolientes y protectoras y se absorbe fácilmente por la piel .

También se utiliza como lubricante en la fabricación de comprimidos y cápsulas, y como recubrimiento entérico para píldoras y comprimidos gastrorresistentes.

Dosificación: Como emulgente: 1 - 20% (35)

1.8.3. LANOLINA



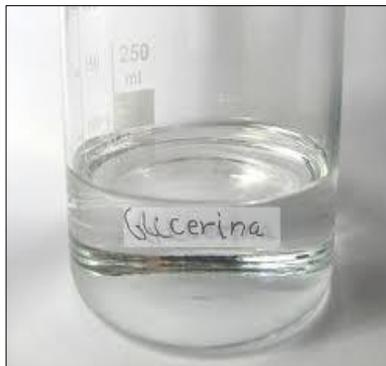
Fotografía N ° 04 LANOLINA

La lanolina es una mezcla de colesterol y ésteres de ácidos grasos químicamente emparentada con la cera de abeja. En su calidad comercial, si es buena, no contiene más del 0,25% de agua, y puede contener hasta un 0,02% de un antioxidante adecuado. No se enrancia y al mismo tiempo es fácilmente absorbida por la piel humana, a la que suaviza. Aplicada sobre ésta, la protege del aire seco y mantiene la hidratación corporal.

Su toxicidad es prácticamente nula, considerándose unos 15 gramos por kilo como probable dosis letal para el ser humano.(18)

Una de las características es que se lo considera un potente hidratante emoliente , en crudo contiene alcoholes que resultan alérgenos para algunas personas . Se ha desarrollado la lanolina sanitaria de cuyo uso tópico no se conocen efectos secundarios . Es pura, hipoalérgica y bacteriostática. Como es aplicable sobre pieles secas, ásperas y agrietadas se utiliza como ingredientes de cosméticos , (13)

1.8.4. GLICERINA



Fotografía N ° 05 GLICERINA

Está compuesta de tres carbonos, ocho hidrógenos y tres oxígenos. Su estructura, tiene enlaces simples y es tetravalente.

La glicerina es un líquido siruposo, incoloro e inodoro, con un sabor dulce a alcohol e insoluble en éter, benceno y cloroformo. De fórmula $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ (1,2,3-propanotriol), y densidad relativa de 1,26. Tiene un punto de ebullición de 290°C y un punto de fusión de 18°C . La glicerina líquida es resistente a la congelación, pero puede cristalizar a baja temperatura. Es soluble en agua en cualquier proporción, y se disuelve en alcohol, pero es insoluble en éter y muchos otros disolventes orgánicos.(17)

El uso más frecuente de la glicerina es la elaboración de resinas alquídicas. Otras aplicaciones son la fabricación de medicinas y artículos de aseo, como pasta de dientes; como agente plastificante para el celofán y como agente humidificante de productos derivados del tabaco. Dado que existen otros productos más baratos, solamente el 5% de la producción industrial de glicerina se destina a la fabricación de explosivos derivados de ella. Por su afinidad con el agua y su viscosidad, la glicerina se utiliza para la tinta de los tampones de sellar. También se usa para lubricar la maquinaria que bombea los productos del petróleo, debido a su resistencia a disolverse en los líquidos del petróleo. Por su alta viscosidad y ausencia de toxicidad, la glicerina es un excelente lubricante para las máquinas procesadoras de alimentos.

Las grasas y aceites simples son ésteres de ácidos grasos y glicerina. Una vez obtenida como producto secundario en la fabricación del jabón después de haber tratado las grasas y aceites con álcali, la glicerina bruta se purifica por destilación. (19)(24)

1.8.5. PROPILENGLICOL



Fotografía N ° 06 PROPILENGLICOL

Es un líquido incoloro, utilizado en la elaboración de ungüentos y cremas, al que pueden incorporarse principios activos, como los corticoides. También se ha demostrado que penetra a través de la piel transportando los principios activos incorporados. Además, es capaz de

conservar el agua contenida en las cremas. Aunque se ha señalado que puede originar sensibilización alérgica, no existe un acuerdo definitivo en este sentido.(2)

Otros líquidos utilizados menos frecuentemente son el cloroformo, el éter y el sorbitol.

1.8.6. TRIETANOLAMINA (TEA)



Fotografía N ° 07 TRIETANOLAMINA

Sinónimos : 2 , 2 , 2 , - nitrilo – trietanol , trilamina , Trihidroxitrietilamina , Trietilolamina

Características: Compuesto organico derivado del amoniaco. Liquido higroscopico viscoso, incoloro o ligeramente amarillento, o cristales, de olor caracteristico.(26)

- **Masa molecular:** 149.2.
- **Punto de ebullición:** 335.4°C.
- **Punto de fusión:** 21.6°C.
- **Temperatura de autoignición:** 324°C.
- **Límites de explosividad, % en volumen en el aire:** 3.6 - 7.2.
- **Solubilidad :** agua, etanol y cloroformo.
- Base debil.

Inconvenientes : Incompatibilidades : acidos , sales de cobre y de metales pesados . Las preparaciones con jabones que contienen trietanolamina pueden oscurecerse en presencia de la luz

Peligros : se descompone al erder , produciendo humos toxicos y corrosivos , icluyendo oxidos de nitrógeno . Se puede absorber por inhalación del aerosol .La evaporación a 20 ° C es despresiable , sin embargo , se puede alcanzar rápidamente una concentración nosiva de partículas en el aire cuando se dispensa . Irritante para los ojos , la piel , y el tracto respiratorio .

El contacto prolongado o repetido puede producir sencibilizacion de la piel . (37)

1.8.7. ÁCIDO CÍTRICO



Fotografía N ° 08 ACIDO CITRICO

El **ácido cítrico** es un ácido orgánico tricarboxílico que está presente en la mayoría de las frutas, sobre todo en cítricos como el limón y la naranja. Su fórmula química es $C_6H_8O_7$.

Es un buen conservante y antioxidante natural que se añade industrialmente como aditivo en el envasado de muchos alimentos como las conservas de vegetales enlatadas.

En bioquímica aparece como un metabolito intermediario en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos, proceso realizado por la mayoría de los seres vivos.(37)

Se lo usa además en la industria farmacéutica, para lograr efervescencia y sabor, y también como anticoagulante de la sangre. Se agrega a detergentes y otros productos de limpieza, para estabilizarlos, otorgarle acidez, y reemplazar a los corrosivos más fuertes.(36)

El nombre IUPAC del ácido cítrico es ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico.(29)

1.9. CICATRIZACIÓN

Es la masa de tejido conjuntivo esencialmente fibroso revestido por la epidermis neo formada que ocupa una antigua solución de continuidad producida por el traumatismo.



Fotografía N° 09 CICATRIZ EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

La cicatrización es un proceso de reparo o regeneración de un tejido alterado , dando como resultado final la formación de un tejido igual al existente previo a la injuria o regeneración

Es la cura de una herida a expensas del tejido conjuntivo o por regeneración de los propios Tejidos afectados.(31)

1.9.1. ETAPAS DE LA CICATRIZACION

Fase Temprana

- Hemostasis
- Inflamacion

Fase Intermedia

- Proliferacion y migracion.
- Epitelizacion y angiogenesis

Fase Pardia

- Sintesis de colageno y matriz.
- Contraccion.

Fase Final

- Remodelacion. (26)

1.9.2 TIPO DE CICATRIZACION

1.9.2.1. Cicatrización por Primera Intención

Se la denomina también unión primaria ocurre cuando el tejido es incidido (un corte aséptico) y es suturado con precisión y limpieza, la reparación ocurre sin complicaciones y requiere de la formación de solo una pequeña cantidad de tejido nuevo. (34)

1.9.2.2. Cicatrización por segunda intención

Cuando la herida deja de sanar por unión primaria ocurre un proceso mas complicado y prolongado y que es la cicatrización por segunda intención causado por lo general por infeccion, trauma excesivo con perdida de tejido o aproximación imprecisa de los tejidos (espacio muerto cerrado).

En este caso la herida puede ser dejada abierta y permitir la cicatrización desde los planos mas inferiores hacia la superficie.

El tejido de granulación contiene miofibroblastos que cierran la herida por contracción, el proceso de cicatrización es lento y el cirujano puede requerir tratar el exceso de granulación que se destaca en los márgenes de la herida, retardando la epitelización, la mayor parte de las heridas y quemaduras infectadas cicatrizan en esta forma. (34)

1.9.2.3. Cicatrización por tercera intención

También llamada como cierre primario retardado y esto ocurre cuando dos superficies de tejido de granulación están juntas . Esto es un método seguro para reparar las heridas contaminadas , así también las sucias y las heridas traumáticas infectadas con grave pérdida de tejido y alto riesgo de infección , este método es usado ampliamente en el campo militar así como trauma relacionado a accidente de automotores , de arma de fuego o heridas profundas penetrantes de cuchillo (33)

Es menos probable que se infecte la herida mientras esta abierta, que la herida que ha sido cerrada en forma primaria. La herida cerrada tiene máxima susceptibilidad a la infección durante los primeros 4 días. La herida por injertos cutáneos es también un ejemplo de cicatrización por tercera intención. (46)

1.10. CONTROL DE CALIDAD

El concepto actual de calidad difiere notablemente del que existe hace algunas décadas.

El control de calidad son todos los mecanismos, acciones, herramientas que realizamos para detectar la presencia de errores.

Entonces se busca controles de calidad en las distintas formas de elaboración de formas farmacéuticas: control de materias primas y materiales de acondicionamiento, control el proceso y control en producto terminado . Si los diferentes controles de calidad resultan correctos , se estima que la calidad el producto final es aceptable . Hoy en día se considera que el control de calidad , por etapas o sectorial , no es suficiente y lo que intenta aplicar es el concepto de garantía de calidad (41)

Como conclusión, podemos decir que la garantía de calidad se puede definir como “la suma total de actividades organizadas con el objetivo de garantizar que los medicamentos posean la calidad requerida para su uso previsto”. Este sistema sustituye al sistema antiguo que suponía que la calidad era competencia únicamente del servicio de control de calidad del laboratorio farmacéutico. El objetivo del sistema de garantía de calidad es conseguir que todo salga bien desde el principio, con la ayuda de todo el personal que participa en las distintas fases de consecución de un producto farmacéutico.

Para conseguir un adecuado aseguramiento de la calidad, se han establecido unas normas que ya están vigentes en la industria farmacéutica a nivel ministerial, con la denominación en España de “Normas de Correcta Fabricación” (N.C.F.) y que tienen carácter obligatorio. A nivel de la oficina de farmacia se han establecido las denominaciones “Normas de Correcta Fabricación de Fórmulas Magistrales y Preparados Oficinales”, que de momento tiene el carácter de recomendación con el fin de que el farmacéutico formulador se vaya adaptando progresivamente a una forma de operar homogénea para que al conseguir la mayor calidad posible en la elaboración de formulaciones magistrales y oficinales, se cumpla con el mandato de la ley del medicamento.(39)

1.10.1. CONTROL DE CALIDAD DE LAS FORMULACIONES

El último documento elaborado por el consejo inter territorial de salud, define los principios generales y una serie de normas de carácter técnico y científico de acuerdo a los conocimientos actuales, a los que debe ajustarse la programación de fórmulas magistrales y oficinales.

Los ensayos que se realicen en las formulaciones nunca deberán ser destructivos en las formulaciones magistrales y en general deberán ser pruebas sencillas como ensayos

químicos de tipo cualitativo pueden servir reacciones coloreadas, como las clásicas de alcaloides.(33)

Pruebas muy interesantes que dan información cualitativa y semicuantitativa como son las cromatografías en capa fina, empleando reveladores químicos (vapores de Iodo, etc.) ó métodos físicos como la luz ultravioleta.

Los exámenes organolépticos son importantes. La aparición de coloraciones o la presencia de manchas ó partículas extrañas, dan una buena información sobre la calidad del preparado.

La utilización del microscopio óptico es de gran importancia para el examen del tamaño de la fase dispersa en emulsiones y suspensiones y para la identificación de plantas medicinales.(34)

1.11. ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

Estabilidad: es la extensión o el tiempo durante el cual un producto se mantiene dentro de los límites específicos y a través del período de almacenamiento y uso de las mismas propiedades y características que poseía en el momento de su fabricación esto es , sus características físicas , químicas , biológicas y microbiológicas **(1)**

Estudio de estabilidad : Pruebas que se efectúan a un medicamento para determinar el período de caducidad y las condiciones de almacenamiento en que sus características físicas , químicas , biológicas y microbiológicas permanecen dentro de los límites especificados , bajo la influencia de ciertos factores ambientales como la temperatura , humedad y luz. (4)

1.11.1. DEFINICIONES BASICAS DE UN ESTUDIO DE ESTABILIDAD

- **Periodo de vida útil:** Es el intervalo de tiempo desde la elaboración del medicamento, hasta que ya no cumple con las especificaciones físicas, químicas y microbiológicas establecidas en farmacopeas oficiales.(23)

- **Fecha de caducidad:** Es la fecha límite que pasada la cual ya no cumple con las especificaciones establecidas en farmacopeas oficiales. (23)

1.11.2. INESTABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

La inestabilidad de un medicamento se produce cuando se alteran las propiedades físicas, químicas y microbiológicas .

- La inestabilidad física se produce cuando se alteran las propiedades físicas del medicamento, como por ejemplo la separación de fases.
- La inestabilidad química se debe a reacciones químicas que se producen en el fármaco, como por ejemplo la hidrólisis.(23)
- La inestabilidad microbiológica es causada por la presencia de microorganismos en la forma farmacéutica. (4)

1.12 ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN O ANIMALES DE LABORATORIO

Es definido como cualquier especie animal que, mantenido bajo determinadas condiciones controladas es utilizado como instrumento de medida en experimentación científica, desarrollo tecnológico e innovación, pruebas de laboratorio y docencia, para la generación de datos, los cuales son utilizados como información. Ejemplo de estas especies son: el ratón, la rata, el hámster, el conejo, el perro, el mono etc.(4)

El animal de laboratorio tiene que ser respetado como ser vivo, entender que padece necesidades y sufre dolor, por ley es obligación del personal que lo cuida, mantiene y utiliza (investigador), asegurar su bienestar y confort mientras viva. .(6)

1.12.1 TAXONOMÍA Y USO COMO ANIMAL DE LABORATORIO

Clase: mammalia

Familia: muridae

Género: mus

Especie: Mus musculus

.

1.12.2. VENTAJAS DE SU USO COMO ANIMAL DE LABORATORIO

- › De fácil cuidado y mantenimiento, por su pequeño tamaño.
- › Bajos costo de manutención.
- › Cepa definida.
- › Diversidad de características específicas que sirven como modelo.

1.12.3. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL RATÓN

El ratón es un mamífero de sangre caliente, de hábitos nocturnos y su comportamiento esta influenciado por feromonas. Posee un agudo sentido de la audición, por lo que se alteran rápidamente con los ruidos, es por ello que hay que tener cuidado con los equipos que se utilizan.

Su sentido del olfato está muy desarrollado, no sólo para detectar comida y depredadores, sino también para percibir un orden social.

Su visión es muy pobre y no pueden percibir los colores. En la órbita del ojo posee unas glándulas con forma de herradura llamadas glándulas Harderianas, cuando el ratón está en estrés, excreta en la zona periocular una sustancia de color marrón llamada porfirina. .(6)

El sistema social depende de la densidad de población, viven en grandes colonias y el rango social esta bien desarrollado. Generalmente, son muy dóciles a excepción de algunas cepas exocriadas que mantienen su agresividad, al igual que sus antecesores salvajes. .(5)

Por su pequeño tamaño son muy susceptibles a cambios ambientales, puesto que una variación de la temperatura entre 2 a 3°C, puede afectar su temperatura corporal y modificar su fisiología.

El tamaño del ratón adulto varía entre 12 a 15 cm desde la punta de la nariz a la punta de la cola; el largo de la cola es igual al largo del cuerpo y con un peso aproximado de 30 gr. Las crías al nacer tienen un peso aproximado de 1 a 2 g y gana rápidamente peso durante la lactancia. .(4)

Tienen una vida útil de 10 a 12 meses y se obtiene de ocho a diez camadas.

1.12.4. MACROAMBIENTE

El macroambiente es el espacio inmediato es la sala de alojamiento en su ámbito general. La alteración de los factores del macroambiente producirá cambios en el modelo animal y con ello, la modificación del tipo de respuesta, y aumento de la variabilidad de los resultados entre o dentro de los laboratorios de experimentación. .(4)

1.12.4.1 Aire y Ventilación

Los ambientes destinados a la producción de animales, en su interior, deben poseer ventilación con presión positiva de aire respecto a los pasillos o áreas exteriores, manteniendo las gradientes de presión, de tal forma que se evita el ingreso de patógenos desde el exterior.

La ventilación es importante para controlar la humedad, calor, gases tóxicos. Se debe generar entre 15 a 20 recambios de aire / hora.

Los sistemas de aire acondicionado o ventilación no podrán ser compartidos con otras áreas, serán exclusivos para el sector bioterio y con factores controlados de temperatura y humedad. .(6)

1.12.4.2. Temperatura y Humedad Relativa

Las exigencias de temperatura para ratones son de 20 a 25 °C y la humedad relativa ambiental entre 40 y 70%.

Las condiciones ambientales en que se crían y experimentan los animales influyen decisivamente en las respuestas a los diferentes tratamientos. .(6)

1.12.4.3. Intensidad de Luz y Tipo de Iluminación

Los ambientes de crianza deben contar con la luz artificial, provista de lámparas fluorescentes tipo luz día, con incidencia oblicua, con una iluminación máxima de 323 lux a un metro del piso; de forma tal, que todas las jaulas, independientemente de su ubicación, reciban intensidades similares de luz.

La iluminación es importante para la regulación del ciclo estral y reproductivo. Se recomienda 12 horas luz/12 horas oscuridad, lo cual se programa con un reloj temporizador.(6)

1.12.4.4 . Ruido

Los ratones son muy sensibles al ruido y pueden percibir frecuencias de sonido que son inaudibles para el ser humano, por lo que el personal debe tratar de minimizar la generación de ruido innecesario. El ruido excesivo e intermitente se puede minimizar capacitando al personal en modos alternativos a las prácticas que producen ruido. Los radios, celulares, alarmas y otros generadores de sonido, aun con auriculares o audífonos, no deben usarse en las salas de alojamiento de animales. .(4)

1.12.4.5. Olor

El olor es otro factor que afecta al ratón, es por ello que no se debe utilizar desinfectantes que emanen olores, que sean irritantes y mucho menos desodorizantes, dentro de los ambientes del bioterio.

La percepción de amoníaco en el ambiente es un indicador de saturación del lecho, por lo que se recomienda tener programas de cambio de lecho según la población que se maneje.
(4)

1.12.5. MICROAMBIENTE

El microambiente, es el ambiente físico inmediato que rodea al ratón, también llamado confinamiento o encierro primario, está limitado por el perímetro de la jaula o caja, cama, alimento y agua de bebida; deben contribuir a la salud de los animales, y evitarles todo estrés, por lo que deberá asignársele, a cada uno, un espacio adecuado que le permita movimientos y adopciones de posturas normales, preservando a su vez las mínimas condiciones de higiene y de protección contra insectos, roedores y otras plagas. (4)

1.12.5.1 . Caja o jaula

Los ratones se alojan en cajas o jaulas especialmente diseñadas para facilitar su bienestar, pueden ser de metal o de plástico, provistas de tapas de acero inoxidable con o sin filtro. (6)

1.12.5.2. Agua de bebida

El agua debe ser potable y suministrarse libremente durante toda la vida del animal, puede ser en frascos bebederos de vidrio o de policarbonato, debe ser acidificada, esterilizada mediante autoclave o por método de filtración. (6)

CAPÍTULO II

2. PARTE EXPERIMENTAL

2.1 LUGAR DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación se llevó a cabo en la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo:

Laboratorio de Fitoquímica

Laboratorio de Farmacología

Laboratorio de Microbiología y Bioterio de la Facultad de Ciencias.

2.2. MATERIALES, EQUIPOS Y REACTIVOS

2.2.1. MATERIAL VEGETAL

Para la investigación se utilizó un kilo de planta completa seca y pulverizada de Berro (*Nasturtium officinale*) y Llantén (*Plantago major*), adquiridas en las instalaciones “Jambi Kiwa” ubicada en la ciudad de Riobamba.

2.2.2. MATERIAL BIOLÓGICO

15 Ratones de la especie *Mus musculus*

2.2.3 MATERIALES DE LABORATORIO

- Vasos de precipitación de 1000, 250 , 100 , 50 ml
- Tubos de ensayo
- Gradilla
- Piseta
- Termómetro
- Papel filtro
- Embudo
- Pipetas de 1 , 5 , 10 ml
- Probeta
- Balón esmerilado
- Matraces
- Reverbero
- Cápsulas de porcelana
- Varilla de vidrio
- Balones volumétricos
- Trípode
- Embudo de separación
- Guantes
- Mascarilla
- Picnómetro
- Pera de succión
- Espátula
- Crisol
- Papel aluminio
- Pinzas para tubos
- Algodón
- Bisturí
- Capilares

- Fósforo
- Balones aforados
- Barbera

2.3. EQUIPOS

- Rota vapor R220
- Balanza analítica
- Desecador
- Refrigerador
- Refractómetro
- Estufa
- autoclave
- Ph metro
- Espectrofotómetro
- Bomba de presión
- Computadora
- Cámara digital
- Mufla
- Uv
- Viscosímetro
- Calculadora

2.4. REACTIVOS

- Agua destilada
- Alcohol potable
- Agua potable
- Extracto de berro

- Extracto de Llantén
- Acido esteárico
- Lanolina
- Glicerina
- Propilenglicol
- Trietanolamina
- Acido cítrico
- Acido clorhídrico concentrado
- Reactivo Dragendorff
- Reactivo Wagner
- Reactivo Mayer
- Cloroformo
- Anhídrido acético
- Acido sulfúrico concentrado
- Hidróxido de potasio o Sodio
- Reactivo de Baljet
- Solución de carbonato de sodio
- Tricloruro férrico al 5%
- Suero Fisiológico
- Solución de Ninhidrina al 5%
- Acido clorhídrico concentrado
- Cinta de magnesio metálico
- Alcohol amílico
- Éter
- Agares correspondientes para cada determinación de patógenos

2.5. METODOLOGÍA

2.5.1 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD DE LA DROGA VEGETAL

Estas determinaciones son importantes para evaluar las condiciones sanitarias e higiénicas de la droga cruda y se lo realizó considerando los parámetros de organismos encargados de asegurar la calidad de productos farmacéuticos.

2.5.1.1. Determinación de humedad

Se entiende por humedad el agua libre que contiene el material vegetal. Para una buena conservación debe ser inferior al 10%.

Procedimiento

Se pesó 2g con desviación permisible de 0.5 mg y se transfieren a una capsula de porcelana previamente tarada y desecada a 105 °C hasta masa constante; seguidamente se deseca a 105°C durante 3h. La capsula 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:

$$\%H = \frac{M2 - M1}{M2 - M} * 100$$

%H= pérdida en peso por desecación (%)

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

M1= masa de la cápsula con la muestra de ensayo desecada (g)

M= masa de la cápsula vacía (g)

100= factor matemático

2.5.1.2 Determinación de cenizas totales

Las cenizas dan una idea del contenido en materia mineral de la planta, que suele ser alrededor del 5%. Su determinación es importante porque la materia mineral puede ser responsable de alguna acción farmacológica (por ejemplo, las sales de potasio son responsables de la acción diurética del equiseto, diente de león y ortosifon).

Procedimiento :

Se peso 2 g de droga cruda con desviación permisible de 0.5 mg y se transfieren a una capsula de porcelana previamente tarada. Calentar suavemente la porción de ensayo aumentando la temperatura hasta carbonizar y posteriormente incinere en un horno mufla a una temperatura de 700 a 750 °C, si no se señala otra temperatura en la norma específica, 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 0.5mg por g (masa constante)

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

Expresión de resultados:

$$C = \frac{M2 - M}{M1 - M} * 100$$

C = porcentaje de cenizas totales en base hidratada.

M = masa del crisol vacío (g)

M1= masa del crisol con la porción de ensayo (g)

M2= masa del crisol con la ceniza (g)

100= factor matemático para los cálculos.

2.5.1.2. Determinación de Sólidos Totales

Es la determinación de la variación de la masa por pérdida o eliminación de sustancias volátiles por acción del calor, mediante un proceso de evaporación y secado en estufa hasta peso constante.

Transferir a una capsula previamente tarada, 5.0 mL de muestra y llevar a baño maria completar la evaporación en estufa a 105 0C por tres horas, pesar la capsula y repetir el proceso hasta peso constante con intervalos de 60 minutos. Los resultados se expresaran en porcentaje de solidos totales y se reportan en cifras enteras .

Expresión de resultados :

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

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

P = masa de la capsula vacía (g)

V = volumen de la porción de ensayo.

100 = factor matemático para el cálculo.

2.6. OBTENCIÓN DE LOS EXTRACTOS

Para la obtención de los extractos se realizó el proceso de maceración:

- Pesar 250g de planta seca
- Colocar en un frasco de vidrio ámbar

- Empapar con 800mL, de una solución alcohol (EtOH 96 %) /agua proporción (1:1) y dejamos macerar por 7 días protegido de la luz, agitando de vez en cuando.
- Posteriormente procedemos a filtrar
- El producto obtenido lo concentramos en un equipo de Rotavapor a 200rpm y a una temperatura de 60°C.
- Se debe obtener por cada gramo de planta un mililitro de extracto.

2.7. CONTROL DE CALIDAD DE LOS EXTRACTOS

2.7.1. DESCRIPCIÓN ORGANOLÉPTICA.

Se tomo una alícuota de 25mL. del extracto y se colocó en un vaso de precipitación de 50mL, para determinar el análisis sensorial de: color, olor, turbidez, aspecto.

2.7.2. DETERMINACIÓN DE pH

Se toma una alícuota de 25 mL, de la muestra y procedemos a medir directamente en el equipo de pH previamente calibrado.

2.7.3. DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE REFRACCIÓN

- Se mide en un refractómetro de Abbe, calibrando el equipo con agua destilada.
- Alzar cuidadosamente la tapa del refractómetro y limpiar con papel filtro.
- Colocar la muestra (extracto)
- Anotar los resultados

Expresión de resultados:

$$n_d^{20} = n' + 0.00044 (T - 20)$$

(n)₂₀ = índice de refracción corregido

(n_T)_d = índice de refracción determinado

0.00044 y 20 = factores de corrección matemático

T = temperatura a la que se realiza la lectura.

2.7.4. DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD RELATIVA

- Lavar cuidadosamente el picnómetro y secar bien, colocar en la estufa durante una hora. Pesar el picnómetro.
- Enrasar el picnómetro con agua destilada, secarlo y pesarlo
- Vaciar el contenido del picnómetro y llenarlo nuevamente, pero esta vez con la muestra (extracto).
- Enrasar el picnómetro con el extracto, secarlo y pesarlo.

Expresión de resultados :

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

M₁=peso del picnómetro en g. con agua destilada

M₂=peso del picnómetro en g. con la muestra de ensayo

M = peso del picnómetro vacío

2.7.5 DETERMINACIÓN DE FLAVONOIDES

- Mezclar 1g de droga en polvo con 10mL de metanol por 5min en un baño de agua (60°C)
- Tomar 5mL de la solución y concentrar hasta sequedad.
- Colocar 2mL de agua y 10mL de acetato de etilo, agitar por 10min.
- Separar la fase de etil acetato y concentrar hasta obtener un volumen de 1mL.

- Usar el concentrado para la cromatografía.
- Se aplica 10ul del concentrado en una placa cromatografica de silica gel 60F254 con la ayuda de un capilar.
- Dejar secar después de cada aplicación
- Se introduce la placa en la cuba cromatografica, hasta que el solvente recorra las $\frac{3}{4}$ partes de la placa.
- Retirar de la cuba y dejar secar para luego observar en una lámpara de UV 365nm.
- Revelar la placa y dejar secar, calentar la estufa y anotar los Rf.
- **Sistema de solventes:** Acetilo : Ácido Acético : Acido Fórmico : Agua
- **Revelador:** Sulfato de Cerio (Ácido nítrico concentrado 20mL: cerio 0.06g)

2.7.6 CUANTIFICACIÓN DE FLAVONOIDES

- Se pesa 1g de muestra y colocamos en un balón de 250mL.
- Añadir 20mL. de etanol al 50% y 8 mL., de ácido sulfúrico concentrado
- Reflujar por 2 horas en baño de agua
- Dejar enfriar y filtrar a través de filtro Buchner, utilizando papel filtro
- Lavar el residuo con 10mL. de etanol al 50% para desecharlo finalmente
- El filtrado se evapora en baño de agua hasta la mitad del volumen inicial
- Enfriar sobre un baño de agua fría durante 30min
- Filtrar, el papel con el residuo se lava con 70mL. de etanol al 96% caliente a 50°C
- Se trasvasa a un balón volumétrico de 100mL. y se afora con etanol al 96%
- Determinar la absorbancia 258nm
- Como patrón se emplea 0.04g de quercetina, los cuales se debe disolver con etanol al 96% hasta completar un volumen de 50mL., de esta solución tomar 1mL., y se diluye a 100mL., con etanol al 50%.
- El blanco consiste en una solución de etanol al 50%.

Expresión de resultados :

$$X = \frac{Am * Pr * 5}{Ar} * 100$$

X= Contenido de flavonoides expresados como quercetina (%)

Am= Absorbancia de la solución muestra (nm)

Pr= Peso de la sustancia de referencia (g)

At= Absorbancia de la solución de referencia (nm)

2.8. EVALUACIÓN FITOQUÍMICA

2.8.1. ENSAYO DE SHINODA (FLAVONOIDES)

Se coloca 20 ml del extracto en un tubo de ensayo se agrega de dos a tres virutas de magnesio y unas gotas de ácido clorhídrico concentrado observe el cambio de coloración de rojo a magenta. Se debe tomar en cuenta que si el extracto esta disuelto en solvente orgánico este debe evaporarse en baño de agua y disolverse en HCl al 1 % Si se trata de un extracto acuoso, a la alícuota se le añade 1 gota de HCl concentrado.

2.8.2. ENSAYO DE MAYER, DRAGENDORFF Y/O WAGNER.(ALCALOIDES)

La solución acuosa ácida se filtra hasta que el filtrado sea completamente transparente. Se toma una alícuota del filtrado para cada ensayo con los reactivos para alcaloides: Mayer, Dragendorff, Wagner. Se considera como positiva las pruebas en las que aparecen precipitados.

2.8.3. ENSAYO DE LIBERMAN- BUCHARD (TRITERPENOS Y/O ESTEROIDES)

Para realizar este ensayo, si la alícuota no se encuentra en cloroformo debe evaporarse el solvente en baño de agua y el residuo disolverse en 1mL de cloroformo. Se adiciona 1mL de anhídrido acético y se mezcla bien. Por la pared del tubo de ensayo se dejan resbalar 2-3gotas de H₂SO₄ 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

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.

2.8.4. ENSAYO DE BORNTRAGER (QUINONAS)

Si la alícuota no se encuentra en cloroformo debe evaporarse el solvente en baño de agua y el residuo disolverse en 1mL de cloroformo. Se adiciona 1mL de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o amoníaco al 5 %. 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 (+++).

2.8.5. ENSAYO DE BALJET (CUMARINAS)

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

2.8.6. ENSAYO DE ESPUMA (SAPONINAS)

Si la alícuota se encuentra en alcohol, se diluye con 5 veces su volumen en agua y se agita la mezcla fuertemente durante 5-10min.

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

2.8.7. ENSAYO DE CLORURO FÉRRICO (TANINOS)

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 adiciona 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 3 gotas de una solución de tricloruro férrico al 5% en solución salina fisiológica, un ensayo positivo puede dar la siguiente información:

Coloración rojo-vino compuestos fenólicos general.

Coloración verde intensa, taninos del tipo pirocatecólicos

Coloración azul, taninos tipo pirogalotánicos.

2.8.8. ENSAYO DE RESINAS

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

2.8.9. ENSAYO DE ANTOCIANIDINAS

Permite conocer en los extractos vegetales la presencia de estas estructuras de secuencia C6-C3-C6 del grupo de los flavonoides.

Se calienta 2mL del extracto etanólico por 10min., con 1mL., de HCl concentrado. Dejar enfriar y luego adicionar 1mL., del agua y 2mL., de alcohol amílico. Agitar y dejar separar las 2 fases.

La aparición de color rojo a marrón en la fase amílica, indica ensayo positivo.

2.9 . DETERMINACIÓN DE EXCIPIENTES PARA LA PREPARACIÓN DE LA CREMA CICATRIZANTE

Para la preparación de un lote de 100 g de crema cicatrizante al 40 % partimos de la siguiente formula.

INGREDIENTES	CANTIDADES (g.)
Acido esteárico	10
Lanolina	5
Glicerina	10
Propilenglicol	10
Trietanolamina	10
Agua	10
Ácido Cítrico	5
Extracto	40

Combinaciones del porcentaje del extracto para la formulación de la crema

Formulaciones	Extracto de Berro	Extracto de Llantén
Formulación # 1	20	20
Formulación # 2	32	8
Formulación # 3	8	32

FUENTE : Dr. Pablo Naveda

2.9.1. Proceso de preparación de la crema

- En un vaso de precipitación de 250 ml se procede a mezclar la trietanolamina, el agua, el ácido cítrico a fuego lento.
- En otro recipiente fundimos el ácido esteárico y la lanolina
- Igualmente fundimos glicerina y propilenglicol

- En el recipiente del ácido esteárico la lanolina agregamos el fundido de glicerina y propilenglicol
- En el mezclado anterior agregamos trietanolamina , el agua , el ácido cítrico agitamos hasta que comience a cuajar a fuego lento
- Procedemos a retirar del fuego, esperamos que la mezcla se enfríe pero seguimos agitando la misma
- Finalmente agregamos el extracto
- Envasamos y etiquetamos

2.9.2. Control de Calidad del Producto Terminado

El control de calidad tiene como propósito determinar si las formas farmacéuticas poseen las características de calidad establecidas previamente.

- **Determinación del color de la crema**

En un tubo de ensayo limpio y seco se llenó con la muestra hasta la mitad , se observó la transparencia , presencia de partículas , el color .

- **Determinación del olor de la crema**

Se introdujo en la muestra una tira de papel secante se apercibió y se determinó la característica del olor que presento el producto

- **Determinación de la untuosidad de la crema**

Se tomó una pequeña cantidad de crema y se aplico en el dorso de la mano y se observó si hay presencia o ausencia de grasa, lo que se busca con la untuosidad es saber si es lipofílica o hidrofílica.

- **Determinación de la presencia de grumos de la crema**

Se tomó una pequeña cantidad de crema y se aplicó en el dorso de la mano y se observó si hay presencia o ausencia de grumos.

- **Determinación de viscosidad de la crema**

Se tomó una muestra representativa del producto terminado , se introduce el viscosímetro y se tomó lectura de la señal indicada en el viscosímetro

- **Determinación de extensibilidad de la crema**

Se pesó una pequeña cantidad de muestra a 25°C se presiona entre dos superficies de vidrio a las cuales se les adiciona un peso de 100 g. durante un minuto el área originada es la variable respuesta.

- **Determinación del pH de la crema**

Se mide en el Phmetro previamente calibrado con soluciones tampón, sacamos el electrodo del tampón lavar con agua destilada y secar con papel filtro.

En otro envase donde está la muestra, se introduce el electrodo limpio, homogenizar y determinar el pH.

- **Termoresistencia**

Se aplica una muestra de crema y se deja por doce horas o más a una temperatura de 37 ° C , no se debe evidenciar cambios físicos y químicos

2.9.3. ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO

2.9.3.1. Método de conteo de Aerobios Mesófilos

- Pesar 25g de materia vegetal en un erlenmeyer estéril
- Agregar 250mL de agua peptonada al 0.1% estéril y homogenizar; de este modo se obtiene una dilución de 10^{-1} .Dejar reposar 1 hora.
- De esta dilución tomar 1mL y mezclar con 9mL 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 15mL de medio de cultivo PCA
- A cada tubo con agar se adiciona 1mL de la dilución preparada en el agua peptonada al 0.1%.
- Homogenizar 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 anotan el resultado de las placas con mayor número de colonias.

2.9.3.2. Determinación de Coliformes Totales

A) Prueba Presuntiva

- Pesar 25g de materia prima vegetal en un erlenmeyer estéril.
- Agregar 250mL de agua peptonada al 0.1% estéril y homogenizar. De este modo se obtiene una dilución de 10^{-1} . Dejar reposar 1 hora
- De esta dilución tomar 1mL y mezclar con 9mL de agua peptonada 0.1% y obtener una dilución de 10^{-2}
- Colocar 1mL de cada una de las diluciones en 10mL de caldo lactosado.
- Incubar por 24-48h 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) .

B) Prueba Confirmatoria

- De los tubos positivo en el caldo lactosado tomar 2 o 3 asadas y sembrar en tubos 10mL de caldo BRILLA.
- Incubar por 24-48h. a 35+/-2°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 interpretan según el método AOAC.
- El número de microorganismos aceptados para este tipo de material es:

2.9.3.3. Determinación de mohos y levaduras (placa petrifilm)

- Se tomo un tubo de ensayo y se colocó 9 mL. de agua destilada.
- Se adicionó al tubo 1mL de muestra previamente homogenizada y se agitó fuertemente.
- Se tomo 1 mL. de este tubo, y se levantó la película plástica de la placa petrifilm y se colocó en el círculo esta solución, se bajó lentamente la película plástica de la placa petrifilm cuidando de no formar burbujas.
- Se contabilizo el crecimiento de hongos y se observó los resultados.

2.10 . ACTIVIDAD CICATRIZANTE

Se emplearon 15 ratones albinos *Mus musculus* con 39 g de peso promedio , provenientes de la Facultad de Ciencias los mismos que fueron distribuidos en 5 grupos de tres animales con peso similar .

Se mantuvieron por siete días en jaulas individuales, el alimento establecido fue pesado y su ingesta diaria fue de 1.5 / 10 g. de peso ,

Después de este tiempo se los depilo, 24 horas antes de la inducción de la herida , utilizando crema depilatoria , después 24 horas , se realizaron las incisiones de 2 cm de longitud y 2 mm de profundidad con la ayuda de un bisturí en el dorso del animal .

Se aplicó los diferentes tratamientos de las cremas a cada uno de los grupos una vez al día .

Grupo A : Control positivo (Óxido de Zinc , Calamina)

Grupo B: Control negativo (Sin tratamiento)

Grupo C : Formulación # 1 - proporción 20% berro y 20 % de llantén

Grupo D : Formulación # 2 - proporción 32% berro y 8 % de llantén

Grupo E : Formulación # 3 - proporción 8% berro y 32 % de llantén

CAPITULO III

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Aquí se presentan los datos experimentales obtenidos del control de calidad del extracto , así como la estabilidad de la crema y la demostración de su actividad farmacológica .

3.1. CONTROL DE CALIDAD DE BERRO Y LLANTÉN

3.1.1. Determinación de humedad

Este procedimiento se lo realizo a la droga cruda y se presentaron los siguientes resultados

**CUADRO N ° 1 DETERMINACION DE HUMEDAD DE BERRO Y LLANTEN COMO MATERIA PRIMA .
REALIZADO EN EL LABORATORIO DE FITOQUIMICA ESPOCH 2012**

	% Humedad	Limites
Berro	6,38	14
Llantén	5,69	14

FUENTE : Fernanda Yambay

Los resultados expresados en el cuadro N° 1 nos indican que los valores de humedad para berro 5,69 y llantén 6,38 están dentro de los parámetros establecidos por la USP # 28 , estos nos indica que las condiciones de almacenamiento son idóneas para evitar crecimiento bacteriano y degradación de metabolitos , esto ayuda a que las propiedades de las plantas se mantengan . Para que la actividad en estudio presente buenos resultados .

Se utiliza para determinar el estado de la planta , las condiciones en que se encuentran , y si sus principios activos se mantienen .

3.1.2 DETERMINACION DE CENIZAS TOTALES

CUADRO N ° 2 DETERMINACION DE CENIZAS TOTALES EN BERRO Y LLANTEN COMO MATERIA PRIMA EN EL LABORATORIO DE FITOQUIMICA DE LA ESPOCH 2012.

	% CENIZAS	LIMITES
Berro	10,36	14
Llantén	9,66	14

FUENTE : Fernanda Yambay

En el cuadro N° 2 se indica el porcentaje de cenizas totales, en el caso del berro es de 10,36% esto nos indica la presencia de minerales como es la presencia de zinc , que tiene la propiedad antiséptica , en nuestro caso ayuda a la regeneración de tejido y del llantén 9,66% , estos se encuentran dentro de los límites establecidos por la USP # 28,esto nos ayuda a determinar la presencia de materia ferrosa , arcillosa y arenosa también nos permite conocer la calidad de la recolección de la materia vegetal.

Cuando hay un alto contenido de cenizas , se sugiere la presencia de adulterantes inorgánicos , en este caso los dos valores están dentro de los limites e indica una buena recolección de la muestra , también indica la presencia de minerales como es en el caso del berro que contiene mas zinc , que tiene una buena propiedad cicatrizante

3.2. CONTROL DE CALIDAD DE LOS EXTRACTOS

3.2.1. DETERMINACIÓN DE SUSTANCIAS SOLUBLES EN AGUA

CUADRO N ° 3 DETERMINACIÓN DE SUSTANCIAS SOLUBLES EN AGUA DE LAS DIFERENTES FORMULACIONES DE EXTRACTOS EN EL LABORATORIO DE FITOQUIMICA DE LA ESPOCH OCTUBRE 2012.

	% Sustancias Solubles
Extracto 50% Berro 50%Llantén	5,04
Extracto de 80 % Berro 20 % Llantén	4,67
Extracto de 20 % Berro 80 % Llantén	4,21

En el cuadro N° 3 se indica el porcentaje de sustancias solubles en agua a una temperatura de 35° C aquí se indica que hay mayor variación en la combinación 50: 50 de extractos con 5,04 , esto nos demuestra que esta combinación de extracto tiene mayor cantidad de compuestos , que permiten un mejor efecto farmacológico , los dos extractos siguientes tienen valores similares como son 4, 67 y 4,21 respectivamente , los valores de este parámetro , están dentro de lo establecido por la USP # 28.

Esto nos indica que el extracto de combinación 50: 50 debe presentar mayor efecto por la presencia de más compuestos , las dos combinaciones 80:20 y 20: 80 nos indican con estos valores que tienen compuestos en cantidades iguales lo que es indicativo de una similar actividad .

3.2.2 DESCRIPCIÓN ORGANOLÉPTICA DE LOS EXTRACTOS

CUADRO N ° 4 DESCRIPCIÓN ORGANOLÉPTICA DE LAS DIFERENTES FORMULACIONES DE EXTRACTOS EN EL LABORATORIO DE FITOQUÍMICA DE LA ESPOCH NOVIEMBRE 2012.

PARÁMETROS	GRUPO C	GRUPO D	GRUPO E
COLOR	Café claro	Café oscuro	Café oscuro
OLOR	Acidificado	Muy Acidificado	Dulce
SABOR	Amargo	Amargo	Amargo
ASPECTO	Líquido	Líquido	Líquido

En la descripción organoléptica de los diferentes grupos se muestran estándares propios de cada planta, si nos referimos al color los tres grupos poseen, similar color casi no se presenta mucha variación.

Si tomamos en cuenta el olor la presencia de azúcares en el Grupo E por la mayor presencia de llantén hace que tenga un olor dulce , el sabor amargo del berro se puede deber a la presencia de vitamina C , y un alto porcentaje de ácidos.

En los parámetros de sabor y aspecto , los tres grupos son similares , presentando sabores amargos , y un aspecto liquido .

3.2.3. DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS FÍSICOS DE LOS EXTRACTOS

CUADRO N ° 5 DETERMINACIONES DE LOS PARÁMETROS FÍSICOS, DE LOS DIFERENTES GRUPOS EN EL LABORATORIO DE FITOQUIMICA DE LA ESPOCH NOVIEMBRE 2012.

PARÁMETROS	GRUPO C	GRUPO D	GRUPO E
pH	5,30	5,21	5,25
Índice de Refracción	1,305	1,354	1,353
Densidad Relativa	0,937	0,950	0,893
Solidos Totales	5,04	4,17	4,21

En los resultados en el cuadro N° 5 nos indica que los parámetros físicos se encuentran acorde a las especificaciones determinadas por la OMS de extractos.

El pH de la piel es de 5.5 si nos aplicamos alguna crema, jabón o sustancia no podría causarnos irritación o quemadura. De acuerdo a esta información podemos precisar que tanto el extracto de berro como el de llantén, no posee ningún riesgo para la salud al aplicar tópicamente ya que su pH se encuentra dentro del pH de la piel y por lo tanto posee una alta compatibilidad.

El más recomendable es el grupo C , porque presenta un pH cercano al pH de la piel , tiene el mayor valor con respecto a los dos grupos más, también presenta una mayor cantidad de solidos totales que sería una mayor composición de principios activos , los cuales presentarían una mayor acción .

3.2.4. DETERMINACIÓN DE FLAVONOIDES POR CROMATOGRAFIA

Sistemas de solventes: Acetilo : Ácido acético : Acido Fórmico :Agua (10:11:11:26)

Revelador: Sulfato de Cerio

Este nos permite identificar los compuestos porque existe una mejor separación de los mismos, se pueden apreciar las manchas por medio de la medida de los Rf .

CUADRO N ° 6 DETERMINACIÓN DE FLAVONOIDES DEL GRUPO C EN EL LABORATORIO DE FITOQUÍMICA DE LA ESPOCH DICIEMBRE 2012.

MANCHAS	CALCULOS DE Rf	COLOR
A	$Rf = \frac{0,9}{5,8} = 0,20$	Café claro
B	$Rf = \frac{2,3}{5,8} = 0,39$	Amarillo claro
C	$Rf = \frac{3,0}{5,8} = 0,58$	Café
D	$Rf = \frac{3,8}{5,8} = 0,66$	Amarillo

FUENTE : Fernanda Yambay

CUADRO N ° 7 DETERMINACIÓN DE FLAVONOIDES DEL GRUPO D . EN EL LABORATORIO DE FITOQUÍMICA DE LA ESPOCH DICIEMBRE 2012.

MANCHAS	CALCULOS DE Rf	COLOR
A	$Rf = \frac{0,9}{5,8} = 0,20$	Café claro
B	$Rf = \frac{2,5}{5,8} = 0,37$	Amarillo claro
C	$Rf = \frac{3,8}{5,8} = 0,62$	Amarillo
D	$Rf = \frac{4,1}{5,8} = 0,70$	Café

FUENTE : Fernanda Yambay

CUADRO N° 8 DETERMINACIÓN DE FLAVONOIDES DEL GRUPO E . EN EL LABORATORIO DE FITOQUÍMICA DE LA ESPOCH DICIEMBRE 2012.

MANCHAS	CALCULOS DE Rf	COLOR
A	$Rf = \frac{1,1}{5,8} = 0,18$	Café claro
B	$Rf = \frac{2,4}{5,8} = 0,39$	Amarillo claro
C	$Rf = \frac{3,2}{5,8} = 0,55$	Café
D	$Rf = \frac{3,7}{5,8} = 0,64$	Amarillo

FUENTE : FERNANDA YAMBAY

3.2.5. CUANTIFICACIÓN DE FLAVONOIDES

CUADRO N° 9 DETERMINACIÓN DEL Rf DE LA QUERCETINA . EN EL LABORATORIO DE FITOQUÍMICA DE LA ESPOCH DICIEMBRE 2012.

MANCHAS	CALCULOS DE Rf	COLOR
A	$Rf = \frac{3,7}{5,8} = 0,68$	Amarillo

ELABORADO POR : FERNANDA YAMBAY

Los datos presentados en los cuadros N° 6, 7, 8, 9 son los compuestos identificados en cromatografía siendo similar a los datos de la base estándar en este caso de la quercetina.

Según bibliografía, los iridoides se observaron gráficamente en las placas cromatográficas que se encuentran en un rango de $Rf = 0.45-0.75$ (50% berro 50% llantén. $Rf = 0.39-0,58$) de (80% berro 20% llantén. $Rf = 0.37-0,62$) (20% berro 80% llantén. $Rf = 0.39-0,64$) de catalpol.

Cuando su Rf es 0.25. y se presenta el flavonoide rutina cuando su Rf es 0.4 (Rf=0.39, Rf=0.37, Rf=0.39) del berro se conoce que posee rutina y del llantén que posee flavonoides como apigenina, luteolina, escutelarina, baicaleina, hispidulina, nepetina, plantamagósido e iridoides (0.3-2.5%) de acuerdo a ésta información podemos expresar que los compuestos determinados concuerdan con la composición química encontrada en los textos bibliográficos.

Podemos decir que de acuerdo a los parámetros encontrados, en la cromatografía , los tres extractos presentan flavonoides , en su composición , siendo el que más se acerca a los valores de referencia el Grupo C .

CUADRO N°10 DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACION DE FLAVONOIDES (% DE QUERCETINA) DE LOS DIFERENTES GRUPOS . EN EL LABORATORIO DE FITOQUIMICA DE LA ESPOCH DICIEMBRE 2012.

Parámetros Flavonoides	GRUPO C	GRUPO D	GRUPO E
% Quercetina	1.70	1.74	1.02

Lo que nos indica el cuadro N° 10 , se refiere a que existe mayor concentración de flavonoides en (% de Quercetina) en el Grupo C de 1.70 y del grupo D 1.74 , podemos decir que son más aplicables y presentaran mayor actividad cicatrizante por la presencia de sustancias activos , como son los flavonoides , estos ayudan en gran porcentaje a que la actividad cicatrizante tenga mayor acción .

3.3. TAMIZAJE FITOQUIMICO

CUADRO N°11 TAMIZAJE FITOQUIMICO DE LOS EXTRACTOS HIDROALCOHOLICOS DE LOS DIFERENTES GRUPOS . EN EL LABORATORIO DE FITOQUIMICA DE LA ESPOCH DICIEMBRE 2012.

METABOLITOS	ENSAYO	GRUPO C	GRUPO D	GRUPO E
Flavonoides	Shinoda	+++	+++	++

Alcaloides	Wagner	-	-	+
Cumarinas	Baljet	++	++	++
Quinonas	Borntrager	+	+	+
Azucres Reductores	Feling	++	+	+++
Triterpenos , Esteroides	Libermann	+	+	+
Saponinas	Espuma	+	++	+
Taninos	Cloruro Férrico	++	++	+++
Resinas	Resinas	-	-	-

Indicativos de la Tabla

(-) Negativo ; (+)Baja Presencia ; (++) Presencia ; (++++) Alta Presencia .

El cuadro N° 11 nos indica la presencia de las siguientes familias químicas :

Para el Extracto del grupo C cualitativamente hay mayor presencia de Flavonoides , Azucres Reductores , taninos . Para el Extracto del grupo D los más representativos son los flavonoides , cumarinas y Saponinas . Para el Extracto del grupo E se encuentra en mayor presencia Azúcares Reductores , flavonoides, Saponinas , taninos , cumarinas.

En los tres grupos los principios significativos que más tienen presencia son los flavonoides y taninos, los mismos que se encuentran en mayor porcentaje en el grupo C y en el grupo D , los taninos se encuentran en mayor porcentaje en el Grupo E .

Los flavonoides poseen la actividad antibacterial, los taninos poseen la actividad hemostática la misma que incrementa la coagulación de la sangre en las heridas evitando hemorragias.

3.4 CONTROL DE CALIDAD DEL PRODUCTO TERMINADO

3.4.1 DESCRIPCIÓN ORGANOLÉPTICA

CUADRO N°12 DESCRIPCIÓN ORGANOLÉPTICA DE LA CREMA CICATRIZANTE EN EL

LABORATORIO DE FITOQUIMICA DE LA ESPOCH DICIEMBRE 2012.

PARAMETROS	CREMA
Aspecto	Homogéneo , Untuoso al tacto
Color	Amarillo
Olor	Agradable
Presencia de Grumos	Negativo
Untuosidad	Penetrante, hidrofílica
Peso	100 g

Las características organolépticas de la crema cicatrizante son aceptables al tratarse de un producto natural , presenta un aspecto homogéneo untuoso al tacto , el color amarillo es característico del llantén , no hay presencia de grumos , tiene una buena untuosidad lipofílica ,

3.4.2 DETERMINACION DEL pH DE LA CREMA

CUADRO N°13 DETERMINACION DEL PH DE LA CREMA CICATRIZANTE REALIZADO EN EL LABORATORIO DE FITOQUIMICA DE LA ESPOCH DICIEMBRE 2012.

PH	LIMITES
6.36	4 – 7

En el cuadro N° 13 . Nos indica que el pH de la crema es ácido, y esto favorece a la estabilidad de los flavonoides y taninos presentes en la crema , también ayuda a establecer que tiene un pH similar al de la piel , por consiguiente presenta una favorable utilidad para la piel .

3.4.3. DETERMINACION DE EXTENSIBILIDAD DE LA CREMA

CUADRO N°14 DETERMINACION DE EXTENSIBILIDAD DE LA CREMA CICATRIZANTE. REALIZADO EN EL LABORATORIO DE FITOQUIMICA DE LA ESPOCH DICIEMBRE 2012.

EXTENSIBILIDAD cm	LIMITES
4.1	Hasta 5 cm.

ELABORADO POR : FERNANDA YAMBAY

En el cuadro 14 se muestra el valor de la extensibilidad que es 4.1 cm la misma que nos indica la buena distribución de la crema en la piel y la no presencia de grumos en la crema , este valor está dentro de los parámetros establecidos en la USP .

3.4.4. DETERMINACION DE LA VISCOSIDAD DE LA CREMA

CUADRO N°15 DETERMINACION DE LA VISCOSIDAD DE LA CREMA CICATRIZANTE REALIZADO EN EL LABORATORIO DE FITOQUIMICA DE LA ESPOCH DICIEMBRE 2012.

VISCOSIDAD (centipois)
180.539

ELABORADO POR : FERNANDA YAMBAY

En el cuadro N° 15 se muestra el valor de la viscosidad , la misma que nos indica la textura del producto , el valor de la viscosidad se encuentra dentro de los valores establecidos por la USP.

3.4.5 DETERMINACION DE TERMORESISTENCIA

CUADRO N°16 DETERMINACION TERMORESISTENCIA DE LA CREMA CICATRIZANTE REALIZADO EN EL LABORATORIO DE FITOQUIMICA DE LA ESPOCH ENERO 2013.

PARÁMETROS	EXPOSICIÓN DE LA CREMA TEMPERATURA 0°C Y 40 °C

	INICIO	2 SEMANAS	4 SEMANAS
Aspecto	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo
Color	Amarillo	Amarillo	Amarillo
Olor	Agradable	Agradable	Agradable
Ph	6.36	6.55	6.03
Untuosidad	Penetrante	Penetrante	Penetrante
Extensibilidad	4.1	4.5	4,8
Presencia de grumos	Negativo	Negativo	Positivo
Viscosidad	180.539	172.492	158.156

ELABORADO POR : FERNANDA YAMBAY

En el cuadro N ° 16 se muestra los resultados de estabilidad a temperaturas de 0° C y 40 ° C, Obtuvimos cualidades y valores de los diferentes parámetros como son: aspecto , se presenta homogéneo ; color amarillo no hay variación ;olor agradable ; pH, se presenta variación a las diferentes temperaturas , lo que indica que la crema puede perder su actividad ya que los principios activos no se pueden conservar , o puede existir un crecimiento microbiano ; untuosidad , es penetrante en las tres temperaturas , extensibilidad ; se presenta mayor extensibilidad a una mayor temperatura , lo que nos indica que la crema pierde su textura; presencia de grumos es positivo a temperatura de 40 ° C , los excipientes pierden su capacidad de unión ; viscosidad , esta muestra la textura de la crema , la viscosidad disminuye a una temperatura mayor .

Estos parámetros no presentaron mayor variación, por lo tanto se puede decir que la crema presenta estabilidad buena pero no prolongada.

3.5. ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO

CUADRO N°17 ANALISIS MICROBIOLÓGICO DE LA CREMA CICATRIZANTE REALIZADO EN EL LABORATORIO DE MICROBIOLOGIA DE LA ESPOCH ENERO 2013.

ANALISIS	RESULTADO	LIMITES
Coliformes Totales	Ausencia	< 10 UFC
Aerobios Mesófilos	Ausencia	
Mohos y Levaduras	Ausencia	

ELABORADO POR : FERNANDA YAMBAY

En el cuadro N° 17 se muestra se muestra el uso los diferentes métodos para el análisis microbiológico establecido por la USP # 28, para el recuento de coliformes totales , aerobios mesofilos, hongos y levaduras, sin observarse ningún crecimiento microbiológico, lo cual nos indica que el producto ha cumplido los parámetros de calidad

3.6. COMPROBACIÓN DE LA ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA DE LA CREMA

Se trabajó con los siguientes grupos :

Grupo X : Control Positivo (Oxido de Zinc – Calamina)

Grupo Z: Control Negativo

Grupo A : 50 % Berro - 50 % Llantén

Grupo B : 80 % Berro - 20 % Llantén

Grupo C : 20 % Berro - 80 % Llantén

CUADRO N°18 COMPROBACION DE LA ACTIVIDAD CICATRIZANTE DE LA CREMA EN BASE A LOS DIAS DE CICATRIZACION REALIZADO EN EL LABORATORIO DE BIOTERIO DE LA ESPOCH FEBRERO 2013.

DIAS DE CICATRIZACION					
GRUPOS	A	B	C	X	Z
G1	8	11	13	8	15
G2	9	12	14	8	16
G3	10	11	14	7	15
MEDIA	9	11	14	8	15,3
DESV.	1,0	0,6	0,6	0,6	0,6

ELABORADO POR : FERNANDA YAMBAY

Según el cuadro N° 18 podemos observar que en el grupo A se presenta el valor de 8 lo que nos indica el valor de los días de cicatrización , siendo este el menor día con relación a los grupos B y C que presentan de 11 a 13 días , si tomamos como estándar los valores del grupo X que representa el control positivo , y los días de cicatrización son de 8 días .

La actividad cicatrizante que presenta la crema se debe a la presencia de flavonoides , encargado de la reepitalización , posee un efecto antiséptico , bactericida y regenerativo de la piel , la presencia de taninos que presenta el llantén poseen una actividad hemostática y cicatrizante , estos principios activos presentan una buena actividad ya que los dos producen sinergismo .

3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

3.7.1 ANÁLISIS DE LOS DÍAS DE CICATRIZACIÓN DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS

ANOVA UN FACTOR

CUADRO N° 19 ANALISIS ESTADISTICO DE LOS DATOS OBTENIDOS EN EL ANALISIS FARMACOLOGICO REALIZADO EN EL LABORATORIO DE BIOTERIO DE LA ESPOCH FEBRERO 2013.

	Suma de cuadrados	G.L.	Cuadrado Medio	F- valor	P- valor
Ent. grupos	134.4000	4	33.6000	85.2705	0.0001E-3
Den. Grupos	3.9409	10	0.3940		
Total (corr)	138.3404				

ELABORADO POR : FERNANDA YAMBAY

En el cuadro N°19 se muestra los valores estadísticos , P-valor que le corresponde al estadístico F que es el equivalente al T-student es 0.0001E-3 muy pequeño, es decir menor que el valor de significancia que es 0.05, rechazando la hipótesis nula e indicándonos que por lo menos los datos de 2 tratamientos aplicados son diferentes., esto nos demuestra que los tratamientos más relevantes como son las formulaciones del grupo A y los del grupo B , si presentan actividad cicatrizante si tomamos en cuenta los valores del cuadro 18 en los valores de Z .

CUADRO N°20 ANALISIS ESTADISTICO DE LOS DATOS OBTENIDOS EN EL ANALISIS FARMACOLOGICO REALIZADO EN EL BIOTERIO DE LA ESPOCH FEBRERO 2013.

Método: Tukey HSD al 95.00%			
	N	Media	Grupos Homogéneos
Oxido de Zinc, Calamina	3	8.0000	X
50%Berro50%Llanten	3	10.0000	X
20%Llantén 80%Berro	3	12.0000	X
80% Llantén 20%Berr	3	15.0000	X
Sin Tratamiento	3	16.0000	X

Contraste		Diferencia	+/- Limite
Sin Tratamiento VS 80% Llantén 20%Berr		1.0000	1.6815
Sin Tratamiento VS 20%Llantén 80%Berro		*4.0000	*1.6815
Sin Tratamiento VS 50%Berro50%Llanten		*6.0000	*1.6815
Sin Tratamiento VS Oxido de Zinc, Calamina		*8.0000	*1.6815
80% Llantén 20%Berr VS 20%Llantén 80%Berro		*3.0000	*1.6815
80% Llantén 20%Berr VS 50%Berro50%Llanten		*5.0000	*1.6815
80% Llantén 20%Berr VS Oxido de Zinc, Calamina		*7.0000	*1.6815
20%Llantén 80%Berro VS 50%Berro50%Llanten		*2.0000	*1.6815
20%Llantén 80%Berro VS Oxido de Zinc, Calamina		*4.0000	*1.6815
50%Berro50%Llanten VS Oxido de Zinc, Calamina		*2.0000	*1.6815

ELABORADO POR : FERNANDA YAMBAY

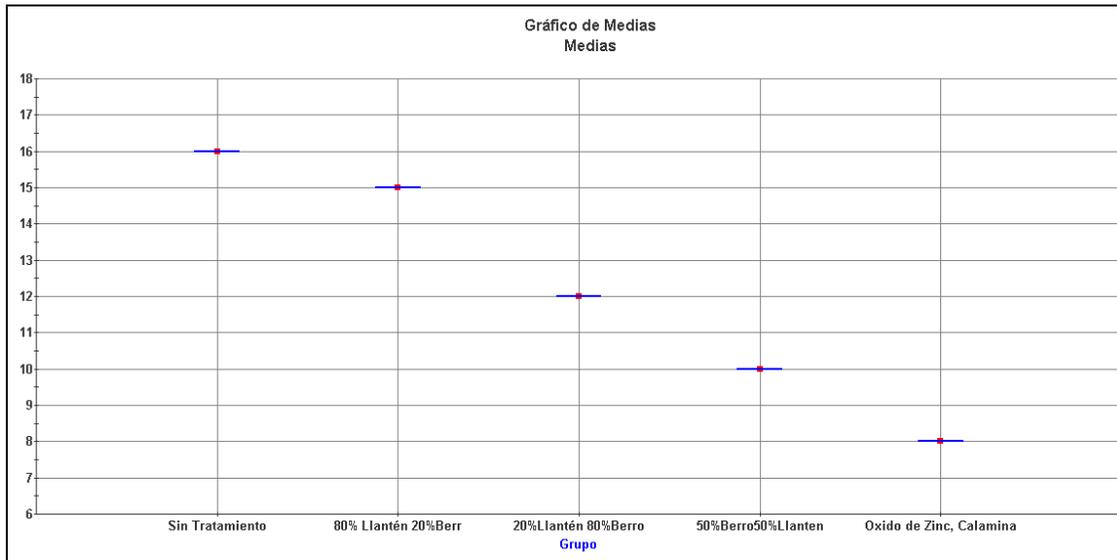
En este cuadro se muestra las comparaciones múltiples y nos indican que los tratamientos del Grupo A del grupo B son diferentes con relación a los otros tratamientos, en cambio los tratamientos del grupo C y el grupo Z los tratamientos, son grupos homogéneos.

El Grupo C y el Grupo X poseen una gran diferencia, por tanto se concluye que los tratamientos son diferentes, si tomamos en cuenta los días de cicatrización,

El grupo X no tiene similitud con ningún tratamiento, no posee homogeneidad, es decir es diferente a los otros tratamientos, si tomamos en cuenta que es el valor de referencia.

Se concluye que los grupos son diferentes con relación a los grupos estándares tanto para el control positivo como para el control negativo. las formulaciones del grupo y el grupo B no son homogéneas por lo tanto presentan una gran diferencia significativa.

GRAFICO N° 1 : MEDIDA DE LOS DIAS DE CICATRIZACION DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS



ELABORADO POR : FERNANDA YAMBAY

En el grafico N°1 podemos decir que los diferentes tratamientos tienen diferencia significativa, los que presentan mayor similitud son los tratamientos del Grupo Z y del grupo C.

Los grupos A, se acerca a los valores de referencia como es el valor del grupo X, que es el control estándar o positivo, esto no sirve para comprobar que la propiedad cicatrizante, determinar el tiempo de cicatrización menor. y se concluye que el Grupo A posee mayor actividad

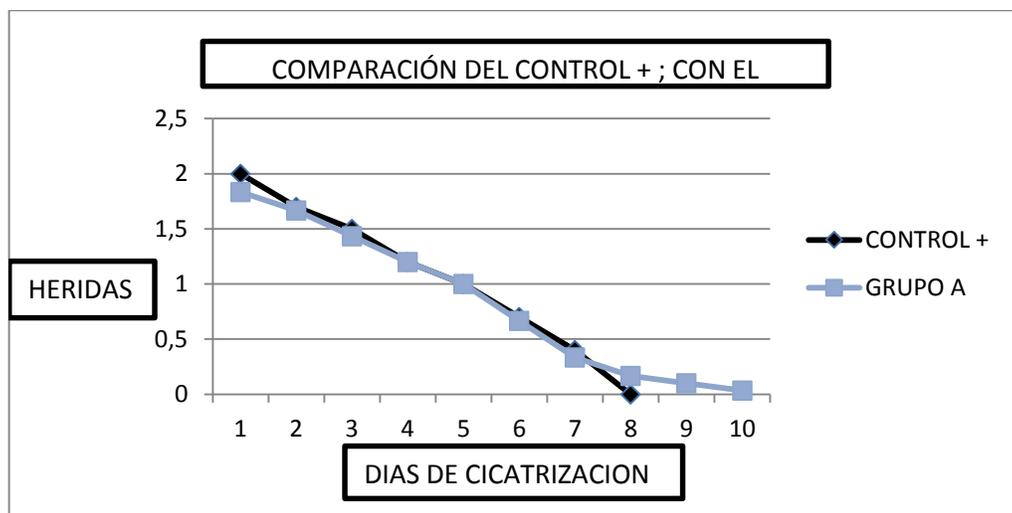


GRAFICO N° 2 COMPARACION DEL GRUPO OXIDO DE ZINC CON EL GRUPO DEL EXTRACTO 50%BERRO , 50 LLANTÉN.

En el grafico N° 2 se puede observar que en el día 8 es cuando termina la cicatrización del Grupo X, y en el día 10 termina la cicatrización del grupo A, hay una similitud casi homogénea entre los dos grupos, esto nos indica que existe una cicatrización por primera intención, de los dos tratamientos, se presenta un resultado casi similar en los días de cicatrización.

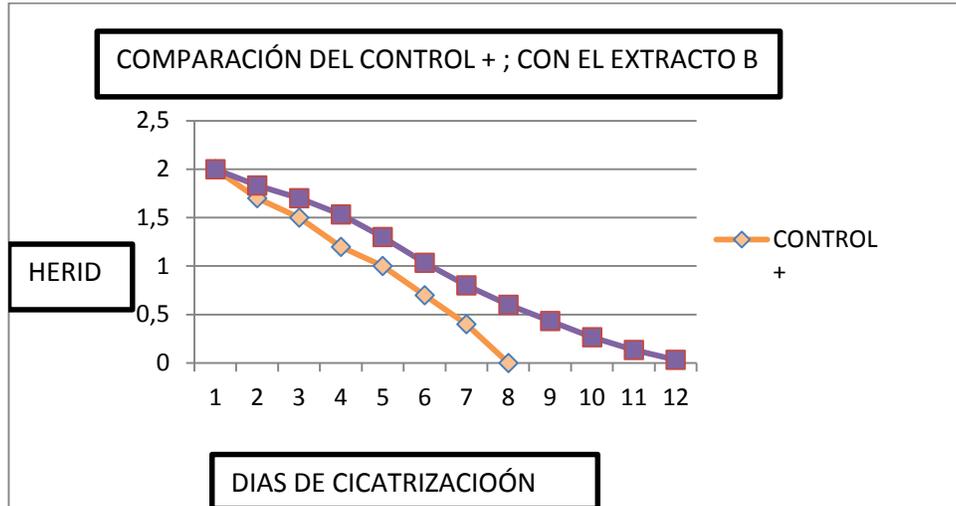
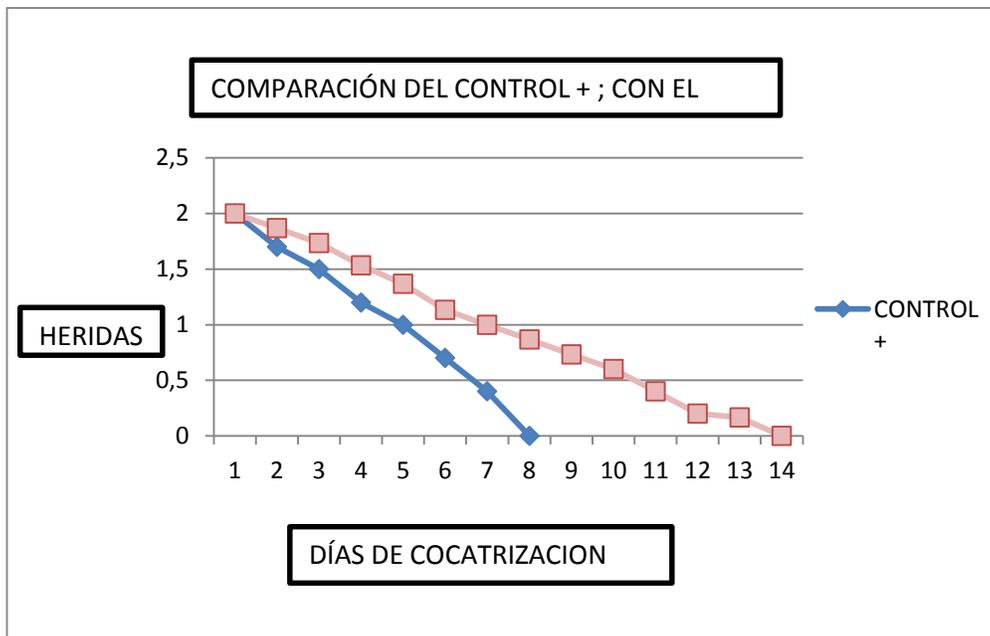


GRAFICO N° 3 COMPARACION DEL GRUPO OXIDO DE ZINC CON EL GRUPO DEL EXTRACTO 80%BERRO , 20 LLANTÉN.

En el grafico N° 3 se puede observar que el grupo control tiene menor días de cicatrización 8 con relación grupo B del extracto 80%BERRO , 20 LLANTÉN. Que tiene 12 , esto se puede deber a que hay gran cantidad de flavonoides en el berro.

También con este grafico se puede observar la diferencia entre los dos grupos con la medida de las heridas en los diferentes días .



**GRAFICO N° 4 COMPARACION DEL GRUPO OXIDO DE ZINC CON EL GRUPO DEL EXTRACTO
20%BERRO , 80 LLANTÉN.**

En el grafico N ° 4 se puede comparar los dos grupos y podemos determinar que el grupo X tiene gran diferencia significativa con relación a los días de cicatrización del grupo C esto se puede deber a la menor cantidad de flavonoides y mayor cantidad de taninos en el extracto

No existe el sinergismo entre estos dos extractos como ocurre en el tratamiento del Grupo A , el tiempo que esta medido en los días de cicatrización del grupo Z tiene similitud con el tratamiento del Grupo C . es decir estos dos tratamientos poseen homogenidad .

3.7.2. DESPRENDIMIENTO DE COSTRA.

**CUADRO N°21 DESPRENDIMIENTO DE COSTRA DE LOS ANIMALES DE
EXPERIMENTACION REALIZADO EN EL BIOTERIO DE LA
ESPOCH FEBRERO 2013.**

Control (-)	Control(+)	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C
0	0	0	0	0
0,2	0,7	0,4	0,5	0,3
0,4	1,4	0,9	0,9	0,6
0,6	1,8	1,4	1,1	0,9
0,8	2	1,8	1,6	1,4
1,4	1,5	1,7	1,7	1,8
1,9	1,2	1,4	1,6	2,0
2	0,6	1,0	1,3	1,8
2	0,3	0,6	1,0	1,3
1,9	0	0,2	0,7	1,0
1,7		0,0	0,4	0,7
1,5			0,2	0,5
1			0,1	0,3
0,6			0,0	0,2
0,3				0,1
0,1				0
0				

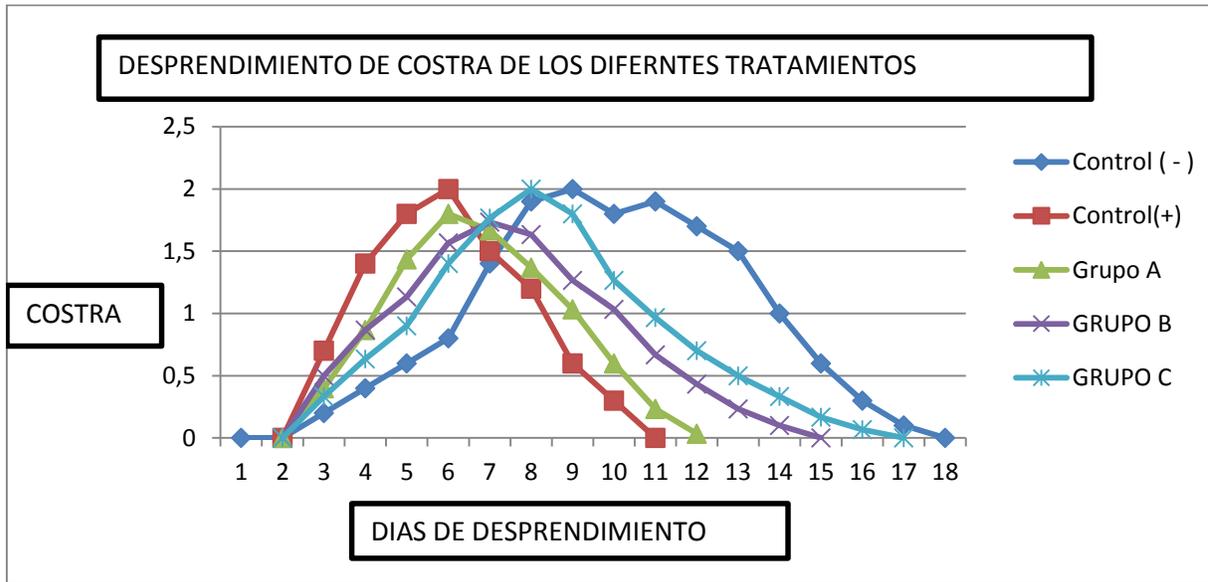


GRAFICO N° 5 COMPARACION DE LOS DIFERENTES GRUPOS DE TRATAMIENTOS , EN EL DESPRENDIMIENTO DE LA COSTRA

En el grafico N° 5 , se muestra , una vez mas que el tratamiento 50% berro 50 %llantén es más eficaz no solamente para la cicatrización , sino también para el tiempo de caída de la costra .

El pico muestra la formación total de la costra para el control + comienza a tomar valores representativos a los 2 días , termina a los 11 días , control – comienza a tomar valores al primer día termina a los 18 días , grupo A comienza a los días a tomar valores representativos a los 12 días termina el desprendimiento de la costra , grupo B comienza a los dos días a tomar valores a los 15 días se produce el desprendimiento , grupo C comienza a los días la aparición de la costra y a los 17 días se produce su desprendimiento .

PORCENTAJE DE REDUCION DEL TIEMPO DE CICATRIZACIÓN

CUADRO N°22 PORCENTAJE DE REDUCION DEL TIEMPO DE CICATRIZACION DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS .

Tratamiento	Días de cicatrización	% de Reducción del tiempo de cicatrización
Grupo Z	16	100

Grupo X	8	50
Grupo A	10	63
Grupo B	12	75
Grupo C	14	88

ELABORADO POR : FERNANDA YAMBAY

De acuerdo al cuadro N° 22 nos indica que al tomar los resultados del control negativo como referencia, a los 16 días de cicatrización en este grupo experimental se expresan como el 100% , observándose que al tratar las heridas con la crema del grupo A presenta un % de cicatrización de 63 % , menor al de las cremas de los diferentes grupos , excepto del grupo control la crema del grupo B de berro y llantén en una proporción de 80:20 el tiempo de cicatrización se reduce a un 75%, mientras que aplicando la crema de berro y llantén en una proporción de 20:80 su reducción del porcentaje de tiempo de cicatrización con respecto al blanco es del 88 % .

ROTOCOLO HISTOPATOLOGICO DE RATONES ALBINOS MUS MUSCULUS

MUESTRA	EXAMEN MACROSCOPICO	EXAMEN MICROSCOPICO
Macho 6 control negativo C – M 6	Largo : 2 cm Ancho : 0,2 cm Color :blanco Aspecto : algo liso , algo agradable Profundidad : ninguna Forma : ovalado Cerrado	Piel con presencia de tejido de granulación y fibrosis en un 40 %
Hembra4 grupo A H 4 G A	Largo : 2 cm Ancho : 0,2 cm Color :blanco Aspecto :agradable , liso Profundidad : ninguna Forma : ovalado	Presencia de tejido fibroso cicatrizal en un 95%
Macho 2 grupo B M 2 G B	Largo : 2 cm Ancho : 0,15 cm Color : blanco Aspecto :agradable ,liso Profundidad : ninguna Forma : ovalado	Presencia de tejido fibroso cicatrizal en un 95%
Hembra 2 grupo C H 2 G C	Largo : 2 cm Ancho : 0,2 cm Color : blanco	Presencia de tejido fibroso cicatrizal en un

	Aspecto :agradable , liso Profundidad : ninguna Forma : ovalado cerrada	95%
Control positivo	Largo : 2 cm Ancho : 0,2 cm Color : blanco Aspecto :agradable , liso Profundidad : ninguna Forma : ovalado cerrada	Presencia de tejido fibroso cicatrizal en un 95%

FUENTE : Fernanda Yambay

Podemos decir que en este protocolo está representado los análisis macroscópicos y microscópico de la piel la misma que fue utilizada en la comprobación del actividad cicatrizante de las cremas, presentando así en el grupo que no presenta tratamiento un 40 % de cicatrización , y en las pieles a las que les fue administrada las cremas un 95 % de tejido fibroso cicatrizal esto nos indica que las cremas si presentaron la actividad farmacológica y que hay un gran porcentaje de su eficacia .

CAPÍTULO IV

4. CONCLUSIONES

- Se puede concluir que en el análisis de la droga cruda, esta presento un correcto manejo , y almacenamiento de las plantas , así se demuestra que estas cumplen las especificaciones de calidad , para la investigación (cuadro N ° 2)
- Se puedo determinar la presencia de flavonoides , azucares reductores , taninos ,saponinas , cumarinas , de acuerdo al tamizaje fitoquimico de los extractos de los diferentes grupos , siendo mas significativo la presencia de flavonoides y taninos (cuadro N° 11) .

- Se puede concluir que la crema elaborada a base de los extractos hidroalcoholicos de berro y llantén cumple los parámetros de calidad establecidos por la USP .(Cuadros N° 12,13,14,15)
- Podemos establecer que los valores de estabilidad presentan variaciones mínimas , lo que hace que este producto tenga una estabilidad buena (cuadro N° 16)
- En el control microbiológico se pudo determinar que los valores de aerobios mesófilos , coliformes totales , mohos y levaduras , están dentro de los parámetros establecidos por la OMS , esto nos indica que la crema presentan buenas condiciones de producción .(Cuadro N° 17)
- De acuerdo a análisis estadístico G-STAD , que fue aplicado , se puede concluir que la crema es un buen vehículo para la cicatrización ,ya que la formulación del grupo A es la que presenta una buena actividad en periodos más cortos de tiempo .
(Cuadro N° 20)
- También se puede concluir que al realizar el análisis histopatológico , los diferentes grupos presentaron un 95 % de tejido cicatrizal , lo que nos quiere decir que los tres cumplen el efecto , aunque cada uno en diferentes tiempos , la variación de los extractos no tendría nada que ver con la actividad .
- Se puede comprobar que el grupo A con proporción 50 : 50 presenta un % de cicatrización de 63% con relación al tiempo , si tomamos en cuenta que el grupo control positivo presenta un 50 % y el grupo control negativo es tomado como 100 % del tiempo , tenemos bien definido que grupo A es el tratamiento mas eficaz .
(Cuadro N° 22)

CAPÍTULO V

5. RECOMENDACIONES

- Se recomienda realizar estudios de estabilidad a largo plazo desarrollando procedimientos para el tiempo de vida útil del producto

- Se recomienda el uso de las plantas no solamente para la alimentación sino también para combatir, prevenir posibles afecciones a la salud, ya que estas poseen propiedades que no son aprovechadas.

- Se recomienda realizar el estudio de nuevas concentraciones de extractos , para verificar la acción cicatrizante

- Se sugiere presentar nuevas formas farmacéuticas y poder verificar si estas son buen vehículo de acción en la actividad cicatrizante

CAPÍTULO VI

6. RESUMEN

En esta investigación se pretende elaborar una crema cicatrizante a base de los extractos hidroalcoholicos de berro y llantén, comprobar su actividad en el bioterio , de la Facultad de Ciencias de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo .

Los materiales utilizados son excipientes, extractos hidroalcoholicos, reactivos, animales de experimentación en este caso , se utilizo 15 ratones a los cuales se indujo la herida la misma que fue de 2 cm de longitud y 0,2 cm de profundidad .

Los resultados obtenidos con las medidas de las heridas fueron sometidos a análisis estadístico , se aplico el programa estadístico G-STAD , con un intervalo de confianza del 95% , se obtuvo como resultado que la crema con el extracto en proporción 50 : 50 es la

que tiene mayor efecto ya que se cicatrizo la herida en menor tiempo como es en 10 días , también la crema con proporción 80: 20 presento una buena actividad , estos parámetros se relacionaron con la actividad de una crema química como es Procicar la que , presento la cicatrización de la herida a los 9 días , también se comparo con la cicatrización natural que se presento a los 14 días .

Se concluyo que la crema tiene un 95 % de tejido cicatrizado es decir es de gran beneficio para la cicatrización , en mayor % la crema de proporción 50 :50 , los metabolitos responsables son flavonoides y taninos , los mismos que presentan un efecto de sinergismo.

Se recomienda realizar estudios de estabilidad a largo plazo , desarrollando métodos analíticos para el tiempo de vida útil del producto .

SUMMARY

Watercress and plantain have the scarring property which can be used to cure hurts.

This research was carried out to determine the active components of that scarring activity; to prepare the cream for hurt scarring; to design its quality control ; and to determine the scarring activity by means of induction in mice's hurts . It has been developed in the Sciences Faculty, in the Polytechnic School of Chimborazo.

This research process used carried substances, hydro - alcoholic extracts , reagents , and 15 mice which were inducted with hurts of 2cm long and 0,2 cm deep . It was compared the hurts treated with the chemical cream during 9 days and those hurts of natural scarring which lasted 14 days .

Results showed that :

- Hurts treated with the chemical cream at the rate of 50: 50 were healed in less time than those with natural scarring.
- Using the cream at the rate of 80 : 20 gave good activity but less than that at 50 : 50
- Metabolites are flavonoids and tannins

Conclusions showed that : The chemical cream had 95% of scarred tissue

Recommendations include : To make studies to maintain product stability and to develop analytical methods to protect its useful life time .

CAPITULO VII

7.- BIBLIOGRAFÍA

1. **AGABITO F. SUNG I.**, Fitomedicina 1100 Plantas Medicinales., 2ªed., Lima Perú, Isabel., 2010 ., p. 33.
2. **ALONSO, J.**, Fitofármacos y Nutraceuticos. ,s.ed., Quito-Ecuador., Corpus.,2004., Pp. 120 ,126.
3. **BLANCO., B., Y OTROS .,** Descripción Anatómica, Propiedades Medicinales y Uso Potencial de *Plantajo major* (Llantén mayor). México D.F- Mexico; s.edt., 2008 P.p. 17-24
4. **CÁCERES, A.**, Plantas de Uso Medicinal., Guatemala-Guatemala.,Universitaria., 1996., Pp. 5,7

5. **DIKES., Y AMERERALLY.,** Lo esencial en Anatomía., 2da ed., Madrid-España Elsevier., 2005., p.7
6. **DOMINGUEZ A.,** Método de identificación fitoquímica ., 1ra. Ed.,México., Linusa ., 2004 ., Pp 81 – 86
7. **HASEGAWA, Y OTRO .,D.** Fitoquímica Orgánica. 2da.ed., Caracas-Venezuela., Torino.,2000., Pp .138 - 145
8. **HERNANDEZ, Y OTROS , M.** Plantas medicinales. s.ed. Sta.Cruz Atoyac-Mexico., Árbol., 1981., Pp. 32 -38 .
9. **HOOGESTEGER., C.,** Uso de plantas medicinales., s.ed. México D.F-México., Árbol., 1994., P.p. 11-14
10. **ITZIK M.,** Las plantas curativas., 3ª ed., Bogotá- Colombia ., Arquetipo ., 2007 ., Pp 19 -20.
11. **LANDIVAR.,Y OTROS .,** Historia de la medicina guía de clases., s.ed., s.edt., 2004., Pp. 62.

12. **LIFCHITZ., A.**, Plantas medicinales guía práctica de Botánica
Universal., Buenos Aires-Argentina., Kier. 2006., Pp 12 – 14

13. **MAHABIR P.** Plantas medicinales Iberoamericanas ., 1995 ., 1ra ed.
Bogota Colombia., Presencia ., Pp . 438 -439 .

14. **ROIG, J. T.** Plantas medicinales, aromáticas o venenosas de Cuba. 1ra
ed . La Habana-Cuba ., Ciencia y Tecnica, 1988. 1125p.

15. **EGGERT. P.**, Plantas Aromáticas: Berro., Jardin., Argentina.,
2012 .,(78): 16

16. **FUENTES. V.**, Estudios fenológicos en plantas medicinales ., V. Rev
Cub Farm., 1986., 20(3),. Pp 235-245;

17. **MOLINA. S.**, El poder curativo de las Plantas Medicinales .,
Natur Center ., Bolivia., 2008 ., (16),. Pp2-5.

18. **WAGNER,** Plant Drug Analysis., Berlin ., Springer- Verlag., 1983.

19. **PHARMACOPEIA NATIONAL FORMULARY.**, Normas de Estandar Internacional USP XXVIII NF 18., 1985., Pp. 1267-1268,2065, 2069.

20. **ADAGADVAY S.**, Elaboración y Control de Calidad de tintura y gel cicatrizante y antiinflamatorio a base de chilca (baccharis batifolial)y hierba mora (Solanum Nigrum) Facultad de Ciencias Escuela de Bioquímica y Farmacia de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo., Riobamba-Ecuador., **TESIS.**,2009., Pp. 83-84 .

21. **BASANTES, E.**, Comprobación del efecto cicatrizante de tinturas elaboradas a base de Acíbar de Aloe y Matico en heridas de castración de lechones., Facultad de Ciencias Escuela de Bioquímica y Farmacia de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo., Riobamba-Ecuador., **TESIS.**,2010., Pp. 54-55.

22. **CANDO, M.**, Comprobacion del efecto cicatrizante de geles elaborados a base de Propoleo y Calendula en heridas de conejos., Facultad de Ciencias Escuela de Bioquimica y Farmacia de la Escuela

Superior Politecnica deChimborazo., Riobamba-Ecuador.,
TESIS., 2005., Pp. 70 -72.

23. **COELLO R.**, Elaboración y control de calidad de gel cicatrizante a base de sábila (*aloe vera*) y calendula (*calendula officinalis*) Facultad de Ciencias Escuela de Bioquímica y Farmacia de la Escuela Superior Politecnica de Chimborazo., Riobamba-Ecuador., **TESIS.**,2009., Pp. 72.74.84,93.

24. **CRUZ, A.**, Elaboracion y Control de calidad de gel de gel antimicotico de Manzanilla, Matico y Marco para Neo-Farmaco., Facultad de Ciencias Escuela de Bioquímica y Farmacia de la Escuela Superior Politecnica de Chimborazo., Riobamba-Ecuador., **TESIS.**, 2009., Pp. 25-28.

25. **GRACIA M.**, Cuantificación de fenoles y flavonoides totales en extractos naturales., Universidad Autónoma de Querétaro., Escuela de Bioquímica y Farmacia.,Querétaro-México., Tesis de Bioquímica y Farmacia., Pandomi., 2012., P.p.1-4 -**31**

26. ACTIVIDADES DE LAS PLANTAS

<http://espiritugaia.com/Llanten.htm>

20080723

**27. ADMINISTRACIÓN SOBRE LA PIEL DE FORMAS
FARMACÉUTICAS**

<http://www.oocities.org/ar/pescenet/pomadas.htm>

20090615

28. BASES PARA TRATAMIENTO TÓPICO

<http://web.udl.es/usuris/dermatol/ProtocolosWeb/BasesTerapeutica/Generalidades>

20040705

29. BERRO *NASTURTIUM OFFICINALE* R. BR. (CRUCÍFERAS)

<http://yerbasana.cl/?a=1264>

20080122

30. CARACTERÍSTICAS DE LOS TANINOS

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

2011/09/23

31. CICATRIZACIÓN

<http://es.wikipedia.org/wiki/Cicatrizaci%C3%B3n>

2011/09/25

32. CICATRIZACIÓN Y CICATRICES

http://www.tuimagenpersonal.com/contenidos/cirugia_plastica/articulos/cicatrices.php

2011/09/25

33. DESCRIPCION BOTANICA

<http://info.saludisima.com/fitofarmacos/>

20060604

34. ESTEARINA

<http://alcoray.webnode.es/aditivos-y-varios/acido-estearico/>

20110504

35. FITOFÁRMACOS

<http://www.arqhys.com/general/fitofarmacos.htm>

20120216

36. FITOMEDICAMENTOS.

<http://salud.uncomo.com/articulo/que-son-lofitomedicamentos-6093.htm>
20030125

37. FITOMEDICINA.

<http://blogdefarmacia.com/que-es-la-fitomedicina>
20130104

38. FITOTERAPIA

<http://www.proyectopv.org/1-verdad/fitoterapia.html>
20120417

39. FORMAS FARMACÉUTICAS

<http://html.rincondelvago.com/formas-medicamentosas.html>
19980418

40. HISTORIA DE LA FITOMEDICINA.

<http://blogdefarmacia.com/que-es-la-fitomedicina>
20130123

41. IMPORTANCIA DE LA MEDICINA NATURAL.

<http://www.innatia.com/s/c-medicina-natural/a-que-es-medicina-natural.html>

20110928

42. INTRODUCCIÓN A LA FITOTERAPIA

<http://www.ohani.cl/hierbas.htm>

20090321

43. LLANTÉN

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

20070924

44. MEDICINA NATURAL.

<http://geosalud.com/medicinanatural/Medicina%20Natural.htm>

20000626

45. MOVILIDAD ACADÉMICA

<http://noticias.universia.net.mx/movilidadacademica/noticia/creacion-consumo-mundial-fitomedicamentos.html>

20070620

46. PLANTAS MEDICINALES : BERRO

<http://simplamenteplantas.blogspot.com/2011/05/plantas-medicinales-berro.html>

20110318

47. PRODUCTOS DE FITOMEDICAMENTOS

<http://genommalab.com/qg5/es/producto/fitomedicamentos.aspx>.

20130123

48. PROPIEDADES DEL BERRO

http://globedia.com/berro_5

20120803

49. REMEDIOS NATURALES Y MEDICINA ALTERNATIVA

<http://medalternativa-natural.blogspot.com/2008/12/cremas-tpica-y-tratamiento-co.html>

20081215

50. TECNOLOGÍA FARMACEUTICA

http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/Cremas_1438.pdf

2012101

CAPÍTULO VIII

ANEXOS

ANEXO N° 1 ELABORACIÓN DEL EXTRACTO EN EL LABORATORIO DE FITOQUÍMICA ESPOCH . OCTUBRE 2012



ANEXO N° 2 DETERMINACIÓN DE FLAVONOIDES POR CROMATOGRAFIA DE LAS DIFERENTES FORMULACIONES EN EL LABORATORIO DE FITOQUÍMICA ESPOCH. NOVIEMBRE 2012



ANEXO N° 3 ELABORACIÓN DE LA CREMA CICATRIZANTE A BASE DE LOS ETRACTOS Y CONTROL DE CALIDAD EN EL LABORATORIO DE FITOQUÍMICA ESPOCH . NOVIEMBRE 2012



ANEXO N° 3 DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD CICATRIZANTE EN EL BIOTERIO DE LA ESPOCH . FEBRERO 2013

