



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

“ELABORACIÓN DE UN FITOFÁRMACO SÓLIDO CON PROPIEDADES ADELGAZANTES PREPARADO CON DIFERENTES DOSIS A BASE DE ALCACHOFA (*Cynara cardunculus var scolymus*), JENGIBRE (*Zingiber officinale*) Y APIO (*Apium graveolens*) ADMINISTRADO A PERSONAS PARA COMPARAR SU EFICACIA.”

TESIS DE GRADO

PREVIA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE

BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

PRESENTADO POR

ANABELL DEL ROCIO URBINA SALAZAR

RIOBAMBA – ECUADOR

2012

DEDICATORIA

*Mi trabajo y mi esfuerzo va dedicado a Dios por bendecirme, escucharme y guiarme,
A mis padres por ser lo primordial en mi vida y brindarme todo el ánimo, apoyo, amor y comprensión que necesite siempre para salir adelante y culminar con este anhelo tan esperado, siempre los llevare en mi corazón.*

A Mis hermanos que siempre han estado apoyándome durante mis estudios brindándome todo su apoyo.

Y a toda mi familia por su voz de aliento a pesar de la distancia y porque siempre confiaron en mí.

A mi esposo Renato, por ser parte de mi vida, la ayuda incondicional para cumplir todos mis sueños, ha sido uno de mis mayores apoyos que me ha impulsado a realizar este trabajo a pesar de todas las dificultades e inconvenientes que se han presentado.

AGRADECIMIENTO

A Dios por ser mi guía y luz en el camino y darme una familia incondicional donde me enseñaron a luchar por cumplir mis metas y objetivos a pesar de las dificultades de la vida.

A mis padres que se sacrificaron por mí, brindándome la oportunidad de estudiar, quienes confiaron y nunca se desanimaron de que algún día pueda culminar mis estudios y ser una gran profesional.

A la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Facultad de Ciencias, Escuela de Bioquímica y Farmacia por sus enseñanzas, por su apertura y apoyo a los estudiantes en el transcurso de nuestra carrera.

De manera muy especial quiero agradecer aquellas personas pilar fundamental en el desarrollo de este trabajo a Dra. Susana Abdo Directora de mi Tesis, al Dr. Pablo Naveda por su valiosa colaboración y asesoramiento.

Al Bqf. Diego Vinuesa por dedicar su valioso tiempo al asesoramiento de la presente tesis.

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

El Tribunal de Tesis certifica que: El trabajo de investigación: “ELABORACIÓN DE UN FITOFÁRMACO SÓLIDO CON PROPIEDADES ADELGAZANTES PREPARADO CON DIFERENTES DOSIS A BASE DE ALCACHOFA (*Cynara cardunculus var scolymus*), JENGIBRE (*Zingiber officinale*) Y APIO (*Apium graveolens*) ADMINISTRADO A PERSONAS PARA COMPARAR SU EFICACIA.“, de responsabilidad de la señora egresada Anabell Del Rocío Urbina Salazar, ha sido prolijamente revisado por los Miembros del Tribunal de Tesis, quedando autorizada su presentación.

| NOMBRE | FIRMA | FECHA |
|----------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|
| Dr. Silvio Álvarez L. DECANO FAC. CIENCIAS | ----- | ----- |
| Dr. Iván Ramos. DIRECTOR ESCUELA BIOQUÍMICA Y FARMACIA | ----- | ----- |
| Dra. Susana Abdo. DIRECTOR DE TESIS | ----- | ----- |
| Dr. Pablo Naveda. MIEMBRO DEL TRIBUNAL | ----- | ----- |
| Tc. Carlos Rodríguez. DIRECTOR CENTRO DE DOCUMENTACIÓN | ----- | ----- |
| NOTA DE TESIS ESCRITA | ----- | |

Yo, Anabell Del Rocío Urbina Salazar, 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

ANABELL DEL ROCIO URBINA SALAZAR

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

| | |
|---------------|---------------------------------------------------------------------|
| CV (%) | Coeficiente de variación en porcentaje |
| S | Desviación estándar |
| FDA | Food and Drug Administration (Administración de alimentos y drogas) |
| %H | Porcentaje de Humedad |
| g | Gramos |
| °C | Grados Celsius |
| IPEC | International Pharmaceutical Excipients Council |
| kg | Kilogramo |
| kgf | Kilogramo fuerza |
| L | Litro |
| mg | Miligramos |
| mL | Mililitros |
| mm | Milímetros |
| min | Minutos |
| N° | Número |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| pH | Potencial de Hidrógeno |
| p.a | Principio Activo |
| PVP | Polivípirrolidona |
| Rf | Factor De Retención |
| UFC | Unidades Formadoras de Colonias |
| USP | United States Pharmacopeia (Farmacopea de los Estados Unidos) |
| UV | Ultravioleta (Luz). |

ÍNDICE GENERAL

| | |
|---------------------------------------------------------------|--------|
| ÍNDICE DE ABREVIATURAS | i |
| ÍNDICE DE CUADROS | viii |
| ÍNDICE DE TABLAS | xii |
| ÍNDICE DE FIGURAS | xiii |
| ÍNDICE DE FOTOGRAFIAS | xiv-xv |
| ÍNDICE DE GRÁFICOS | xvi |
| ÍNDICE DE ANEXOS | xvii |
| INTRODUCCIÓN | |
| CAPITULO I | 1 |
| 1. MARCO TEÓRICO | 1 |
| 1.1 Fitoterapia..... | 1 |
| 1.1.1 Historia..... | 2 |
| 1.1.2 Actualidad..... | 4 |
| 1.1.3 Núcleo de estudio..... | 5 |
| 1.1.4 El cultivo..... | 5 |
| 1.1.5 Mejora y recolección de plantas..... | 6 |
| 1.1.6 Conservación y almacenamiento de plantas y drogas..... | 7 |
| 1.1.7 Precauciones con las plantas medicinales..... | 8 |
| 1.2 Fitofármaco..... | 8 |
| 1.2.1 Fitofármaco y farmacoquímico..... | 9 |
| 1.2.2 Tipos de fitofármacos..... | 9 |
| 1.2.3 Categorización de los fitomedicamentos..... | 11 |
| 1.3 Alcachofa (<i>Cynara cardunculus var scolymus</i>)..... | 12 |
| 1.3.1 Descripción..... | 13 |
| 1.3.2 Hábitat..... | 13 |
| 1.3.3 Principios activos..... | 13 |
| 1.3.4 Virtudes..... | 14 |
| 1.3.5 Etimología..... | 15 |
| 1.3.6 Nombre vernáculo..... | 15 |
| 1.3.7 Historia..... | 15 |

| | | |
|----------|--------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.3.8 | Propiedades de la alcachofa para adelgazar..... | 16 |
| 1.3.9 | Propiedades de la alcachofa para bajar el colesterol..... | 16 |
| 1.3.10 | Propiedades de las cápsulas y pastillas de alcachofa para adelgazar..... | 17 |
| 1.3.11 | Composición cualitativa y cuantitativa..... | 18 |
| 1.3.12 | Propiedades farmacológicas..... | 19 |
| 1.3.12.1 | Propiedades farmacodinámicas..... | 19 |
| 1.3.12.2 | Propiedades farmacocinéticas..... | 20 |
| 1.3.13 | Datos preclínicos de seguridad..... | 20 |
| 1.3.14 | Datos clínicos..... | 21 |
| 1.3.15 | Posología y método de administración..... | 21 |
| 1.3.16 | Contraindicaciones de la alcachofa..... | 22 |
| 1.4 | Jengibre (<i>Zingiber officinale</i>)..... | 23 |
| 1.4.1 | Características..... | 24 |
| 1.4.2 | Usos terapéuticos..... | 24 |
| 1.4.3 | Beneficios del jengibre para adelgazar..... | 26 |
| 1.4.4 | Contraindicaciones..... | 26 |
| 1.5 | Apio (<i>Apium graveolens</i>)..... | 27 |
| 1.5.1. | Características..... | 27 |
| 1.5.2. | Composición..... | 27 |
| 1.5.3. | Propiedades..... | 28 |
| 1.6 | Forma farmacéutica..... | 30 |
| 1.6.1 | Clasificación de las formas farmacéuticas..... | 30 |
| 1.6.1.1 | Formas farmacéuticas sólidas..... | 30 |
| 1.6.1.2 | Formas farmacéuticas semisólidas..... | 32 |
| 1.6.1.3 | Formas farmacéuticas líquidas..... | 32 |
| 1.6.1.4 | Formas farmacéuticas gaseosas..... | 34 |
| 1.7 | Comprimido – tabletas..... | 34 |
| 1.7.1 | Tipos de comprimidos..... | 35 |
| 1.7.1.1 | Comprimidos no recubiertos..... | 35 |
| 1.7.1.2 | Comprimidos de capas múltiples..... | 35 |
| 1.7.1.3 | Comprimidos recubiertos o grageas..... | 35 |
| 1.7.1.4 | Comprimidos con cubierta gastroresistentes o entérica..... | 35 |

| | | |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.7.1.5 | Comprimidos de liberación controlada..... | 36 |
| 1.7.1.6 | Comprimidos efervescentes..... | 36 |
| 1.7.1.7 | Comprimidos bucales..... | 36 |
| 1.7.2 | Composición de los comprimidos..... | 37 |
| 1.7.2.1 | Principio activo..... | 37 |
| 1.7.2.2 | Excipiente..... | 38 |
| 1.7.2.2.1 | Definición..... | 38 |
| 1.7.2.2.2 | Datos generales..... | 38 |
| 1.7.2.2.3 | Tipos de excipientes..... | 39 |
| 1.7.2.2.4 | Efecto de los coadyuvantes o excipientes..... | 40 |
| 1.8 | Formulación de las tabletas (comprimidos)..... | 45 |
| 1.8.1 | Ventajas y desventajas..... | 46 |
| 1.8.2 | Excipientes utilizados para la formulación..... | 47 |
| 1.8.2.1 | Fosfato Dicálcico Dihidratado..... | 47 |
| 1.8.2.2 | Celulosa Microcristalina..... | 48 |
| 1.8.2.3 | Povidona..... | 49 |
| 1.8.2.4 | Estearato de magnesio..... | 49 |
| 1.9 | Métodos de manufactura..... | 50 |
| 1.9.1 | Compresión directa..... | 50 |
| 1.9.2 | Granulación seca..... | 50 |
| 1.9.3 | Granulación húmeda..... | 51 |
| 1.10 | Parámetros de comprobación de calidad..... | 51 |
| 1.10.1 | Tamaño (diámetro y altura)..... | 51 |
| 1.10.2 | Dureza..... | 52 |
| 1.10.3 | Variación de peso..... | 53 |
| 1.10.4 | Friabilidad..... | 54 |
| 1.10.5 | Desintegración..... | 55 |
| 1.11 | Obesidad..... | 56 |
| 1.11.1. | Definición..... | 56 |
| 1.11.2. | Clasificación..... | 57 |
| 1.11.3. | Como determinar si tenemos sobrepeso mediante el índice de masa corporal..... | 57 |

| | | |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1.11.4. | Enfermedades ocasionadas por sobrepeso..... | 58 |
| CAPITULO II..... | | 61 |
| 2. | PARTE EXPERIMENTAL..... | 61 |
| 2.1 | Lugar de investigación..... | 61 |
| 2.2 | Recursos materiales..... | 61 |
| 2.2.1 | Materia prima..... | 61 |
| 2.2.2 | Equipos..... | 62 |
| 2.2.3 | Materiales de laboratorio..... | 63 |
| 2.2.4 | Reactivos..... | 64 |
| 2.3 | Factores de estudio..... | 65 |
| 2.4 | Metodología..... | 65 |
| 2.4.1. | Procesamiento de materia prima: limpieza y desinfección del material Vegetal..... | 65 |
| 2.5 | Obtención de los extractos..... | 66 |
| 2.5.1. | Extracto de alcachofa (<i>Cynara cardunculus var scolymus</i>), Extracto de jengibre (<i>Zingiber officinale</i>) Extracto de apio (<i>Apium graveolens</i>)... | 66 |
| 2.6 | Control de calidad de la materia prima..... | 68 |
| 2.6.1 | Determinación del contenido de humedad..... | 68 |
| 2.6.2 | Determinación de cenizas totales..... | 68 |
| 2.6.3 | Determinación de cenizas solubles en agua..... | 69 |
| 2.6.4 | Determinación de cenizas insolubles en ácido clorhídrico..... | 70 |
| 2.7 | Control de calidad de los extractos..... | 71 |
| 2.7.1 | Determinación de los requisitos organolépticos..... | 71 |
| 2.7.2 | Determinación de la densidad relativa..... | 71 |
| 2.7.3 | Determinación del índice de refracción..... | 72 |
| 2.7.4 | Determinación del pH de extractos..... | 72 |
| 2.7.5 | Determinación de sólidos totales..... | 73 |
| 2.7.6 | Tamizaje Fitoquímico..... | 73 |
| | 1. Ensayo de Shinoda..... | 73 |
| | 2. Ensayo del cloruro férrico..... | 74 |
| | 3. Ensayo de la espuma..... | 74 |
| | 4. Ensayo de resinas..... | 75 |

| | | |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| | 5. Ensayo de Fehling..... | 75 |
| | 6. Ensayo de Liebermann-burchard..... | 75 |
| | 7. Ensayo de Borntrager..... | 76 |
| | 8. Ensayo de Dragendorff..... | 76 |
| | 9. Ensayo de la Ninhidrina..... | 77 |
| | 10. Ensayo de Baljet..... | 77 |
| 2.7.7 | Cromatografía en capa fina..... | 78 |
| 2.8 | Determinación de las cantidades y tipos de excipientes adecuados para la formulación de comprimidos..... | 80 |
| 2.9 | Obtención de tabletas..... | 82 |
| 2.10 | Control de calidad de las tabletas..... | 84 |
| 2.10.1 | Determinación de los parámetros físicos..... | 84 |
| 2.10.1.1 | Variación de peso..... | 84 |
| 2.10.1.2 | Dureza y espesor..... | 84 |
| 2.10.1.3 | Friabilidad..... | 84 |
| 2.10.1.4 | Desintegración..... | 85 |
| 2.10.2 | Determinación de los parámetros químicos..... | 85 |
| 2.10.2.1 | Determinación cuantitativa de flavonoides totales expresados como porcentaje de quercetina..... | 85 |
| 2.11 | Ensayo de la actividad adelgazante de las tabletas de jengibre, alcachofa y apio..... | 86 |
| | CAPITULO III..... | 89 |
| 3. | RESULTADOS Y DISCUSIONES..... | 89 |
| 3.1. | Control de calidad de la droga cruda..... | 89 |
| 3.2. | Determinación de los parámetros de calidad del extracto fluido..... | 92 |
| 3.2.1 | Descripción Organoléptica..... | 92 |
| 3.2.2 | Parámetros Físicos..... | 93 |
| 3.2.3 | Tamizaje Fitoquímico..... | 94 |
| 3.3 | Identificación de flavonoides en cromatografía de capa fina..... | 95 |
| 3.4 | Elaboración de la formula farmacéutica..... | 100 |

| | | |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 3.4.1 | Formula farmacéutica solida (tabletas)..... | 100 |
| 3.5 | Resultados del control de calidad de las tabletas adelgazantes realizados en la tableteadora stokes II..... | 102 |
| 3.5 1 | Parámetros Físicos..... | 102 |
| 3.5.1.1 | Aspecto..... | 102 |
| 3.5.1.2 | Espesor..... | 103 |
| 3.5.1.3 | Dureza..... | 103 |
| 3.5.1.4 | Variación de peso..... | 104 |
| 3.5.1.5 | Desintegración..... | 104 |
| 3.5.1.6 | Friabilidad..... | 105 |
| 3.5 2 | Parámetros Químicos..... | 106 |
| 3.5.2.1 | Resultados de la determinación cuantitativa de flavonoides totales expresados como porcentaje de quercetina..... | 106 |
| 3.5 3 | Parámetros Microbiológicos..... | 109 |
| 3.5.4 | Comprobación de la actividad adelgazante de las tabletas de jengibre, alcachofa y apio..... | 110 |
| CAPITULO IV..... | | 115 |
| 4. | CONCLUSIONES..... | 115 |
| CAPITULO V..... | | 117 |
| 5. | RECOMENDACIONES..... | 117 |
| CAPITULO VI..... | | 118 |
| 6. | RESUMEN..... | 118 |
| CAPITULO VII..... | | 120 |
| 7. | BIBLIOGRAFÍA..... | 120 |
| CAPITULO VIII..... | | 128 |
| 8. | ANEXOS..... | 128 |

ÍNDICE DE CUADROS

| | | |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| CUADRO N°1 | Concentración de los principios activos..... | 80 |
| CUADRO N°2 | Lista de excipientes utilizados..... | 80 |
| CUADRO N°3 | Determinación de la Formula unitaria de Concentración Mínima..... | 81 |
| CUADRO N°4 | Determinación de la Formula unitaria de Concentración Máxima..... | 82 |
| CUADRO N°5 | Clasificación de la OMS del estado nutricional de acuerdo con el IMC índice de masa corporal..... | 87 |
| CUADRO N°6 | Resultados del porcentaje de Humedad de la materia prima Laboratorio de Fitoquímica ESPOCH..... | 89 |
| CUADRO N°7 | Resultados del porcentaje de cenizas totales de la Alcachofa, Jengibre y Apio. Laboratorio de Fitoquímica ESPOCH..... | 90 |
| CUADRO N°8 | Resultados del porcentaje de cenizas solubles en agua de la Alcachofa, Jengibre y Apio. Laboratorio de Fitoquímica ESPOCH..... | 91 |
| CUADRO N°9 | Resultados del porcentaje de cenizas insolubles en ácido clorhídrico de la Alcachofa, Jengibre y Apio. Laboratorio de Fitoquímica ESPOCH..... | 91 |

| | | |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| CUADRO N°10 | Resultados de la descripción organoléptica del extracto fluido de Alcachofa, Jengibre y Apio. Laboratorio de Fitoquímica ESPOCH..... | 92 |
| CUADRO N°11 | Resultados de los Parámetros Físicos del extracto fluido de Alcachofa, Jengibre y Apio. Laboratorio de Fitoquímica ESPOCH..... | 93 |
| CUADRO N°12 | Resultados de los grupos Fitoquímicos encontrados en el extracto de la Alcachofa, Jengibre y Apio. Laboratorio de Fitoquímica ESPOCH..... | 94 |
| CUADRO N°13 | Determinación de Rf del extracto de Alcachofa. Laboratorio de Fitoquímica ESPOCH..... | 96 |
| CUADRO N°14 | Determinación de Rf del extracto de Jengibre. Laboratorio de Fitoquímica ESPOCH..... | 97 |
| CUADRO N°15 | Determinación de Rf del extracto de apio. Laboratorio de Fitoquímica ESPOCH..... | 99 |
| CUADRO N°16 | Resultado de la Elaboración de las Tabletas de Concentración Mínima para comprimir en la Tableteadora Stokes II ESPOCH..... | 100 |
| CUADRO N°17 | Resultado de la Elaboración de las Tabletas de Concentración Máxima para comprimir en la Tableteadora Stokes II ESPOCH..... | 101 |
| CUADRO N°18 | Resultado del Análisis sensorial de las tabletas de 600mg Laboratorio de Tecnología Farmacéutica ESPOCH..... | 102 |

| | | |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| CUADRO N°19 | Resultado del Análisis de espesor de las tabletas de 600mg Laboratorio de Tecnología Farmacéutica ESPOCH..... | 103 |
| CUADRO N°20 | Resultado de Dureza de los de las tabletas de 600mg Laboratorio de Tecnología Farmacéutica ESPOCH..... | 103 |
| CUADRO N°21 | Resultado de la Variación de peso de las tabletas de 600mg Laboratorio de Tecnología Farmacéutica ESPOCH..... | 104 |
| CUADRO N°22 | Resultado de Desintegración de las Tabletas de 600mg Laboratorio de Tecnología Farmacéutica ESPOCH..... | 104 |
| CUADRO N°23 | Resultado de Friabilidad de las tabletas de 600mg Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR..... | 105 |
| CUADRO N°24 | Determinación de la Concentración de Flavonoides (% de quercetina) en el extracto de Alcachofa, Jengibre y Apio a una longitud de onda de 258. Laboratorio de Análisis Instrumental ESPOCH..... | 106 |
| CUADRO N°25 | Resultado del Análisis Microbiológico de las Tabletas a Base del Extracto de Alcachofa, Jengibre y Apio. Laboratorio de Microbiología ESPOCH..... | 109 |
| CUADRO N° 26 | Resultados de la media del peso(Kg) del estudio de comprobación de la actividad adelgazante de las tabletas de Alcachofa, Jengibre y Apio administrado a personas voluntarias..... | 110 |

| | | |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| CUADRO N° 27 | Resultados estadísticos de la diferencia de peso del día inicial con el día final del tratamiento de la administración de las Tabletas adelgazantes de alcachofa, jengibre y apio Administrado a personas voluntarias..... | 113 |
| CUADRO N° 28 | Resultados de Cálculos de homogeneidad de los pesos entre el peso inicial y el peso final durante el tratamiento de administración de las tabletas Adelgazante de Alcachofa, Jengibre y Apio administrado a personas voluntarias..... | 114 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | | |
|-----------|------------------------------------------|----|
| TABLA N°1 | Valor Nutricional de la Alcachofa..... | 14 |
| TABLA N°2 | Descripción del diseño experimental..... | 88 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | | |
|------------|----------------------------|----|
| FIGURA N°1 | Tipos de Fitofármacos..... | 10 |
|------------|----------------------------|----|

ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS

| | | |
|-----------------|----------------------------------------------------------|-----|
| FOTOGRAFIA N°1 | Hojas de Alcachofa, (<i>Cynara cardunculus</i>)..... | 12 |
| FOTOGRAFIA N°2 | Rizoma de Jengibre, (<i>Zingiber officinale</i>)..... | 23 |
| FOTOGRAFIA N°3 | Apio (<i>Apium graveolens</i>)..... | 27 |
| FOTOGRAFIA N°4 | Friabilizador Roche..... | 54 |
| FOTOGRAFIA N°5 | Equipo de desintegración..... | 55 |
| FOTOGRAFIA N°6 | Cromatografía capa fina..... | 78 |
| FOTOGRAFIA N°7 | Medición del Rf..... | 79 |
| FOTOGRAFIA N°8 | Cromatografía del Extracto de Alcachofa..... | 95 |
| FOTOGRAFIA N°9 | Cromatografía del Extracto de Jengibre..... | 97 |
| FOTOGRAFIA N°10 | Cromatografía del Extracto de Apio..... | 99 |
| FOTOGRAFIA N°11 | Alcachofa..... | 128 |
| FOTOGRAFIA N°12 | Jengibre..... | 128 |
| FOTOGRAFIA N°13 | Droga seca de Apio..... | 128 |
| FOTOGRAFIA N°14 | Determinación de la Humedad..... | 129 |
| FOTOGRAFIA N°15 | Determinación de Cenizas..... | 129 |
| FOTOGRAFIA N°16 | Percolación del Extracto de Alcachofa y Jengibre..... | 130 |
| FOTOGRAFIA N°17 | Percolación del Extracto de Apio..... | 130 |
| FOTOGRAFIA N°18 | Concentrar los Extractos en el Rotavapor (Heidolph)..... | 131 |
| FOTOGRAFIA N°19 | Fase Móvil..... | 131 |
| FOTOGRAFIA N°20 | Preparado del Granulado..... | 132 |
| FOTOGRAFIA N°21 | Secado..... | 132 |
| FOTOGRAFIA N°22 | Tableteado del granulado..... | 132 |
| FOTOGRAFIA N°23 | Obtención de las tabletas..... | 133 |
| FOTOGRAFIA N°24 | Variación de peso..... | 133 |
| FOTOGRAFIA N°25 | Dureza y espesor..... | 133 |
| FOTOGRAFIA N°26 | Friabilidad..... | 134 |
| FOTOGRAFIA N°27 | Desintegración..... | 134 |
| FOTOGRAFIA N°28 | Preparación de la muestra..... | 135 |
| FOTOGRAFIA N°29 | Medición de la muestra..... | 135 |
| FOTOGRAFIA N°30 | Tabletas adelgazantes..... | 137 |

| | |
|------------------|-------------------------------------------------------|
| FOTOGRAFIA N° 31 | Tabletas adelgazantes de concentración máxima.....137 |
| FOTOGRAFIA N° 32 | Tabletas adelgazantes de concentración mínima.....137 |

ÍNDICE DE GRÁFICOS

| | |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| GRÁFICO N^o1 | Curva de regresión lineal de absorbancia vs concentración(ppm)107 |
| GRÁFICO N^o2 | Curva de variación del peso vs el tiempo (días) en el grupo de dosis mínima.....111 |
| GRÁFICO N^o3 | Curva de variación del peso vs el tiempo (días) en el grupo de dosis máxima.....111 |
| GRÁFICO N^o4 | Curva de variación del peso vs el tiempo (días) en el grupo de Control Positivo.....112 |
| GRÁFICO N^o5 | Curva de variación del peso vs el tiempo (días) en el grupo de Control Negativo.....112 |

ÍNDICE DE ANEXOS

| | | |
|------------|-----------------------------------------------------------------|-----|
| ANEXO N° 1 | Obtención de la materia prima..... | 128 |
| ANEXO N° 2 | Control de calidad de la materia prima..... | 129 |
| ANEXO N° 3 | Obtención de los extractos..... | 130 |
| ANEXO N° 4 | Preparación de los extractos fluidos..... | 131 |
| ANEXO N° 5 | Cromatografía en capa fina..... | 131 |
| ANEXO N° 6 | Elaboración del fitofármaco sólido..... | 132 |
| ANEXO N° 7 | Control de calidad de las tabletas..... | 133 |
| ANEXO N° 8 | Determinación cuantitativa de flavonoides..... | 135 |
| ANEXO N°9 | Análisis microbiológico..... | 136 |
| ANEXO N°10 | Tabletas adelgazantes de jengibre, alcachofa y apio..... | 137 |
| ANEXO N°11 | Formato del consentimiento..... | 138 |
| ANEXO N°12 | Base de datos..... | 142 |
| ANEXO N°13 | Diluciones realizadas para la cuantificación de flavonoides.... | 146 |

INTRODUCCIÓN

Existen muchas plantas adelgazantes, que sin hacer grandes milagros, nos pueden ayudar mucho a conseguir perder esos kilos de forma natural, ya que las causas de la obesidad pueden ser debidas a factores con: metabolismo basal muy lento debido a un problema de Tiroides, estreñimiento, hinchazón abdominal por gases, digestiones pesadas, desordenes hormonales, malos hábitos alimenticios, desequilibrios nerviosos, consecuencias de medicaciones.

El metabolismo basal es la cantidad de energía consumida por una persona en estado de reposo, este se torna lento cuando el organismo en estado de reposo tiene un gasto calórico inferior a lo normal, cuando esto sucede la persona afectada quema poco grasa por lo que tiende a almacenar en su cuerpo en una proporción más elevada ocasionado sobrepeso.

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

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

En este estudio se ha utilizado la combinación de tres vegetales como es la Alcachofa (*Cynara cardunculus var scolymus*), Jengibre (*Zingiber officinale*) y Apio (*Apium graveolens*) para la elaboración de la forma farmacéutica solida y así proveer a la sociedad de un fitomedicamento ya comprobado.

La combinación de estas plantas ayudara a depurar tanto del Hígado como los Riñones, estimular la secreción de enzimas gástricas para mejorar la digestión, reduce la hinchazón abdominal y reduce el colesterol malo o LDL en sangre.

Planteando como objetivos específicos elaborar las tabletas de los extractos vegetales obtenidos para la formulación de las concentraciones exactas siendo estas una concentración máxima y otra mínima, considerándose necesario realizar la comprobación de su eficacia una vez que se han realizado todos los controles de calidad establecidos.

Este trabajo tuvo lugar en el laboratorio de Fitoquímica y la planta piloto de Tecnología Farmacéutica de la Escuela de Bioquímica y Farmacia de la ESPOCH, donde pudo llevarse a cabo la **ELABORACION DE UN FITOFÁRMACO SÓLIDO CON PROPIEDADES ADELGAZANTES PREPARADO CON DIFERENTES DOSIS A BASE DE ALCACHOFA (*Cynara cardunculus var scolymus*), JENGIBRE (*Zingiber officinale*) Y APIO (*Apium graveolens*) ADMINISTRADO A PERSONAS PARA COMPARAR SU EFICACIA.**

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO

1.1 FITOTERAPIA

La fitoterapia conocida también como herbolaria (del latín herba, 'hierba') es la ciencia del uso extractivo de plantas medicinales o sus derivados con fines terapéuticos, para prevención o tratamiento de patologías.

Una traducción etimológica da a entender que se trata de una “terapéutica con plantas”, no obstante esta escueta traducción hace flaco favor al objeto de esta ciencia, pues matizando el concepto se entiende por fitoterapia como “ciencia, y como tal, realiza un estudio cuyo objeto es todo material de origen vegetal con utilidad o finalidad terapéutica; siendo propio de la terapéutica la prevención, atenuación o curación de un estado patológico”. La materia prima vegetal de la que hace uso, sometida a los procedimientos galénicos adecuados permite obtener lo que se conoce como fitofármaco. (36)

El conocimiento de las propiedades terapéuticas de las plantas es un verdadero desafío para la ciencia moderna: día a día se suman importantes investigaciones clínicas y se descubren o confirman numerosos efectos benéficos, muchos de ellos ya conocidos por culturas milenarias. Las plantas, en todo el mundo, no sólo han sido nuestra principal fuente de alimentación y medicinas, sino la fuente de muchas de las aspiraciones, de los mitos, de los significados simbólicos y de las conductas rituales humanas. (36)

La fitoterapia pertenece al ámbito de la medicina y se relaciona estrechamente con la botánica y el estudio del metabolismo secundario vegetal, es ejercido por médicos y por fitoterapeutas. La farmacéutica tiene su aproximación a la fitoterapia en la farmacognosia, que da cuenta de los constituyentes químicos de las plantas o de sus órganos o partes y de las propiedades farmacológicas de estos. La Fitoterapia moderna, se basa en el conocimiento de la Farmacología, y considera los aspectos farmacodinámicos y farmacocinéticos de los medicamentos basados en plantas medicinales, en estudios preclínicos y clínicos, aunque tiene su punto de origen en el conocimiento ancestral y la experiencia de prueba y error heredada de las pasadas generaciones. (36)

El uso de plantas como recurso terapéutico natural se remonta a tiempos muy remotos. Hoy en día la ciencia confirma la presencia en ellas de compuestos químicos con acciones farmacológicas, denominados principios bioactivos, que constituyen muchas veces los ingredientes primarios utilizados por laboratorios farmacéuticos como punto de partida en el desarrollo de formas comerciales que serán patentadas para su uso terapéutico.

Pero también se pueden usar los recursos vegetales con propiedades medicinales para la preparación de extractos estandarizados de plantas o de sus órganos o partes y son denominados fitofármacos.

Los fitofármacos alcanzan un papel relevante en la terapéutica moderna y pueden ser utilizados con fines preventivos o de tratamiento de las más diversas patologías y basado en lo que se conoce como la medicina basada en la evidencia. Los fitofármacos incluyen aquellos extractos estandarizados producidos a partir de la totalidad de una planta o de sus partes u órganos. (36)

1.1.1 HISTORIA

La práctica de la fitoterapia es casi tan antigua como el hombre. La fitoterapia es la medicina más antigua y probada del mundo. De forma obligada los individuos y

sociedades prehistóricas mantenían un fuerte contacto con la naturaleza la cual, al principio, de una forma accidental repercutía en el hombre, ya fuera por la ingesta de plantas tóxicas o venenosas, picaduras de insecto etcétera. Estas situaciones pasaban a formar parte de la experiencia de las comunidades antiguas que se hacían eco de qué les dañaba, pero también y del mismo modo de una forma accidental, en el más de los casos azarosa, comprendían que la naturaleza era fuente de sustancias con propiedades curativas.

También en el Nuevo Mundo mucho antes de la llegada del colono europeo a las Américas, sus habitantes poseían un profundo conocimiento del mundo vegetal como por ejemplo los indios americanos que conocían la coca, lima; los aztecas usaban cacao, vainilla, pimienta, tabaco; y los indios norteamericanos usaban para curaciones áloe, cáscara sagrada, jalapa, sauce y lobelia.

Con el descubrimiento de América, surgen nuevas rutas comerciales y aparecen nuevos materiales y drogas; se introducen el cacao, café, ipeca, quina etc. que impulsan la Materia Médica mientras que la imprenta se encarga de la rápida difusión de la obra de Dioscórides. Así, en las universidades también se difunden las primeras cátedras de *Lectura simplicium* (botánica experimental). (36)

Otros personajes importantes son Ruiz y Pavón, José Celestino Mutis, Lemery. Las ideas de Paracelso producen un vuelco en la terapéutica que se ve levemente compensada por la llegada de las drogas del Nuevo Mundo como la corteza de quina de empleo en la malaria o la hoja de digital en el tratamiento de la hidropesía. No obstante la tendencia al alza del uso del principio activo preconizado por Paracelso produce una desestimación de la utilidad de las drogas vegetales, actitud reforzada y potenciada por una serie de trabajos como los de Scheele que aísla ácidos orgánicos a partir de drogas vegetales.

Sin embargo aprovechando el filón de los avances científicos y tecnológicos comienza a restituirse en su lugar natural dentro del circuito sanitario que son la Farmacia y la Medicina. Muchos de los medicamentos modernos contienen como principios activos sólo sustancias extraídas de ellas. Hoy día, la comunidad científica reconoce en las

plantas grandes poderes de curación. En universidades de diversos países se ofrecen cursos de posgrado acerca del empleo de fitomedicamentos. (36)

1.1.2 ACTUALIDAD

Se hace difícil hoy día tener una idea del peso que tiene la Fitoterapia en el mundo, por lo que se recurre a estimaciones ponderando una serie de parámetros como son el comercio de plantas medicinales o de preparados con plantas medicinales y sus derivados. Indicadores fácilmente mensurables en Europa y buena parte del continente Americano pero de exigua resolución en el continente asiático y africano. De las 250.000 especies de plantas se cree que existen, tan solo se usa el 10% la mayor parte de ellas de uso en Europa.

El 30% de los fármacos existentes son derivados de plantas, a pesar de ello no computan económicamente en el marco de las plantas medicinales.

Gracias a la investigación fitoquímica y farmacológica de los productos naturales se está comenzando a avalar el uso de una miríada de fitofármacos lo que por otro lado ha permitido el resurgimiento de esta disciplina en cuanto que resulta ventajosa respecto de los medicamentos al uso en una serie de aspectos:

Debido a la asimilación y empleo de técnicas y metodología científica para el ahondamiento en el conocimiento de plantas y drogas, se ha conseguido llegar al punto de la elaboración de extractos estandarizados, auténticos "fármacos" en los que se ha disminuido el sesgo en parámetros de cantidad y calidad de compuesto activo. (36)

Definido el margen terapéutico como el intervalo entre la mínima dosis del principio, que es capaz de producir efectos farmacológicos, y la dosis a la que empieza a aparecer toxicidad, se ha visto que los fitofármacos presentan un margen más amplio que otros medicamentos de síntesis pudiendo así tener un control más seguro en su empleo. (36)

Posibilidad de realizar un control más exhaustivo en la dosificación, pues va en aumento la investigación y desarrollo de formas farmacéuticas de polvos y extractos de drogas.

No obstante las desventajas son una realidad, como en cualquier otra ciencia, y es que puede ser contraproducente con aumento de efectos no deseados, administrar estos preparados junto con fármacos de síntesis; e incluyendo además como inconveniente que existen patologías exentas de alternativa fitoterápica. (36)

1.1.3 NÚCLEO DE ESTUDIO

El objeto de estudio de esta ciencia, plantas medicinales, requiere de un esbozo a título orientativo de las mismas; la OMS la define como: "la planta que en uno o más de sus órganos contiene sustancias que pueden ser utilizadas con fines terapéuticos."

Otros factores como la falta de homogeneidad en la recolección, posibles confusiones en la identificación de la especie correcta, y la ausencia de una estricta metodología en el control de calidad, hacen optar por el uso de planes de cultivo de plantas medicinales en detrimento de la simple recolección de las que se puede disponer libremente en la naturaleza. (36)

1.1.4 EL CULTIVO

Para asegurar que la planta que se cultiva mantiene sus propiedades y que durante su cultivo se verá libre de modificaciones que puedan afectar a la calidad del producto final, como pueden ser tamaño de las drogas y producción de principios activos existen unas normas de calidad u organismos emisores de normas de calidad como son GMP (Good Manufacturing Practice), GAP (Good Agriculture Practice) e ISO acrónimo en inglés de la Organización Internacional para la Estandarización que por medio de una serie de protocolos estandariza cultivo, manufactura y control. (36)

Estos controles y organismos aseguran tener en cuenta los elementos necesarios para evitar que tanto factores intrínsecos como extrínsecos puedan alterar la composición

química. Entre los factores estrínsecos a la hora de cultivar plantas de uso terapéutico debe prestarse especial atención a la altura, la temperatura, la humedad ambiental, estaciones de lluvia, tipo y características del suelo o duración y alternancia de los períodos de luz-oscuridad.

Toda esta serie de condicionantes son de obligada determinación para cada especie en concreto, especialmente para aquellas que se pretende aclimatar a un nuevo entorno, verbigracia plantas exóticas. (36)

1.1.5 MEJORA Y RECOLECCIÓN DE PLANTAS

Con el fin de maximizar el rendimiento en productos terapéuticos de uso en humanos, esto es, principios activos, existe toda una batería de procederes que auguran obtener los especímenes más resistentes, lo cual es una ventaja si las condiciones climáticas son las idóneas o bien el organismo vegetal es susceptible de infecciones bacterianas o parasitaciones. (43)

En definitiva se persiguen individuos más productivos, resistentes o de crecimiento más rápido. El método más ampliamente usado, tanto a nivel rural (los agricultores lo emplean desde antiguo) como a nivel industrial, es la hibridación. Con ello se pretende dar origen a individuos que en su naturaleza reúnan características de las que los progenitores solo poseían una careciendo de las demás. Así es posible obtener por ejemplo una prole, cuyos progenitores eran solo productivos pero no resistentes y los otros resistentes pero no productivos, agrupando así en un individuo los caracteres que más nos interesan de otros especímenes. (43)

Con este mismo fin de obtener cepas o razas de superior calidad con respecto a sus predecesores, se llevan a cabo las mutaciones; que pudiendo suceder estas de una forma espontánea y natural y así generar mutantes enriquecidos en determinados grupos o tipos de principios activos; optar por la producción deliberada de mutaciones proporciona una mayor seguridad de cuándo se darán estas.

Las hojas como norma se recolectan al inicio de la floración mientras que los órganos subterráneos al final.

Es recomendable no recoger los órganos aéreos si están mojados, ni la corteza tras un periodo de humedad. Se aconseja la recolección de resinas y látex en periodo seco. (43)

1.1.6 CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO DE PLANTAS Y DROGAS

Concluida la recolección de la planta se realiza una criba de las distintas partes del vegetal, así desechamos lo accesorio y conservamos la materia prima o droga, la cual inmediatamente ha de ser privada de la luz solar y sometida a una de las modalidades de conservación. (27)

Si se opta por la desecación se usan secaderos de aire con un rango de temperaturas de 30-35 °C cuyo objetivo es reducir el contenido hídrico por debajo del 10%, medida que paraliza todos los procesos enzimáticos amén de la proliferación de hongos y levaduras. La estabilización por su parte destruye todo el equipo enzimático que degradaría los componentes de interés; procediendo mediante calor o vapor de alcohol etílico.

Es propio, llegados este punto, la prevención de la colonización bacteriana mediante agentes térmicos, de estricta prohibición cuando se trate con material termolábil; agentes químicos donde habrá que vigilar la toxicidad del agente y proceder a su eliminación después de usado; y por último la ionización que es el método o agente más cuidadoso con el material de trabajo cuyo principal inconveniente es su elevado coste. (27)

El almacenamiento concluye, por tanto, el proceso de obtención de drogas vegetales. Se trata de prolongar en el tiempo las condiciones de conservación preservando de la luz, humedad y todo lo que ello conlleva (bacterias, mohos, insectos, roedores) a las materias primas. El uso de recipientes opacos o color topacio restringe el contacto lumínico, mientras que el uso de deshidratantes, que no contacten con la materia vegetal, en un doble recipiente previene la humedad. La hermeticidad en muchos casos supondrá un refuerzo. (27)

1.1.7 PRECAUCIONES CON LAS PLANTAS MEDICINALES

Nótese que como cualquier medicamento, algunas plantas pueden provocar reacciones adversas, intoxicación por sobredosis o interacciones perniciosas con otras sustancias. El consumo de plantas naturales por cualquier vía realmente es un proceso de medicación y es importante que sea informado al médico en caso de necesidad, porque cualquier otro fármaco podría interactuar negativamente con la planta.

Por lo tanto, es necesario el mismo control médico estricto con las plantas medicinales que con los medicamentos de síntesis.

Además se han de tener otras precauciones ante el uso de plantas con efecto farmacológico activo. Antes de recolectar una planta medicinal, es necesario asegurarse de haber identificado correctamente la que se busca. Un error a la hora de recoger una planta puede ser un error mortal, ya que muchas plantas medicinales se confunden fácilmente con plantas tóxicas. En cualquier caso, si hay alguna duda, siempre se recomienda no recoger la planta o bien consultar con un experto. (27)

1.2 FITOFARMACO

Los fitofármacos son medicamentos que contienen como principio activo exclusivamente plantas, partes de plantas, ingredientes vegetales o bien, preparaciones obtenidas a partir de ellas. Los fitofármacos en sentido estricto se definen mediante los siguientes dos criterios:

Son fármacos que contienen, como sustancias activas, preparaciones de partes vegetales en una forma galénica específica. La preparación a partir de partes vegetales puede ser: Partes vegetales cortadas o pulverizadas, Jugos de partes de plantas, Tinturas, maceraciones en aceites, destilados y Extractos de partes de plantas, obtenidos mediante solventes dentro del marco de varios procedimientos. (37)

Como formas galénicas se encuentran especialmente: Polvos, gránulos, gotas, jugos, soluciones, cápsulas, comprimidos, grageas, ampollas, infusiones, pastas, ungüentos, geles y cremas.

Los fitofármacos modernos se someten a la comprobación de eficacia y tolerancia según los métodos de determinación de la medicina académica. La comprobación del efecto se realiza, esencialmente, mediante experimentos farmacológicos y la de eficacia mediante estudios clínicos o a través de la experiencia médica. (37)

1.2.1 FITOFARMACO Y FARMACO QUIMICO

Presentado en forma sencilla, un fitofármaco en sentido estricto se diferencia de un “fármaco químico” en que contiene como principio activo una preparación vegetal en lugar de una sustancia química sintetizada. Por esta razón, predominan los “extractos” de preparación de plantas. Es evidente que los productos mencionados a continuación no corresponden a la definición relevante para la práctica de los fitofármacos en sentido estricto con base en los dos criterios anteriores:

- a) Fármacos homeopáticos.
- b) Fármacos antroposóficos.
- c) “Remedios naturales”, sentido tradicional de la expresión, “remedios caseros”, entre otros. (37)

1.2.2 TIPOS DE FITOFARMACOS

Si un fitofármaco contiene, como principio activo, un solo extracto vegetal se conoce como MONOPREPARADO. Si contiene dos o más extractos con principios activos se conocen como PREPARADO DE COMBINACIÓN. (46)

Bajo el concepto “extracto” se entienden formas diferentes, por ejemplo extractos líquidos, densos, o bien secos. Los medicamentos basados en principios activos vegetales

aislados únicos (por ejemplo, digoxina) no se consideran como fitofármacos en sentido estricto, porque no tienen los principios secundarios naturales de un extracto. La unidad de los principios activos, secundarios y excipientes importantes para la eficacia que caracteriza un fitofármaco no se encuentra en estos medicamentos. (46)

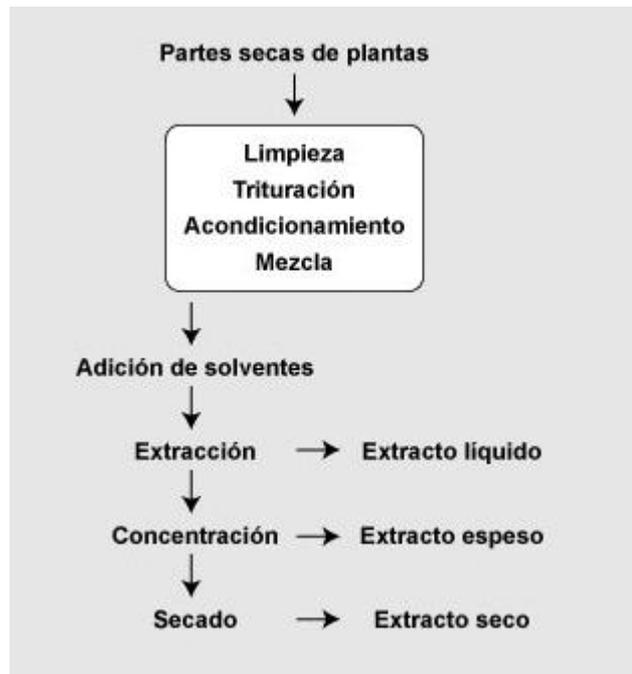


FIGURA Nº 1 TIPOS DE FITOFARMACOS

FUENTE: <http://www.schwabe.com.mx/fito/queson.html>

Los fitofármacos, en sentido estricto, son fármacos:

- ✓ Que contienen como principio activo preparaciones vegetales, sobre todo extractos estandarizados, a diferencia de los “fármacos químicos”.
- ✓ Que se elaboran en preparaciones galénicas normales como son gotas, comprimidos, grageas, cápsulas o cremas.
- ✓ Que se emplean en el campo de la medicina científica.
- ✓ Cuyos efectos farmacológicos se prueban mediante experimentos y cuya eficacia clínica se demuestra en estudios clínicos y en la práctica médica. (46)

1.2.3 CATEGORIZACIÓN DE LOS FITOMEDICAMENTOS:

Para que un fitofármaco sea considerado como tal, debe cumplir con las siguientes exigencias de uniformidad:

- **Certificación de la especie botánica utilizada:** un especialista clasifica la planta por género y especie.
- **Partes empleadas:** la variabilidad de las sustancias químicas presentes en las plantas, confiere diferentes características farmacológicas a cada una de sus partes; por esta razón, es importante definir la porción de la planta que se utiliza en la fabricación del extracto.
- **Factores ambientales:** el clima, la fertilidad del suelo, la altura y el uso de pesticidas, pueden alterar la calidad de la planta.
- **Condiciones de la cosecha:** es importante determinar el tiempo adecuado para cosechar cada planta, ya que el ciclo de crecimiento modifica la composición química del extracto.
- **Herbarios libres de contaminación:** es de suma importancia asegurar la calidad de las plantas que serán utilizadas para la preparación de fitomedicamentos, deben estar libres de hongos, bacterias, insectos, entre otros.
- **Manufactura:** debe existir un procedimiento de control de calidad de los procesos de cosecha que aseguren el producto final, su estabilidad y tiempo de duración en los estantes de venta.
- **Estandarización de los extractos:** es necesario conocer los constituyentes activos de la planta medicinal que se utiliza como la base del extracto que compone el fitofármaco; los cuales deben cumplir con un estándar de cuantificación para garantizar la calidad y seguridad del medicamento.

- **Bases de comparación de los fitofármacos:** serán determinantes en el tipo de extracto los solventes empleados, los materiales secos utilizados y las condiciones de extracción.

El éxito del producto terapéutico, depende de la calidad e identidad del fitofármaco, ya que son los determinantes de la relación ventaja/desventaja del uso de los mismos.

Lo más importante, es comprender que estos nuevos compuestos medicinales no deben administrarse sin la consulta previa y supervisión del especialista. De este modo, evitando la automedicación, haremos un uso adecuado de los avances más recientes e innovadores de la ciencia y la tecnología. (21)

1.3 ALCACHOFA *Cynara cardunculus* var *scolymus*



FOTOGRAFIA Nº 1 HOJAS DE ALCACHOFA, *Cynara cardunculus*

FUENTE: <http://www.google.com.ec/imgres?q=alcachofa+hojas&h>

La alcachofa o alcaucil (*Cynara cardunculus* var. *scolymus*)¹ es una planta cultivada como alimento en climas templados. Pertenece al género *Cynara* dentro de la familia Asteraceae. Se nombra como alcachofa, tanto la parte de la planta entera, como la inflorescencia en capítulo, cabeza floral comestible. (18)

1.3.1 DESCRIPCIÓN

La alcachofera es una planta perenne que alcanza de 1,4 a 2 metros de altura, que vuelve a brotar de la cepa todos los años, pasado el invierno, si el frío no la heló. Echa un rosetón de hojas profundamente segmentadas aunque menos divididas que las del cardo y con pocas o ninguna espina. Las hojas tienen color verde claro en el haz y en el envés están cubiertas por unas fibrillas blanquecinas que le dan un aspecto pálido. Tanto el rabillo de la hoja como la vena principal tienen costillas longitudinales muy salientes.

Cuando la planta entallece echa un vástago más o menos alto, rollizo, pero también costillado y asurcado con cada vez hojas más escasas y menos divididas a medida que estén más altas en dicho tallo. En su apex, y en algunas divisiones laterales, traen unas cabezuelas muy gruesas, las alcachofas, cubiertas de numerosas brácteas coriáceas, en la base de las cuales está lo tierno y comestible. Al florecer, endurecen mucho las dichas brácteas y no se pueden aprovechar para comer, aunque no rematen en espinas como la de los cardos. (18)

1.3.2 HÁBITAT

Originalmente procedentes del Mediterráneo, Noroeste de África. La alcachofera es pariente muy próxima del cardo borriquero común o, lo que mayormente se llama nardo del que procede tras haber ido cambiando por numerosos años de cultivo. (40)

1.3.3 PRINCIPIOS ACTIVOS

Tras el agua, el componente mayoritario de las alcachofas son los hidratos de carbono, entre los que destaca la inulina y la fibra. Los minerales mayoritarios son el sodio, el potasio, el fósforo y el calcio; y entre las vitaminas destaca la presencia de B1, B3 y pequeñas cantidades de vitamina C. Sin embargo, lo más destacable de su composición son una serie de sustancias que se encuentran en pequeña cantidad, pero dotadas de notables efectos fisiológicos positivos:

TABLA Nº 1 VALOR NUTRICIONAL DE LA ALCACHOFA

| Valor nutricional por cada 100 g | |
|--------------------------------------------------------------|----------------|
| Energía 50 kcal 220 kJ | |
| Carbohidratos | 10.51g |
| • Azúcares | 0.99g |
| • Fibra alimentaria | 5.4g |
| Grasas | 0.34g |
| Proteínas | 2.89g |
| Tiamina (Vit. B1) | 0.05 mg (4%) |
| Riboflavina (Vit. B2) | 0.089 mg (6%) |
| Niacina (Vit. B3) | 0.111 mg (1%) |
| Ácido pantoténico (B5) | 0.24 mg (5%) |
| Vitamina B6 | 0.081 mg (6%) |
| Ácido fólico (Vit. B9) | 89 µg (22%) |
| Vitamina C | 7.4 mg (12%) |
| Calcio | 21 mg (2%) |
| Hierro | 0.61 mg (5%) |
| Magnesio | 42 mg (11%) |
| Manganeso | 0.225 mg (11%) |
| Fósforo | 73 mg (10%) |
| Potasio | 276 mg (6%) |
| Zinc | 0.4 mg (4%) |
| % CDR diaria para adultos. | |
| Fuente: Base de datos de nutrientes (USDA) ↗ | |

FUENTE: http://es.wikipedia.org/wiki/Cynara_scolymus

1.3.4 VIRTUDES

En medicina natural se utilizan profusamente, las alcachofas mismas (o el jugo resultante de la cocción de sus hojas, o bien preparados a base de concentrado), para tratar la anemia, la diabetes, el estreñimiento, los cálculos de la vesícula biliar, la gota o el reuma. Además de ser digestiva, esta verdura es altamente diurética y muy rica en minerales, vitaminas y fibra. (24)

Las propiedades diuréticas y digestivas de la alcachofa, permiten que el hígado aumente la producción de bilis, que favorece la digestión de alimentos, reduce los niveles de colesterol al facilitar su expulsión del organismo y es un hepatorregenerativo, es decir, regenera las células del hígado. También ayuda a la vesícula biliar, estimulando la producción de los jugos biliares, previniendo la formación de cálculos beneficios de la alcachofa.

Por otro lado, su bajo contenido en calorías y su efecto contra el hígado graso hace que sea especialmente aconsejable en dietas adelgazantes. (24)

1.3.5 ETIMOLOGÍA

El nombre de alcachofa procede del árabe al-kharshûf; el de alcaucil (también arcacil, alcacil y alcací), del árabe al-qabsíl.²

Basónimo: *Cynara scolymus* L. (18)

1.3.6 NOMBRE VERNÁCULO

Español: alcací, alcachofa, alcachofera, alcachofero, alcacil, alcancil, alcanciles, alcarchofa, alcarchofera, alcarcil, alcaucí, alcaucil, alcauciles, alcaucique, alcaulera, arcacil, arcaucil, arcauciles, carchofa, cardo, cardo alcachofero, morrilla, morrillera, penca, pencas. (18)

1.3.7 HISTORIA

Esta planta (o los cardos de los que procede) podría ser originaria de Egipto o del Norte de África. La planta denominada *Cynara* ya era conocida por griegos y romanos. Al parecer se le otorgaban poderes afrodisíacos y toma su nombre de una muchacha seducida por Zeus, y después transformada por este en alcachofa.

Durante la Edad Media no se conocía la alcachofa, y se piensa que en esta época, del cultivo sucesivo de los cardos, los horticultores poco a poco los transformaron hasta conseguir la alcachofa. Ya era consumida en la Italia del siglo XV. Venida de Sicilia, aparece en la Toscana hacia 1466. La tradición dice que fue introducida en Francia por Catalina de Médicis a la que le gustaba comer corazones de alcachofa. Esta florentina las llevó desde su Italia natal al casar con el rey Enrique II de Francia. Luis XIV era así mismo un gran consumidor de alcachofas. (18)

Los colonos españoles y franceses en América, la introdujeron en este continente. Con el tiempo en California los cardos han llegado a ser hoy en día una auténtica plaga, ejemplo de planta invasora de un hábitat en el que no se encontraba anteriormente. (18)

1.3.8 PROPIEDADES DE LA ALCACHOFA PARA ADELGAZAR

La alcachofa es uno de esos vegetales que sirve para bajar de peso, o al menos ayuda a controlarlo. Es que esta verdura favorece la rápida eliminación de grasas, a su vez que colabora con la función hepática y aporta muy pocas calorías. Por todas estas razones, es importante que recurras a la alcachofa para adelgazar.

Las alcachofas son un excelente vegetal para adelgazar. Tienen una gran cantidad de propiedades que colaboran con la función digestiva, lo que facilita mucho el hecho de bajar de peso. Muchas veces, el metabolismo digestivo, como así también una correcta síntesis de los alimentos hace que el adelgazar sea más difícil. (49)

Muchas son las virtudes de las alcachofas para colaborar con la pérdida de peso. Entre ellas, y fundamentalmente, la de favorecer la digestión de las grasas. Por eso mismo es que existen tantos medicamentos preparados en base a este vegetal, ya que es muy bueno para la función hepática. Además, algo que nunca viene de más para favorecer la eliminación de toxinas, es cómo estimula la secreción biliar. También es diurética y depurativa para los riñones. (49)

1.3.9 PROPIEDADES DE LA ALCACHOFA PARA BAJAR EL COLESTEROL

Cuando de colesterol alto se trata, además de los medicamentos indicados por el médico, es importante cuidar la alimentación. Por eso, no está de más tener en cuenta las propiedades de la alcachofa para bajar el colesterol, demostradas por estudios científicos que han puesto de manifiesto sus beneficios para tratar la hipercolesterolemia. (50)

Los alimentos ayudan a tratar distintas enfermedades o patologías, entre ellas la hipercolesterolemia. Tal es así, que un estudio científico doble ciego controlado con placebo ha determinado que la alcachofa posee propiedades para bajar el colesterol. (50)

Estas propiedades se obtienen gracias a su composición química:

Fibra: Arrastra y elimina el exceso de colesterol malo.

Antioxidantes: Vitamina C, E, flavonoides.

Cinarina: Interfiere en la síntesis de colesterol.

Lutetolina: Inhibe la formación del colesterol.

Beneficios de la alcachofa para tratar la hipercolesterolemia:

- ✓ Disminuye el riesgo de formación de ateromas (formaciones de colesterol que se depositan en el interior de las arterias, obstruyendo la buena circulación de la sangre).
- ✓ Disminuye el riesgo de sufrir aterosclerosis.
- ✓ Disminuye el riesgo de sufrir accidentes cerebrovasculares.
- ✓ Disminuye la concentración de triglicéridos en sangre.
- ✓ Por todos estos beneficios, se recomienda la incorporación en la dieta habitual de alcachofa, con el fin de obtener todas sus propiedades para bajar el colesterol y contribuir de tal modo, en el tratamiento de la hipercolesterolemia. (50)

1.3.10 PROPIEDADES DE LAS CÁPSULAS Y PASTILLAS DE ALCACHOFA PARA ADELGAZAR.

Las cápsulas y pastillas de alcachofa, gracias a sus propiedades, complementan perfectamente, una dieta baja en calorías. A través de su consumo, podrás obtener todos los beneficios del extracto de alcachofa, lo que te ayudará en tu dieta para adelgazar. Las propiedades de la alcachofa para perder peso son las responsables de los beneficios que se derivan de incorporar extracto de alcachofa en una dieta para adelgazar. (51)

Diurética: actúa sobre la retención de líquido, estimulando la función renal.

Depurativa: actúa a nivel intestinal como un suave laxante.

Mejora el metabolismo digestivo.

Tiene un efecto hepatoprotector, por tener una acción colagóga y colerética.

Estimula la actividad de la vesícula biliar, ayudando a la emulsión de las grasas.

Actúa sobre el colesterol malo o LDL y los triglicéridos, reduciéndolos.

Estos beneficios que presenta la alcachofa, ayudan al organismo a desintoxicarse, eliminando las toxinas acumuladas. Por lo tanto, puedo decirte que las cápsulas y pastillas de alcachofa para adelgazar son un coadyuvante ideal para una dieta hipocalórica. (51)

La parte de la alcachofa utilizada para realizar las cápsulas y pastillas son las hojas, ya que contienen:

- ✓ **Esteroles.**
- ✓ **Magnesio.**
- ✓ **Potasio.**
- ✓ **Cinarina,** compuesto que actúa directamente sobre la regeneración y el buen funcionamiento hepático.

Las cápsulas y pastillas de alcachofa para adelgazar son de venta libre y se pueden encontrar en farmacias o herboristerías. Según el prospecto que se encuentra con las cápsulas se recomienda tomar entre 4 a 6 cápsulas diarias, repartidas en dos o tres comidas principales, pero no olvides que nadie mejor que el médico para saber cuál es la mejor dosis para tí. (51)

1.3.11 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

LACTONAS SESQUITERPÉNICAS (4%). Cinaropicrina (47-83%), cinatriol, grosheimina, deshidrocinaropicrina.

ÁCIDOS FENÓLICOS DERIVADOS DEL ÁCIDO CINÁMICO (2%). Cinarina, ácidos clorogénico, neoclorogénico, criptoclorogénico, cafeico, cafeilquínico, dicafeilquínico.

FLAVONOIDES (0.1-1%). Apigenina, luteolina, heterósidos de luteolina como escolimósido, cinarotriósido, rutina.

ACEITE ESENCIAL. Sesquiterpenos como cariofileno, beta-selineno.

TRITERPENOS. Pseudotaraxasterol.

TANINOS.

POLISACÁRIDOS HOMOGÉNEOS. Inulina.

POLISACÁRIDOS HETEROGÉNEOS. Mucílagos.

ESTEROIDES. Beta-sitosterol, estigmasterol.

ÁCIDOS ORGÁNICOS. Ácidos málico, láctico, fumárico. (26)

1.3.12 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

1.3.12.1 Propiedades farmacodinámicas

Clasificación terapéutica: PA05. Plantas medicinales colagogas y protectoras hepáticas.

Colagogo/colerético. Las hojas de alcachofa han demostrado en ensayos in vivo aumentar la producción y la eliminación de bilis debido a la presencia de los derivados del ácido cafeico (cinarina principalmente).

En un estudio post-comercialización con una duración de 6 semanas, se ha comprobado el efecto colerético en 557 pacientes con trastornos digestivos y hepatobiliares. Se observó una disminución significativa de los síntomas de la dispepsia (dolor abdominal, flatulencia, náuseas). (52)

Protector hepático. Se ha comprobado que la alcachofa tiene un efecto hepatoestimulante y hepatoprotector frente al tetracloruro de carbono.

Hipolipemiente. En ratas y humanos se ha comprobado también un efecto hipolipemiente.

El extracto de alcachofa inhibe de forma indirecta a la hidroximetil-glutaril-coenzima A-reductasa (HMGCoA-reductasa) de modo dependiente de la dosis y del tiempo. A una concentración de 0.1 mg/ml se produce una disminución de la actividad de la HMGCoA-reductasa del 20% y a 1 mg/ml asciende al 65%.

Se ha comprobado que la actividad es debida al cinaratriósido y sobre todo a su genina luteolina. Además aumenta la eliminación de bilis que tiene un efecto coadyuvante facilitando el drenaje del colesterol. (52)

1.3.12.2 Propiedades farmacocinéticas

No hay datos disponibles.

1.3.13 DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

Los preparados de alcachofa presentan una buena tolerancia (superior al 95%) y escasos efectos adversos.

En estudios in vitro sobre hepatocito de rata, se comprobó que el extracto de alcachofa presentaba una actividad citotóxica. A dosis de 1 mg/ml aparecían ya fenómenos de citotoxicidad; a dosis de 10 mg/ml, se producía una mortalidad del 80% de los hepatocitos. (52)

1.3.14 DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas

Aprobadas por la Comisión E del Ministerio de Sanidad alemán:

- Discinesia biliar.
- Litiasis biliar.
- Colelitiasis.
- Anorexia.
- Dispepsias.

Otras indicaciones:

Tradicionalmente se ha utilizado para el tratamiento de la arteriosclerosis, hiperlipidemias. (52)

1.3.15 POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Se usa la droga pulverizada, extracto fluido o seco, tinturas.

Las dosis diarias recomendadas son:

Droga pulverizada: 2 g/8 horas.

Extracto fluido, 1:1 (g/ml): 2 ml/ 8 horas.

Extracto seco, 5:1 (g/g): 500 mg/24 horas.

Tintura, 1:5 (g/ml): 6 ml/8 horas. (48)

1.3.16 CONTRAINDICACIONES DE LA ALCACHOFA

La alcachofa, cuyo nombre científico es *Cynara scolymus*, también conocida vulgarmente como alcaucil, tiene algunas contraindicaciones o advertencias en relación a posibles efectos secundarios, por los que no debería ser consumida durante el embarazo y la lactancia, en la hipersensibilidad a sus principios activos o en presencia de litiasis biliar. (28)

Las principales contraindicaciones y efectos secundarios de la alcachofa son:

- Hipersensibilidad a la alcachofa.
- Debe utilizarse con precaución en la litiasis biliar, ya que por sus efectos colagogos y coleréticos puede producir cólicos biliares.
- Está especialmente contraindicada en caso de obstrucción biliar.
- Está contraindicada durante la lactancia debido a que pasa a la leche materna a la que le da un sabor amargo desagradable, además que puede disminuir la secreción de leche.

Embarazo

Categoría A de la FDA, lo que implica que su uso es seguro durante el embarazo.

Sin embargo, la base de datos FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas) del Sistema Español de Farmacovigilancia, recoge que ha habido casos de hipospadias y malformaciones arteriovenosas (malformación vascular periférica) en fetos en mujeres embarazadas consumidoras de alcachofa. (28)

Lactancia

Se ignora si los componentes de la alcachofa son excretados en cantidades significativas con la leche materna, y si ello pudiese afectar al niño. Se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de la alcachofa.

Reacciones adversas

No se han descrito reacciones adversas a las dosis terapéuticas recomendadas. A altas dosis, en tratamientos crónicos o en individuos especialmente sensibles se pueden producir reacciones adversas:

Alérgicas/dermatológicas. La droga posee un potencial medio de sensibilización por vía tópica por lo que raramente puede producir reacciones de hipersensibilidad o dermatitis por contacto. (33)

Además de estas reacciones adversas, se han recogido en la base de datos FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas) del Sistema Español de Farmacovigilancia datos sobre posibles reacciones adversas:

Hematológicas. Púrpuras.

Oculares. Diplopía.

Endocrinas. Hipertiroidismo.

Osteomusculares. Espasmos musculares.

Hidroelectrolíticas. Hipocalcemia. (33)

1.4 JENGIBRE (*Zingiber officinale*)



FOTOGRAFIA Nº 2 RIZOMA DE JENGIBRE, *Zingiber officinale*

FUENTE: <http://www.google.com.ec/imgres?imgurl=http://2.bp.blogspot.com>.

1.4.1 CARACTERISTICAS

El jengibre o kión (*Zingiber officinale*) es una PLANTA de la FAMILIA de las ZINGIBERÁCEAS, cuyo TALLO subterráneo es un RIZOMA horizontal muy apreciado por su aroma y sabor picante. La planta llega a tener 90 CM de altura, con largas hojas de 20 cm.

HABITAT

El jengibre es originario del Asia Tropical. Posteriormente fue introducido ampliamente en el resto de las regiones, creciendo en terrenos arcillosos y bien drenados, hasta los 1.500 metros de altitud. Las variedades más caras y de mayor calidad generalmente proceden de AUSTRALIA, INDIA y JAMAICA, mientras que las más comercializadas se cultivan en CHINA y PERÚ. (41)

Su nombre proviene del antiquísimo IDIOMA INDOEUROPEO, que derivó en los idiomas europeos y en los índicos: por ejemplo, en el actualmente casi desaparecido IDIOMA SÁNSCRITO se decía *shringavera*, que significa ‘cuerpo de cuerno’ (*śṛṅga*: ‘CUERNO’ y *vera*: ‘cuerpo, berenjena, azafrán, boca’). (41)

1.4.2 USOS TERAPEUTICOS

En investigaciones médicas se ha comprobado que la raíz de jengibre es un efectivo tratamiento contra las NÁUSEAS causadas por los mareos en medios de transporte, así como las padecidas por las mujeres embarazadas. No se le conoce efecto TERATOGENICO, por lo que es seguro durante el embarazo.

Es asimismo útil en otras DISPEPSIAS con náuseas y gastritis leve. En algunas pacientes puede agravar la gastritis si han estado previamente tratadas con analgésicos antiinflamatorios. Se puede emplear en decocción o en extracto fluido.

Se utiliza también como estimulante gastrointestinal, TÓNICO y EXPECTORANTE, entre otros. Es estimulante del SISTEMA NERVIOSO CENTRAL y SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO. Contiene ANTIOXIDANTES. Externamente sirve para tratar traumatismos y REUMATISMOS. El abuso en su consumo puede debilitar la visión. (42)

El jengibre es un tubérculo que posee múltiples propiedades medicinales, dentro de las cuales se encuentran las que contribuyen a perder peso.

Composición química:

Aceite esencial de la oleorresina (0.50-3%): Compuesto por monoterpenos: Canfeno (8%), α -pineno (2.5%), cineol, citral, borneol, mirceno, limoneno, felandreno, Sesquiterpenos: α - anforfeno, β - cariofileno, β - elemento, β - ilangeno, calameneno, capaeno, ciclocopacanfeno, ciclosafireno, selina- zonareno, germacraneno B, sesquifelandreno, zingibereno, bisaboleno, alcoholes sesquiterpenicos: elemol, bisabolol, sesquisabineno,.

Otros: Hidrocarburos (undecano, hexadecano, dodecano, Tolueno, p- cimeno.), Alcoholes alifáticos (2- butanol, 2- heptanol, 2- nonanol).

Principios Picantes: Presentes en la fracción resinosa (5-8%): gingerdiones, gingeroles: 6- gingerol, 8- gingerol, 10- gingerol, con una concentración del 33%.

- **Minerales:** Manganeso, cromo, zinc, silicio, fósforo.
- **Aminoácidos:** Arginina, leucina, Isoleucina, Metionina, niacina, triptófano, histidina.
- **Ácidos grasos:** Linoleico, oleico, mirístico, etc.
- **Fibra.** (2)

1.4.3 BENEFICIOS DEL JENGIBRE PARA ADELGAZAR

- Estimula la secreción de enzimas gástricas para mejorar la digestión.
- Estimula la secreción del páncreas.
- Reduce la hinchazón abdominal.
- Reduce el colesterol malo o LDL en sangre.

Si lo deseas, puedes incorporar jengibre a tu dieta para adelgazar, de diferentes formas:

- Infusiones
- Polvo
- Jarabe
- Tintura
- Cápsulas (20)

1.4.4 CONTRAINDICACIONES

Ten presente que el consumo de jengibre está contraindicado en:

- Embarazo
- Lactancia
- Úlceras pépticas (34)

1.5 APIO (*Apium graveolens*)



FOTOGRAFIA N° 3 APIO, *Apium graveolens*

FUENTE: <http://www.google.com.ec/imgres?imgurl=http://www.lahorticultura.com>

1.5.1 CARACTERISTICAS

La planta mide 30 cm., su tallo es alargado, grueso y hueco, con forma de pencas, de cuyo extremo salen una cantidad abundante de hojas, estas son grandes, de color verde intenso y muy aromático. (19)

1.5.2 COMPOSICION

Composición (cada 100 G)

- ✓ Agua: 95 g
- ✓ Energía: 57 kJ
- ✓ Proteína: 0,7 g
- ✓ Grasa: 0,2 g
- ✓ Carbohidratos: 3 g
- ✓ Azúcares: 2 g
- ✓ Fibra: 1,6 g
- ✓ Vitamina c: 3 mg

Es rico en minerales:

- ✓ Potasio
- ✓ Sodio
- ✓ Magnesio
- ✓ Hierro
- ✓ Azufre
- ✓ Fósforo
- ✓ Manganeseo
- ✓ Cobre
- ✓ Aluminio
- ✓ Zinc

Además es rico en:

- ✓ Vitamina a
- ✓ Vitamina c
- ✓ Vitamina e
- ✓ Vitamina b.

(19)

1.5.3 PROPIEDADES

Ayuda al cuerpo a deshacerse de impurezas a través de su función diurética (por su contenido en un aceite volátil, el apiol). Se caracteriza por ser carminativo, sedante, aperitivo, digestivo (que no implica digestibilidad fácil por su alto contenido en fibra) y es muy remineralizante. También ayuda a la formación del esmalte dentario.

Es eficaz para eliminar el exceso de ácido úrico, depurativo, regenerador sanguíneo y ligeramente laxante, mejora las enfermedades hepáticas, combate las infecciones, ayuda a la eliminación de cálculos renales, mejora la memoria y en uso externo suele comportarse como un cicatrizante. (19)

DIURÉTICO: el apio contiene en sus semillas aceites esenciales, estos son selineno y limoneno, en su raíz encontramos, asparagina, esto hace que ejerza una importante acción diurética y depurativa en el en el organismo.

Loa aceites que contiene tienen un efecto dilatador en los vasos renales, efectuando de esa manera la eliminación de líquidos e impurezas que están de más en el cuerpo, llevando al mismo a tener un equilibrio perfecto. Tiene propiedades para combatir cálculos renales y de vesícula, ayudando a eliminar arenillas en forma natural, es además muy eficaz en trastornos de origen hepático.

CIRCULACIÓN: consumido regularmente, ejerce importantes beneficios, bajando los niveles de colesterol en sangre, eliminando el ácido úrico, combate la hila hipertensión y previene problemas cardíacos.

ARTICULACIONES: contiene flavonoides, estos tienen acción antioxidante, antiinflamatoria e inmune – estimulante orgánico, esto sumado al silicio, ayudan en la renovación y producción del tejido conjuntivo y articular, logrando un marcado alivio en inflamaciones producidas por artritis, reuma y gota, ya que estimula la eliminación de ácido úrico, el principal causante de todas estas dolencias.

INTESTINO: es un excelente regulador del tránsito intestinal, en casos de estreñimiento crónicos, actúa activando los movimientos naturales del intestino, evitando gases, cólicos y fermentación, comiendo apio con cierta frecuencia se logra regularizar todas las funciones del intestino, en forma suave y natural, ya que cuenta con la virtud de actuar como laxante.

PIEL: contiene furanocumarinas, activas biológicamente y sustancias químicas como psoralenos, estos dos componentes actúan como protectores de la piel en problemas de soriasis, estimulando en un proceso de repigmentación en la piel, para curar también el vitíligo y toda clase de problemas a nivel de la piel.

CATARROS: en procesos gripales y bronquiales ayuda eliminando catarras y flemas, ejerciendo una acción expectorante y antibacteriana.

NERVIOS: Actúa como un eficaz tranquilizante y sedante, su efecto relajante alivia notablemente dolores por contracturas, calambres y cefaleas tensionales. (19)

1.6 FORMA FARMACEUTICA

Es la forma en que se expende el producto farmacéutico. Mezcla de uno o más principios activos con o sin aditivos que presentan características físicas para su adecuada dosificación, conservación, administración y biodisponibilidad.

Estos preparados pueden tener una o varias drogas y son confeccionadas por el farmacéutico o la industria farmacéutica. (38)

1.6.1 CLASIFICACION DE LAS FORMAS FARMACEUTICAS

Existen en estado sólido, semisólido, líquido y gaseoso, soluciones, suspensiones, emulsiones o dispersiones coloidales.

En general las drogas y preparados poseen tres nombres principales:

- a) Nombre químico
- b) Nombre genérico
- c) Nombre registrado. (22)

1.6.1.1 Formas farmacéuticas sólidas

POLVOS: Compuesta por una o varias sustancias mezcladas, finamente molidas para aplicación externa o interna. Ej.: polvo de digital. (En forma de cápsulas).

PAPELES: pequeñas hojas de papel común enceradas y transparentes dobladas, que encierran una dosis de un polvo cada una.

OLEOSACARUROS: mezcla de azúcar (sucrosa) y una esencia.

GRANULADOS: mezcla de polvos medicamentosos y azúcar, repartida en pequeños granos.

CÁPSULAS: cubiertas de gelatina que se llenan con sustancias sólidas o líquidas y se administran por deglución para evitar el sabor y el olor de los medicamentos. Hay tres tipos de cápsulas: duras (para drogas sólidas); cápsulas elásticas y perlas (para líquidos).

Ej.: cápsulas de ergocalciferol; cápsulas de efedrina.

SELLOS: envolturas preparadas con pasta de almidón y que contienen sustancias en polvo, difíciles de deglutir, pueden contener hasta un gramo de droga; cilíndricos o en forma de plato; poco utilizados.

TABLETAS O COMPRIMIDOS: sólidos, generalmente discoidea, obtenida por compresión; es la forma farmacéutica más utilizada. Para prepararlas se utilizan distintos excipientes según la droga: jarabe, mucílago de goma arábiga, almidón. Se las puede recubrir con una capa de azúcar (solo o con chocolate) para mejorar el sabor y protegerlas de la acción de la humedad y del aire. Otras tienen una capa entérica para que no irrite la mucosa gástrica. Ej. Tabletas de aspirina.

Entre los preparados de liberación prolongada podemos considerar:

CÁPSULAS O TABLETAS: liberan la droga activa lentamente en el tubo digestivo, de acción sostenida, se administra a intervalos menos frecuentes que con las cápsulas o tabletas comunes.

Pastillas: destinados a disolverse lentamente en la boca. Ej.: pastillas de tirotricina.

Píldoras: forma farmacéutica sólida esférica y constituida por una masa elástica no adherente. Se emplean muy poco, fueron reemplazadas por preparados más convenientes como las cápsulas y las tabletas.

EXTRACTOS (EXTRACTOS SÓLIDAS): forma medicamentosa obtenida por preparación de principios activos de drogas vegetales o animales con disolventes apropiados. Ej.: extracto de belladona.

SUPOSITORIOS: es un preparado sólido de forma cónica o de bala; se ablanda o disuelve a la temperatura del cuerpo. Ej.: supositorios de aminofilina.

Óvulos: son supositorios vaginales (22)

1.6.1.2 Formas farmacéuticas semisólidas

POMADAS: es un preparado para uso externo de consistencia blanda, untuosa y adherente a la piel y mucosas. Ej.: pomada de óxido de mercurio amarilla.

PASTAS: son pomadas que contienen una fuerte preparación de polvos insolubles en la base para aplicación cutánea. Ej.: pasta de óxido de zinc.

CREMAS. Emulsiones de aceite en agua o agua en aceite, de consistencia semisólida no untuosa o líquida muy espesa. Ej.: pomada de agua de rosa.

Otras formas farmacéuticas semisólidas son: las jaleas y emplastos. (22)

1.6.1.3 Formas farmacéuticas líquidas

SOLUCIONES: son sustancias químicas disueltas en agua, para uso interno o externo. Si son usadas en la piel son lociones; por vía rectal enemas, por nebulizaciones inhalaciones y para el ojo colirios.

Ej.: solución yodiodurada (solución de lugol), solución acuosa de iodo, solución de iodo fuerte.

AGUAS AROMÁTICAS: formada por agua destilada saturada en aceites esenciales y se prepara por destilación de las plantas o esencia con agua destilada.

INYECCIONES: es un preparado líquido, solución, suspensión o raramente emulsión, constituido por drogas en vehículo acuoso o aceitoso, estéril, y se emplea por vía

parenteral. A veces son drogas sólidas en polvo a las que se les agrega un vehículo en el momento que se va a ocupar. El vehículo acuoso es el agua destilada esterilizada; el vehículo oleoso es un aceite vegetal: Aceite de algodón, aceite de maní, aceite de oliva o aceite de sésamo.

Las inyecciones son envasadas en a) ampollas de una dosis (1-25 ml) b) frascos ampollas o viales de varias dosis. (5-100 ml) c) frascos de vidrio (250- 100 ml) d) recipientes de plásticos de polietileno.

Ej.: inyección de cianocobalamina (vitamina B12).

JARABES: si solo es una solución concentrada de azúcar; si contiene drogas se llama jarabe medicamentoso. Ej.: jarabe de codeína.

POCIONES: es un preparado líquido acuoso y azucarado que contiene una o varias sustancias medicamentosas. Ej. Poción gomosa.

MUCÍLAGO: solución coloidal acuosa, viscosa y adhesiva de gomas. Ej.: mucílago de goma arábica.

EMULSIONES: Es una forma medicamentosa líquida de aspecto lechoso o cremoso.

Ej.: emulsión de vaselina líquida.

Suspensiones: Es un preparado líquido, de aspecto turbio o lechoso, constituido por la dispersión de un sólido en un vehículo acuoso. Si es muy densa se denomina magma o leche (leche de magnesia); si las partículas son muy pequeñas y están hidratadas es un gel (gel de hidróxido de aluminio).

COLIRIOS: preparado líquido constituido por una solución acuosa destinada a ser instilada en el ojo. Deben ser isotónicos, estériles y el vehículo más empleado es una solución de ácido bórico al 1.9% y no irritante. Ej.: solución de nitrato de plata.

LOCIONES: preparado líquido para aplicación externa sin fricción. Ej.: loción de benzoato de bencilo.

TINTURAS: preparado líquido constituido por una solución alcohólica o hidroalcohólica de los constituyentes solubles de drogas vegetales o animales o de sustancias químicas. Ej.: tintura de belladona.

EXTRACTOS FLUIDOS: preparado líquido constituida por una solución hidroalcohólica de los constituyentes solubles de drogas vegetales; en 1ml.= 1g. De droga. Otras formas medicamentosas líquidas son: elixires, vinos medicinales, linimentos, colodión, etc. (22)

1.6.1.4 Formas farmacéuticas gaseosas

Aparte del oxígeno y el óxido nitroso existen otras formas farmacéuticas gaseosas: aerosoles: son dispersiones finas de un líquido o sólido en un gas en forma de niebla, siendo las gotitas del líquido o partículas del sólido de -5 micrones de diámetro y se administra por inhalación. Ej.: inhalación de epinefrina. (22)

1.7 COMPRIMIDO - TABLETAS

Un comprimido es una forma farmacéutica sólida que contiene uno o varios principios activos con actividad terapéutica y excipientes, formulado en tamaño y forma para un adecuado uso. Se obtienen aglomerando, por compresión, un volumen constante de partículas. Tienen grandes cualidades de almacenamiento y seguridad de dosis para el uso del paciente.

Un comprimido puede ser formulado para ofrecer una dosificación exacta en un sitio específico, generalmente se toman por vía oral, pero pueden ser administrados por vía sublingual, bucal, rectal o vaginal. (23)

1.7.1 TIPOS DE COMPRIMIDOS

La compresión de partículas es lo que define su naturaleza. Sin embargo, las distintas formas de administración hacen que podamos distinguir varios tipos de comprimidos:

1.7.1.1 Comprimidos no recubiertos:

Obtenidos por simple compresión. Están compuestos por el fármaco y los excipientes (diluyentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes). (44)

1.7.1.2 Comprimidos de capas múltiples:

Obtenidos por múltiples compresiones con lo que se obtienen varios núcleos superpuestos, con distinta compactación en cada uno de ellos. Este tipo de comprimidos se utiliza bien para administrar dos o más fármacos incompatibles entre sí, o bien para obtener una acción más prolongada de uno de ellos. Otras veces, se pretende administrar un solo fármaco, pero compactados en núcleos concéntricos de diferente velocidad de liberación. (44)

1.7.1.3 Comprimidos recubiertos o grageas:

El recubrimiento sirve para proteger al fármaco de la humedad y del aire, así como para enmascarar sabores y olores desagradables. Químicamente, el recubrimiento puede ser de azúcar o de un polímero que se rompe al llegar al estómago. (44)

1.7.1.4 Comprimidos con cubierta gastrorresistente o entérica:

Resisten las secreciones ácidas del estómago, disgregándose finalmente en el intestino delgado. Se emplean para proteger fármacos que se alteran por los jugos gástricos o para proteger a la mucosa gástrica de fármacos irritantes. (44)

1.7.1.5 Comprimidos de liberación controlada:

Son sistemas que ejercen un control sobre la liberación del principio activo en el organismo. Según el tipo de sistema podemos elegir el lugar de liberación del principio activo (sistemas flotantes o mucoadhesivos) o el ritmo a la que se libera. Entre estos últimos tipos, el más popular es el llamado sistema OROS o Microbomba osmótica.

Este sistema está constituido por un reservorio que contiene el fármaco, formado por un núcleo sólido con capacidad osmótica. Rodeando el reservorio existe una membrana semipermeable que permite el paso del agua procedente del exterior del sistema. Cuando el comprimido entra en contacto con el jugo gastrointestinal, la penetración del agua produce la disolución del núcleo osmótico y la salida del medicamento por un orificio o zona de liberación. El tamaño del poro de la membrana semipermeable va a condicionar la mayor o menor entrada de agua y, por tanto, la velocidad de liberación del principio activo. (44)

1.7.1.6 Comprimidos efervescentes:

Se obtienen por compresión de un granulado de sales efervescentes, generalmente un ácido, como el ácido cítrico, y un álcali como el bicarbonato sódico. Estas sustancias, en contacto con el agua, originan anhídrido carbónico que va descomponiendo la masa del comprimido y liberando el principio activo. (44)

1.7.1.7 Comprimidos bucales:

Son comprimidos destinados a disolverse íntegramente en la boca, con objeto de ejercer una acción local sobre la mucosa. Se administran así fármacos antifúngicos (anfotericina B), antisépticos (clorhexidina), antiinflamatorios (succinato de hidrocortisona) o estimuladores de la salivación (clorato potásico). (44)

1.7.2 COMPOSICION DE LOS COMPRIMIDOS

Los comprimidos son formados por la compresión de principios activos en polvo, cristales o gránulos, los cuales sean combinados con materias inertes o excipientes. Estos pueden clasificarse de acuerdo con su papel en el comprimido terminado. (5)

1.7.2.1 Principio activo

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

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

Productos resultantes del metabolismo primario (procesos químicos que intervienen en forma directa en la supervivencia, crecimiento y reproducción): Glúcidos, lípidos, derivados de aminoácidos. (5)

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

- Heterósidos. Antraquinónicos, Cardiotónicos, Cianogénicos, Cumarínicos, Fenólicos, Flavónicos, Ranunculósidos, Saponósidos, Sulfurados.
- Polifenoles. Ácidos Fenólicos, Cumarinas, Flavonoides, Lignanos, Taninos, Quinonas.
- Terpenoides. Ácidos esenciales, Iridoides, Lactonas, Diterpenos, Saponinas.
- Alcaloides. (5)

1.7.2.2 Excipiente

1.7.2.2.1 DEFINICION

En farmacéutica, un excipiente es una sustancia inactiva usada para incorporar el principio activo. Además pueden ser usados para ayudar al proceso mediante el cual un producto es manufacturado. (35)

1.7.2.2.2 DATOS GENERALES

En general, las sustancias activas por sí mismas no pueden ser fácilmente absorbidas por el cuerpo humano; necesitan ser administradas en la forma apropiada, por lo tanto debe de ser disuelta o mezclada con una sustancia excipiente, si es sólido o blando; o un vehículo si es líquido. Además pueden ser usados para ayudar al proceso mediante el cual un producto es manufacturado.

Dependiendo de la vía de administración, pueden ser usados distintos excipientes. Además, cuando un ingrediente activo ha sido purificado, muchas veces no puede permanecer así por mucho tiempo; otro uso de los excipientes es como estabilizadores que aseguran la activación del ingrediente activo lo suficiente como para hacer el producto competitivo. (35)

La industria de los excipientes ha sido hasta la fecha una extensión de la de los excipientes para la industria alimentaria, lo que ha permitido mantener un buen perfil de seguridad. El incremento de las presiones reguladoras en lo que se refiere a pureza, seguridad y estandarización de los excipientes catalizo la creación de un organismo internacional, el International Pharmaceutical Excipients Council, (IPEC) consejo con representación de Estados Unidos, Europa y Japón. (3)

El IPEC define “excipiente” como: “sustancias, aparte de los principios activos, adecuadamente evaluadas en su seguridad e incluidas en un sistema de administración de fármacos, ya sea para ayudar en su procesado, elaboración, protección, soporte, mejora

de la estabilidad, biodisponibilidad, aceptación por parte del paciente, ayudar en la identificación del producto, o realizar cualquier otra cualidad de la seguridad y de la eficacia del conjunto durante el almacenamiento o uso de las formas farmacéuticas. De esta definición se deduce que el excipiente no es una sustancia inerte, debido a la influencia del mismo en aspectos biofarmacéuticos y tecnológicos de la forma farmacéutica que los incorpora. (3)

1.7.2.2.3 TIPOS DE EXCIPIENTES

AGLUTINANTES (BINDERS):

Mantienen los ingredientes de una tableta unidos. Comúnmente se utilizan almidones, azúcares y celulosas como Hidroxipropil celulosa o lactosa. También se utilizan azúcares alcohólicas como xilitol, sorbitol o maltitol.

RELLENOS (FILLERS):

Rellenan el contenido de una pastilla o cápsula para lograr una presentación conveniente para el consumo. La celulosa vegetal es un relleno cuyo uso es bastante extendido en tabletas o cápsulas de gelatina dura. El fosfato de calcio dibásico es también un relleno popular para tabletas. Para cápsulas de gelatina blanda suele utilizarse flor de cártamo.

DESINTEGRADORES (DISINTEGRANTS):

Estos se expanden y disuelven cuando se les moja, así causando que la tableta se rompa en el tracto digestivo y libere los principios activos para su absorción. (45)

LUBRICANTES (LUBRICANTS):

Previenen que los ingredientes se agrupen en terrones o que se peguen en alguna de las máquinas industriales con los que se fabrican. Los minerales comunes como talco o sílica, y grasas esteroideas son los lubricantes más frecuentes en tabletas o cápsulas de gelatina dura.

RECUBRIDORES (COATINGS):

Protegen los ingredientes de la tableta de los efectos del aire, de la humedad y ayudan a que las tabletas de sabor poco placentero sean más fáciles de tragar. La mayoría de las tabletas recubiertas utilizan una capa de celulosa (fibra vegetal) que está libre de sustancias alergénicas. Otros materiales utilizados son polímeros sintéticos u otros polisacáridos. Según la velocidad de disolución de un recubrimiento se puede determinar en qué lugar del tracto digestivo se liberen las proteínas, o el periodo de acción de estas. (45)

ENDULZADORES:

Sirven para hacer las pastillas más deglutibles, otorgándoles sabor más agradable.

SABORIZANTES Y COLORIZANTES:

Son para mejorar la presentación pública de un medicamento.

En los jarabes es común utilizar la glicerina como excipiente. (45)

1.7.2.2.4 EFECTO DE LOS COADYUVANTES O EXCIPIENTES.

Recordemos que la elaboración de comprimidos requiere, además de los principios activos, sustancias que facilitan su elaboración y, muchas veces, su empleo.

Es corriente encontrar en una fórmula de comprimidos, sustancias que desempeñan funciones específicas, como los diluyentes, que confieren el volumen adecuados al comprimido; los absorbentes, agregados cuando los principios activos son de consistencia líquida, blanda o son delicuescentes; los desintegrantes, que contribuyen a su disgregación rápida en el fluido gastrointestinal; los aglutinantes, que le permiten lograr una consistencia adecuada, y lubricantes, que evitan la adherencia de los comprimidos a las matrices y punzones de las máquinas de comprimir.

Además, estos últimos proporcionan la fluidez necesaria a la mezcla de polvos o granulados en las tolvas de alimentación de las máquinas de comprimir, permitiendo el perfecto llenado de la matriz. y la uniformidad de peso de los comprimidos.

En consecuencia, está gran variedad de sustancias que es preciso agregar, pueden alterar, en muchos casos, las características del proceso de cesión de principios activos desde formas farmacéuticas sólidas. (32)

EFFECTO DE LOS DILUYENTES:

Los productos diluyentes se escogen dentro un número escaso de productos inertes que pueden proporcionar el volumen de los comprimidos. En la actualidad, el uso de los diluyentes ha cobrado especial importancia en la elaboración de comprimidos por compresión directa donde el éxito de la operación recae exclusivamente en estos excipientes. Sin embargo, la mayoría de las sustancias empleadas con esta finalidad poseen varias de las características de los otros tipos coadyuvantes y su efecto puede, por lo tanto, ser confundido con éstos.

La lactosa, un agente de amplio uso como agente diluyente, puede no ejercer acción alguna en el proceso de disolución siempre que se utilice en proporciones adecuadas. En cápsulas de cloranfenicol por ejemplo, a bajas concentraciones no ejerce una acción detectable; si la proporción llega a un 80%, la velocidad de disolución se encuentra notablemente disminuida.

En cambio, en comprimidos de fenobarbital, se ha encontrado que una mayor relación de lactosa/almidón favorecería, tanto el inicio del proceso de disolución, como la velocidad de liberación del fármaco. (32)

EFFECTO DE LOS DESINTEGRANTES.

Aún cuando la mayoría de los investigadores coinciden en que no existe correlación entre la velocidad de desintegración y la disolución, es evidente que una rápida disgregación del comprimido en sus gránulos constitutivos y posteriormente la disgregación de éstos para la liberación total del principio activo, es una etapa fundamental en el proceso de disolución. Un producto desintegrado presenta una mayor superficie de contacto con el líquido de disolución, favoreciendo este proceso.

Es efectivo que la desintegración previa del comprimido no es necesaria ya que la disolución puede efectuarse por simple erosión de la forma farmacéutica a partir desde su

superficie, pero éste no es el camino más efectivo. Este mismo mecanismo o el retardo en el proceso de desintegración permiten la modulación de la liberación de principios activos en formas farmacéuticas sólidas, de modo de obtener la programación de la velocidad de cesión en casos en que se necesite este tipo de acción.

Es el caso de los productos de cesión prolongada o programada con el fin de reducir el ritmo de administración en aquellos fármacos de corta vida media de eliminación. Por otro lado, una modulación de la liberación también permitiría evitar efectos dañinos a la mucosa gástrica por parte de algunos fármacos irritantes, impidiendo una liberación brusca, con una gran concentración de principio activo en el estómago que pudiera ejercer un efecto irritante a la mucosa. (32)

Roland en un intento de correlacionar la desintegración de comprimidos con la disolución ha clasificado la morfología de la disgregación en 3 categorías:

- a) Macrogranular
- b) Microgranular
- c) Micronizada

La primera corresponde a la disgregación en agua del comprimido en gránulos que sedimentan rápidamente en el fondo del recipiente durante el ensayo de desintegración tradicional. Estos gránulos o agregados no se desintegran posteriormente. Este tipo de desintegración no sería el más adecuado para obtener una disolución rápida y puede asegurarse que la biodisponibilidad, en este caso, no será la óptima.

En la desintegración microgranular pueden observarse dos características: aquella disgregación que origina gránulos que, al caer al fondo del vaso del ensayo, van disgregándose en su recorrido. Es lo que Roland denomina desintegración microgranular en "cometa".

El otro tipo es el de la disgregación microgranular propiamente tal, en la cual la forma farmacéutica se desintegra totalmente antes de caer al fondo del vaso. Estos dos tipos de disgregación permiten una buena velocidad de disolución de los principios activos.

La desintegración denominada micronizada, corresponde a una disgregación en partículas muy pequeñas que le comunica al líquido de disgregación un aspecto lechoso, de tipo coloidal. Podemos suponer que, al quedar liberado el principio activo en esta forma ultrafina, su velocidad de disolución será muy rápida. (32)

En consecuencia, el uso de agentes desintegrantes puede tener una influencia importante dentro de la formulación, aún cuando en ésta deberá considerarse el conjunto de todos los excipientes y los factores tecnológicos involucrados.

El efecto de los desintegrantes puede confundirse con el de los diluyentes, ya que es frecuente el empleo de sustancias que poseen esta doble acción, como es el caso de los almidones.

En la actualidad existe una amplia variedad de agentes de desintegración obtenidos por modificaciones de la estructura de productos naturales (almidón) o poliméricos. Debido a su alta capacidad de desintegración, a estos productos se les menciona como "**superdesintegrantes**". (32)

Entre éstos podemos mencionar el Primogel[®] o Explotab[®] (glicolato sódico de almidón de papas); el Avicel[®] (celulosa microcristalina); Poliplasdon XL[®] (polinilpirrolidona reticulada); Ac-Di-Sol ("crosscarmelose"; carboximetilcelulosa reticulada), etc. Estos agentes confieren una notable propiedad desintegrante a los comprimidos (163, 164).

La capacidad de desintegración de la celulosa microcristalina ha sido atribuida a la penetración de agua en el comprimido por fuerzas de capilaridad y la subsiguiente ruptura de los enlaces de hidrógeno.

Sin embargo, algunos investigadores han cuestionado la capacidad desintegradora de la celulosa microcristalina pues parece no favorecer la desintegración de algunos sistemas directamente compresibles, especialmente por su capacidad de expansión limitada en un medio acuoso.

Por el contrario, ésta ejerce una acción favorable en disolución de la oxitetraciclina. Según Mendell, la celulosa microcristalina es útil como desintegrante cuando se emplea por lo menos en un 20% de la formulación total, conclusión concordante con los

resultados obtenidos al emplearla como desintegrante en comprimidos de ácido acetilsalicílico. (32)

EFFECTO DE LOS AGENTES AGLUTINANTES.

Los agentes aglutinantes se emplean especialmente en la elaboración de granulados para comprimir o encapsular. La utilización de estos coadyuvantes en los comprimidos obedece a la necesidad de impartir cierta resistencia mecánica a esta forma farmacéutica de modo que pueda resistir las manipulaciones posteriores a la compresión. En la elaboración de cápsulas, la finalidad principal es la de densificar los polvos y facilitar su flujo bajo la forma de granulado.

En ambos casos puede suponerse que la adición de aglutinantes puede ejercer una notoria influencia en las características de desintegración y disolución de los comprimidos, ya que la mayoría de las sustancias empleadas con este fin tienen características antidesintegrantes.

La polivinilpirrolidona (PVP), otro agente granulante de gran empleo en la elaboración de comprimidos, en cambio, no parece poseer esta acción retardadora de la disolución. al ser empleada como aglutinante por vía húmeda, lo cual puede presentar una gran ventaja sobre los otros agentes de granulación.

Comprimidos de prednisona preparados por vía húmeda en los cuales se emplearon varias soluciones granulantes han demostrado la ventaja de la PVP sobre las soluciones de gelatina y de engrudo de almidón.

Un hecho interesante que se ha encontrado es que, agentes aglutinantes de viscosidad elevada son capaces de retardar en forma más acentuada la velocidad de disolución de ciertos fármacos, que aquellos aglutinantes de baja viscosidad. (32)

EFFECTO DE LOS LUBRICANTES.

Los agentes lubricantes empleados en la preparación de los comprimidos y cápsulas con la finalidad de mejorar la fluidez de los granulados y polvos e impedir la adhesión a los punzones de las máquinas de comprimir son, a menudo, productos hidrofóbicos que en

porcentajes elevados impiden la humectación de las partículas y retardan la velocidad de disolución.

Uno de los agentes de lubricación más utilizado es el estearato de magnesio, el cual puede producir verdaderas catástrofe biofarmacéuticas al impedir la disolución de muchos principios activos. Nuestra experiencia nos indica que en de las cápsulas cloranfenicol, por ejemplo, el estearato de magnesio produce una baja sustancial de la velocidad de disolución de este antibiótico. (32)

EFFECTO DE LOS AGENTES TENSIOACTIVOS.

Los agentes tensioactivos no son coadyuvantes propiamente tales pero se suelen emplear en las formulaciones farmacéuticas, especialmente sólidas, con el fin de aumentar su desintegración y la disolución de los principio activos. El efecto, como se ha descrito en la primera parte de este libro se debe a la mejor humectación de las partículas sólidas provocadas por la disminución del ángulo del contacto entre el agua y sólido, por los agentes tensioactivos.

Roland, al estudiar el efecto de dichos agentes tensioactivos en la velocidad de disolución del triamtereno, ha observado que el polisobato 80 y, particularmente el laurilsulfato de sodio, ejercen un efecto nefasto sobre el tiempo de desintegración de estos comprimidos así como en la disolución del principio activo.

Sin embargo, la mayoría de los investigadores en este campo han encontrado más efectos beneficiosos que negativos en el empleo de los agentes tensioactivos. (32)

1.8 FORMULACIÓN DE LAS TABLETAS (COMPRIMIDOS)

En el proceso de compresión, es importante que todos los ingredientes estén suficientemente secos, en polvo o gránulos, con un tamaño de las partículas uniforme, y que fluyan libremente.

Mezclas de polvos diferente tamaño de partículas pueden separarse durante las operaciones de fabricación, debido a diferentes densidades, lo cual puede resultar en comprimidos pobres en principio activo, o que este último no se distribuya uniformemente. Mediante la granulación podemos evitar esto. La uniformidad de contenido permite que la misma dosis de principio activo se entregue con cada comprimido. (39)

Son raros los casos en los que el comprimido se compone solamente de principio activo. La mayor parte de las formulaciones incluye excipientes. Normalmente, se incluye un diluyente-ligante para ayudar a mantener la forma del comprimido y darle fuerza. Una amplia variedad de diluyente-ligante se pueden utilizar, algunas comunes como la lactosa, el fosfato de calcio dibásico, la sacarosa, el almidón de maíz, la celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona (polímero de povidona) y celulosa modificada (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxietilcelulosa).

A menudo, también es necesario un desintegrante para ayudar a la dispersión comprimido una vez ingerido, la liberación del principio activo para su absorción. Algunos diluyentes-ligantes, como el almidón y la celulosa, también son excelentes disgregantes.

También se agregan generalmente pequeñas cantidades de lubricantes. Los más comunes de estos son el estearato de magnesio y el estearato de calcio. (39)

1.8.1 VENTAJAS Y DESVENTAJAS

Variaciones en el diseño de comprimidos, que pueden diferenciarse por su forma y color. Los comprimidos son simples y fáciles de usar. Proporcionan una dosis exactamente medida de ingrediente activo en un envase portátil cómodo, y pueden ser diseñados para proteger a los medicamentos inestables o disimular los ingredientes difíciles de digerir. Revestimientos de color, marcas en relieve e impresión se pueden utilizar para ayudar al reconocimiento de comprimidos.

Distintos procesos y técnicas de fabricación pueden proporcionar a los comprimidos propiedades especiales, como por ejemplo, comprimidos de liberación sostenida o formulaciones de rápida disolución.

Algunos medicamentos pueden ser inadecuados para la administración por vía oral. Por ejemplo, fármacos de proteínas como la insulina pueden ser desnaturalizados por los ácidos del estómago. Estos fármacos no se pueden administrar en forma de comprimidos.

Algunos medicamentos pueden ser desactivados por el hígado cuando se llevan allí desde el tracto gastrointestinal por la vena porta hepática (el "efecto de primer paso"), que los hace inadecuados para el uso oral. Los medicamentos que se pueden tomar por vía sublingual se absorben a través de la mucosa oral, por lo que evitan el hígado y son menos susceptibles al efecto de primer paso.

La biodisponibilidad oral de algunos fármacos puede ser baja debido a una mala absorción en el tracto gastrointestinal. Tales medicamentos pueden necesitar ser administrados en dosis muy altas o por inyección. Para los medicamentos que requieren acción rápida, o que tienen graves efectos secundarios, la vía oral puede no ser adecuada.

Por ejemplo, el salbutamol, utilizado para tratar problemas en el sistema pulmonar, puede tener efectos sobre el corazón y la circulación si se toma por vía oral, estos efectos se reducen considerablemente por la inhalación de dosis más pequeñas directamente en el sitio activo. (39)

1.8.2 EXCIPIENTES UTILIZADOS PARA LA FORMULACION

1.8.2.1 Fosfato Dicálcico Dihidratado

El fosfato dicálcicodihidratado ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). Es la sal inorgánica más utilizada como diluyente. Su síntesis tiene lugar a través de un procedimiento complejo a partir de ácido fosfórico e hidróxido sódico.

El fosfato dicálcicodihidratado se utiliza como excipiente y como fuente de calcio en suplementos nutricionales. Su uso como excipiente se debe a sus propiedades de compactación así como a las buenas propiedades de flujo.

El fosfato dicalcico dihidratado no es higroscópico, incluso en presencia de humedad relativa superior al 80%. Es estable a temperatura ambiente, aunque pierde cantidades pequeñas de humedad cuando se expone a temperaturas elevadas (40-60)°C.

Durante la compresión experimenta una considerable fragmentación con formación de superficies lisas. Comprimidos fabricados con este excipiente mayoritario, en ausencia de lubricante, presentan dificultades en la eyección a nivel de matriz. (6)

1.8.2.2 Celulosa microcristalina

Avicel PH 101 es una celulosa microcristalina que se obtiene a partir de la celulosa despolimerizada de alta pureza microbiológica y química, de peso molecular alrededor de 36000. Su fórmula empírica es $(C_6H_{10}O_5)_n$, donde $n > 220$:

La celulosa microcristalina es uno de los diluyentes-aglutinantes más utilizados. Presenta excelentes propiedades como tal, y puede actuar también como a disgregante y aglutinante. De los diferentes excipientes de compresión directa existentes, la celulosa microcristalina es uno de los que presenta mejor compresibilidad, debido a las características de las partículas microcristalinas que durante la compresión se disponen en capas horizontales unidas por puentes de hidrogeno que se establecen entre moléculas adyacentes y confieren una elevada cohesividad y resistencia a la rotura del comprimido resultante. Presenta asimismo un elevado potencial de dilución debido a su baja densidad. Fisiológicamente es inerte, estable y compatible con la mayoría de excipientes y principios activos.

Se puede utilizar como diluyente en comprimidos y capsulas, también en procesos de compresión vía húmeda o directa. Otras aplicaciones son como lubricante y disgregante en formulación de comprimidos. (14)

1.8.2.3 Povidona

El primer producto de polimerización de la N-vinilpirrolidona fue la polivinilpirrolidona soluble, patentada en 1939.

La USP describe la povidona como un polímero sintético que consiste esencialmente de grupos lineales de 1-vinil-2-pirrolidona, el grado de polimerización del radical libre en agua o isopropanol conlleva polímeros de pesos moleculares variados. (15)

La povidona se usa en una gran variedad de formulaciones farmacéuticas, y en su mayoría en formas de dosificación sólidas. En formulación de comprimidos se emplean como aglutinante líquido (soluciones acuosas, a concentraciones del 2-6%) en procesos de granulación húmeda, si bien también puede adicionarse a mezclas de polvos en forma seca y granularse por adición de agua, alcohol e isopropanol. La povidona además se utiliza como disgregante y para favorecer la disolución de principios activos poco solubles.

Kollidon 30 se presenta como un polvo fino de color blanco a blanco-cremoso, inodoro o casi inodoro e higroscópico. (15)

1.8.2.4 Estearato de magnesio

El estearato magnésico es un compuesto de magnesio mezclado con ácidos orgánicos sólidos obtenidos de grasas. Su fórmula empírica es $C_{36}H_{70}MgO_4 + C_{32}H_{62}MgO_4$.

El estearato magnésico es un polvo muy fino blanco, untuoso al tacto, con ligero olor ceroso.

Es prácticamente insoluble en etanol (95%), éter y agua, ligeramente soluble en benceno caliente o etanol caliente (95%).

El estearato magnésico es incompatible con ácidos fuertes, bases fuertes y sales de hierro. No se debe mezclar con materiales fuertemente oxidantes.

Se utiliza principalmente como lubricante en capsulas y comprimidos entre las concentraciones de 0,25 y 2,0 %. También puede utilizarse en cosmética y en productos alimentarios.

El estearato de magnesio es hidrófobo y su presencia excesiva puede retardar la disolución de los fármacos sólidos y disminuir la dureza de los comprimidos o aumentar la friabilidad. El tiempo de mezclado ha de controlarse ya que también puede provocar aumento de variabilidad del proceso y disminución en la velocidad de disolución. (6)

1.9 METODOS DE MANUFACTURA

La compresión tiene por objeto dar forma estable a sustancias polvorosas o previamente granuladas y es un fenómeno de contacto que se consigue aproximando fuertemente las partículas para la fuerza de atracción molecular. (29)

Hay tres métodos:

- Compresión directa.
- Granulación seca.
- Granulación húmeda.

1.9.1 COMPRESIÓN DIRECTA

Consiste en comprimir directamente el principio activo sólo o mezclado con alguna sustancia inocua que permita la fluidez y aumente la cohesividad, manteniendo la forma de la tableta. (29)

1.9.2 GRANULACIÓN SECA

También llamada granulación por “aglomeración “, o “precompresión “, también se le denomina como “doble compresión “. Consiste en comprimir previa de polvos (generalmente secos para formar el aglomerado – lingotes o briquetas), que al triturarlo dará el granulado para la compresión final.

Este método se usa:

- Para sustancias sensibles a la humedad.
- Para sustancias sensibles a calor.
- Para mejorar el tiempo de desintegración.
- Para mejorar la solubilidad cuando se trata de sustancias químicas anhidras solubles que tienden a endurecerse si se humedecen. (29)

1.9.3 GRANULACIÓN HÚMEDA

Este método consiste en humedecer la mezcla por granular. Se efectúa con sustancias estables al calor y la humedad. Se puede utilizar agua o solvente no acuoso dependiendo de la sustancia. (8)

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

Los lubricantes o excipientes de compresión, son así llamados por su acción lubricante, antiadherente y deslizante. (8)

1.10 PARÁMETROS DE COMPROBACIÓN DE CALIDAD

1.10.1 TAMAÑO (DIÁMETRO Y ALTURA)

Las dimensiones físicas del material junto con la densidad de los materiales en la formulación de las tabletas determinarán su peso. Las medidas deben tener máximo una variación del 5% del valor estandarizado. Variaciones pequeñas de la altura o el diámetro no deben notarse a simple vista.

Variaciones altas pueden producir dificultades al empacar las unidades tanto en el blistado como en el llenado de recipientes de dosis múltiples.

Si se mantiene la presión de la tableteadora constante, el grosor cambiará según las variaciones durante el llenado de matrices reflejándose en el peso del comprimido. Los factores que influyen el grosor de las tabletas son:

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

Indirectamente se controla el grosor, controlando las materias primas, condiciones de operación de la máquina, y las propiedades fundamentales del granulado. El grosor de la corona de tabletas individuales se puede medir con un micrómetro.

A veces el grosor de las tabletas se utiliza para medir las densidades bajo presiones estándar. Si se modifica una formulación haciendo más densa la tableta a cierta presión, provocará que estas tengan mayor fuerza mecánica y resistencia a la atrición, lo que conduce a que los tiempos de desintegración y de disolución se prolonguen. (31)

1.10.2 DUREZA

Es la fuerza de tensión que se aplica diametralmente a la tableta hasta fracturarla. Una tableta requiere una cierta cantidad de dureza (fuerza de rompimiento diametral) para soportar el choque mecánico por la manipulación durante su fabricación, empaque, distribución y uso. Por esta razón, se debe regular la presión y velocidad de compresión durante el proceso. (8)

1.10.3 VARIACIÓN DE PESO

La prueba de variación de peso de comprimidos está relacionada con la uniformidad de dosis del fármaco. La variación de peso se debe a problemas de granulación y problemas mecánicos. El peso de las tabletas se determina por la geometría de la matriz y los punzones, además de la capacidad de flujo del granulado que puede causar llenados intermitentes de las matrices.

El mal mezclado del aglutinante influye también. Si el tamaño del gránulo es muy grande influye negativamente en el llenado de las matrices. Si el granulado tiene un amplio tamaño de distribución de partícula, tendrán localizadas no uniformidades y estratificación (poco mezclado o mucha vibración) en la tolva. Pequeñas diferencias en la longitud del punzón, y suciedad interior puede causar también variación de peso.

Otras causas de la variación de peso son:

- Tamaño y forma irregular del granulado
- Exceso de finos
- Humedad excesiva
- Exceso de velocidad de compresión
- Punzón inferior flojo. (31)

Como el peso se relaciona con las dimensiones de las tabletas, y como las tabletas contienen una cantidad de fármaco con respecto a la fórmula, se puede chequear la cantidad de fármaco verificando durante el proceso el peso de un número establecido de tabletas en forma individual (las utilizadas para el ensayo), hallando la media y comparando los pesos individuales con esta.

No más de 2 tabletas deben quedar por fuera del límite de %, y ninguna tableta debe diferir en más del doble del límite de porcentaje. La variación de peso puede deberse a la falta de uniformidad de los gránulos ya que el llenado siempre es volumétrico. (11)

1.10.4 FRIABILIDAD

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



FOTOGRAFIA N°4. FRIABILIZADOR ROCHE.

FUENTE: <http://www.google.com.ec/imgres?q=friabilidad&um=>

Para este análisis se acostumbra a utilizar dos equipos, el Erweka TAP y el Friabilizador Roche. El primero consiste de un disco con una serie de obstáculos en su borde interno en los cuales se colocan las tabletas haciéndolas chocar y friccionar simultáneamente. Este equipo actualmente es poco utilizado.

El segundo es el equipo Roche, existen equipos con doble compartimento para correr dos muestras simultáneas.

La USP26 exige que se tomen 10 tabletas si su peso es superior a 650 mg, éstas se limpian y pesan exactamente, luego se someten a los efectos de abrasión y golpes utilizando una cámara plástica de 6 pulgadas de radio que gira a 25rpm por 4 a minutos (100 veces). Si al final de la prueba queda alguna tableta partida, resquebrajada la prueba no se cumple. Si inicialmente se obtiene una friabilidad mayor de 1%, se debe repetir la prueba dos veces más y el promedio de las tres pruebas no debe exceder el 1.0.

En general las tabletas que pierden entre 0.0 a 1.0% del peso se consideran aceptables. Algunas tabletas masticables y las efervescentes pueden tener una mayor friabilidad.

Si en el resultado hay una tableta despicada aunque el peso del polvo sea pequeño se deben descartar las tabletas. La alta friabilidad puede deberse al desgaste de los

punzones. Un bajo porcentaje de humedad ayuda como aglutinante (2-4%), humedades muy bajas (<1%) producirán tabletas más friables%. (11)

1.10.5 DESINTEGRACIÓN

La desintegración es el estado en que cualquier residuo de la unidad, excepto los fragmentos de recubrimiento insoluble o cápsulas permanece en la malla del equipo como una masa suave. La desintegración sirve al fabricante como guía en la preparación de de una fórmula óptima y en las pruebas de control de proceso para asegurar la uniformidad de lote a lote. Si se desintegra una tableta no quiere decir que el fármaco se vaya a disolver.

El equipo de desintegración según la USP 26 se compone de 6 tubos de 3 pulgadas de largo abierto en la parte superior sostenidos por un tamiz # 10 (1700 μ m) o 8 (2000 μ m). En cada cilindro se coloca una tableta y la canasta se sumerge en un beaker de 1L con agua, fluido gástrico o fluido intestinal simulado a $37\pm 2^{\circ}\text{C}$.

Durante el movimiento de vaivén (30 veces/minuto) la canasta debe quedar entre 2.5 cm de la superficie y 2.5 cm del fondo del beaker. (11)



FOTOGRAFIA N°5. EQUIPO DE DESINTEGRACIÓN.

FUENTE: <http://www.google.com.ec/imgres?q=EQUIPO+DE+DESINTEGRACIÓN&um=>

Especificaciones no mayor a 30 minutos.

En la desintegración de los fármacos depende del diluyente utilizado, el tipo y cantidad de aglutinante y de desintegrante, cantidad de lubricante, la presión de compactación y el método de incorporación. (31).

1.11 OBESIDAD

1.11.1. DEFINICION

Es la enfermedad en la cual las reservas naturales de energía, almacenadas en el tejido adiposo de los humanos y otros mamíferos, se incrementa hasta un punto donde está asociado con ciertas condiciones de salud o un incremento de la mortalidad.

Está caracterizada por un índice de masa corporal o IMC aumentado (mayor o igual a 24 kg/m²) o por perímetro abdominal aumentado en hombres mayor o igual a 102cm y en mujeres mayor o igual a 88 cm. Forma parte del síndrome metabólico. Es un factor de riesgo conocido para enfermedades crónicas como enfermedades cardíacas, diabetes, hipertensión arterial, ictus y algunas formas de cáncer. La evidencia sugiere que se trata de una enfermedad con origen multifactorial: genético, ambiental, psicológico entre otros. Se caracteriza por la acumulación excesiva de grasa en el cuerpo, hipertrofia general del tejido adiposo.

Es una enfermedad crónica originada por muchas causas y con numerosas complicaciones, la obesidad se caracteriza por el exceso de grasa en el organismo y se presenta cuando el ÍNDICE DE MASA CORPORAL en el adulto es mayor de 30 kg/m² según la OMS (ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD). (47)

Anteriormente se consideraba a la persona con sobrepeso como una persona que gozaba de buena salud, sin embargo ahora se sabe que la obesidad tiene múltiples consecuencias negativas en salud. Actualmente se acepta que la obesidad es factor causal de otras enfermedades como lo son los padecimientos cardiovasculares, dermatológicos, gastrointestinales, diabéticos, osteoarticulares, etc.

1.11.2 CLASIFICACION

Se puede establecer un índice de obesidad, definido como la relación entre peso real e ideal (o referencia).

Según el origen de la obesidad, ésta se clasifica en los siguientes tipos:

1. Obesidad exógena: La obesidad debida a una alimentación excesiva.
2. Obesidad endógena: La que tiene por causa alteraciones metabólicas.

Dentro de las causas endógenas, se habla de obesidad endocrina cuando está provocada por disfunción de alguna glándula endocrina, como la tiroides.

- Obesidad hipotiroidea
- Obesidad gonadal

No obstante, los adipocitos están aumentados de tamaño por acción de los ácidos grasos libres que penetran a éstos y, por medio de un proceso de esterificación, se convierten de nuevo en triglicéridos. Éstos antes han sido el resultado de la activación de VLDL circulantes en la absorción de ácidos grasos.

Es una enfermedad en cuya génesis están implicados diferentes factores, muchos de los cuales todavía no se conocen muy bien. Los genes, el ambiente, el sedentarismo, son condicionantes básicos que están implicados en la génesis de la obesidad así como los producidos por medicamentos o por distintas enfermedades. (25)

1.11.3 COMO DETERMINAR SI TENEMOS SOBREPESO MEDIANTE EL INDICE DE MASA CORPORAL.

El primer paso para saber si existe obesidad o no, es conocer el índice de masa corporal (IMC), lo que se obtiene haciendo un cálculo entre la estatura y el peso del individuo y éste elevado al cuadrado.

Aunque la obesidad es una condición clínica individual se ha convertido en un serio problema de salud pública que va en aumento: se ha visto que el peso corporal excesivo predispone para varias enfermedades, particularmente enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, apnea del sueño y osteoartritis. (30)

Este es calculado dividiendo el peso del sujeto (en kilogramos) por el cuadrado de su altura (en metros), por lo tanto es expresado en KG / m^2 .

La actual definición comúnmente en uso establece los siguientes valores, acordados en 1997 y publicados en 2000: IMC menos de 18,5 es por debajo del peso normal.

- IMC de 18,5-24,9 es peso normal.
- IMC de 25,0-29,9 es sobrepeso.
- IMC de 30,0-39,9 es obesidad.
- IMC de 40,0 o mayor es obesidad severa (o mórbida).
- IMC de 35,0 o mayor en la presencia de al menos una u otra morbilidad significativa es también clasificada por algunas personas como obesidad mórbida.

En un marco clínico, los médicos toman en cuenta la raza, la etnia, la masa magra (muscularidad), edad, sexo y otros factores los cuales pueden infectar la interpretación del índice de masa corporal. (30)

El IMC sobreestima la grasa corporal en personas muy musculosas y la grasa corporal puede ser subestimada en personas que han perdido masa corporal (muchos ancianos).

La obesidad leve como es definida según el IMC, no es un factor de riesgo cardiovascular y por lo tanto el IMC no puede ser usado como un único predictor clínico y epidemiológico de la salud cardiovascular.

1.11.4. ENFERMEDADES OCASIONADAS POR SOBREPESO

Un gran número de condiciones médicas han sido asociadas con la obesidad.

Las consecuencias sobre la salud están categorizadas como el resultado de un incremento de la masa grasa (artrosis, apnea del sueño, estigma social) o un incremento en el número de células grasas (diabetes, cáncer, enfermedades cardiovasculares, hígado graso no alcohólico). La mortalidad está incrementada en la obesidad, con un IMC mayor de 32 están asociado con un doble riesgo de muerte. (47)

Existen alteraciones en la respuesta del organismo la insulina (resistencia a la insulina), un estado pro inflamatorio y una tendencia incrementada a la trombosis (estado pro trombótico). La asociación de otras enfermedades puede ser dependiente o independiente de la distribución del tejido adiposo.

La obesidad central (tipo masculino u obesidad de cintura predominantemente, caracterizada por un radio cintura cadera alto), es un factor de riesgo importante para el síndrome metabólico, el cúmulo de un número de enfermedades y factores de riesgo que predisponen fuertemente para la enfermedad cardiovascular.

Estos son diabetes mellitus tipo dos, hipertensión arterial, niveles altos de colesterol y triglicéridos en la sangre (hiperlipidemia combinada). (47)

Además del síndrome metabólico, la obesidad es también CORRELACIONADA con una variedad de otras complicaciones. Para algunas de estas dolencias, nos ha sido establecido claramente hasta qué punto son causadas directamente por la obesidad como tal o si tienen otra causa (tal como sedentarismo) que también causa obesidad.

- **CARDIOVASCULAR:** insuficiencia cardíaca congestiva, corazón aumentado de tamaño y las arritmias y mareos asociados, várices y embolismo pulmonar.
- **ENDOCRINO:** síndrome de ovario poliquístico, desórdenes menstruales e infertilidad.
- **GASTROINTESTINAL:** enfermedad de reflujo gastro-esofágico, hígado graso, colelitiasis, hernia y cáncer colorectal.

- **RENAL Y GÉNITO-URINARIO:** disfunción eréctil, incontinencia urinaria, insuficiencia renal crónica, hipogonadismo (hombres), cáncer mamario (mujeres), cáncer uterino (mujeres), muerte fetal intrauterina.
- **TEGUMENTOS (PIEL Y APÉNDICES):** estrías, acantosis nigricans, linfadema, celulitis, carbúnculos, intertrigo.
- **MÚSCULO ESQUELÉTICO: HIPERURICEMIA** (que predispone a la gota), pérdida de la movilidad, osteoartritis, dolor de espalda.
- **NEUROLÓGICO:** accidente cerebrovascular, meralgia parestésica, dolores de cabeza, síndrome del túnel del carpo, demencia, hipertensión intracraneal idiopática.
- **RESPIRATORIO:** disnea, apnea obstructiva del sueño, síndrome de hipoventilación, síndrome de pickwickian, asma.
- **PSICOLÓGICO:** depresión, baja autoestima, desorden de cuerpo dismórfico, estigmatización social.

Mientras que ser severamente obeso tiene muchas complicaciones de salud, aquellos quienes tienen sobrepeso enfrentan un pequeño incremento en la mortalidad o MORBILIDAD. Se sabe que la OSTEOPOROSIS ocurre menos en personas ligeramente obesas. (47)

CAPITULO II

2. PARTE EXPERIMENTAL

2.1 LUGAR DE INVESTIGACIÓN

El presente trabajo se realizó en los laboratorios de Fitoquímica, Análisis Instrumental, Tecnología Farmacéutica, Análisis de Medicamentos de la Facultad de Ciencias de la ESPOCH y en la Planta Piloto Farmacéutica de la Universidad Central del Ecuador.

2.2 RECURSOS MATERIALES

2.2.1. MATERIA PRIMA

Los rizomas de jengibre (*Zingiber officinale*), se consiguió en Jambi Kiwa perteneciente a la Provincia de Chimborazo, Ciudad de Riobamba, Parroquia de Yaruquíes a una latitud de 10 41' 25.58" Sur y una longitud de 78⁰ 40' 30.59" oeste a 2802 m sobre el nivel del mar.

Las hojas de alcachofa (*Cynara cardunculus var scolymus*), se consiguió en Jambi Kiwa perteneciente a la Provincia de Chimborazo, ciudad de Riobamba, Parroquia de Yaruquíes a una latitud de 10 41' 25.58" Sur y una longitud de 78⁰ 40' 30.59" oeste a 2802 m sobre el nivel del mar.

EL apio (*Apium graveolens*), vegetal que se consiguió en Jambi Kiwa perteneciente a la Provincia de Chimborazo, ciudad de Riobamba, Parroquia de Yaruquíes a una latitud de 10 41' 25.58" Sur y una longitud de 78⁰ 40' 30.59" oeste a 2802 m sobre el nivel del mar.

2.2.2. EQUIPOS

| Nº | DESCRIPCIÓN |
|----|-------------------------------|
| 1 | Rota vapor (Heidolph) |
| 2 | Bomba de presión |
| 3 | Balanza analítica (Ohaus) |
| 4 | Percolador |
| 5 | Refrigeradora |
| 6 | Desecador |
| 7 | Estufa (Mettler Germany) |
| 8 | Mufla (Optic Ivymen System) |
| 9 | Reverbero |
| 10 | pH-metro |
| 11 | Refractómetro (Bausch & Comb) |
| 12 | Tableteadora Piccola |
| 13 | Máquina de comprimir Stokes. |
| 14 | Durómetro (Pharma test) |
| 15 | Desintegrador (Pharma test) |
| 16 | Friabilizador (Erweka) |
| 17 | Papel Kreps |
| 18 | Tamiz número 12 y 16 |
| 19 | Cámara digital |
| 20 | Computadora |
| 21 | Cronometro |
| 22 | Calculadora |
| 23 | Fundas plásticas |
| 24 | Recipientes de plástico |

2.2.3. MATERIALES DE LABORATORIO

| Nº | MATERIAL |
|----|--------------------------------------|
| 1 | Vasos de precipitación de 50 y 100ml |
| 2 | Trípode |
| 3 | Crisol |
| 4 | Papel filtro |
| 5 | Vidrio reloj |
| 6 | Varilla de vidrio |
| 7 | Pipetas de 1, 5 y 10ml |
| 8 | Balón de aforación 100ml y 1000ml |
| 9 | Pera de succión |
| 10 | Probetas de 50 y 100ml |
| 11 | Pizeta |
| 12 | Espátula |
| 13 | Balón esmerilado de 500ml |
| 14 | Tubos de ensayo |
| 15 | Gradilla |
| 16 | Embudo |
| 17 | Embudo de separación de 100ml |
| 18 | Picnómetro de 2ml |
| 19 | Pinza para cápsula |
| 20 | Papel aluminio |

2.2.4. REACTIVOS

| N° | REACTIVOS |
|----|------------------------------------------------------------------|
| 1 | Agua destilada |
| 2 | Agua potable |
| 3 | Alcohol (etanol 96°) |
| 4 | Extracto de Alcachofa (<i>Cynara cardunculus var Scolymus</i>) |
| 5 | Extracto de Jengibre (<i>Zingiber officinale</i>) |
| 6 | Extracto de Apio (<i>Apium graveolens</i>) |
| 7 | Ácido Acético Glacial |
| 8 | Ácido Sulfúrico |
| 9 | Ácido Clorhídrico |
| 10 | Acetato de Etilo |
| 11 | Cloroformo |
| 12 | Cloruro Férrico |
| 13 | Tolueno |
| 14 | Hexano |
| 15 | Dietil Éter |
| 16 | Ácido Fórmico |
| 17 | Reactivo de Rosenthaler |
| 18 | Reactivo de Fehling |
| 19 | Reactivo de Lieberman- Buchard |
| 20 | Reactivo de Shinoda |
| 21 | Reactivo de Wagner |
| 22 | Reactivo de Mayer |
| 23 | Reactivo de Borntrager |
| 24 | Reactivo de Baljet |
| 25 | Reactivo de Dragendorff |
| 26 | Reactivo de Cloruro férrico |
| 27 | Reactivo de Sudan 3 |
| 28 | Reactivo de Ninhidrina |

| | |
|----|-------------------------------|
| 29 | Sulfato de Vainillina |
| 30 | Fosfato Dicalcico Dihidratado |
| 31 | Celulosa Microcristalina |
| 32 | Povidona |
| 33 | Estearato de Magnesio |

2.3 FACTORES DE ESTUDIO

Los factores de estudio de esta investigación fueron:

- La concentración de los extractos fluidos de las hojas de alcachofa (*Cynara cardunculus var Scolymus*), jengibre (*Zingiber officinale*) y del apio (*Apium graveolens*).
- La evaluación de la actividad adelgazante de la combinación de los extractos obtenidos.

2.4. METODOLOGÍA

2.4.1. PROCESAMIENTO DE MATERIA PRIMA: LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN DEL MATERIAL VEGETAL

- Se eliminó todo tipo de impurezas y cuerpos extraño de la materia prima.
- Se lavó con abundante agua, sumergiéndolas en un recipiente con agua.
- Se dejó escurrir exponiendo al sol, hasta secarla.
- Se almacenó la droga evitando el contacto con luz y humedad en bolsas de papel si es posible estéril o de plástico.

2.5 OBTENCIÓN DE LOS EXTRACTOS

2.5.1. EXTRACTO DE ALCACHOFA (*Cynara cardunculus* var. *Scolymus*), EXTRACTO DE JENGIBRE (*Zingiber officinale*) EXTRACTO DE APIO (*Apium graveolens*).

1. Se colocó la droga cruda triturada y pesada en un recipiente de vidrio de preferencia ámbar, se humedeció directamente con el etanol a 96°, procurando que no quede líquido residual. (Generalmente se emplea por cada 100 gramos de droga, 120 mL de alcohol para la humectación). Observar que todo el material se humedezca.
2. Se dejó reposar (para que la masa vegetal embeba el menstuo y se hinche) de 15 min. a 4 h en dependencia de la dureza y características de la droga cruda.
3. En un percolador cuyo orificio de salida se cubrió con algodón o gasa u otro material inerte, se transfirió la droga humectada. La superficie se cubrió con papel o placa de filtro o un disco metálico y se presionó.
4. Para garantizar que no queden burbujas de aire en la masa vegetal, se vertió menstuo con el orificio de salida del percolador abierto y cuando este comenzó a salir se cerró el mismo. Se siguió vertiendo menstuo hasta que este cubra la masa vegetal y quede de 3-5 cm por encima de ella. Se recirculó la tercera parte del volumen del líquido contenido en el percolador y si baja el nivel del líquido, este se repone.
5. Con ayuda de un embudo de separación el cual contiene etanol colocamos sobre el equipo de percolación lo adaptamos para que la planta se mantenga humedecido con alcohol.

6. Se abrió el orificio de salida y se dejó salir el percolado a la vez que se añade más menstuo, estableciéndose un flujo de 3-5 mL / min., hasta obtener una primera fracción de 85% de extracto, los que se guardan en un recipiente.
7. Este proceso se repitió por segunda vez. Los últimos mililitros de extracto obtenido se reunió y se concentró a una temperatura que no exceda los 60 °C hasta obtener el volumen requerido.
8. Este extracto blando se mezcla con la primera fracción obtenida y si fuese necesario se añade menstuo hasta completar el volumen del extracto fluido.
9. Se evitó lo más posible la evaporación, y se envasó en recipientes de vidrio color ámbar o recipientes de plástico aptos para contener productos farmacéuticos. Se toma una muestra para ensayo.
10. Se colocó en un balón esmerilado el contenido obtenido por filtración e iniciamos el proceso de concentración del extracto por medio del rotavapor.
11. Se procedió a concentrar hasta obtener un extracto fluido (1g de planta debemos obtener 1g de extracto fluido).
12. Una vez obtenido el extracto fluido de cada planta se procede a concentrar nuevamente hasta llegar a un punto de concentración de esta manera la cual podamos incorporar a la granulación húmeda que se necesita para tabletear.

2.6 CONTROL DE CALIDAD DE LA MATERIA PRIMA

2.6.1 DETERMINACIÓN DEL CONTENIDO DE HUMEDAD

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

Expresión de los resultados.

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

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

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.

100 = factor matemático.

2.6.2 DETERMINACIÓN DE CENIZAS TOTALES

Se pesó 2 g de droga cruda con desviación permisible de 0.5 mg y se transfieren a una cápsula 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 hidrógeno 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 los resultados:

$$C = \frac{M_2 - M}{M_1 - M} \times 100$$

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.

2.6.3 DETERMINACIÓN DE CENIZAS SOLUBLES EN AGUA.

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

Expresión de los resultados.

$$Ca = \frac{M_2 - Ma}{M_1 - M} \times 100$$

Ca = porcentaje de cenizas solubles en agua en base hidratada.

M₂ = masa del crisol con las cenizas totales (g).

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

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

M = masa del crisol vacío.

100 = factor matemático.

2.6.4 DETERMINACIÓN DE CENIZAS INSOLUBLES EN ÁCIDO CLORHÍDRICO.

A las cenizas totales obtenidas según la técnica, se le añaden de 2-3 mL de ácido clorhídrico al 10%. El crisol se tapa con un vidrio reloj y se calienta sobre un baño de agua hirviente durante 10min. Se lava el vidrio reloj con 5 mL de agua caliente y se une al contenido del crisol. La solución se filtra a través de un papel de filtro libre de cenizas; se lava el residuo con agua caliente hasta que el filtrado acidulado con ácido nítrico; al cual se le añade una o dos gotas de solución de nitrato de plata 0.1mol/L, no muestre presencia de cloruros. El filtrado con el residuo se deseca de 100 a 105 °C, se transfiere al crisol inicial y se incinera en un horno mufla a una temperatura de 700-750 °C durante 2h (si no se señala otra temperatura en la norma específica) Posteriormente se coloca en una desecadora y cuando alcance la temperatura ambiente se pesa. Se repite el procedimiento hasta obtener masa constante.

Expresión de los resultados:

$$B = \frac{M_2 - M}{M_1 - M} \times 100$$

B= porcentaje de cenizas insolubles en ácido clorhídrico en base hidratada.

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

M₂= masa del crisol con la ceniza (g)

100= factor matemático.

2.7. CONTROL DE CALIDAD DE LOS EXTRACTOS

2.7.1. DETERMINACIÓN DE LOS REQUISITOS ORGANOLÉPTICOS

A. DETERMINACIÓN DE OLOR

Se tomó una tira de papel filtro de aproximadamente 1 cm de ancho por 10 cm de largo y se introduce un extremo en la muestra de ensayo. Se huele y se determina el olor característico del producto.

B. DETERMINACIÓN DEL COLOR

Se tomó un tubo de ensayo bien limpio y seco y se llenó hasta los 2cm. con la muestra de ensayo y se observa el color, la transparencia, la presencia de partículas y la separación en capas y se informa los resultados.

C. DETERMINACIÓN DEL SABOR

Se colocó una pequeña cantidad de muestra en el borde de la palma de la mano o en el dedo índice e inmediatamente al contacto con la punta de la lengua se realiza la identificación de su sabor.

2.7.2. DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD RELATIVA

En primer lugar se pesa el picnómetro vacío y seco, posterior a ello se llena con la porción de ensayo y mantenemos a la temperatura ambiente, y se lleva el líquido al nivel empleado, si es preciso, con una tira de papel extraer el exceso y secar exteriormente el picnómetro. Se pesa cuidadosamente el picnómetro con la porción de ensayo.

En los resultados la densidad relativa se calculó con la siguiente fórmula:

$$d = \frac{P2 - P1}{VP}$$

Donde:

P1: peso del picnómetro vacío (g)

P2: peso del picnómetro con muestra (g)

VP: volumen del picnómetro (mL)

2.7.3. DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE REFRACCIÓN

Se coloca sobre el prisma de medición una gota de agua destilada, utilizando para ello una varilla de vidrio que no tenga cantos agudos, se ajusta el equipo seleccionando la zona del espectro visible que aparece en la línea límite del campo visual, moviendo el compensador cromático y colocando la intersección del retículo sobre la línea límite de los campos claro y oscuro.

Después de haber realizado el ajuste del refractómetro, se coloca una gota de la muestra de ensayo sobre el prisma de medición, se cierra el termo prisma y se enfoca la luz por medio del espejo, de modo tal que la misma incida sobre la apertura de entrada del prisma de medición y se proceda de la misma forma que con el agua.

Se hace tres lecturas y se calcula el promedio de las mismas. Dos o más lecturas no deben diferir en más de 0.002.

2.7.4. DETERMINACIÓN DEL pH DE EXTRACTOS

Ajuste el equipo con la solución reguladora de pH adecuada al rango en que se realizará la determinación del valor del pH de la muestra. Se introduce directamente los detectores del pH-metro en la muestra y se realiza la lectura.

2.7.5. DETERMINACION 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 maría completar la evaporación en estufa a 105 °C 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 sólidos totales y se reportan en cifras enteras, según la fórmula:

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

Donde:

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

P = masa de la cápsula vacía (g)

V = volumen de la porción de ensayo.

100 = factor matemático para el cálculo.

2.7.6. TAMIZAJE FITOQUÍMICO

11. ENSAYO DE SHINODA:

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

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

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

12. ENSAYO DEL CLORURO FÉRRICO:

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

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

13. ENSAYO DE LA ESPUMA:

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

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

14. ENSAYO DE RESINAS:

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

15. ENSAYO DE FEHLING:

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

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

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

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

16. ENSAYO DE LIEBERMANN-BURCHARD:

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

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

Por la pared del tubo de ensayos se dejan resbalar 2-3 gotas de ácido sulfúrico concentrado *sin agitar*.

Un ensayo positivo se tiene por un cambio rápido de coloración:

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

A veces el ensayo queda en dos fases o desarrollo de color. Muy pocas veces puede observarse el primer cambio. El tercer cambio generalmente ocurre cuando el material evaluado tiene cantidades importantes de estos compuestos.

17. ENSAYO DE BORNTRAGER:

Permite reconocer en un extracto la presencia de quinonas. Para ello si la alícuota del extracto no se encuentra en cloroformo, debe evaporarse el solvente en baño de agua y el residuo redisolverse en 1 mL de cloroformo. Se adiciona 1 mL de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio ó amonio al 5 % en agua.

Se agita mezclando las fases y se deja en reposo hasta su ulterior separación. Si la fase acuosa alcalina (superior) se colorea de rosado o rojo, el ensayo se considera positivo. Coloración rosada (++) , coloración roja (+++).

18. ENSAYO DE DRAGENDORFF:

Permite reconocer en un extracto la presencia de alcaloides, para ello, si la alícuota del extracto está disuelta en un solvente orgánico, este debe evaporarse

en baño de agua y el residuo redisolverse en 1 mL de ácido clorhídrico al 1 % en agua. Si el extracto es acuoso, a la alícuota se le añade 1 gota de ácido clorhídrico concentrado, (calentar suavemente y dejar enfriar hasta acidez).

Con la solución acuosa ácida se realiza el ensayo, añadiendo 3gotas del reactivo de Dragendorff, si hay opalescencia se considera (+), turbidez definida (++), precipitado (+++).

19. ENSAYO DE LA NINHIDRINA:

Permite reconocer en los extractos vegetales la presencia de aminoácidos libres o de aminas en general. Se toma una alícuota del extracto en alcohol, o el residuo de la concentración en baño de agua, si el extracto se encuentra en otro solvente orgánico, se mezcla con 2 mL de solución al 2 % de ninhidrina en agua. La mezcla se calienta 5-10 minutos en baño de agua. Este ensayo se considera positivo cuando se desarrolla un color azul violáceo.

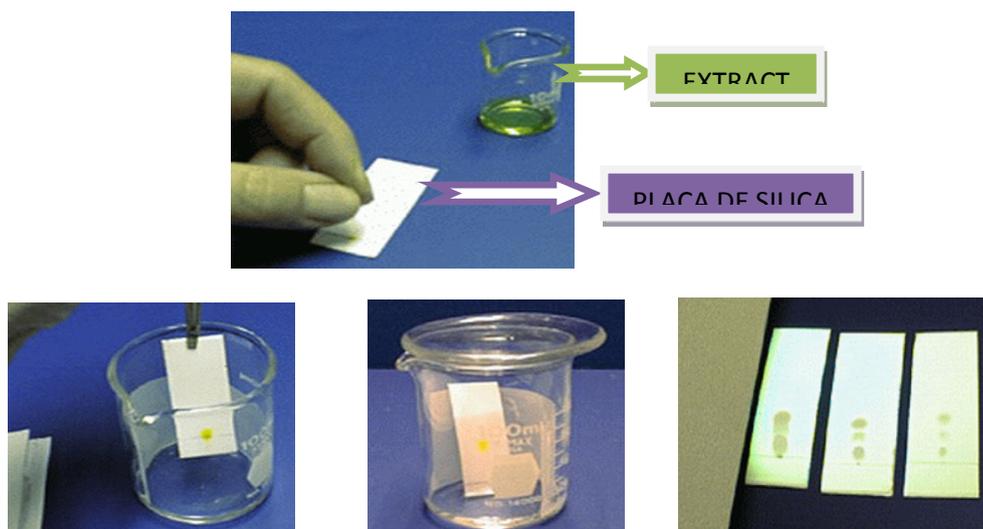
20. ENSAYO DE BALJET:

Permite reconocer en un extracto la presencia de compuestos con agrupamiento lactónico, en particular Cumarinas, aunque otros compuestos lactónicos pueden dar positivo al ensayo.

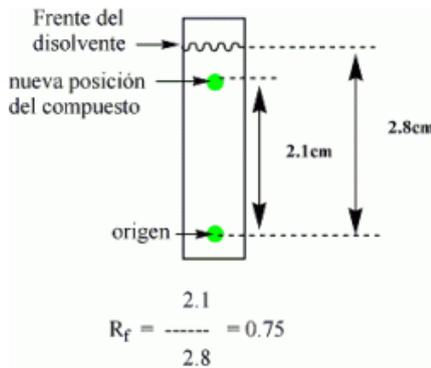
Para ello, si la alícuota del extracto no se encuentra en alcohol, debe evaporarse el solvente en baño de agua y redisolverse en la menor cantidad de alcohol (1 mL). En estas condiciones se adiciona 1mL del reactivo, considerándose un ensayo positivo la aparición de coloración o precipitado rojo (++ y +++) respectivamente.

2.7.7. CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA

- Se aplica una pequeña cantidad de muestra (extracto fluido) en una placa cromatográfica de sílica del 60 F254 con un capilar (se deja secar después de cada aplicación), sin que el halo de aplicación quede muy grueso.
- Se prepara la fase de móvil para cada extracto. Se introduce la placa en un recipiente con el disolvente adecuado. Dicho recipiente debe presentar una atmósfera saturada en el vapor del disolvente por lo que se pone trozo de papel de filtro en la parte posterior y disponer de un sistema de cierre.
- Se introduce la placa en la cuba cromatográfica, se cierra el recipiente y se deja que el líquido ascienda por capilaridad hasta que el solvente corra las $\frac{3}{4}$ de la placa.
- Se prepara el revelador para cada placa.
- Se retira, se deja secar y se observa en la lámpara UV 365nm.
- Se revela la placa y se deja secar, se somete a la estufa a 110°C y se anota el Rf.



FOTOGRAFIA N °6 CROMATOGRAFIA CAPA FINA



FOTOGRAFIA N°7 MEDICION DEL R_f

FUENTE: <http://www.google.com.ec/imgres?q=cromatografia&num=10&um=1&hl=>

SISTEMA DE SOLVENTES PARA LA CROMATOGRAFIA DEL EXTRACTO DE ALCACHOFA:

AcORt-AF-AAc-H₂O (100:11:11:27)

REVELADOR: H₂SO₄ Vainillina

SISTEMA DE SOLVENTES PARA LA CROMATOGRAFIA DEL EXTRACTO DE JENGIBRE:

Hex.-Dietyl éter (40:60)

REVELADOR: H₂SO₄ Vainillina

SISTEMA DE SOLVENTES PARA LA CROMATOGRAFIA DEL EXTRACTO DEL APIO:

Tol. - AcORt (93:7)

REVELADOR: H₂SO₄ Vainillina

2.8 DETERMINACION DE LAS CANTIDADES Y TIPOS DE EXCIPIENTES ADECUADOS PARA LA FORMULACION DE COMPRIMIDOS.

CUADRO N°1 CONCENTRACION DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

| VEGETAL | CONCENTRACION | DOSIS |
|------------------|----------------------|-------------------|
| ALCACHOFA | 2-5g | 2-3 veces al día. |
| JENGIBRE | 0,5g | 2-3 veces al día. |
| APIO | 0,1 - 0,4g | 2-3 veces al día. |

(2)

Por lo tanto incorporaremos esta concentración en las tabletas que tengan un peso de 600mg donde se tome como referencia estos datos.

Los extractos son concentrados hasta obtener una humectación óptima (350ml Agua en 1Kg de granulado), es decir se debería obtener un volumen de 175ml para un lote de 500 g, se colocó 110ml de la combinación de los tres extractos y el volumen restante (65ml agua) utilizamos para disolver el aglutinante.

Los extractos fueron añadidos a los diluyentes preliminarmente homogenizados, luego se adicionó el aglutinante hasta obtener las características óptimas de un granulado cumpliendo a sí con su respectivo control de calidad.

CUADRO N°2 LISTA DE EXCIPIENTES UTILIZADOS

| DENOMINACION | % |
|------------------------------------|----------|
| Fosfato Dicalcico Dihidratado | 73 |
| Celulosa Microcristalina (Avicel). | 23 |
| Povidona | 3 |
| Estearato de Magnesio | 1 |

CUADRO N°3 DETERMINACIÓN DE LA FÓRMULA UNITARIA DE CONCENTRACIÓN MÍNIMA.

| INGREDIENTES | FUNCIÓN | FÓRMULA UNITARIA | FÓRMULA MANUFACTURA (500 g) |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Extracto de Alcachofa. (<i>Cynara cardunculus var scolymus.</i>) | Principio Activo | Extracto fluido equivalente a 1.2 g (36 mg de sólidos totales). | Extracto fluido equivalente a 1000 g de material vegetal (30 g de sólidos totales). |
| Extracto de Jengibre. (<i>Zingiber officinale.</i>) | Principio Activo | Extracto fluido equivalente a 0.3 g (11 mg de sólidos totales). | Extracto fluido equivalente a 250 g de material vegetal (9 g de sólidos totales). |
| Extracto de Apio. (<i>Apium graveolens</i>) | Principio Activo | Extracto fluido equivalente a 0.1 g (3 mg de sólidos totales). | Extracto fluido equivalente a 83 g de material vegetal (2.5 g de sólidos totales). |
| Fosfato Dicálcico | Diluyente | 0,438 g | 365g |
| Celulosa Microcristalina | Desintegrante | 0,138 g | 115g |
| Povidona | Aglutinante | 0,018 g | 15g |
| Estearato de Magnesio | Lubricante | 0,006 g | 5g |

PESO TOTAL DEL COMPRIMIDO: 600mg

TAMAÑO DE LOTE: 500mg

UNIDADES: 833 comprimidos

CUADRO N°4 DETERMINACIÓN DE LA FÓRMULA UNITARIA DE CONCENTRACIÓN MÁXIMA.

| INGREDIENTES | FUNCIÓN | FÓRMULA UNITARIA | FÓRMULA MANUFACTURA (500 g). |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Extracto de Alcachofa. (<i>Cynara cardunculus var scolymus.</i>) | Principio Activo | Extracto fluido equivalente a 2.4 g (72 mg de sólidos totales). | Extracto fluido equivalente a 2000 g de material vegetal (60 g de sólidos totales). |
| Extracto de Jengibre. (<i>Zingiber officinale.</i>) | Principio Activo | Extracto fluido equivalente a 0.6 g (22 mg de sólidos totales). | Extracto fluido equivalente a 500 g de material vegetal (18 g de sólidos totales). |
| Extracto de Apio. (<i>Apium graveolens</i>) | Principio Activo | Extracto fluido equivalente a 0.2 g (6 mg de sólidos totales). | Extracto fluido equivalente a 166 g de material vegetal (5 g de sólidos totales). |
| Fosfato Dicálcico | Diluyente | 0.438 g | 365g |
| Celulosa Microcristalina | Desintegrante | 0,138 g | 115g |
| Povidona | Aglutinante | 0,018 g | 15g |
| Estearato de Magnesio | Lubricante | 0,006 g | 5g |

PESO TOTAL DEL COMPRIMIDO: 600mg

TAMAÑO DE LOTE: 500mg

UNIDADES: 833 comprimidos

2.9 OBTENCIÓN DE TABLETAS

- La tableteadora de comprimir que se utilizó en el presente estudio, se calibró a una presión y volumen de llenado adecuado para la obtención de comprimidos con dureza que oscila entre 6 – 9 Kgf y pesos medios de 600 mg y posterior tratamiento de los datos.

- Una vez establecido la concentración de cada extracto en la formulación unitaria, se procedió a preparar el granulado.
- Se pesa los excipientes utilizados en la formulación.
- Se mide la cantidad de extracto para la formulación de cada lote.
- Se mezcla manualmente los dos diluyentes, celulosa microcristalina y fosfato Dicálcico, durante 10 minutos, se adiciona el principio activo.
- Se preparó la solución aglutinante en un vaso de precipitación constituida por agua y povidona para que esta se disuelva.
- Se adicionó la solución aglutinante a la mezcla de los diluyentes.
- Se procedió amasar hasta obtener un punto escarcha.
- Se tamizó del granulado húmedo a través de una malla número 12.
- Se seco de la mezcla granulada en estufa a 400C durante 4 h.
- Tamizado de la mezcla granulada y seca en malla número 16.
- Al granulado se le adicionó finalmente estearato de magnesio.
- Se mezcló bien el granulado y se procedió a tabletear el granulado con punzón redondo plano de 10mm y con un peso de 600 mg.
- Se controla el peso medio, la dureza, desintegración y friabilidad.
- Se toma muestras para el análisis de control de calidad del producto terminado.

2.10 CONTROL DE CALIDAD DE LAS TABLETAS

2.10.1 DETERMINACION DE LOS PARAMETROS FÍSICOS

Se realizó el análisis de los siguientes parámetros con los comprimidos obtenidos previo un muestreo al azar.

- Pesos
- Dureza
- Espesor
- Friabilidad
- Desintegración

2.10.1.1 Variación de peso

Tomar 20 comprimidos al azar de la muestra a analizar: 18 comprimidos deben estar dentro del peso promedio y el peso de los dos comprimidos restantes puede estar dentro del doble del % de variación de peso. (11)

2.10.1.2 Dureza y espesor

Tomar 20 comprimidos al azar de la muestra a analizar, y reportar el valor promedio en kilogramo-fuerza, el espesor en mm seguido de un paréntesis con el nombre del equipo ya que no son unidades reales, sino arbitrarias para cada equipo. (11)

2.10.1.3 Friabilidad

- Tomar 10 comprimidos de la muestra analizar.
- Pesar exactamente los 10 comprimidos (peso inicial P1).
- Colocar los 10 comprimidos en el equipo y accionar el tiempo (4 minutos) a 25r.p.m., controlar al finalizar 100 revoluciones.

- Al finalizar la operación, tomar los 10 comprimidos y eliminar cuidadosamente el polvo.
- Pesarse los 10 comprimidos (peso final Pf), calcular el porcentaje de peso perdido. (11)

2.10.1.4 Desintegración

- Llenar el recipiente del baño maría del equipo con agua.
- Llenar los dos vasos de precipitación de 1000 mL con agua destilada y calentar encendiendo el baño hasta una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.
- Colocar un comprimido en cada cestillo y colocar el disco plástico en la parte superior.
- Verificar la temperatura deseada usando un termómetro.
- Introducir los cestillos con las muestras y accionar el equipo.
- Con un cronómetro controlar el tiempo de desintegración, hasta que se haya producido el fenómeno de cada una de las muestras a analizarse. (8)

2.10.2 DETERMINACION DE LOS PARAMETROS QUIMICOS

2.10.2.1 Determinación cuantitativa de flavonoides totales expresados como porcentaje de quercetina.

Análisis espectrofotométrico del marcador químico: flavonoides totales expresados como porcentaje de quercetina del extracto fluido de cada vegetal y del producto final (tabletas).

- Se tomó 1ml de muestra (extracto fluido) y se colocó en un balón de 100mL.
 - Se afora con etanol al 50%.
 - Se filtra y se obtiene el líquido filtrado el cual se procedió a determinar la absorbancia a una $\lambda = 258 \text{ nm}$.
 - Se calcula la concentración.
-
- Para el caso de las tabletas (Producto terminado) se toma al azar 10 tabletas y se toma el peso promedio de las mismas.

- Se calculó la cantidad de muestra a pesar para cada dosis.
- La cantidad pesada se aforó en un balón de 100ml con etanol al 50%.
- Se filtra y se obtiene el líquido filtrado el cual se procedió a determinar la absorbancia a una $\lambda = 258$ nm.
- Se calcula la concentración.

2.11 ENSAYO DE LA ACTIVIDAD ADELGAZANTE DE LAS TABLETAS DE ALCACHOFA (*Cynara cardunculus var scolymus*), JENGIBRE (*Zingiber officinale*) Y APIO (*Apium graveolens*).

Se buscó una respuesta del organismo con la administración de las tabletas adelgazantes.

Se trabajo con 40 personas voluntarias de diferente sexo y de diferente peso, provenientes de la Provincia de Chimborazo, Cantón Riobamba fueron distribuidos en grupos, control positivo (tabletas comprobadas el efecto adelgazante), un control negativo (al cual no se le administra ningún producto) y dos grupos mas, al primero se le administro las tabletas que contenían la concentración alta en dosis de 3 veces al día y al segundo grupo se le administro las tabletas que contenían la concentración mínima en dosis de 3 veces al día, a estas personas se le tomó el peso antes de iniciar el tratamiento y posteriormente cada 2 días durante los 15 de tratamiento.

La actividad adelgazante se valoró de acuerdo a los parámetros detallados a continuación:

Índice de masa corporal: Se tuvo en cuenta la actividad adelgazante en el índice de masa corporal que es una medida de asociación entre el peso y la estatura de cada individuo.

Se calcula según la expresión matemática:

$$\text{IMC} = \frac{\text{peso}}{\text{estatura}^2}$$

Las unidades de medida en el sistema MKS son:

$$\text{kg} \cdot \text{m}^{-2} = \text{kg}/\text{m}^2$$

El valor obtenido no es constante, sino que varía con la edad, el sexo y el género. También depende de otros factores, como las proporciones de tejidos muscular y adiposo. En el caso de los adultos se ha utilizado como uno de los recursos para evaluar su estado nutricional, de acuerdo con los valores propuestos por la Organización Mundial de la Salud.

CUADRO Nº 5 CLASIFICACIÓN DE LA OMS DEL ESTADO NUTRICIONAL DE ACUERDO CON EL IMC ÍNDICE DE MASA CORPORAL.

| CLASIFICACIÓN | IMC (kg/m ²) | |
|-----------------------------|--------------------------|---------------------|
| | Valores principales | Valores adicionales |
| Infrapeso | <18,50 | <18,50 |
| Delgadez severa | <16,00 | <16,00 |
| Delgadez moderada | 16,00 - 16,99 | 16,00 - 16,99 |
| Delgadez no muy pronunciada | 17,00 - 18,49 | 17,00 - 18,49 |
| Normal | 18.5 - 24,99 | 18.5 - 22,99 |
| | | 23,00 - 24,99 |
| Sobrepeso | ≥25,00 | ≥25,00 |
| Preobeso | 25,00 - 29,99 | 25,00 - 27,49 |
| | | 27,50 - 29,99 |
| Obeso | ≥30,00 | ≥30,00 |
| Obeso tipo I | 30,00 - 34,99 | 30,00 - 32,49 |
| | | 32,50 - 34,99 |
| Obeso tipo II | 35,00 - 39,99 | 35,00 - 37,49 |
| | | 37,50 - 39,99 |
| Obeso tipo III | ≥40,00 | ≥40,00 |

* En adultos (20 a 60 años) estos valores son independientes de la edad y son para ambos sexos.

TABLA N°2 DESCRIPCION DEL DISEÑO EXPERIMENTAL.

| GRUPOS DE TRABAJO | EVALUACION ANTES DEL TRATAMIENTO. | TRATAMIENTO DE LAS TABLETAS. |
|-------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| RG1 | Po | X1 |
| RG2 | Po | X2 |
| RG3 | Po | X3 |
| RG4 | Po | - |

TIEMPO DE EVALUACION EN DIAS

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
|----|---|----|---|---|----|---|---|----|----|----|-----|----|----|-----|
| P1 | | P3 | | | P6 | | | P9 | | | P12 | | | P15 |
| P1 | | P3 | | | P6 | | | P9 | | | P12 | | | P15 |
| P1 | | P3 | | | P6 | | | P9 | | | P12 | | | P15 |
| P1 | | P3 | | | P6 | | | P9 | | | P12 | | | P15 |

En donde:

R= Para asignación al azar o aleatorización.

G= Para determinar el grupo de sujetos de los cuales corresponden a personas voluntarias que fueron sometidas al tratamiento, grupo de personas de 22-60 años de edad, entre hombres y mujeres, los cuales no se encuentran tomando ningún otro tratamiento para adelgazar.

P= Peso de los integrantes de cada grupo, en Kg.

P1-15= Peso tomado en los días.

X= Tratamiento administrado según diversas dosis por vía oral.

CAPITULO III

3. RESULTADOS Y DISCUSIONES

A continuación se expresan los datos experimentales y los resultados obtenidos del control de calidad de cada extracto, de las tabletas y la comprobación de la actividad adelgazante.

3.1. CONTROL DE CALIDAD DE LA DROGA CRUDA

Se realizó el control de calidad de las hojas de alcachofa, rizoma de jengibre y del apio para determinar si es idónea o no para su uso.

CUADRO N°6 RESULTADOS DEL PORCENTAJE DE HUMEDAD DE LA MATERIA PRIMA. REALIZADOS EN EL LABORATORIO DE FITOQUÍMICA DE LA ESCUELA SUPERIOR POLITECNICA DE CHIMBORAZO ABRIL DEL 2012.

| | ALCACHOFA | JENGIBRE | APIO |
|-------------------------------------|------------------|-----------------|----------------|
| % DE HUMEDAD | 17.44 | 20.54 | 19.77 |
| | 17.81 | 19.80 | 19.31 |
| | 18.01 | 19.78 | 20.32 |
| | X= 17.75% | X= 20.04 | X= 19.8 |
| FARMACOPEA BRITÁNICA | 17.91% | - | - |
| REAL FARMACOPEA ESPAÑOLA | - | 77.54 % | 20 % |

En el cuadro N °6 nos indica el contenido de humedad expresado en porcentaje para la Alcachofa (17.75%), el jengibre (20.04%) y el apio (19.8%).

El rizoma de jengibre es un valor relativamente bajo debido a que se utilizó el rizoma seco para la determinación y la especificación según la Real Farmacopea Española nos dice que el jengibre fresco tiene **77.54 %** de humedad y el apio con un porcentaje de humedad de **19.8%** que se encuentra dentro de las especificaciones que es del 20%, lo cual se demuestra que las condiciones de almacenamiento son las adecuadas y que exista la mínima degradación de sus metabolitos.

CUADRO N°7 RESULTADOS DEL PORCENTAJE DE CENIZAS TOTALES DE LA ALCACHOFA, JENGIBRE Y APIO. REALIZADOS EN EL LABORATORIO DE FITOQUÍMICA DE LA ESCUELA SUPERIOR POLITECNICA DE CHIMBORAZO ABRIL DEL 2012.

| | ALCACHOFA | JENGIBRE | APIO |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| % | 11.39 | 4.69 | 12.38 |
| DE CENIZAS TOTALES | 11.18 | 4.81 | 11.78 |
| | 11.14 | 4.84 | 12.59 |
| | X= 11.23 | X= 4.78 | X= 12.25 |
| Real Farmacopea Española. | No más del 12% | No más del 6%. | - |
| Reglamento Bromatológico Nacional para condimentos del ministerio de Salud Pública de Uruguay. | - | - | No más del 13% |

En el cuadro N °7 se observa el porcentaje de cenizas totales presentes en las hojas de alcachofa es de 11.23%, 4.78% del rizoma de jengibre y 12.25% del apio, valores que cumplen con las especificaciones establecidas, según la Real Farmacopea Española que no dice que no debe presentar más del 12% de cenizas totales para las hojas de alcachofa, no más del 6% para el rizoma del jengibre y en el caso del apio según la especificación del Reglamento Bromatológico Nacional para condimentos del ministerio de Salud Pública de Uruguay no debe presentar más del 13% de cenizas totales. (7)(12)

CUADRO N°8 RESULTADOS DEL PORCENTAJE DE CENIZAS SOLUBLES EN AGUA DE LA ALCACHOFA, JENGIBRE Y APIO. REALIZADOS EN EL LABORATORIO DE FITOQUÍMICA DE LA ESCUELA SUPERIOR POLITECNICA DE CHIMBORAZO ABRIL DEL 2012.

| % DE CENIZAS SOLUBLES EN AGUA. | ALCACHOFA | JENGIBRE | APIO |
|---------------------------------------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| | 9.45 | 3.86 | 9.94 |
| | 9.98 | 3.59 | 9.93 |
| | 9.97 | 3.57 | 9.85 |
| | X= 9.8 | X= 3.67 | X= 9.90 |
| USP (2007) | No más del 10%. | No más del 4%. | No más del 10%. |

En el cuadro N°8 nos indica el porcentaje de cenizas solubles en agua obteniendo 9.8% para las hojas de alcachofa, 3.67% para el jengibre y 9.90% para el apio el cual nos indica que los valores cumplen con las especificaciones de la USP (2007). (7)(12)

CUADRO N°9 RESULTADOS DEL PORCENTAJE DE CENIZAS INSOLUBLES EN ÁCIDO CLORHÍDRICO DE LA ALCACHOFA, JENGIBRE Y APIO. REALIZADOS EN EL LABORATORIO DE FITOQUÍMICA DE LA ESCUELA SUPERIOR POLITECNICA DE CHIMBORAZO ABRIL DEL 2012.

| % DE CENIZAS INSOLUBLES EN ACIDO (HCl) | ALCACHOFA | JENGIBRE | APIO |
|-------------------------------------------------------|------------------|-----------------|----------------|
| | 1.30 | 0.90 | 1.98 |
| | 1.21 | 0.81 | 1.25 |
| | 1.13 | 1.01 | 1.74 |
| | X= 1.21 | X= 0.90 | X= 1.65 |
| ESPECIFICACIONES | F. BRITÁNICA | USP (2007) | OMS (1998) |
| | Max 2% | Max 2% | Max 2% |

En el cuadro N°9 nos indica el porcentaje de cenizas insolubles en ácido clorhídrico presentes en la especie vegetal obteniendo 1.21% para Alcachofa, 0.90% para Jengibre y 1.65% para el Apio el cual representado por el contenido de material inorgánico extraño (tierra, arena), es decir que cumple con las especificaciones de referencia según la Farmacopea Británica, USP (2007) y OMS (1998).(11)

3.2. DETERMINACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE CALIDAD DEL EXTRACTO FLUIDO.

3.2.1. DESCRIPCIÓN ORGANOLÉPTICA

CUADRO N °10 RESULTADOS DE LA DESCRIPCIÓN ORGANOLÉPTICA DEL EXTRACTO FLUIDO DE ALCACHOFA, JENGIBRE Y APIO REALIZADOS EN EL LABORATORIO DE FITOQUÍMICA DE LA ESCUELA SUPERIOR POLITECNICA DE CHIMBORAZO ABRIL DEL 2012.

| DETERMINACIONES ORGANOLÉPTICAS | ALCACHOFA | JENGIBRE | APIO |
|---------------------------------------|-----------------------|------------------------------|----------------|
| COLOR | Verde oscuro | Café | Pardo |
| OLOR | Característico | Aromático, Característico | Característico |
| SABOR | Amargo | Picante, Ardiente | Característico |
| ASPECTO | Ligeramente Turbio | Ligeramente Turbio | Turbio |

Los resultados expresados en el cuadro N°10 nos indican los parámetros organolépticos de calidad cuyas características son propias de cada especie vegetal en el caso de la alcachofa que presenta un color verde oscuro, su olor es característico, tiene un sabor amargo, el jengibre presenta un color café un olor aromático y un sabor picante, ardiente,

y el apio que presenta un color pardo, su olor y color son característicos para esto nos basamos en los órganos de los sentidos para apreciar sus cualidades.

3.2.2. PARÁMETROS FÍSICOS

CUADRO N °11 RESULTADOS DE LOS PARAMETROS FÍSICOS DEL EXTRACTO FLUIDO DE ALCACHOFA, JENGIBRE Y APIO. REALIZADOS EN EL LABORATORIO DE FITOQUÍMICA DE LA ESCUELA SUPERIOR POLITECNICA DE CHIMBORAZO ABRIL DEL 2012.

| PARAMETROS | ALCACHOFA | JENGIBRE | APIO |
|-----------------------------|------------------|-----------------|-------------|
| Ph | 5.85 | 5.82 | 6.25 |
| ÍNDICE DE REFRACCIÓN | 1.346 | 1.340 | 1.3549 |
| DENSIDAD RELATIVA | 0.995 | 0.997 | 0.9611 |
| % SÓLIDOS TOTALES | 3.026 | 3.75 | 3.05 |

En el cuadro N °11 se encuentran los resultados de los parámetros físicos de los extractos fluidos que son determinaciones básicas que ayudan en la solubilidad de diversos compuestos como es el caso el pH del extracto los cuales podemos observar que son naturaleza ácida, lo cual ayuda a la estabilidad de los compuestos fenólicos.

Los resultados de la densidad relativa nos indican que el jengibre por tener el mayor resultado es aquel que presenta mayor retención de agua debido a que es un tubérculo. En el caso de las hojas de alcachofa, rizoma del jengibre y apio presentan valores similares lo que indica que los sólidos totales que desvían el haz de luz que pasan por la muestra.

Los resultados de los sólidos totales de los 3 extractos son valores muy similares.

(1)(9)(14)(15)

3.2.3 TAMIZAJE FITOQUÍMICO.

CUADRO N°12. RESULTADOS DE LOS GRUPOS FITOQUÍMICOS ENCONTRADOS EN EL EXTRACTO DE LA ALCACHOFA, JENGIBRE Y APIO. REALIZADOS EN EL LABORATORIO DE FITOQUÍMICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ESCUELA SUPERIOR POLITECNICA DE CHIMBORAZO ABRIL DEL 2012.

| METABOLITO / ENSAYO | | ALCACHOFA | JENGIBRE | APIO |
|-------------------------------|-----------------|-----------|----------|------|
| ALCALOIDES | Dragendorff | (-) | (-) | (+) |
| | Wagner | (-) | (-) | (++) |
| CARDIOTÓNICOS | Baljet | (+) | (++) | (+) |
| TRITERPENOS Y/O ESTEROIDES | Liebermann | | | |
| | Burchard | (++) | (-) | (+) |
| ANTRAQUINONAS | Borntrager | (-) | (-) | (-) |
| TANINOS Y FENOLES | Cloruro férrico | (+) | (++) | (+) |
| FLAVONOIDES | Shinoda | (++) | (+) | (++) |
| AZÚCARES REDUCTORES | Fehling | (+) | (++) | (+) |
| SAPONINAS | Espuma | (+) | (++) | (-) |
| AMINOÁCIDOS | Ninhidrina | (-) | (+++) | (-) |
| CATEQUINAS | Catequinas | (-) | (-) | (+) |
| MUCILAGOS | Mucilagos | (-) | (-) | (-) |
| RESINAS | Resinas | (-) | (++) | (-) |

Interpretación:

(-) **Negativo** (+) **Baja evidencia** (++) **Evidencia** (+++) **Alta evidencia**

En el cuadro N°12 nos indica el estudio fitoquímico de cada especie vegetal en el cual se identificaron los siguientes metabolitos los cuales tienen concordancia con la bibliografía:

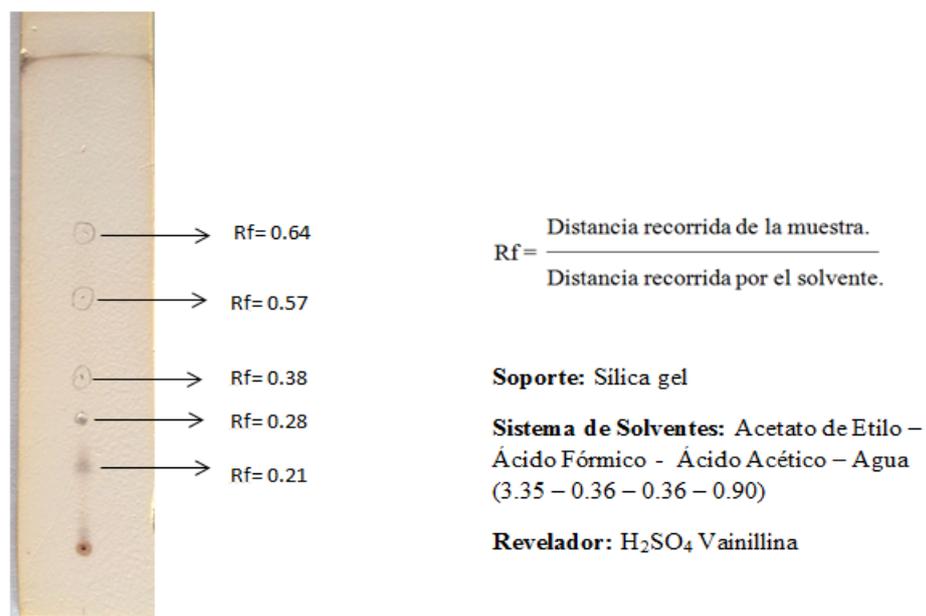
En el Extracto de Alcachofa (*Cynara cardunculus var scolymus*) los ensayos positivos fueron: Baljet, Liberman Burchard, Cloruro Férrico, Shinoda, Fehling y Espuma la cual evidencia la presencia de cumarinas, triterpenos, azúcares reductores, flavonoides. (2)

En el Extracto de Jengibre (*Zingiber officinale*) los ensayos positivos fueron: Baljet, Cloruro Férrico, Shinoda, Fehling, Espuma, Ninhidrina y Resinas, lo que indica que la especie vegetal tiene cumarinas, compuestos fenólicos, flavonoides, azúcares, reductores, lípidos, sapogeninas esteroidales y triterpenoidales, aminoácidos y resinas. (2)

En el Extracto de Apio (*Apium graveolens*) los ensayos positivos fueron: Dragendorff, Wagner, Baljet, Liberman Burchard, Cloruro Férrico, Shinoda, Fehling y Catequinas, el cual nos indica la presencia de azúcares reductores, alcaloides, taninos, flavonoides los cuales en el ser humano aumentan la permeabilidad capilar y actúan como diuréticos. (2)

3.3 IDENTIFICACIÓN DE FLAVONOIDES EN CROMATOGRAFIA DE CAPA FINA.

Se realizó una cromatografía en capa fina de Sílica Gel con un sistema de solventes y revelador característico para flavonoides con las siguientes condiciones cromatográficas.



FOTOGRAFIA Nº 8 CROMATOGRAFIA DEL EXTRACTO DE ALCACHOFA.

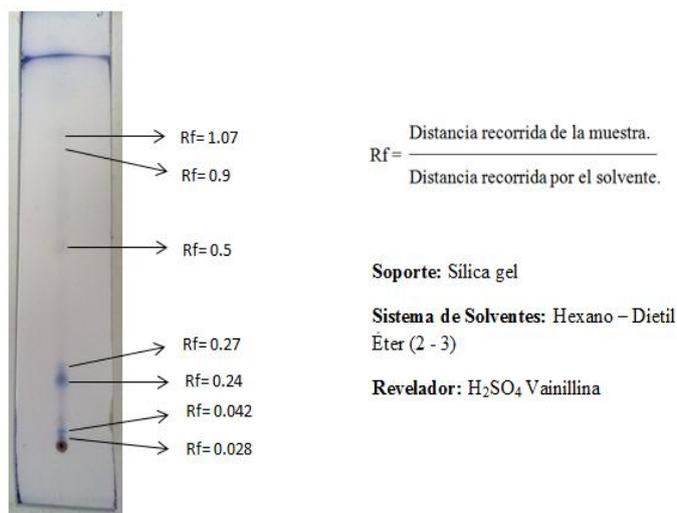
FUENTE: URBINA ANABELL.

CUADRO N°13. DETERMINACIÓN DE R_f DEL EXTRACTO DE ALCACHOFA. REALIZADOS EN EL LABORATORIO DE FITOQUIMICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO. RIOBAMBA MAYO DEL 2012.

| MANCHAS OBSERVADAS | CALCULOS R _f | COMPUESTO IDENTIFICADO | COLOR |
|--------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------|
| 1 | $R_f = \frac{1.5 \text{ cm}}{7 \text{ cm}} = 0.21$ | Cynaropicrina (~0.3) | Café-verdoso |
| 2 | $R_f = \frac{2 \text{ cm}}{7 \text{ cm}} = 0.28$ | Cynaropicrina (~0.3) | Verde grisáceo |
| 3 | $R_f = \frac{2.7 \text{ cm}}{7 \text{ cm}} = 0.38$ | Cynaropicrina (~0.3) | UV: Fluorescente |
| 4 | $R_f = \frac{4 \text{ cm}}{7 \text{ cm}} = 0.57$ | Flavonoides (Luteolina-7-0-Glucosido) (~0.6) | UV: Fluorescente |
| 5 | $R_f = \frac{4.5 \text{ cm}}{7 \text{ cm}} = 0.64$ | Cynarina (~0.65) | UV: Fluorescente |

En el cuadro N°13. y la fotografía N° 8: se observa los R_f de las manchas reveladas en la cromatografía en capa fina, en el caso del R_f 0.21 de color café-verdoso se identificó cynaropicrina; el R_f 0.28 de color verde grisáceo se identificó cynaropicrina y para el R_f 0.38 de color fluorescente visto al UV identificando cynararopicrina debido a que tiene un valor de referencia bibliográfica según Wagner de R_f ~0.3 para compuestos de lactonas sesquiterpénicas como lo es la cynararopicrina; así como para flavonoides como (luteolina-7-0-glucosido) que se encuentran dentro del rango de R_f ~0.6 teniendo un color fluorescente visto al UV; en el caso de R_f de 0.57 y la cynarina de un R_f hasta 0.65 presentando un color fluorescente visto al UV con un R_f de 0.64, valores que corresponde a los compuestos principales de la alcachofa.

Datos que corresponden a lo indicado por Wagner. (8)



FOTOGRAFIA N°9 CROMATOGRAFIA DEL EXTRACTO DE JENGIBRE.

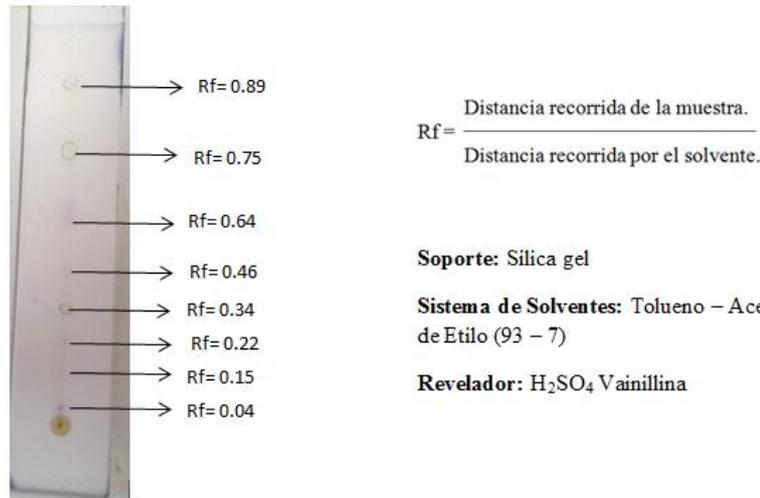
FUENTE: URBINA ANABELL.

CUADRO N°14. DETERMINACIÓN DE R_f DEL EXTRACTO DE JENGIBRE. REALIZADO EN EL LABORATORIO DE FITOQUIMICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO. RIOBAMBA MAYO DEL 2012.

| MANCHAS OBSERVADAS | CALCULOS R _f | COMPUESTO IDENTIFICADO | COLOR |
|--------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------|
| 1 | $Rf = \frac{0.2 \text{ cm}}{7 \text{ cm}} = 0.028$ | | Café |
| 2 | $Rf = \frac{0.3 \text{ cm}}{7 \text{ cm}} = 0.042$ | | Azul violeta |
| 3 | $Rf = \frac{1.7 \text{ cm}}{7 \text{ cm}} = 0.24$ | Zingibereno, gingeroles β-bisaboleno, sesquifelandreno. (~0.25-0.5). | Azul violeta |
| 4 | $Rf = \frac{1.9 \text{ cm}}{7 \text{ cm}} = 0.27$ | Zingibereno, gingeroles β-bisaboleno, sesquifelandreno. (~0.25-0.5). | Azul violeta |
| 5 | $Rf = \frac{3.5 \text{ cm}}{7 \text{ cm}} = 0.5$ | Zingibereno, gingeroles β-bisaboleno, sesquifelandreno. (~0.25-0.5). | Violeta |
| 6 | $Rf = \frac{6.3 \text{ cm}}{7 \text{ cm}} = 0.9$ | | Gris |
| 7 | $Rf = \frac{6.5 \text{ cm}}{7 \text{ cm}} = 1.07$ | | Gris |

En el cuadro N^o 14 y la fotografía N^o 9 se observa los Rf de las manchas reveladas en la cromatografía en capa fina; en el caso del Rf 0.24 de color azul violeta se identificó zingibereno, Gingeroles β -bisaboleno, sesquifelandreno que tiene como referencia de Rf (~0.25-0.50); el Rf 0.27 de color azul violeta se identificó zingibereno, Gingeroles β -bisaboleno, sesquifelandreno y el Rf 0.50 de color violeta identificando zingibereno, Gingeroles β -bisaboleno, sesquifelandreno, valores que corresponde a los compuestos principales del jengibre que se indican según Alonso. (8)

Estos valores tienen relación con lo indicado por Wagner. (8) (17)



FOTOGRAFIA N° 10 CROMATOGRAFIA DEL EXTRACTO DE APIO.

FUENTE: URBINA ANABELL.

CUADRO N°15. DETERMINACIÓN DE R_f DEL EXTRACTO DE APIO. REALIZADOS EN EL LABORATORIO DE FITOQUIMICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO. RIOBAMBA MAYO DEL 2012.

| MANCHAS OBSERVADAS | CALCULOS R _f | COMPUESTO IDENTIFICADO | COLOR |
|--------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------|------------------|
| 1 | $Rf = \frac{0.3 \text{ cm}}{7 \text{ cm}} = 0.04$ | | Amarillo-verdoso |
| 2 | $Rf = \frac{1.1 \text{ cm}}{7 \text{ cm}} = 0.15$ | | Amarillo-verdoso |
| 3 | $Rf = \frac{1.6 \text{ cm}}{7 \text{ cm}} = 0.22$ | | Amarillo-verdoso |
| 4 | $Rf = \frac{2.4 \text{ cm}}{7 \text{ cm}} = 0.34$ | | UV: Fluorescente |
| 5 | $Rf = \frac{3.2 \text{ cm}}{7 \text{ cm}} = 0.46$ | Acido Clorogénico. (~0.5). | Café |
| 6 | $Rf = \frac{4.5 \text{ cm}}{7 \text{ cm}} = 0.64$ | Quercetina (~0.65). | Café |
| 7 | $Rf = \frac{5.3 \text{ cm}}{7 \text{ cm}} = 0.75$ | Quercetin-3-O-ramnoside (~0.75) | UV: Fluorescente |
| 8 | $Rf = \frac{6.2 \text{ cm}}{7 \text{ cm}} = 0.89$ | Apiol (~0.75) | UV: Fluorescente |

En el cuadro N^o 15 y la fotografía N^o10 se observa los Rf de las manchas reveladas en la cromatografía en capa fina en el caso del Rf 0.46 de color café se identificó ácido clorogénico, que tiene como referencia de Rf (~0.50); el Rf 0.64 de color café se identificó quercetina que tiene como referencia Rf ~0.65; para el Rf 0.75 visto fluorescente al UV se identificó Quercetina-3-O-ramnoside y el Rf 0.89 observado fluorescente al UV que corresponde al compuesto denominado apiol obteniendo valores de referencia de Rf aproximado 0.75, lo que corresponde a los compuestos principales del apio. (8)

Estos valores tienen relación con lo indicado por Wagner. (8) (17)

3.4 ELABORACIÓN DE LA FÓRMULA FARMACÉUTICA

3.4.1 FÓRMULA FARMACÉUTICA SÓLIDA (TABLETAS)

CUADRO N^o16 RESULTADO DE LA ELABORACIÓN DE LAS TABLETAS DE CONCENTRACIÓN MÍNIMA PARA COMPRIMIR EN LA TABLETEADORA STOKES II DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ESPOCH.

| INGREDIENTES | FUNCION | FÓRMULA UNITARIA (mg/Tab) | FÓRMULA INDUSTRIAL (500 g) |
|---------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Principios Activos | Adelgazante | Extracto fluido equivalente a 1.6 g (50 mg de sólidos totales). | Extracto fluido equivalente a 1.33Kg (41.65g de sólidos totales). |
| Fosfato Dicálcico. | Diluyente | 438 mg | 365g |
| Celulosa Microcristalina. | Desintegrante | 138 mg | 115g |
| Povidona K 30. | Aglutinante | 18 mg | 15g |
| Estearato de Magnesio. | Lubricante | 6 mg | 5g |

En el cuadro N°16 nos indican las cantidades de principio activo y excipientes que se utilizó en la formulación de las tabletas adelgazantes de concentración mínima en relación a valores de referencia bibliográfica. (2)

PESO TOTAL POR TABLETA (mg): 600 mg

PESO TOTAL POR TABLETA (g): 0,600 g

TAMAÑO DE LOTE: 500g

UNIDADES: 833 comprimidos

CUADRO N°17 RESULTADO DE LA ELABORACIÓN DE LAS TABLETAS DE CONCENTRACIÓN MÁXIMA PARA COMPRIMIR EN LA TABLETEADORA STOKES II DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ESPOCH.

| INGREDIENTES | FUNCION | FORMULA UNITARIA (mg/Tab) | FORMULA INDUSTRIAL (500g) |
|--------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Principios Activos | Adelgazante | Extracto fluido equivalente a 3.2 g (100 mg de sólidos totales). | Extracto fluido equivalente a 2.66 Kg (83 g de sólidos totales). |
| Fosfato Dicálcico | Diluyente | 438 mg | 365g |
| Celulosa Microcristalina | Desintegrante | 138 mg | 115g |
| Povidona K 30 | Aglutinante | 18 mg | 15g |
| Estearato de Magnesio | Lubricante | 6 mg | 5g |

En el cuadro N°17 se observan las cantidades de principio activo y excipientes que se utilizó en la formulación de las tabletas adelgazantes de concentración máxima en relación a valores de referencia bibliográfica. (2)

PESO TOTAL POR TABLETA (mg): 600 mg

PESO TOTAL POR TABLETA (g): 0,600 g

TAMAÑO DE LOTE: 500g

UNIDADES: 833 comprimidos

En la fórmula se muestra la composición química de las tabletas que tienen el efecto adelgazante, tanto para la concentración máxima como la mínima, se prepararon lotes de 500g con un 73% de fosfato dicálcico, 23% de celulosa microcristalina, 3% de povidona y 1 % de estearato de magnesio, se determina la cantidad de excipiente que va por comprimido que tiene como peso final 600 mg.

3.5 RESULTADOS DEL CONTROL DE CALIDAD DE LAS TABLETAS ADELGAZANTES REALIZADOS EN LA TABLETEADORA STOKES II

3.5.1 PARÁMETROS FÍSICOS

3.5.1.1 Aspecto

CUADRO N°18 RESULTADO DEL ANÁLISIS SENSORIAL DE LAS TABLETAS DE 600 mg REALIZADO EN EL LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA DE LA ESPOCH MAYO 2012.

| FITOFÁRMACO SÓLIDO | FORMA | COLOR | SABOR | OLOR |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------|---------------------|-------------|
| Adelgazante | Redondo Plano, Caras lisas, Bordes Biselados. | Verde Oliva | Picante, Amargo. | Aromático |

En el cuadro N°18 se observan los resultados del control de calidad que presentan las tabletas en cuanto a sus parámetros físicos como son redondo plano, caras lisas, bordes biselados, de color verde oliva, sabor picante, olor característico, los cuales cumplen con los requerimientos.(16)

3.5.1.2 Espesor

CUADRO N °19 RESULTADO DEL ANÁLISIS DE ESPESOR DE LAS TABLETAS DE 600 mg REALIZADO EN EL LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA DE LA ESPOCH MAYO 2012.

| Nº | ESPESOR (mm) |
|-----------------|--------------|
| 1 | 8,69 |
| 2 | 8,84 |
| 3 | 8,58 |
| 4 | 8,71 |
| 5 | 8,88 |
| 6 | 8,68 |
| 7 | 8,54 |
| 8 | 8,66 |
| 9 | 8,77 |
| 10 | 8,75 |
| PROMEDIO | 8.71 |

En el cuadro N °19 se observan los resultados de obtenidos del espesor tomados en el durómetro Pharma Test, obteniendo un promedio de 8.71 mm es decir que cumple con la especificación establecida que es una variación menor al 5 %. (11)

3.5.1.3 Dureza

CUADRO N °20 RESULTADO DE DUREZA DE LAS TABLETAS DE 600 mg REALIZADO EN EL LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA DE LA ESPOCH MAYO 2012.

| Nº | DUREZA (Kgf) |
|-----------------|--------------|
| 1 | 7 |
| 2 | 8 |
| 3 | 7 |
| 4 | 7 |
| 5 | 7 |
| 6 | 8 |
| 7 | 7 |
| 8 | 8 |
| 9 | 7 |
| 10 | 8 |
| PROMEDIO | 7.4 |

El método utilizado para determinar la dureza de las tabletas fue resistencia a la presión, en el cuadro N°20 se observa el promedio de dureza que fue de 7.4 kgf, valores que están dentro de especificaciones de 6 a 9 Kgf.

3.5.1.4 Variación de peso

CUADRO N°21 RESULTADO DE LA VARIACION DE PESO DE LOS DE LAS TABLETAS DE 600 mg REALIZADO EN EL LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA DE LA ESPOCH MAYO 2012.

| Nº | PESO (mg) |
|-----------------|--------------|
| 1 | 600,2 |
| 2 | 601,7 |
| 3 | 603,1 |
| 4 | 602,2 |
| 5 | 603,1 |
| 6 | 602,7 |
| 7 | 600,1 |
| 8 | 601,8 |
| 9 | 604,2 |
| 10 | 600,8 |
| PROMEDIO | 601.9 |

Los resultados de variación de peso de las tabletas que se muestra en el cuadro N°21 indican que están dentro de las especificaciones, los límites especificados son: Límite superior (+5%), 630 mg límite inferior (- 5%), 570 mg, lo que se demuestra en el cuadro que se obtuvo un valor promedio de 601.9 mg.

3.5.1.5 Desintegración

CUADRO N°22 RESULTADO DE DESINTEGRACIÓN DE LAS TABLETAS DE 600 mg REALIZADO EN EL LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA DE LA ESPOCH MAYO 2012.

| Nº | TIEMPO DE DESINTEGRACION (min) | ESPECIFICACION |
|----------|--------------------------------|-------------------|
| 1 | 21 | Máximo 30 minutos |
| 2 | 20.18 | Máximo 30 minutos |
| 3 | 20.45 | Máximo 30 minutos |
| X | 20.54 | CUMPLE |

Los valores de desintegración que se muestran en el cuadro N°22 nos indican que están dentro de las especificaciones (máximo 30 minutos), por lo que se puede deducir que la calidad y cantidad de aglutinante, desintegrante utilizado en la formulación fueron las adecuadas para la liberación del principio activo.

3.5.1.6 Friabilidad

CUADRO N °23 RESULTADO DE FRIABILIDAD DE LAS TABLETAS DE 600 mg REALIZADO EN EL LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR MAYO 2012.

| N° | PESO INICIAL | PESO FINAL | FRIABILIDAD (%) |
|----|-----------------------|------------|-----------------|
| 1 | 6.5545 g | 6.5500 g | 0,07 |
| 2 | 6.5401 g | 6.5390 g | 0,01 |
| 3 | 6.1018 g | 6.0987 | 0,05 |
| X | | | 0.04 |
| | ESPECIFICACION | Máximo 1% | CUMPLE |

Los resultados expresados en el cuadro N° 23 indican una mínima variación de peso del ensayo de friabilidad mediante método desgaste por rotación, en donde las tabletas arrojaron un promedio dentro de las especificaciones resultado que garantiza que tendrá una buena resistencia mecánica al desgaste por rodadura, fricción o caída durante el proceso de envasado, almacenamiento y transporte. Según la USP el peso máximo perdido debe ser no mayor al 1%.

3.5.2 PARÁMETROS QUÍMICOS

3.5.2.1 Resultados de la determinación cuantitativa de flavonoides totales expresados como porcentaje de quercetina.

CUADRO N°24 DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACION DE FLAVONOIDES (% DE QUERCETINA) EN EL EXTRACTO DE ALCACHOFA, JENGIBRE Y APIO A UNA LONGITUD DE ONDA DE 258. REALIZADO EN EL LABORATORIO DE ANALISIS INSTRUMENTAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO. RIOBAMBA MAYO DEL 2012.

| C(ppm) | A |
|--------|-------|
| X | Y |
| 4 | 0.233 |
| 8 | 0.448 |
| 12 | 0.675 |
| 16 | 0.953 |
| 20 | 1.136 |

Se realizó una curva de calibración con el estándar de quercetina partiendo de 1 g de muestra disuelto en 100 mL de etanol (50%) para tomar alícuotas y obtener concentraciones de 4, 8, 12,16 y 20 ppm y posteriormente se midió la absorbancia obteniendo la siguiente ecuación:

$$y = a + bx$$

$$A = -0.0195 + 0.059675 C$$

$$C = \frac{A + 0.0195}{0.059675}$$

Dónde:

A= Absorbancia

C= Concentración

a= -0.0195

b= 0.059675

r= 0.9981

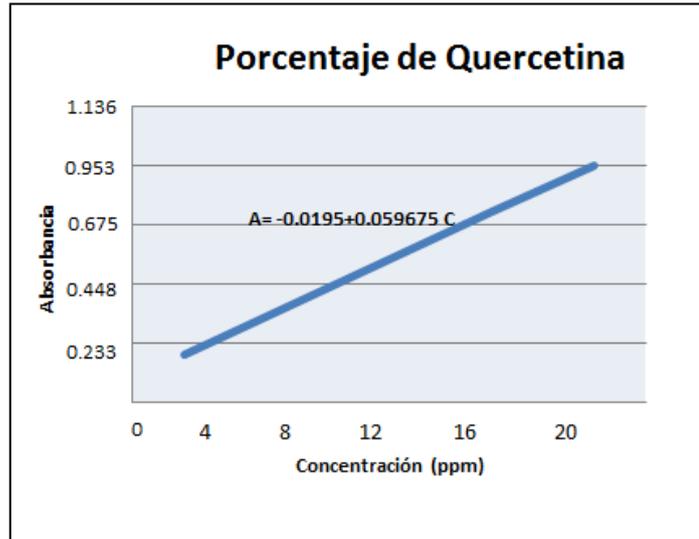


GRÁFICO N^o1. Se observa la curva de regresión lineal de la absorbancia VS concentración (ppm) y con la ecuación correspondiente.

En el gráfico N^o1 se observa la curva de regresión lineal de la absorbancia obtenida por espectrofotometría y la ecuación correspondiente calculada.

Se obtuvo las siguientes absorbancias de las muestras de cada extracto y de cada dosis de las tabletas.

| MUESTRA | A |
|-------------------------------|----------|
| Extracto fluido de jengibre. | 0.317 |
| Extracto fluido de alcachofa. | 0.885 |
| Extracto fluido del apio. | 0.270 |
| Tabletas de Conc. Mínima | 0.802 |
| Tabletas de Conc. Máxima | 0.894 |

El valor de referencia de la absorbancia de los flavonoides totales expresados como quercetina es de (0.233-1.136), lo cual demuestra que los valores obtenidos de los extractos y de las tabletas tanto para la dosis mínima como la máxima se encuentran dentro de los límites indicados. (1)(6)

Una vez que se determinó la absorbancia de las muestras se obtuvo por cálculo las siguientes concentraciones:

| MUESTRA | C (ug/mL) |
|-------------------------------|----------------------|
| Extracto fluido de jengibre. | 5.64 |
| Extracto fluido de alcachofa. | 15.16 |
| Extracto fluido del apio. | 4.85 |
| Tabletas de Conc. Mínima | 13.77 |
| Tabletas de Conc. Máxima | 15.31 |

Para realizar la cuantificación se hizo diluciones respectivas para cada muestra las cuales se pueden observar en el anexo #13, obteniendo los siguientes resultados:

| RESULTADOS DE FLAVONOIDES TOTALES EXPRESADOS COMO QUERCETINA |
|-------------------------------------------------------------------------|
| 5.64 mg FTEQ /mL Extracto fluido de jengibre. |
| 1.52 mg FTEQ /mL Extracto fluido de alcachofa. |
| 2.42 mg FTEQ /mL Extracto fluido de apio. |
| 3.55 mg FTEQ /g tableta de concentración mínima. |
| 6.54 mg FTEQ / g tableta de concentración máxima. |

En la tabla se observan los resultados de flavonoides totales expresados como porcentaje de quercetina, en el cual tenemos 5.64 mg FTEQ /mL de extracto fluido de jengibre; 1.52 mg FTEQ /mL de extracto fluido de alcachofa; 2.42 mg FTEQ /mL de extracto fluido de apio, observando que el extracto de jengibre tiene mayor porcentaje de flavonoides en relación al extracto de alcachofa y de apio.

Las concentraciones obtenidas del producto terminado es decir de las tabletas fue 3.55 mg FTEQ /g de tableta de concentración mínima y 6.54 mg FTEQ / g de tabletas de

concentración máxima lo cual se puede evidenciar que la concentración de flavonoides responsables de la actividad adelgazante de la dosis máxima es el doble de la concentración de flavonoides de las tabletas de dosis mínima, al realizar la formulación de las tabletas tanto de la dosis mínima como de la dosis máxima se tomó muy en cuenta esta relación, es decir las tabletas de dosis máxima tienen el doble de concentración de principios activos que las tabletas de dosis mínima lo cual se comparó al realizar la cuantificación.

3.5.3 PARÁMETROS MICROBIOLÓGICOS

CUADRO N°25 RESULTADO DEL ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DE LAS TABLETAS A BASE DEL EXTRACTO DE ALCACHOFA, JENGIBR Y APIO. REALIZADO EN EL LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO.

| ENSAYO | RESULTADO | LIMITES MÁXIMO PERMITIDOS |
|-------------------------------------|------------------|----------------------------------|
| AEROBIOS MESÓFILOS | Ausencia | 10^5 |
| COLIFORMES FECALES Y E. coli | Ausencia | 10 |
| HONGOS Y LEVADURAS | Ausencia | 10^3 |

En el cuadro N °25 podemos observar los resultados del análisis microbiológico para la tabletas, para el recuento de aerobios mesófilos, coliformes fecales y E. coli, hongos y levaduras, sin observarse ningún crecimiento microbiológico, lo cual nos indica que el producto ha cumplido los parámetros de calidad y se encuentra listo para su administración.

3.5.4 COMPROBACION DE LA ACTIVIDAD ADELGAZANTE DE LAS TABLETAS DE JENGIBRE, ALCACHOFA Y APIO.

En este parámetro se comprobó la actividad adelgazante de las tabletas de alcachofa, jengibre y apio mediante la administración a las personas voluntarias divididas en 4 grupos administradas de la siguiente manera: grupo 1) administración de las tabletas de concentración mínima las cuales tenían 1.6 g de extracto fluido equivalente a 50 mg de sólidos totales correspondientes a la combinación de jengibre, alcachofa y apio; grupo 2) se les administró las tabletas de concentración máxima que tenían 3.2 g de extracto fluido equivalente a 100mg de sólidos totales de la misma combinación de plantas; grupo 3) control positivo se le administró tabletas adelgazantes comerciales y al grupo 4) no se le administro ningún tipo de adelgazante, la dosis fue de 3 tabletas diarias tanto para la concentración mínima como máxima y control positivo.

Se realizaron las respectivas mediciones de peso, antes de iniciar el tratamiento, cada 2 días hasta terminar el tratamiento que fue de 15 días. Se obtuvo la diferencia de pesos entre los diferentes días durante el proceso de cada grupo de comprobación y se comparó entre grupos.

Los resultados obtenidos se muestran a continuación:

CUADRO N°26 RESULTADOS DE LA MEDIA DEL PESO (kg) DEL ESTUDIO DE COMPROBACION DE LA ACTIVIDAD ADELGAZANTE DE LAS TABLETAS DE ALCACHOFA, JENGIBRE Y APIO ADMINISTRADO A PERSONAS VOLUNTARIAS DURANTE EL TRATAMIENTO. MAYO - JUNIO 2012.

| GRUPOS | DÍAS | | | | | |
|------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | 1 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 |
| DOSIS MÍNIMA | 67.9(±11.1) | 67.4(±11.0) | 67.1(±11.0) | 66.8(±10.9) | 66.6(±10.8) | 66.3(±10.8) |
| DOSIS MÁXIMA | 70.4(±11.9) | 69.7(±12.1) | 69.2(±12.1) | 68.5(±11.9) | 67.3(±11.7) | 66.3(±11.8) |
| CONTROL POSITIVO | 72.6(±12.0) | 72.1(±12.0) | 71.5(±12.1) | 71.0(±11.9) | 70.5(±11.9) | 70.1(±12.1) |
| CONTROL NEGATIVO | 58.8(±5.0) | 58.8(±5.0) | 58.8(±5.0) | 58.8(±5.0) | 58.8(±5.0) | 58.8(±5.0) |

(±) Desviación estándar, n=10 número de datos c/grupo.

Los resultados que se observan en el cuadro N°26 son los valores de la media de los pesos desde el día inicial durante el tratamiento hasta el día final, (\pm) significa la desviación estándar de cada uno de los valores obtenidos estadísticamente.

En el caso de la dosis mínima, máxima y control positivo se observa la disminución de peso respectiva para cada grupo de estudio, en el caso del grupo de control negativo se puede observar que no hay disminución de peso en ningún día durante el tratamiento.

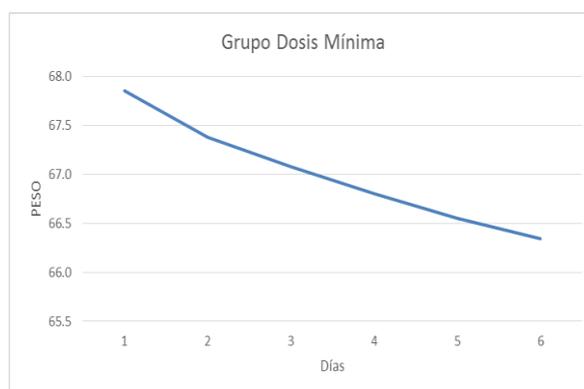


GRAFICO N°2 CURVA DE VARIACION DEL PESO VS EL TIEMPO (DIAS) EN EL GRUPO DE DOSIS MINIMA. MAYO - JUNIO 2012.

En el gráfico N°2 se observa la disminución de peso que se obtuvo durante el tratamiento de la administración de las tabletas de dosis mínima, donde se obtuvo una disminución promedio de 1.51 kg de peso en las personas voluntarias sometidas al tratamiento.

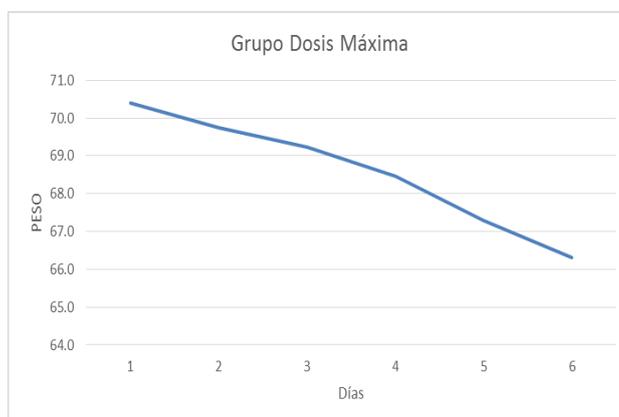


GRAFICO N°3 CURVA DE VARIACION DEL PESO VS EL TIEMPO (DIAS) EN EL GRUPO DE DOSIS MAXIMA. MAYO - JUNIO 2012.

En el gráfico N°3 se observa la disminución de pesos más notoria en relación al gráfico anterior de la administración de las tabletas de dosis mínima, esta por tratarse de una dosis más concentrada tuvo una disminución promedio de 4.07 kg en peso en las personas voluntarias que se les administró las tabletas de dosis máxima durante el mismo lapso de tiempo de 15 días sin tener efectos secundarios y sin someterse a ningún tipo de dieta.

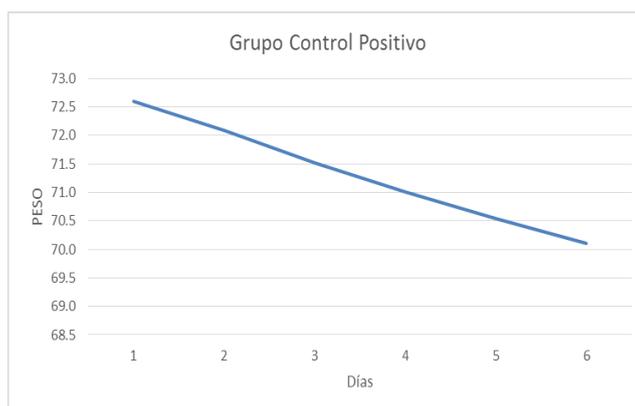


GRAFICO N°4 CURVA DE VARIACION DEL PESO VS EL TIEMPO (DIAS) EN EL GRUPO DE CONTROL POSITIVO. MAYO - JUNIO 2012.

En el gráfico N°4 se observa la disminución de pesos significativa entre el día inicial y el día final del tratamiento en la cual se obtuvo una disminución de 2.49 kg de peso en las personas voluntarias que se les administró las tabletas comerciales que fueron comprobadas su actividad adelgazante el cual se tomó como referencia para el control positivo.

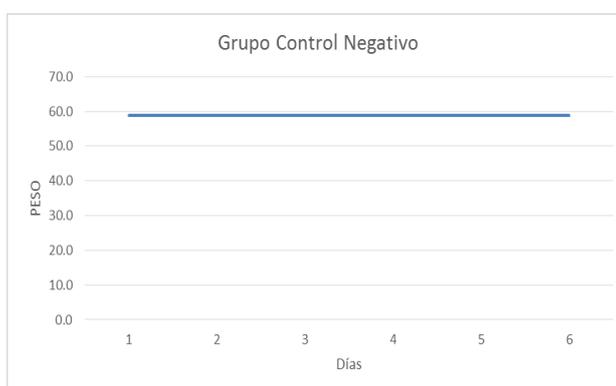


GRAFICO N°5 CURVA DE VARIACION DEL PESO VS EL TIEMPO (DIAS) EN EL GRUPO DE CONTROL NEGATIVO. MAYO - JUNIO 2012.

En el gráfico N°5 se observa que no existe disminución de peso durante los 15 días que se les controló el peso cada 2 días, el control negativo fue el grupo de personas voluntarias al que no se les administró ningún tipo de tratamiento.

CUADRO N°27 RESULTADOS ESTADISTICOS DE LA DIFERENCIA DE PESO DEL DIA INICIAL CON EL DIA FINAL DEL TRATAMIENTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE LAS TABLETAS DE ALCACHOFA, JENGIBRE Y APIO APLICADO EN PERSONAS VOLUNTARIAS. MAYO – JUNIO 2012.

| | Dosis Mínima | Dosis Máxima | Control Positivo |
|---------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| Cuenta | 10 | 10 | 10 |
| Media | 1.51 (± 0.49) | 4.07 (± 0.70) | 2.49 (± 0.44) |
| Mínimo | 0.90 | 3.10 | 2.26 |
| Máximo | 2.30 | 5.20 | 3.63 |

(±) Desviación estándar, n=10 número de datos c/grupo.

En el cuadro N° 27 se observan los resultados estadísticos de la disminución de peso durante el lapso de 15 días comprobado en personas voluntarias a las cuales se les administró las tabletas de alcachofa, jengibre y apio en una dosis de 3 veces al día después de cada comida, con la dosis respectiva para cada grupo, manteniendo su estilo de vida normal y sin realizar alguna dieta.

Para el caso de las personas que se les administró las tabletas de dosis mínima que fue un grupo de 10 personas se obtuvo un promedio de disminución de peso de 1.51 kg, lo que demuestra la efectividad de las tabletas adelgazantes, en este grupo la persona que menos disminuyó fue 0.90 kg y la que más disminuyó fue 2.30 kg.

En cuanto a los valores obtenidos de la disminución de peso de las personas voluntarias a las que se les administró las tabletas de dosis máxima tenemos 4.07 Kg de peso de diferencia después de terminar el tratamiento, en dicho grupo la persona que más perdió peso fue 5.20 kg y la menos disminuyó fue 3.10 kg.

Las personas que fueron sometidas al tratamiento con el control positivo disminuyeron en promedio de 2,49 Kg de peso comparados entre el peso antes de iniciar el tratamiento y al finalizar el mismo; el signo (\pm) significa la desviación estándar.

PRUEBA DE TUKEY

Se aplicara la prueba de tukey para ver la homogeneidad de las variables en estudio.

HSD de Tukey^a

CUADRO N° 28 RESULTADOS DE CALCULOS DE HOMOGENEIDAD DE LOS PESOS ENTRE EL PESO INICIAL Y EL PESO FINAL DURANTE EL TRATAMIENTO DE ADMINSTRACION DE LAS TABLETAS ADELGAZANTE DE ALCACHOFA, JENGIBRE Y APIO ADMINISTRADO A PERSONAS VOLUNTARIAS.

| Factor | N | Subconjunto para alfa = 0.05 | | |
|--------|----|------------------------------|--------|--------|
| | | 1 | 2 | 3 |
| A | 10 | 1,5100 | | |
| C | 10 | | 2,4920 | |
| B | 10 | | | 4,0700 |
| Sig. | | 1,000 | 1,000 | 1,000 |

En el cuadro N °28 Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos.

Dónde: **A**= Mínimo, **B**= Máximo, **C**= Positivo. Aplicando la prueba de tukey, vemos que las tabletas de tipo B es decir las tabletas con dosis máxima, fueron las más eficiente en relación con las demás tipos de tabletas, debido a que al administrar este tipo de tabletas se obtuvo una disminución de peso más notoria de 4,07kg que es lo que se esperaba al realizar la comprobación del efecto adelgazante.

La formulación de dosis máxima es decir la que tenía mayor concentración de principios activos combinados entre alcachofa, jengibre y apio, contienen gran porcentaje de flavonoides los cuales actúan a nivel digestivo, diurético, ayudan a disminuir la cantidad de lípidos y colesterol en la sangre, es por ello que se comprueba su efecto.

CAPITULO IV

4. CONCLUSIONES

1. La elaboración de las tabletas con extractos obtenidos de las hojas de alcachofa (*Cynara cardunculus var scolymus*), jengibre (*Zingiber officinale*) y apio (*Apium graveolens*) nos brindó una mejor administración para las personas debido a que tiene una mejor presentación son muy manejables la dosis es exacta para cada tableta la cual le da el efecto adelgazante.
2. Los parámetros establecidos para el control de calidad de la materia prima de jengibre, alcachofa y apio que fueron adquiridas, cumplen con todos los parámetros que se requieren para ser usados.
3. Los metabolitos secundarios identificados en el tamizaje fitoquímico de cada una de las plantas fueron triterpenos, flavonoides, alcaloides, azúcares reductores, compuestos fenólicos, cardiotónicos.
4. El fitofármaco sólido se realizó mediante el método de granulación húmeda, utilizando como excipientes fosfato dicálcico 73%, celulosa microcristalina 23%, povidona 3% y estearato de magnesio 1%, para un lote de 500 g, con un peso de 600 mg con una dureza entre 6 a 9 Kgf.
5. Al realizar el control de calidad de los comprimidos obtenidos el peso se encuentra dentro de 570-630 mg con una media de 601,9 mg, el espesor cumple pues la variación de sus valores no sobrepasa el 5%, la dureza también cumplió se obtuvo comprimidos dentro de los valores 6-9 Kgf, la friabilidad cumple con su valor (menor al 1%), desintegración se encuentran dentro de los límites de tiempo menor a 30 minutos.

6. El control de calidad tanto de los parámetros químicos como microbiológicos del producto terminado se ve reflejado en el cuadro N°24 y N°25 lo cual nos indica que es un producto de calidad apto para el consumo humano.

7. En la comprobación de la eficacia aplicando la prueba de tukey, obtuvimos que la tabletas concentración máxima, es la más eficiente con relación con las demás tipos de tabletas bajando notoriamente su peso, sin causar ningún tipo de efecto secundario.

CAPÍTULO V

5. RECOMENDACIONES

- La administración de las tabletas adelgazantes no está indicado en personas embarazadas, niños, personas con enfermedades crónicas o que están dando de lactar.
- De preferencia las tabletas se administran con agua, no combinar con otros medicamentos para así evitar cualquier tipo de interacciones medicamentosas.
- Las tabletas deben ser almacenadas en un lugar fresco, seco y cerrado para evitar el ingreso de ciertos microorganismos.
- Para la utilización de la tableteadora se debe realizar una limpieza profunda de todas las partes para evitar alguna contaminación cruzada.
- Realizar un estudio de estabilidad a largo plazo para conocer la vida útil de las tabletas.

CAPÍTULO VI

6. RESUMEN

Se elaboró un fitofármaco sólido con extractos de Alcachofa (*Cynara cardunculus var scolymus*), jengibre (*Zingiber officinale*) y apio (*Apium graveolens*), en el laboratorio de Fitoquímica, Instrumental de la Facultad de Ciencias de la ESPOCH, mediante diseño experimental y la técnica de granulación húmeda de un lote de 500g, se incorporó una concentración equivalente a 1.6 g de p.a en el caso de la concentración mínima y un equivalente a 3.2 g de p.a para la concentración máxima, junto al PVP 3% para formar el mucílago e incorporarlo a los demás excipientes fosfato dicálcico 73%, celulosa microcristalina 23% y estearato de magnesio 1%, para luego comprimir en la tableteadora Stokes.

Se obtuvo tabletas con un aspecto redondo plano, caras lisas, de color verde Oliva, sabor picante y olor aromático, pesos medios de 600 mg, espesor 8.71, dureza 7.4 Kgf, friabilidad 0.04 % y desintegración 20.54 minutos los mismos que se encontraron dentro de las especificaciones tanto físicas, químicas como microbiológicas.

Las tabletas nos proporcionaron una mejor manera de administrar de forma oral los extractos vegetales debido a una mejor presentación y exactitud en las dosis. La comprobación se realizó en forma aleatoria en 4 grupos entre hombres y mujeres en edades comprendidas entre 22 – 65 años, con una dosis de 3 tabletas diarias.

Los resultados al final de los 15 días de tratamiento fueron la efectividad adelgazante de las tabletas de mayor concentración administrados a los voluntarios los cuales no alteraron su dieta o ritmo de vida cotidiana y no presentó ningún efecto secundario a lo largo del tratamiento. Se recomienda realizar un estudio de estabilidad a largo plazo para conocer la vida útil de las tabletas.

SUMMARY

A solid phytodrug with artichoke (*Cynara cardunculus var scolymus*), Jengibre (*Zingiber officinale*) and celery (*Apium graveolens*) extracts was carried out in the Phytochemistry, Instrumental lab of Science Faculty from ESPOCH using experimental design and wet granulation technique in a 500 g lot. An equivalent concentration to 1.6 g of p.a in the minimum concentration and 3.2 g of p.a for the maximum concentration with PVP 3% to form mucilage and add it to dicalcium phosphate 73%, microcrystalline cellulose 23% and magnesium stearate 1% to compress them later in the Stokes tableting.

The pills were flat, round, smooth and olive green. They also had spicy flavor and aromatic smell, average weight of 600 mg, thickness 8.71%, hardness 7.4kgf, friability 0.04% and 20.54 minute disintegration which met the physical, chemical and microbiological specifications.

These pills provide a better way to manage vegetable extracts orally due to better presentation and accuracy in dose. The checking was done at random with 4 groups of men and women from 22-65 years old with 3-pill daily dose.

The results after 15 days of treatment were thinning effectiveness in the bigger concentration pills given to the volunteer who did not change their diet or daily routine without side effects during the treatment. It is recommended to carry out the long-term stability study to determine the pill lifespan.

CAPÍTULO VII

7. BIBLIOGRAFIA

1. **ACOSTA, M.**, Vademécum de Plantas Medicinales del Ecuador., Quito-Ecuador., Abda-yala., 1992., Pp. 420 - 422.
2. **ALONSO, J.**, Fitofármacos y Nutraceuticos., Quito-Ecuador., Corpus., 2004., Pp. 110-114, 166- 170, 641-646.
3. **BLECHER, L.**, Pharmaceutical Excipients Producers and Users Strengthen their Voice., Pharm Technol., New York., Marcel Dekker Inc., 1993., Pp. 38-39.
4. **CÁCERES, A.**, Plantas de Uso Medicinal., Guatemala-Guatemala., Universitaria., 1996., Pp. 9, 43, 101.
5. **FALCONÍ, M.**, Elaboración y control de calidad de comprimidos fitofarmacéuticos a base de extractos de Manzanilla (*Matricaria chamomilla L.*), Ajo (*Allium sativum*) y Jengibre (*Zingiber officinale*). Facultad de Ciencias Escuela de Bioquímica y Farmacia de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo., Riobamba-Ecuador., **TESIS.**, 2007., Pp 53, 57.
6. **KIBBE, A.**, Calcium Phosphate, Dibasic Dihydrate., Handbook of Pharmaceutical excipients. American Pharmaceutical Association., 3a ed., London-Londres., 2000., Pp. 63-67.

7. **LOCK, O.**, Investigación Fitoquímica., Métodos de Estudios de Productos Naturales., Perú., Pontificia Universidad Católica del Perú., 1994., Pp.260
8. **MONTALVO, E.**, Introducción a la Tecnología Farmacéutica., Quito., Universidad Central del Ecuador., Facultad de Ciencias Químicas., 1990., Pp. 71- 131.
9. **INSTITUTO ECUATORIANO DE NORMALIZACIÓN.**, Fitoterápico Droga Cruda., Especificaciones Generales., Quito – Ecuador., INEN. 1999., Pp.6 – 12.
10. **INSTITUTO ECUATORIANO DE NORMALIZACIÓN.**, Hierbas Aromáticas., Requisitos. Especificaciones Generales., Quito – Ecuador., NTE INEN: 2392:07.
11. **PHARMACOPEIA NATIONAL FORMULARY.**, Normas de Estándar Internacional USP XXVIII., NF 18., 1985., Pp. 1267-1268, 1477, 1735, 1973-1975, 2258, 2262, 2268, 2296, 2309-2310.
12. **REAL FARMACOPEA ESPAÑOLA.**, Métodos de Farmacotecnia., 2.9.15. Volumen aparente., 3a ed., Madrid - España., Ministerio de Sanidad y Consumo., 2005., Pp 266.
13. **REAL FARMACOPEA ESPAÑOLA.**, Métodos de Farmacotecnia., 2.9.16. Capacidad de flujo., 3a ed., Madrid - España., Ministerio de Sanidad y Consumo., 2005., Pp 266.
14. **ROWE, R.**, Microcrystalline cellulose., Handbook of Pharmaceutical excipients., 5a ed., London - Londres., American Pharmaceutical Association., 2006., Pp. 132-135.

15. **ROWE, R.**, Povidone., Handbook of Pharmaceutical excipients., 5a ed., London - Lenders., American Pharmaceutical Association., 2006., Pp. 611-616.
16. **SALAZAR, R.**, Normas de Correcta Fabricación de medicamentos y normas de Buenas Prácticas de Laboratorios., Madrid - España., Ed Luzán., 1993., Pp. 105-113.
17. **WAGNER.**, Plant Drug Analysis., Berlin., Springer- Verlag., 1983., Pp. 77, 96, 154, 165, 174, 208, 242, 293, 296, 300.

BIBLIOGRAFIA INTERNET

18. ALCACHOFA *Cynara cardunculus var. Scolymus* DESCRIPCION

http://es.wikipedia.org/wiki/Cynara_scolymus

2012/03/15.

19. APIO , CARACTERISTICAS

http://es.wikipedia.org/wiki/Apium_graveolens

2012/03/12.

20. BENEFICIOS DEL JENGIBRE PARA ADELGAZAR

<http://dietalibre.net/43-jengibre-para-adelgazar-los-beneficios-del-jengibre-para-la-salud.html>

2012/03/08.

21. CATEGORIZACION DE FITOMEDICAMENTOS

http://deturno.com/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=58:que-son-los-fitofarmacos&catid=42

2012/03/10.

22. CLASIFICACION DE LAS FORMAS FARMACEUTICAS.

http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen5/17_forfar.pdf

2012/03/20.

23. COMPRIMIDO – TABLETAS.

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

2012/03/20.

24. CULTIVO Y VARIEDADES DE LA ALCACHOFA.

http://es.wikipedia.org/wiki/Cynara_scolymus

2012/03/21.

25. CLASIFICACION DE LA OBESIDAD

http://www.tratamiento.webpin.com/62009_OBESIDAD.html

2012/03/20.

26. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA ALCACHOFA.

<http://portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000011.nsf/voDocumentos/BF0ED8889267BF7FC1256B670057FB4F/>

2012/03/08.

27. CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO DE PLANTAS Y DROGAS.

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

2012/04/22.

28. CONTRAINDICACIONES DE LA ALCACHOFA

<http://www.plantasparacurar.com/contraindicaciones-de-la-alcachofa/>

2012/03/20.

29. CONTROL DE CALIDAD DE COMPRIMIDOS.

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

2011/09/10.

30. DETERMINACION DE LA OBESIDAD MEDIANTE EL IMC

<http://www.ocamedi.com/10522.html>

2012/03/20.

31. DUREZA DE LA TABLETA

<http://www.engsys.co.uk/spanish/testing/>

2012/03/09.

32. EFECTOS DE LOS COADYUVANTES O EXCIPIENTES.

http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/lb/ciencias_quimicas_y_farmaceuticas/cide01/cap1/1-7-1.html

2012/03/09.

33. EFECTOS ADVERSOS Y TOXICOS DE LA ALCACHOFA

[http://portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000011.nsf/voDokumentos/BF0ED8889267BF7FC1256B670057FB4F/\\$File](http://portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000011.nsf/voDokumentos/BF0ED8889267BF7FC1256B670057FB4F/$File)

2012/03/20.

34. EFECTOS ADVERSOS DEL JENGIBRE

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/natural/961>.

2012/03/20.

35. EXCIPIENTES.DATOS GENERALES

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

2012/03/20.

36. FITOTERAPIA. DEFINICION

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

2012/03/21.

37. FITOFARMACO. DEFINICION

<http://www.schwabe.com.mx/fito/queson.html>

2012/03/10.

38. FORMA FARMACEUTICA. DEFINICION

http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen5/17_forfar.pdf

2012/03/10.

39. FORMULACION DE LOS COMPRIMIDOS

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

2012/03/10.

40. HÁBITAT DE LA ALCACHOFA.

http://es.wikipedia.org/wiki/Cynara_scolymus

2012/03/20

41. HÁBITAT DEL JENGIBRE

<http://www.yerbasana.cl/?a=847&sel=938>

2012/03/20

42. JENGIBRE DESCRIPCION BOTANICA

http://es.wikipedia.org/wiki/Zingiber_officinale

2012/03/20

43. MEJORA Y RECOLECCION DE PLANTAS.

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

2012/03/10.

44. TIPOS DE COMPRIMIDOS

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

2012/03/10.

45. TIPOS DE EXCIPIENTES.

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

2012/03/10.

46. TIPOS DE FITOFARMACOS

<http://www.schwabe.com.mx/fito/queson.html>

2012/03/10.

47. OBESIDAD

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

2012/03/20.

**48. POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN DE LA
ALCACHOFA.**

[http://portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000011.nsf/voDocumentos/BF0ED8889267BF7FC1256B670057FB4F/\\$File/](http://portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000011.nsf/voDocumentos/BF0ED8889267BF7FC1256B670057FB4F/$File/)

2012/03/10.

49. PROPIEDADES DE LA ALCACHOFA PARA ADELGAZAR.

<http://remedios.innatia.com/c-alcachofa-propiedades/a-alcachofa-adelgazar.html>

2012/03/10.

50. PROPIEDADES DE LA ALCACHOFA PARA BAJAR EL COLESTEROL.

<http://www.abajarcolesterol.com/propiedades-de-la-alcachofa-para-bajar-el-colesterol/>

2012/03/10.

51. PROPIEDADES DE LAS CAPSULAS Y PASTILLAS DE ALCACHOFA PARA ADELGAZAR.

<http://www.aperderpeso.com/propiedades-de-las-capsulas-y-pastillas-de-alcachofa-para-adelgazar/>

2012/03/10.

52. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS DE LA ALCACHOFA

[http://portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000011.nsf/voD ocumentos/BF0ED8889267BF7FC1256B670057FB4F/\\$File/](http://portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000011.nsf/voD ocumentos/BF0ED8889267BF7FC1256B670057FB4F/$File/)

2012/03/20

CAPÍTULO VIII

8. ANEXOS

ANEXO N° 1. OBTENCION DE LA MATERIA PRIMA



FOTOGRAFIA N° 11 ALCACHOFA



FOTOGRAFIA N°12 JENGIBRE



FOTOGRAFIA N° 13 DROGA SECA DE APIO.

ANEXO N° 2. CONTROL DE CALIDAD DE LA MATERIA PRIMA.

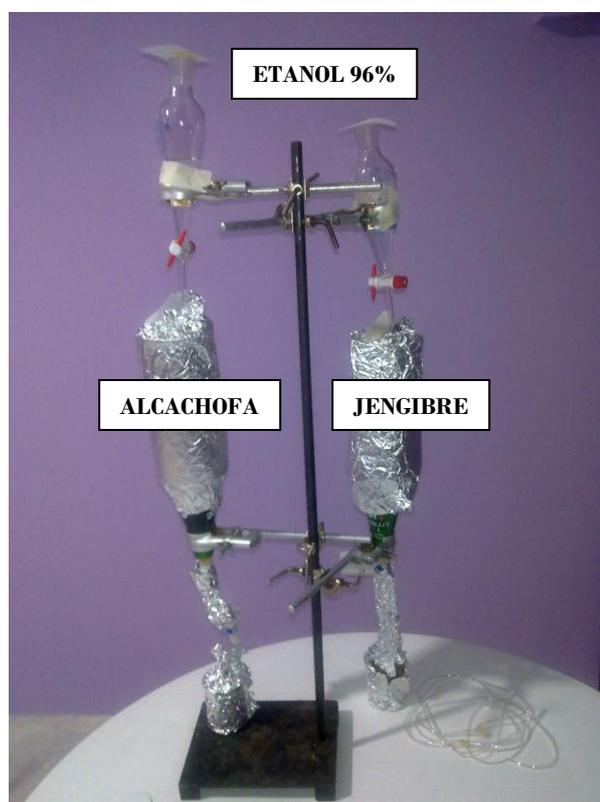


FOTOGRAFIA N° 14 DETERMINACION DE LA HUMEDAD

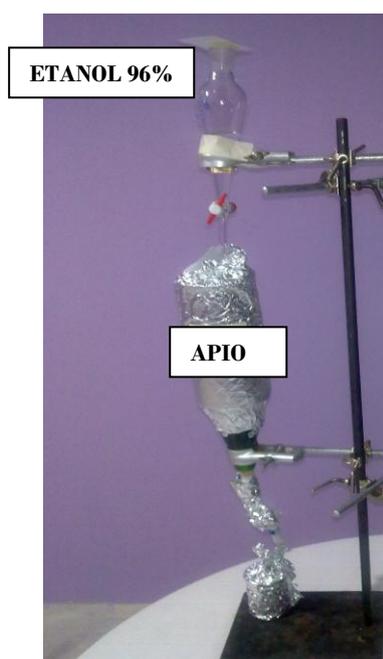


FOTOGRAFIA N° 15 DETERMINACION DE CENIZAS

ANEXO N° 3. OBTENCION DE LOS EXTRACTOS.

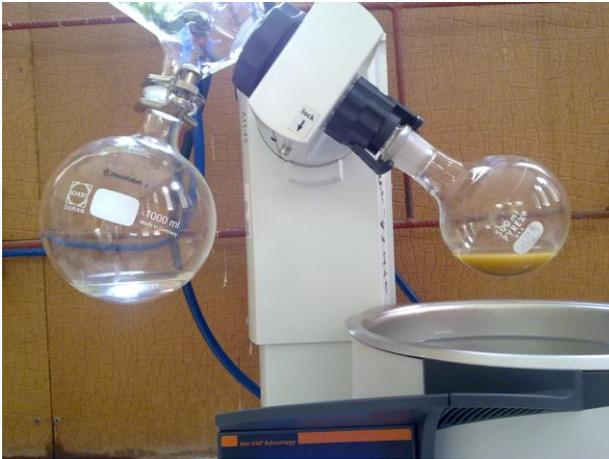


FOTOGRAFIA N°16 PERCOLACION DEL EXTRACTO DE ALCACHOFA Y JENGIBRE.



FOTOGRAFIA N°17 PERCOLACION DEL EXTRACTO DE APIO.

ANEXO N° 4. PREPARACION DE LOS EXTRACTOS FLUIDOS.



FOTOGRAFIA N° 18 CONCENTRAR LOS EXTRACTOS EN EL ROTAVAPOR (Heidolph).

ANEXO N° 5. CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA.



FOTOGRAFIA N°19 FASE MOVIL

ANEXO N° 6. ELABORACIÓN DEL FITOFÁRMACO SÓLIDO.



FOTOGRAFIA N°20 PREPARADO DEL GRANULADO.



FOTOGRAFIA N°21 SECADO



FOTOGRAFIA N° 22 TABLETEADO DEL GRANULADO.



FOTOGRAFIA N°23 OBTENCION DE LAS TABLETAS

ANEXO N° 7. CONTROL DE CALIDAD DE LAS TABLETAS.



FOTOGRAFIA N°24 VARIACION DE PESO.



FOTOGRAFIA N°25 DUREZA Y ESPESOR.



FOTOGRAFIA N°26 FRIABILIDAD.



FOTOGRAFIA N°27 DESINTEGRACION.

ANEXO N° 8. DETERMINACION CUANTITATIVA DE FLAVONOIDES.



FOTOGRAFIA N°28 PREPARACION DE LA MUESTRA.



FOTOGRAFIA N°29 MEDICION DE LA MUESTRA.

ANEXO N° 9. ANALISIS MICROBIOLÓGICO.



ESCUELA SUPERIOR POLITECNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
LABORATORIO DE ANALISIS TECNICOS
AREA DE MICROBIOLOGIA
Panamericana Sur Km 1 ¼ Tel/Fax 03-2960591

EXAMEN MICROBIOLÓGICO DE ALIMENTO 073-12

Solicitado por: Anabell Urbina

Dirección: Pichincha 29-39 y Febres Cordero. Riobamba Teléfono: 2946874

Tipo de muestra: Tabletas adelgazantes de jengibre, alcachofa y apio

Marca: NA Lote: NA

Fecha de Recepción: 24 de mayo de 2012 Código: 073-12

01 EXAMEN FISICO

Color: Verde oliva

Olor: Característico a jengibre

Aspecto: Normal, tabletas

| 02 DETERMINACIONES | MÉTODO USADO Y CONDICIONES DE INCUBACION | VALORES DE REFERENCIA * | VALORES ENCONTRADOS |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------|
| Determinación del número de Microorganismos Aerobios Mesófilos UFC/g | Método ADAC (960.12 Recuento de aerobios en alimentos, film seco rehidratable) 35±1 °C / 48 horas ±3h | 10 ⁵ | 0 |
| Determinación de Microorganismos Coliformes fecales y E. coli NMP/g | Método INEN 1529-6 Técnica del Número Mas Probable 44.5±1 °C / 48 ±2h | 10 | 0 |
| Determinación de Levaduras y Hongos UFC/g | Método AOAC (987.02) Recuento de levaduras y mohos, film seco rehidratable) 20-25±1 °C / 5 días | 10 ⁵ | 0 |

*Concentración máxima para vegetal medicinal, para uso interno. OMS Guía para la evaluación de la calidad de los vegetales medicinales en lo referente a contaminantes y residuos. OMS 2007.

03 OBSERVACIONES:

FECHA DE ANÁLISIS

| Inicio | Final |
|----------|----------|
| 30/05/12 | 04/06/12 |

Maritza Yanez Navarrete
Técnica de Laboratorio

NOTA: El informe solo afecta a la muestra solicitada a ensayo. El informe no deberá reproducirse sino en su totalidad previo autorización del laboratorio.

ANEXO N°10. TABLETAS ADELGAZANTES DE JENGIBRE, ALCACHOFA Y APIO.



FOTOGRAFIA N° 30 TABLETAS ADELGAZANTES



FOTOGRAFIA N° 31 TABLETAS ADELGAZANTES DE CONCENTRACION MAXIMA.



FOTOGRAFIA N° 32 TABLETAS ADELGAZANTES DE CONCENTRACION MINIMA.

ANEXO N°11 FORMATO DEL CONSENTIMIENTO.**ESCUELA SUPERIOR POLITECNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE BIOQUIMICA Y FARMACIA****HOJA DE CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPACION EN ESTUDIO DE INVESTIGACION****TITULO: “**

ELABORACIÓN DE UN FITOFÁRMACO SÓLIDO CON PROPIEDADES ADELGAZANTES PREPARADO CON DIFERENTES DOSIS A BASE DE ALCACHOFA (*Cynara cardunculus var. scolymus*), JENGIBRE (*Zingiber officinale*) Y APIO (*Apium graveolens*) ADMINISTRADO A PERSONAS PARA COMPARAR SU EFICACIA.

INVESTIGADOR:

ANABELL DEL ROCÍO URBINA SALAZAR.

LUGAR:

Riobamba – Ecuador

Esta hoja de consentimiento puede contener palabras que usted no entienda. Por favor pregunte al investigador encargado cualquier palabra o información que usted no entienda claramente. Usted puede llevarse a su casa una copia de este consentimiento para pensar sobre este estudio o para discutir con su familia o amigos antes de tomar su decisión.

I- INTRODUCCION

Usted ha sido invitado a participar en un estudio de investigación. Antes de que usted y su hijo decidan participar en el estudio por favor lea este consentimiento cuidadosamente. Haga todas las preguntas que usted tenga, para asegurarse de que entienda los procedimientos del estudio, incluyendo los riesgos y los beneficios.

II- PROPÓSITO DEL ESTUDIO:

La razón por la cual se realiza esta investigación, es para comprobar la acción adelgazante del fitofármaco sólido realizado, tabletas a base de jengibre, alcachofa y apio plantas que tienen la propiedad de reducir la grasa, el colesterol, y debido a que en los últimos tiempos existe un índice muy alto de sobrepeso debido a los malos hábitos de alimentación y estilo de vida acelerado han complicado nuestras dietas modificando nuestra contextura.

III- PARTICIPANTES DEL ESTUDIO:

El estudio es completamente voluntario. Usted puede abandonar el estudio en cualquier momento al no sentirse cómodo con el tratamiento.

Las personas que no pueden entrar en el tratamiento, son aquellas que tengan problemas de coagulación o se encuentren embarazadas.

Se espera que participen 20 personas voluntarias.

IV- PROCEDIMIENTOS:

En el estudio se procederá inicialmente con la entrega de la hoja de consentimiento informado, y con la aceptación de ser parte del tratamiento, luego se tomara las medidas correspondientes de peso, posteriormente la entrega de los envases con las tabletas y sus respectivas indicaciones, el tratamiento tiene una duración de 15 días, el peso será tomado cada 2 días, por el investigador, hasta finalizar el tiempo estipulado y se comparara con las medidas tomadas antes de su administración. Su participación culmina con este paso.

V-RIESGOS O INCOMODIDADES:

Pueda que al momento de su administración sienta un ligero sabor agrio en su paladar es efecto normal de las tabletas.

El mismo debe mantenerse fuera del alcance de los niños y de personas que no entiendan sus instrucciones.

Si usted queda embarazada durante este estudio puede haber otros riesgos para usted y el niño no nacido que se desconocen.

Si usted quedara embarazada durante el curso del estudio, usted debe dejar el tratamiento inmediatamente, y comunicarse con el investigador del estudio.

VI- BENEFICIOS

Es probable que usted no reciba ningún beneficio personal por participar en este estudio.

Su condición podría mejorar como resultado de su participación en este estudio, aunque no hay ninguna garantía de que esto suceda.

La información de este estudio de investigación podría conducir a un mejor tratamiento para el futuro de esta condición.

VII- COSTOS

El tratamiento será provisto por el investigador el cual es totalmente gratuito para las personas voluntarias.

VIII- INCENTIVO PARA EL PARTICIPANTE

A usted no se le pagará nada por ser parte de este estudio.

IX- ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO

Si usted decide no participar en este estudio, hay otras alternativas de tratamiento disponibles. Estas incluyen cambio en su dieta alimentaria, entrenamiento físico. Su médico discutirá las mismas con usted. Usted no tiene que estar en este estudio para ser tratado por su condición.

X - PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD

Si usted elige estar en este estudio, el investigador del estudio conseguirá información personal sobre usted. Esto puede que incluya la información que puede identificarle a usted. El investigador puede también conseguir información sobre la salud suya incluyendo:

- Expedientes médicos de ahora y el pasado (pueden incluir resultados de laboratorios, placas o exámenes físicos).

Información sobre usted y sobre su salud que puede identificarle a usted podría ser brindada a otros para realizar este estudio de investigación

Los resultados de esta investigación pueden ser publicados en revistas científicas o ser presentados en las reuniones médicas, pero la identidad suya no será divulgada.

La información de salud suya será mantenida tan confidencial como sea posible bajo la ley. Esta autorización servirá hasta el final del estudio, a menos que usted la cancele antes. Usted puede cancelar esta autorización en cualquier momento enviando un aviso escrito al Investigador en la dirección siguiente:

Anabell Del Rocío Urbina Salazar, Pichincha 29-39 y Febres Cordero. Riobamba - Ecuador, 032946874-095155057

Si usted cancela esta autorización, el Investigador Principal no usará ni divulgará su información personal ni de su salud bajo la autorización para este estudio. Esta información sólo se divulgará en caso que se necesite la información personal de su salud para preservar la integridad científica del estudio.

La autorización para el uso y el acceso de la información protegida de la salud para los propósitos de la investigación es totalmente voluntaria. Sin embargo, de no firmar este documento usted no podrá participar en este estudio. Si en el futuro usted cancela esta autorización, no podrá continuar participando en este estudio.

XI- PARTICIPACIÓN Y RETIRO VOLUNTARIOS

La participación suya en este estudio es voluntaria. Usted puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento. La decisión suya no resultará en ninguna penalidad o pérdida de beneficios para los cuales tenga derecho. De ser necesario, su participación en este estudio puede ser detenida en cualquier momento por el investigador del estudio o por el patrocinador sin su consentimiento.

XII- PREGUNTAS

Si tiene alguna pregunta sobre este estudio o sobre su participación en el mismo, o si piensa que ha sufrido alguna lesión asociada al tratamiento en estudio, usted puede contactar a:

Anabell Del Rocío Urbina Salazar, Pichincha 29-39 y Febres Cordero. Riobamba - Ecuador, 032946874-095155057

No firme este consentimiento a menos que usted haya tenido la oportunidad de hacer preguntas y recibir contestaciones satisfactorias para todas sus preguntas.

Si usted firma aceptando participar en este estudio, recibirá una copia firmada, con la fecha de esta hoja de consentimiento para usted.

XIII- CONSENTIMIENTO:

He leído la información de esta hoja de consentimiento, o se me ha leído de manera adecuada. Todas mis preguntas sobre el estudio y mi participación han sido atendidas. Yo autorizo el uso y la divulgación de mi información de salud a las entidades antes mencionadas en este consentimiento para los propósitos descritos anteriormente.

Al firmar esta hoja de consentimiento, no se ha renunciado a ninguno de los derechos legales.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

Firma del Investigador Principal

Fecha

Firma del Padre

Fecha

Firma de la Madre

Fecha

Firma del representante legal autorizado

Fecha

ANEXO N° 12 BASE DE DATOS

CUADRO N°32 DATOS DEL PESO E INDICE DE MASA CORPORAL DE LA COMPROBACION DEL EFECTO ADELGAZANTE DE LAS TABLETAS A BASE DE JENGIBRE ALCACHOFA Y APIO EN PERSONAS VOLUNTARIAS. MAYO – JUNIO 2012.

PESOS DURANTE EL TRATAMIENTO DOSIS MINIMA

| Nº | ESTATURA (cm) | PESOi.min (Kg) | DIA 3 (Kg) | DIA 6 (Kg) | DIA 9 (Kg) | DIA 12 (Kg) | DIA15f.min (Kg) |
|----|---------------|----------------|------------|------------|------------|-------------|-----------------|
| 1 | 1,65 | 64,4 | 64,1 | 63,7 | 63,4 | 62,9 | 62,1 |
| 2 | 1,60 | 65,3 | 64,9 | 64,1 | 63,9 | 63,7 | 63,5 |
| 3 | 1,55 | 61,7 | 60,8 | 60,7 | 60,5 | 60,4 | 60,3 |
| 4 | 1,64 | 68,9 | 68,0 | 67,7 | 67,5 | 67,3 | 67,1 |
| 5 | 1,50 | 60,8 | 60,2 | 60,1 | 60 | 59,9 | 59,9 |
| 6 | 1,66 | 80,7 | 80,3 | 80 | 79,5 | 79,1 | 78,9 |
| 7 | 1,48 | 54,4 | 54,1 | 53,9 | 53,7 | 53,6 | 53,5 |
| 8 | 1,65 | 92,6 | 91,8 | 91,5 | 91,1 | 90,9 | 90,7 |
| 9 | 1,56 | 68,0 | 67,9 | 67,7 | 67,5 | 67,2 | 67,1 |
| 10 | 1,58 | 61,7 | 61,7 | 61,4 | 60,9 | 60,5 | 60,3 |

IMC DURANTE EL TRATAMIENTO DOSIS MINIMA

| Nº | ESTATURA (cm) | IMCi.min | IMC DIA 3 | IMC DIA 6 | IMC DIA 9 | IMC DIA 12 | IMCf.min |
|----|---------------|----------|-----------|-----------|-----------|------------|----------|
| 1 | 1,65 | 23,65 | 23,65 | 23,40 | 23,29 | 23,10 | 22,81 |
| 2 | 1,60 | 25,51 | 25,35 | 25,04 | 24,96 | 24,88 | 24,80 |
| 3 | 1,55 | 25,68 | 25,31 | 25,27 | 25,18 | 25,14 | 25,10 |
| 4 | 1,64 | 25,62 | 25,28 | 25,17 | 25,10 | 25,02 | 24,95 |
| 5 | 1,50 | 27,02 | 26,76 | 26,71 | 26,67 | 26,62 | 26,62 |
| 6 | 1,66 | 29,29 | 29,14 | 29,03 | 28,85 | 28,71 | 28,63 |
| 7 | 1,48 | 24,84 | 24,70 | 24,61 | 24,52 | 24,47 | 24,42 |
| 8 | 1,65 | 34,01 | 33,72 | 33,61 | 33,46 | 33,39 | 33,31 |
| 9 | 1,56 | 27,94 | 27,90 | 27,82 | 27,74 | 27,61 | 27,57 |
| 10 | 1,58 | 24,72 | 24,72 | 24,60 | 24,40 | 24,23 | 24,15 |

PESOS DURANTE EL TRATAMIENTO DOSIS MÁXIMA

| Nº | ESTATURA (cm) | PESOi.max (Kg) | DIA 3 (Kg) | DIA 6 (Kg) | DIA 9 (Kg) | DIA 12 (Kg) | DIA15f.max (Kg) |
|----|---------------|----------------|------------|------------|------------|-------------|-----------------|
| 1 | 1,52 | 72,6 | 72,1 | 71,7 | 70,9 | 69,5 | 68,8 |
| 2 | 1,50 | 63,5 | 63,0 | 62,5 | 62,1 | 59,9 | 59,2 |
| 3 | 1,55 | 72,6 | 71,7 | 71,2 | 70,7 | 70,1 | 69,5 |
| 4 | 1,70 | 68 | 67,5 | 66,1 | 65,8 | 64,7 | 63,2 |
| 5 | 1,70 | 84,4 | 83,9 | 83,5 | 82,6 | 81,3 | 80,7 |
| 6 | 1,48 | 58 | 57,2 | 56,7 | 56,3 | 54,8 | 53,3 |
| 7 | 1,55 | 68 | 67,1 | 67,1 | 66,2 | 65,6 | 64,1 |
| 8 | 1,59 | 59 | 58,0 | 57,5 | 56,8 | 56,1 | 55,9 |
| 9 | 1,62 | 61,7 | 61,2 | 60,7 | 59,5 | 58,9 | 57,6 |
| 10 | 1,70 | 96,1 | 95,7 | 95,3 | 93,8 | 92,1 | 90,9 |

IMC DURANTE EL TRATAMIENTO DOSIS MÁXIMA

| Nº | ESTATURA (cm) | IMCi.max | IMC DIA 3 | IMC DIA 6 | IMC DIA 9 | IMC DIA 12 | IMCf.max |
|----|---------------|----------|-----------|-----------|-----------|------------|----------|
| 1 | 1,52 | 31,42 | 31,21 | 31,03 | 30,69 | 30,08 | 29,78 |
| 2 | 1,50 | 28,22 | 28,00 | 27,78 | 27,60 | 26,62 | 26,31 |
| 3 | 1,55 | 30,22 | 29,84 | 29,64 | 29,43 | 29,18 | 28,93 |
| 4 | 1,70 | 23,53 | 23,36 | 22,87 | 22,77 | 22,39 | 21,87 |
| 5 | 1,70 | 29,20 | 29,03 | 28,89 | 28,58 | 28,13 | 27,92 |
| 6 | 1,48 | 26,48 | 26,11 | 25,89 | 25,70 | 25,02 | 24,33 |
| 7 | 1,55 | 28,30 | 27,93 | 27,93 | 27,55 | 27,30 | 26,68 |
| 8 | 1,59 | 23,34 | 22,94 | 22,74 | 22,47 | 22,19 | 22,11 |
| 9 | 1,62 | 23,51 | 23,32 | 23,13 | 22,67 | 22,44 | 21,95 |
| 10 | 1,70 | 33,25 | 33,11 | 32,98 | 32,46 | 31,87 | 31,45 |

PESOS DURANTE EL TRATAMIENTO DEL CONTROL POSITIVO

| Nº | ESTATURA (cm) | PESOi.pos (Kg) | DIA 3 (Kg) | DIA 6 (Kg) | DIA 9 (Kg) | DIA 12 (Kg) | DIA15f.pos (Kg) |
|----|---------------|----------------|------------|------------|------------|-------------|-----------------|
| 1 | 1,80 | 81,66 | 81,21 | 81,21 | 79,85 | 79,40 | 79,40 |
| 2 | 1,63 | 63,52 | 63,06 | 62,61 | 62,61 | 62,15 | 61,25 |
| 3 | 1,65 | 66,70 | 66,24 | 65,33 | 64,88 | 64,42 | 64,42 |
| 4 | 1,70 | 68,96 | 68,05 | 67,70 | 67,15 | 66,24 | 65,33 |
| 5 | 1,72 | 72,60 | 72,60 | 72,14 | 71,68 | 70,78 | 70,32 |
| 6 | 1,70 | 62,61 | 62,15 | 61,25 | 60,79 | 60,79 | 60,34 |
| 7 | 1,68 | 66,70 | 66,24 | 65,33 | 64,88 | 64,42 | 64,02 |
| 8 | 1,56 | 61,70 | 60,80 | 60,34 | 60,34 | 59,89 | 58,98 |
| 9 | 1,75 | 99,81 | 99,36 | 98,91 | 98,00 | 98,00 | 97,54 |
| 10 | 1,70 | 81,66 | 81,21 | 80,30 | 79,85 | 79,40 | 79,40 |

IMC DURANTE EL TRATAMIENTO DEL CONTROL POSITIVO

| Nº | ESTATURA | IMCi.pos | IMC DIA 3 | IMC DIA 6 | IMC DIA 9 | IMC DIA 12 | IMCf.pos |
|----|----------|----------|-----------|-----------|-----------|------------|----------|
| 1 | 1,80 | 25,2 | 25,06 | 25,06 | 24,64 | 24,5 | 24,5 |
| 2 | 1,63 | 23,9 | 23,73 | 23,56 | 23,56 | 23,39 | 23,05 |
| 3 | 1,65 | 24,49 | 24,33 | 23,99 | 23,83 | 23,66 | 23,66 |
| 4 | 1,70 | 23,86 | 23,54 | 23,42 | 23,23 | 22,92 | 22,61 |
| 5 | 1,72 | 24,54 | 24,54 | 24,39 | 24,23 | 23,93 | 23,77 |
| 6 | 1,70 | 21,66 | 21,51 | 21,19 | 21,03 | 21,03 | 20,88 |
| 7 | 1,68 | 23,63 | 23,47 | 23,15 | 22,99 | 22,82 | 22,68 |
| 8 | 1,56 | 25,35 | 24,98 | 24,79 | 24,79 | 24,6 | 24,23 |
| 9 | 1,75 | 32,59 | 32,44 | 32,29 | 32,00 | 32,00 | 31,85 |
| 10 | 1,70 | 28,26 | 28,1 | 27,79 | 27,63 | 27,47 | 27,47 |

Tabletas de concentración mínima: 0.3876 g Tableta → 100 mL

= 3.55 mg FTEQ/g Tableta de concentración mínima.

Tabletas de concentración máxima: 0.2341 g Tableta → 100 mL

= 6.54 mg FTEQ/g Tableta de concentración máxima.