

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE CIENCIAS PURAS Y NATURALES
CARRERA DE “CIENCIAS QUÍMICAS”



TRABAJO DIRIGIDO

“ELABORACIÓN DE UNA FÓRMULA FARMACÉUTICA DE
USO TÓPICO ANTIINFLAMATORIO Y ANALGÉSICO EN BASE
A UN EXTRACTO ETANÓLICO DE *BACCHARIS LATIFOLIA*
(CHILLKA)”

POSTULANTE:	PATRICIA YAQUELIN SUXO TUTILA
DOCENTE GUÍA:	PH. D. GIOVANNA R. ALMANZA V.
TRIBUNAL:	DR. RÓMULO GEMIO SIÑANI

PARA OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIATURA EN CIENCIAS QUÍMICAS

LA PAZ-BOLIVIA

2014

DEDICATORIA

A mis padres Estefa y Zenon. A mis hermanas Janneth y Gabriela. Y por ser tan especial en mi vida a Marcelo V. L., por todo el gran apoyo incondicional y constante, brindado en mi vida y durante mi formación profesional.

AGRADECIMIENTOS

Expreso un sincero y gran agradecimiento a la empresa Laboratorios Droguería INTI S.A., por haberme acogido en sus instalaciones y brindado la oportunidad de desarrollarme como profesional y ampliar mis conocimientos en otra área; dichas enseñanzas, ayudaron para la elaboración del presente trabajo.

Además, agradezco al M. Sc. Juan José Quispe Vargas, Director de Investigación & Desarrollo, de la empresa Laboratorios Droguería INTI S.A., por su colaboración en el alcance del objetivo planteado, desarrollado en las instalaciones, durante el tiempo de mi permanencia; también le agradezco por las palabras, el apoyo y las enseñanzas brindadas.

De igual forma, agradezco a mi docente guía Ph. D. Giovanna Rocio Almanza Vega, por la colaboración y los valiosos aportes brindados, para la elaboración de la presente monografía. Pero sobre todo le expreso un agradecimiento profundo y muy sincero, por abrirme las puertas del laboratorio de Bioorgánica y depositar en mi persona la confianza necesaria para poder desempeñarme y encontrar un área para mi dedicación.

Así mismo, al Instituto de Investigaciones Químicas por permitirme utilizar las instalaciones del Laboratorio de Bioorgánica, que me proporcionó todos los materiales y equipos necesarios para la realización de pruebas cromatográficas y análisis en el UV, realizado con la colaboración del Lic. Alberto Calle Quispe.

Finalmente agradezco a mis amigos y amigas, por su apoyo incondicional durante mi vida universitaria.

ÍNDICE TEMÁTICO

Dedicatoria	ii
Agradecimientos.....	iii
Índice Temático	iv
Índice de Tablas	x
Índice de Cuadros	xi
Índice de figuras	xii
Índice de fotografías.....	xiii
Abreviatura empleadas	xiv
Resumen	xvi

CAPÍTULO 1

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Medicina Tradicional	3
2.2. Medicina Tradicional Herbolaria.....	3
2.2.1. Características de la Medicina Tradicional Herbolaria	4
2.2.2. Medicamento Herbario	4
2.3. La fitoterapia	5
2.3.1. Fito-farmacología	7
2.3.2. Necesidad de Ensayos Clínicos.....	7
2.4. Drogas Vegetales.....	8
2.5. Los fitofármacos	9

2.5.1. Concepto	9
2.5.1.1. Formas de utilización	10
2.5.1.2. Formas de presentación.....	10
2.5.2. Pasos que llevan a la producción de un fitofármaco	11
2.5.2.1. Exigencias de uniformidad	11
2.5.3. Control de calidad	11
2.5.4. Factores que influyen en el rechazo de fitofármacos	11
2.6. <i>Baccharis latifolia</i>	12
2.6.1. Clasificación Taxonómica.....	12
2.6.2. Caracterización botánica de <i>Baccharis latifolia</i>	13
2.6.2.1. Distribución y características ecológicas del hábitat de <i>Baccharis latifolia</i>	14
2.6.2.2. Descripción Botánica.....	15
2.6.2.2.1. Caracterización macroscópica de <i>Baccharis latifolia</i>	15
2.6.3. Usos de <i>Baccharis latifolia</i>	16
2.6.3.1. Uso Medicinal.....	17
2.6.3.2. Uso Industrial	18
2.6.3.3. Uso en Agroforestería	19
2.7. Fitoquímica.....	19
2.7.1. Flavonoides	21
2.7.1.1. Flavonoides del género <i>Baccharis</i>	21
2.7.1.2. Características de los flavonoides.....	23
2.7.1.3. Estudio fitoquímico preliminar de <i>B. latifolia</i>	23
2.7.1.4. Flavonoides y salud.....	24
2.8. Obtención de la materia prima	25

2.8.1. Tipos de extracciones	26
2.8.2. Tipos de extractos	27
2.8.2.1. Extractos secos	27
2.8.2.2. Extractos fluidos	27
2.8.2.3. Extractos blandos	27
2.9. Inflamación	28
2.9.1. Tipos de Inflamación	29
2.9.2. Reparación de la Inflamación	30
2.10. Formas farmacéuticas de aplicación tópica	30
2.10.1. Crema	30
2.10.1.1. Crema o/w (bases lavables con agua)	31
2.10.1.2. Crema w/o (bases de absorción)	31
2.10.1.3. Crema-gel	32
2.10.2. Bases hidrocarbonadas (bases oleosas para ungüentos)	32
2.10.3. Gel	33
2.10.3.1. Hidrogeles	34
2.10.3.2. Geles de polietilenglicol	34
2.10.4. Pastas	35
2.11. Excipientes	35
2.11.1. Características de los excipientes	36
2.12. Pre-formulación de formas farmacéuticas de aplicación tópicas con efecto antiinflamatorio	36
2.12.1. Consideraciones generales para la selección de vehículos	36
2.12.2. Consideraciones generales para la selección de la forma farmacéutica	37

2.13.	Normas de correcta fabricación de fórmulas magistrales y preparados	38
2.13.1.	Control de calidad de las formulaciones.....	38
3.	JUSTIFICACIÓN	39

CAPÍTULO 2

2.	OBJETIVOS	41
2.1.	Objetivo General	41
2.2.	Objetivos Específicos	41

CAPÍTULO 3

3.	PARTE EXPERIMENTAL	42
3.1.	Obtención de la materia prima	42
3.2.	Materiales y Reactivos	42
3.2.1.	Materiales para la preparación del Gel.....	42
3.2.2.	Materiales de Laboratorio.....	43
3.2.3.	Equipos	43
3.2.4.	Envases para el producto terminado.....	43
3.3.	Técnicas y Métodos	43
3.3.1.	Análisis fisicoquímico del extracto etanólico blando de <i>B. latifolia</i>	43
3.3.1.1.	Determinación Organoléptica.....	43
3.3.1.2.	Determinación de la solubilidad	44
3.3.1.3.	Análisis por cromatografía en Capa Fina (TLC)	44
3.3.1.4.	Análisis por Espectroscopía UV-Visible	45
3.4.	Diseño de la formulación.....	45
3.4.1.	Análisis de selección de formas farmacéuticas.....	45

3.4.2. Formulación y ensayo de fórmulas.....	46
3.5. Análisis fisicoquímico del producto farmacéutico tópico terminado..	46
3.5.1. Determinación Organoléptica.....	46
3.5.2. Determinación del pH.....	46
3.5.3. Determinación de la extensibilidad.....	47
3.5.4. Análisis por cromatografía en Capa Fina (TLC)	47
3.5.5. Análisis por espectroscopia UV-Visible	48

CAPÍTULO 4

4. RESULTADOS EXPERIMENTALES Y DISCUSIONES	49
4.1. Análisis fisicoquímico del extracto etanólico blando de <i>Baccharis latifolia</i>	49
4.1.1. Determinación Organoléptica del extracto	49
4.1.2. Determinación de la solubilidad del extracto	50
4.1.3. Análisis por cromatografía en Capa Fina (TLC) del extracto.....	51
4.1.4. Análisis por espectroscopia UV-Visible del extracto	52
4.2. Diseño de la formulación.....	55
4.2.1. Análisis de selección de formas farmacéuticas	55
4.2.2. Formulación y ensayos de fórmulas.....	56
4.2.2.1. Ensayo de la forma farmacéutica de uso tópico.....	56
4.2.2.2. Procedimiento de la preparación de la formulación	59
4.3. Análisis fisicoquímico del gel tópico antiinflamatorio y analgésico en base a extracto etanólico blando de <i>Baccharis latifolia</i>	60
4.3.1. Determinación Organoléptica del gel tópico.....	60
4.3.2. Determinación del pH del gel tópico.....	61
4.3.3. Determinación de la extensibilidad del gel tópico.....	62

4.3.4. Análisis por cromatografía en Capar Fina (TLC) del gel tópico	62
4.3.5. Análisis por espectroscopia UV-Visible del gel tópico	66
 CAPÍTULO 5	
5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	70
5.1. Conclusiones.....	70
5.2. Recomendaciones.....	74
 CAPÍTULO 6	
6. BIBLIOGRAFÍA.....	75
 ANEXO - I.....	
	81
 ANEXO - II.....	
	86
 ANEXO - III.....	
	87
 ANEXO - IV	
	90

INDICE DE TABLAS

Tabla 1.- Tipos de flavononas aisladas en el género <i>Baccharis</i>	22
Tabla 2.- Tipos de flavonoides aislados del género <i>Baccharis</i>	22
Tabla 3.- Resultados del estudio fitoquímico preliminar de <i>Baccharis latifolia</i>	24

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro N° 1.- Descripción de las características organolépticas del extracto etanólico blando de <i>B. latifolia</i>	49
Cuadro N° 2.- Resultados de la solubilidad del extracto etanólico blando de <i>B. latifolia</i>	50
Cuadro N° 3.- Área debajo de las curvas de absorción UV de una solución de 80ppm del extracto estándar de <i>B. latifolia</i>	52
Cuadro N° 4.- Área debajo de las curvas de absorción UV de una solución de 100ppm del extracto blando de <i>B. latifolia</i>	53
Cuadro N° 5.- Formulación 1.....	56
Cuadro N° 6.- Formulación 2.....	56
Cuadro N° 7.- Formulación 3.....	57
Cuadro N° 8.- Formulación 4.....	57
Cuadro N° 9.- Formulación 5.....	58
Cuadro N° 10.- Descripción de las características organolépticas del gel tópico de <i>B. latifolia</i> al 2% y 5%.....	60
Cuadro N° 11.- Determinación del pH del gel tópico de <i>B. latifolia</i> al 2% y 5%.....	61
Cuadro N° 12.- Determinación de la extensibilidad del gel tópico al <i>B. latifolia</i> al 2% y 5%	62
Cuadro N° 13.- Área debajo de las curvas de absorción UV de una solución de 300ppm del gel tópico al 2% de <i>B. latifolia</i>	67
Cuadro N° 14.- Área debajo de las curvas de absorción UV de una solución de 100ppm del gel tópico al 5% de <i>B. latifolia</i>	68

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N° 1.- Estructura química de flavanonas del genero Baccharis.....	22
Figura N° 2.- Estructura química de flavonas del genero Baccharis	22
Figura N° 3.- Perfil cromatográfico en TLC del extracto etanólico estándar de <i>B. latifolia</i> y del extracto etanólico blando de <i>B. latifolia</i>	51
Figura N° 4.- Perfil cromatográfico en TLC del extracto etanólico estándar de <i>B. latifolia</i> y de la matriz del gel tópico.....	63
Figura N° 5.- Perfil cromatográfico en TLC del extracto etanólico estándar de <i>B. latifolia</i> y del gel tópico antiinflamatorio y analgésico al 2% de <i>B. latifolia</i>	64
Figura N° 6.- Perfil cromatográfico en TLC del extracto etanólico estándar de <i>B. latifolia</i> y del gel tópico antiinflamatorio y analgésico al 5% de <i>B. latifolia</i>	65

ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS

Fotografía N° 1.- Especie de <i>B. latifolia</i> en el campus de Cota-Cota	13
Fotografía N° 2.- Arbusto de <i>B. latifolia</i> de 2m de alto.....	15
Fotografía N° 3.- Hojas de la especie de <i>B. latifolia</i>	16
Fotografía N° 4.- Flores de <i>B. latifolia</i> en fases fenológicas	16
Fotografía N° 5.- Extracto etanólico blando de <i>B. latifolia</i> , utilizado para la elaboración del producto	81
Fotografía N° 6.- Solubilidad del extracto etanólico blando de <i>B. latifolia</i>	81
Fotografía N° 7.- Solubilidad del extracto etanólico blando de <i>B. latifolia</i> con cada solvente	81
Fotografía N° 8.- Materiales pesados para la elaboración de la formulación 4	82
Fotografía N° 9.- Materiales pesados para la elaboración de la formulación 5	82
Fotografía N° 10.- Materiales pesados para la elaboración de la matriz	83
Fotografía N° 11.- Homogenización del carbomero 934K en agua a 80°C	83
Fotografía N° 12.- Formación del gel tópico a 30°C	83
Fotografía N° 13.- Incorporación del principio activo	84
Fotografía N° 14.- Gel tópico, homogenizado con el principio activo	84
Fotografía N° 15.- Gel tópico, terminado listo para el envasado	84
Fotografía N° 16.- Gel tópico, terminado y envasado.....	85
Fotografía N° 17.- Gel tópico antiinflamatorio y analgésico en base de extracto etanólico blando de <i>B. latifolia</i>	85
Fotografía N° 18.- Determinación de la extensibilidad del gel tópico	85

ABREVIATURAS EMPLEADAS

OMS	Organización Mundial de Salud
UMSA	Universidad Mayor de San Andrés
Pb	Plomo
Mn	Manganeso
Hg	Mercurio
m	Metro
cm	Centímetro
mm	Milímetro
USP	Pharmacopeia United States
o/w	Aceite en agua
w/o	Agua en aceite
PEG	Polietilenglicol
pH	Potencial de Hidrógeno
IIQ	Instituto de Investigaciones Químicas
DINAMED	Dirección Nacional de Medicamentos
<i>B. latifolia</i>	<i>Baccharis latifolia</i>
g	Gramos
ml	Mililitros
TLC	Cromatografía en capa fina
H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
FeCl ₃	Cloruro férrico
mg	Miligramos
UV-Visible	Ultra Violeta- Visible
nm	Naómetros
ppm	Partes por millón
UVA	Ultra Violeta A
UVB	Ultra Violeta B
mm ²	Milímetros al cuadrado
%v/v	Porcentaje volumen/volumen
H ₂ O ₂	Peróxido de Hidrógeno

HNO_3	Ácido nítrico
g/cm^3	Gramos/centímetro cubico
KMnO_4	Permanganato de potasio
$^\circ\text{C}$	Grado centígrado
>	Mayor
N	Concentración normal
%w/v	Porcentaje peso/volumen
Kg	Kilogramo



RESUMEN

El presente trabajo se desarrolló en el marco de una colaboración establecida entre el IIQ-UMSA y la empresa Laboratorios Droguería “INTI”, para elaborar un producto con valor agregado, en base a un extracto de *Baccharis latifolia* (Chillkha), extracto que cuenta con varios estudios realizados en la UMSA en los que se determinó un importante efecto antiinflamatorio y analgésico; además de una alta inocuidad de la especie.

Primeramente, se realizó el análisis del extracto de *B. latifolia*, utilizado en la elaboración del producto farmacéutico, comparándolo con un extracto de la misma especie, estándar, que ya fue caracterizado; el cual es considerado como patrón; el análisis consistió en caracterizar física y químicamente al extracto; es decir: se realizó el análisis organoléptico, de solubilidad y un control químico mediante TLC y espectroscopia UV-visible, de ambos extractos. El control físico, se realizó con la finalidad de caracterizar al extracto. Mientras que mediante el análisis químico se determinó que el extracto utilizado para la elaboración del producto farmacéutico, tiene una composición similar a la del patrón.

Se realizó 5 diferentes formulaciones para obtener el producto farmacéutico tópico; de las cuales, solo tres formulaciones estuvieron conformes, vale decir que, entre éstas, no se observó ningún problema en la homogenización entre principio activo y excipientes; sin embargo se decidió por dos de las formulaciones planteadas, considerando la concentración del extracto presente.

Es así que, el producto farmacéutico obtenido fue, gel tópico antiinflamatorio y analgésico en base a extracto etanólico de *B. latifolia* al 2% y gel tópico antiinflamatorio y analgésico en base a extracto etanólico de *B. latifolia* al 5%.

De los productos obtenidos, se realizó el control físico; empezando por la determinación organoléptica, determinación del pH, determinación de la extensibilidad; y el control químico, mediante TLC y espectroscopia UV-Visible.

El análisis físico, determinó que tanto el gel tópico al 2% de *B. latifolia* como el gel tópico al 5% de *B. latifolia*; tienen una consistencia de gel homogéneo, sin grumos; con un pH de 6,81 y 6,44 respectivamente, el cual es compatible con el pH de la piel, dentro del rango establecido por la USP 25, y una extensibilidad de 4491,81mm² y 4015,16mm², respectivamente; la cual nos indica que facilita su aplicación.

Mediante el control químico, se determinó que ambos productos, presentan el extracto activo, por comparación con el extracto estándar; de acuerdo al perfil cromatográfico y espectroscópico que muestran; por lo que se garantiza su eficacia.

Finalmente, estos estudios realizados, nos muestran que; los productos farmacéuticos tópicos elaborados, se encuentran listos para realizar estudios que se requieran antes de su inclusión en el mercado.

CAPÍTULO I

1.INTRODUCCIÓN

Los usos alternativos más comunes de las plantas, además de los alimenticios, son los de medicinales y rituales; esto se remonta desde hace milenios atrás (Aproximadamente 7000 a.C.-5500 a.C.)

La medicina tradicional se ha practicado, a través de tentativas y desaciertos, que comprenden la suma de conocimientos y prácticas; es por eso que la información sobre la experiencia práctica y observación tuvo que ser transmitida, de generación en generación de forma oral o escrita.

Las plantas medicinales, son utilizadas en el tratamiento para la curación o apaleamiento de enfermedades; en base a que cuando una sustancia es introducida en un organismo vivo, modifica una o más funciones del mismo (Archibald et al., 1969); es decir, hay una respuesta biológica a uno o varios compuestos químicos que están presentes en la planta.

Así, las plantas medicinales, son una alternativa medicinal utilizada por numerosos pueblos de nuestro territorio, Bolivia; en la que el conocimiento de las propiedades medicinales de dichas plantas es parte del patrimonio cultural de nuestro país.

Actualmente existe un reconocimiento del empleo de fuentes naturales de medicamentos especialmente de la fitoterapia, en el tratamiento de diversas afecciones, entre lo que se destaca la importancia que da la Organización Mundial de Salud (OMS), a la utilización de la fitoterapia dentro de programas de salud de

distintos países. Así se descubrieron varios productos naturales que hasta el día de hoy son comercializados. (Mendonça-Filho, 2006).

Uno de los grupos de plantas más utilizadas para la medicina tradicional, en Latinoamérica, es la del género *Baccharis*, estimándose un número aproximado de 400 a 500 especies. Muchas especies de este género, por sus diversos estudios, basados principalmente en su uso tradicional y su gran disponibilidad física, son consideradas como especies promisorias de Latinoamérica para la elaboración de productos con valor agregado. (Correa & Bernal, 1990).

Entre estas, la especie *Baccharis latifolia*, comúnmente conocida como “Chillka”, se encuentra en: Argentina, Colombia, Ecuador, Perú, Venezuela y Bolivia; y es utilizada como: tónico antidiabético, antirreumático, desinfectante, para la diarrea, para afecciones pulmonares y como antiinflamatorio. (Freyre et al., 2007).

En base a lo anteriormente mencionado se realizaron diversos estudios por un equipo multidisciplinario de la UMSA, que determinaron que *B. latifolia* tiene un importante efecto antiinflamatorio y analgésico, además de no ser tóxica (Almanza et.al, 2011). Por lo que, en colaboración con la empresa Laboratorios Droguería “INTI”, se quiere elaborar un producto con valor agregado, concretamente una formulación farmacéutica tópica con efecto antiinflamatorio en base a un extracto de la *Baccharis latifolia*.

En resumen, en este trabajo, se plantea la elaboración de una forma farmacéutica tópica, en forma de gel, con actividad analgésica y antiinflamatoria, utilizando dos diferentes concentraciones del extracto blando de *Baccharis latifolia*, para su posterior estudio clínico en pacientes con inflamaciones.

2.MARCO TEÓRICO

2.1. MEDICINA TRADICIONAL

La medicina tradicional, es la suma de conocimientos, aptitudes y prácticas, basadas en teorías, creencias y experiencias indígenas de las diferentes culturas, sean o no explicables, usados para el mantenimiento de la salud; como la prevención, el diagnóstico la mejora o el tratamiento de enfermedades físicas o mentales.^{1, 2}

2.2. MEDICINA TRADICIONAL HERBOLARIA

La medicina tradicional herbolaria constituye un papel clave en el desarrollo de la medicina moderna tal como es conocida hoy en día.

La medicina tradicional herbolaria, utiliza plantas o partes de ellas, por su valor terapéutico; las cuales pueden ser usadas en su forma natural o preparadas de diversa manera. La mayoría de las plantas contienen y producen sustancias químicas que ayudan en la curación y otros tratamientos físicos.

En un estudio realizado por la OMS sobre el uso de hierbas medicinales, se determinó que alrededor del 80% de la población del mundo todavía depende de la medicina a base de hierbas para curar ciertas dolencias y unos 74% de los fármacos contienen al menos un elemento botánico.³

¹ Almanza V., G. (pág. 30)

² http://www.who.int/topics/traditional_medicine/definition/es/

³ <http://med-alter-pro.blogspot.com/2010/08/que-es-la-medicina-herbolaria-es-segura.html>

2.2.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MEDICINA TRADICIONAL HERBOLARIA

La medicina tradicional herbolaria, tiene las siguientes características:⁴

- ◇ Se distribuye a nivel mundial.
- ◇ Las prácticas están basadas en creencias.
- ◇ Su uso actual es vigente.
- ◇ Es una tradición cultural, oral y escrita.
- ◇ Transferencia de generación en generación.
- ◇ Dificil transferencia entre culturas diferentes.
- ◇ Sus remedios confiables y seguros.
- ◇ Especialmente, tiene un bajo costo.

2.2.2. MEDICAMENTO HERBARIO

El concepto de medicamentos herbarios abarca hierbas, material herbario, preparaciones herbarias y productos herbarios acabados, que contienen como principios activos partes de plantas, u otros materiales vegetales, o combinaciones de esos elementos.⁵

La OMS considera como medicamento herbario: a aquel, que en su composición tenga solo material vegetal fresco o seco y su uso se haga en su forma completa o con parte de él, también por medio de técnicas para obtener soluciones o extractos del mismo.

⁴ http://www.medicos.us/doctores/servicios/medicina/medicina_tradicional_herbolaria/

⁵ http://www.who.int/topics/traditional_medicine/definitions/es/

Son excluidos de este concepto a aquellos que incorporen en su formulación aditivos como edulcorantes, colorantes o cualquier otra sustancia de origen sintético aunque estos no participen de sus propiedades terapéuticas.⁶

2.3. LA FITOTERAPIA

La fitoterapia es la ciencia que se ocupa de estudiar las plantas medicinales o sus derivados con el objetivo de prevenir, atenuar o curar las enfermedades.

La palabra fitoterapia procede del griego *fitos*=planta y *terapia*=curación.⁷

La fitoterapia pertenece al ámbito de la medicina y está relacionada con la botánica y el estudio del metabolismo secundario vegetal, es ejercida por médicos y por fitoterapeutas. 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, sin olvidar su origen en el conocimiento ancestral y la experiencia de prueba y error heredada de las pasadas generaciones.⁸

Es importante mencionar la definición de los siguientes conceptos:

◇ **Planta Medicinal:** Es un recurso vegetal que contiene, en uno o más de sus órganos, sustancias (principios activos) que pueden ser usadas con finalidades terapéuticas, empleados como drogas (fitofármacos) en el tratamiento de alguna afección.^{9, 10, 11}

⁶ Remington, A. (pág. 1893, 1895)

⁷ http://www.botanical-online.com/fitoterapia_plantas_medicinales.htm

⁸ <http://es.wikipedia.org/wiki/Fitoterapia>

⁹ http://es.wikipedia.org/wiki/Planta_medicinal

¹⁰ <http://definicion.mx/plantas-medicinales/>

¹¹ Roseten, E. (pág. 528-529)

- ◇ **Fitofármaco:** La definición etimológica es: *fito*=planta y *fármaco*=medicamento.

Los fitofármacos, en sentido estricto, son fármacos que:

- Contienen como principio activo; plantas, partes de plantas, ingredientes vegetales, preparaciones vegetales, sobre todo extractos estandarizados, a diferencia de los “fármacos químicos”.
- Se elaboran en preparaciones galénicas normales como son gotas, comprimidos, grageas, cápsulas o cremas.
- Se emplean en el campo de la medicina, cuyos efectos farmacológicos se prueban mediante experimentos y cuya eficacia clínica se demuestra en estudios clínicos y en la práctica médica.¹²

- ◇ **Principios activos:** Son las sustancias responsables de la acción farmacológica.

En el ámbito de la química: es el componente que porta las cualidades farmacológicas presentes en una sustancia; es aquel que permite prevenir, tratar o curar una enfermedad u otro tipo de trastorno de salud.

Los principios activos pueden provocar diversos efectos en el organismo; hay principios activos con poder anestésico, antibiótico o antiinflamatorio, entre muchos otros.¹³

¹² <http://www.schwabe.com.mx/fito/queson.html>

¹³ <http://definicion.de/principio-activo/>

El Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, define al principio activo como “toda materia, cualquiera que sea su origen: humano, animal, vegetal, químico o de otro tipo, a la que se atribuye una actividad apropiada para constituir un medicamento”.

14

La fitoterapia utiliza por tanto, fitofármacos y principios activos aislados de las plantas medicinales. Estos productos deberán ser convenientemente preparados, dándole la forma farmacéutica más adecuada para su administración al paciente.

11

2.3.1.FITO-FARMACOLOGÍA

Es una rama de la farmacología que se orienta al estudio de los extractos estandarizados de plantas medicinales o fitofármacos. Se requieren investigadores, para poder descifrar los mecanismos de acción a los diversos compuestos contenidos en los extractos en especial de los compuestos bioactivos que pueden interactuar con múltiples sitios en el organismo. ¹⁵

2.3.2.NECESIDAD DE ENSAYOS CLÍNICOS

Los ensayos clínicos surgen como la respuesta científica a la necesidad ética de garantizar la eficacia y la seguridad de los tratamientos que reciben los pacientes. Estos ensayos proporcionan un método controlado, objetivo y reproducible para medir los efectos de un tratamiento sobre la salud, y así permiten establecer con objetividad una opinión sobre su utilidad en situaciones de enfermedad o prevención.

Un ensayo clínico se caracteriza por lo siguiente:

¹⁴ <http://www.engenerico.com/que-es-un-principio-activo/>

¹⁵ <http://es.scribd.com/doc/138748780/FITOFARMACOLOGIA-doc>

- Se trata de un estudio experimental que se lleva a cabo en seres humanos, asignados a uno de los grupos de intervención.
- Es siempre prospectivo, se planifica y a continuación se realiza, siguiendo la evolución de los sujetos de investigación a lo largo del tiempo.¹⁶

Los ensayos clínicos, farmacológicos y experimentales, y conocimiento de compuestos bioactivos, contribuyen a la eficacia de los mismos, demostrando así la utilidad terapéutica de los preparados en base a ellos.

Una de las razones por las que no se realizan dichos ensayos, es por el elevado costo de los mismos, y además la imposibilidad de patentar un medicamento en base a un extracto vegetal.

Sin embargo, en los últimos años se ha incrementado la realización de ensayos clínicos controlados, principalmente con extractos estandarizados. Estos ensayos son de gran utilidad para una mejor definición de las indicaciones y la posología, así también para detectar posibles reacciones adversas.¹⁷

2.4. DROGAS VEGETALES

La palabra “droga” tiene varias definiciones, según sea el campo en el que se utilice.

En el campo de la química:

❖ Las drogas son agentes químicos que al actuar selectivamente sobre el organismo vivo son capaces de curar, aliviar o prevenir enfermedades.¹⁸

¹⁶ <http://se-fc.org/gestor/ensayos-clinicos/informacion-general.html>

¹⁷ Aragadvay, V. (pág. 7)

¹⁸ <http://www.plantas-medicinal-farmacognosia.com/temas/introduccion-a-la-farmacognosia/drogas/>

En el campo de la fitoterapia:

- ❖ Se considera que una droga es aquella parte de una planta que produce un efecto biológico sobre el organismo.

- ❖ Parte de una planta medicinal utilizada en terapéutica.¹⁹

Como drogas se designan a todos los animales y plantas o partes de ellos así como las sustancias obtenidas de plantas y animales en el caso de que se constituyan sustancias aisladas.²⁰

La droga vegetal, son principios activos contenidos en los distintos órganos de los vegetales, raíces, hojas, flores, frutos, etc., convenientemente desecadas, que pueden utilizarse como materia prima para la elaboración de formas farmacéuticas o para la obtención extractos utilizables en terapéutica.²¹

2.5. LOS FITOFÁRMACOS

2.5.1. CONCEPTO

Son medicamentos que contienen un extracto vegetal (estandarizado, normalizado y estabilizado) de una planta; que presenta una acción farmacológica definida, conocida y cuantificada.

Los fitofármacos o medicamentos herbarios pueden contener excipientes además de los ingredientes activos.²²

De acuerdo a la definición de la OMS, los fitomedicamentos o preparaciones fitofarmacéuticas “son productos medicinales acabados (de uso interno o externo)

¹⁹ Almanza V., G. (pág. 31)

²⁰ Montejo V. (pág. 241)

²¹ <http://www.plantas-medicinal-farmacognosia.com/temas/introduccion-a-la-farmacognosia/drogas>

²² Cáceres, A. (pág. 5, 43, 110)

y etiquetados; cuyos ingredientes activos estandarizados, están formados por partes aéreas o subterráneas de plantas u otro material vegetal, o combinaciones de éstos, en estado bruto o en forma de preparaciones vegetales”.

Los fitofármacos, están apoyados por la ventaja de que causan menos efectos secundarios y pueden ser recetados en combinación con el tratamiento tradicional o como única medicación.^{23, 24}

2.5.1.1. FORMAS DE UTILIZACIÓN

- ◇ Planta en su totalidad.
- ◇ Partes aéreas (excluye las raíces).
- ◇ Sumidades floridas (flores con peciolo acompañantes).
- ◇ Flores o inflorescencias.
- ◇ Hojas.
- ◇ Tallos Aéreos; Completo o la corteza, o el leño.
- ◇ Subterráneos; Bulbos.
- ◇ Rizomas.
- ◇ Tubérculos.
- ◇ Frutos.
- ◇ Corteza (cáscara).
- ◇ Pulpa.
- ◇ Semillas.
- ◇ Raíces.²²

2.5.1.2. FORMAS DE PRESENTACIÓN

- ◇ Preparaciones galénicas o magistrales; indicadas por el médico.
- ◇ Infusiones, decocciones, jarabes, tinturas, extractos, etc.

²³ <http://vidaefectiva.com.ve/que-son-los-fitomedicamentos-v18101e/>

²⁴ http://trade.ec.europa.eu/doclib/docs/2013/may/tradoc_151310.pdf

◇ Especialidades fitoterapéuticas; tabletas, cápsulas, grageas, pomadas, ungüentos, cremas, polvos, talcos, etc., que tienen que ser elaboradas en centros especializados.²²

2.5.2.PASOS QUE LLEVAN A LA PRODUCCIÓN DE UN FITOFÁRMACO

2.5.2.1. EXIGENCIAS DE UNIFORMIDAD

- ◇ Autenticación de la especie empleada; género y especie.
- ◇ Partes de la planta que son usadas; Raíz, corteza, hojas, flores.
- ◇ Factores ambientales: Clima, altura, fertilidad del suelo, etc.
- ◇ Condiciones de la cosecha.
- ◇ Contaminación de ingredientes herbarios; Insectos, hongos, Pb, Mn, Hg.
- ◇ Buenas prácticas de manufactura: Control de calidad.
- ◇ Estandarización de los extractos.^{24, 25}

2.5.3.CONTROL DE CALIDAD

- ◇ Aspectos químicos y microbiológicos de materias primas.
- ◇ Control de material de envase y empaque.
- ◇ Controles de proceso.
- ◇ Controles químicos, microbiológicos y organolépticos de producto terminado.^{24, 25}

2.5.4.FACTORES QUE INFLUYEN EN EL RECHAZO DE FITOFÁRMACOS

◇ Desconocimiento, por parte de los profesionales de la salud, acerca de los estudios científicos básicos y clínicos sobre los fitomedicamentos realizados en la última década.

²⁵ Flores, J. (pág. 204-205)

◇ Dificultades de dosificación, calidad, vida media, biodisponibilidad, velocidad de excreción que presenta la medicina tradicional (infusiones, decocciones u otros).

◇ Dificultad de señalar cual o cuales de las moléculas están ejerciendo la acción terapéutica, aunque existe un gran avance respecto a este tema.^{24, 25}

2.6. BACCHARIS LATIFOLIA

2.6.1. CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA

La identificación de la especie se realizó en dos fases: 1ro. Reconocimiento de las especies y las poblaciones en campo; y 2do. Clasificación en el herbario.

Considerando todas las categorías taxonómicas, la clasificación de *Baccharis latifolia* es la siguiente:

- **Reino:** Vegetal
- **Subreino:** Espermatófitas
- **División:** Angiospermas o Anthophyta
- **Clase:** Dicotiledóneas
- **Orden:** Campanulales
- **Familia:** Asterácea o Compuesta
- **Género:** *Baccharis*
- **Especie:** *Baccharis latifolia* (Ruiz & Pavón) Persoon

Sinónimos: *Molino latifolia* Ruiz & Pavón

Pingraea latifolia (Ruiz & Pavón) F. H. Hellwing

Nombre Vernacular (Nombre común): En Bolivia: “*Chillka*”, “*chilca*”, “*yurak chilca*”, “*huma chilca*” en Argentina y Perú; “*chilca negra*”, “*chilca blanca*”, en Ecuador, Colombia y Venezuela: “*chilco*”, “*algodoncillo*”, “*ciro*”, “*sanalotodo*”²⁶

²⁶ Almanza V., G. (pág. 88-90)

2.6.2. CARACTERIZACIÓN BOTÁNICA DE *BACCHARIS LATIFOLIA*

La mayoría de las especies, de las *Baccharis*, son leñosas y pueden presentarse desde arbustos procumbentes de pequeñas hojas hasta arbustos altos de hojas anchas.

En el valle de La Paz, el género presenta, entre otros, dos grupos característicos: las “**chilcas**”, arbustos altos de hojas conspicuas de lámina ancha, bordes aserrados, delgadas hasta levemente coriáceas; como ejemplos de este grupo tenemos a *Baccharis latifolia* y *B. pentlandii* y las “**tholas**”, arbustos bajos, superficie con puntos visibles de resina, muy ramificados; como ejemplos tenemos a *Baccharis thola* var. *Incarum*, *B. papillosa*, *B. linearifolia* y *B. boliviensis*, ésta última, claramente distinguible de las otras, por sus hojas aciculares.²⁶



Fotografía 1. Especie de *Baccharis latifolia* existente en el campus de Cota-Cota (3400 m.s.n.m.)

Fuente: De la planta al medicamento. Investigaciones de Baccharis latifolia (Chilca)

2.6.2.1. DISTRIBUCIÓN Y CARACTERÍSTICAS ECOLÓGICAS DEL HÁBITAT DE *BACCHARIS LATIFOLIA*

La especie de origen sudamericano, se distribuye en los Andes desde Venezuela hasta Argentina, desde los 1000 a 4000 m.s.n.m., en regiones de bosque nublado hasta el bosque tucumano, en zonas áridas y algunas veces en zonas templadas.

Norte de Sudamérica: **Venezuela:** Merida, Tachira, Trujillo.

Oeste de Sudamérica: **Bolivia:** Chuquisaca, Cochabamba, La Paz, Santa Cruz, Tarija; **Colombia:** Cauca, Cundinamarca, Huila, Narino, Putumayo; **Ecuador:** Azuay, Sevilla del Oro, Imbabura, Cayambe; **Perú:** Prov. Bomgará, Chachapoyas, Abancay, Cusco, Ayacucho, Huancavelica, Huánaco.

Sur de Sudamérica: **Argentina:** Catamarca, Jujuy, La Rioja, Salta, Tucumán.

En Bolivia, se encuentra desde regiones húmedas hasta valles secos y zonas altas, 1879-2700-3900 m.s.n.m. Se tienen colectas de La Paz (Prov. Murillo, Larecaja, Aroma, Bautista Saavedra, Loayza, Nor y Sud Yungas, Inquisivi, Franz Tamayo); Cochabamba (Prov. Ayopaya, Carrasco, Chapare); Chuquisaca (H. Mendoza, Oropeza) Tarija (Prov. Mendez, O'Connor); Santa Cruz (Prov. Valle Grande, Florida, Caballero).

En estudios de suelo del área de estudio, valle de La Paz, se ha evidenciado que *Baccharis latifolia* se desarrolla con preferencia en laderas con pendientes superiores a 55%, donde el agua puede escurrir rápidamente. Otro aspecto común es que la especie crece sobre material de reciente remoción y de naturaleza pedregosa. Se han identificado que los suelos donde se desarrolla *Baccharis latifolia* tienen reacción neutra y son no calcáreos.²⁶

2.6.2.2. DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

2.6.2.2.1. CARACTERIZACIÓN MACROSCÓPICA DE *BACCHARIS LATIFOLIA*

Arbusto de 0,5 – 2,5 m de alto, dioicos, con ramificación simpódica, tallos laterales verdes o con coloraciones rojizas. Hojas alternas, coriáceas o subcoriáceas, muy resinosas, haz brillante, de 5 – 12 cm de alto por 1,7 - 3,5 cm de ancho, elíptica, ovada, de ápice agudo y borde dentado, con 3 nervios visibles, que nacen cerca de la base atenuada. Capítulos masculinos con 15 - 45 flores pseudohermafroditas, con corolas tubulares de 3 – 6 mm, estambres tan largos como la corola y anteras apicales. Capítulo femenino con 100 a 150 flores hermafroditas o solo femeninas, corola apicalmente truncada y con dos o varias series de pelos, estilo de 3 – 5 mm. Aquenios de aproximadamente 2 cm de largo, de color café claro, comprimidos lateralmente, 5 – 8 costados. Papus uniseriado o biseriado de pelos rectos, escabrosos y delgados de color blanco o pajizo.

Baccharis latifolia muestra un amplio rango de variación morfológica especialmente en el color y tamaño de la hoja y el número y tamaño de los dientes, así como el tamaño de las flores y capítulos.²⁷



Fotografía 2. Arbusto de *Baccharis latifolia* de 2 m de alto

Fuente: De la planta al medicamento. Investigaciones de Baccharis latifolia (Chilca)

²⁷ Almanza V., G. (91, 92)



Fotografía 3. Hojas adulta (izquierda) y joven (derecha) de *Baccharis latifolia*

Fuente: De la planta al medicamento. Investigaciones de Baccharis latifolia (Chilca)



Botones florales

Inflorescencia en desarrollo

Inflorescencia con flores
abiertas

Fotografía 4. Flores de *Baccharis latifolia* en diferentes fases fenológicas

Fuente: De la planta al medicamento. Investigaciones de Baccharis latifolia (Chilca)

2.6.3.USOS DE *BACCHARIS LATIFOLIA*

La especie *Baccharis latifolia*, tiene los siguientes usos principales:

2.6.3.1. USO MEDICINAL

Baccharis latifolia es una planta que ha gozado de mucha fama como planta medicinal entre los primitivos pueblos de América, habiendo sido considerada inclusive como una planta sagrada por los efectos terapéuticos que se le han atribuido.

Entre las principales aplicaciones de uso medicinal, se tiene:

◇ Las hojas limpias pueden ser aplicadas directamente sobre las heridas o afecciones de la piel y dan mejor resultado si se las aplica calientes (baños de vapor) en las áreas reumáticas.²⁸

◇ Sus hojas soasadas o en forma de cataplasma se aplican sobre sitios correspondientes o fracturas óseas, para desinflamar y ayudar a la consolidación
29, 30

◇ Las partes aéreas (hojas, tallos e inflorescencia) de la planta fresca en infusión o decocción a una concentración de 5% es un buen tónico amargo, antidiabético, y para afecciones del hígado.³¹

◇ Las hojas frescas y los tallos en infusión también son utilizados para el insomnio y para “la diarrea verde” de los niños.^{28, 32}

◇ La infusión de la planta también ha sido considerada como una bebida inmejorable contra el asma, dolores menstruales y afecciones uterinas.³²

◇ Las hojas secas, molidas y mezcladas con grasa de llama son utilizadas como pomada desinfectante de heridas. En algunas regiones las hojas con flores, frescas o secas son utilizadas en decocción para el reumatismo, la tos y bronquitis.^{33, 28}

²⁸ Roersch, C.

²⁹ Hodson, E., García, H., Idrobo, J.

³⁰ Macía, M., García, E., & Vidaurre, P.

³¹ Almanza V., G. (pág. 60)

³² Gupta M

³³ Almanza V., G. (pág. 67-68)

***Baccharis latifolia*, como uso medicinal en la población de la ciudad de La Paz**

En el texto “De la Planta al Medicamento”-Investigaciones de *Baccharis latifolia* (Chilca), menciona que; por medio de una encuesta se llega a conocer el uso que le da la población de la ciudad de La Paz a *Baccharis latifolia*; esta información se muestra a continuación:

- ✧ La *Baccharis latifolia*; es una de las 10 plantas más utilizadas; tanto por pobladores como por fisioterapeutas.
- ✧ En cuanto a los casos en que se utiliza la *Baccharis latifolia*; un 63% para inflamación; un 20% para trauma físico; un 12% como analgésico; un 2% para inflamación y trauma físico y un 3% para trauma físico y como analgésico.
- ✧ En cuanto a la forma de uso de la *Baccharis latifolia*; un 26% con agua y sal; un 39% con alcohol; un 15% en infusión y un 20% otro.
- ✧ En cuanto a las partes de *Baccharis latifolia* que son utilizadas; un 86% hojas; un 11% hojas y flores y un 3% guías (hojas tiernas).
- ✧ En cuanto al efecto de la *Baccharis latifolia* sobre las afecciones; un 23% excelente; un 69% bueno y un 8% regular. ³⁴

2.6.3.2. USO INDUSTRIAL

En la antigüedad, cuando los colores de las anilinas no se habían inventado y era muy difícil dar color verde a las telas, porque la naturaleza no facilitaba otros colores estables, como el rojo, el amarillo, el azul, el negro; que no siempre se podían combinar a causa del carácter químico de los extractos, los indígenas tenían el secreto de la coloración verde. ³⁵

³⁴ Almanza V., G. (pág. 69-72)

³⁵ Paredes M., B. (pág. 132)

Es así que las hojas trituradas de la planta *Baccharis latifolia* y hervidas se utilizan para teñir de amarillo o verde. La preparación del tinte se realiza de forma artesanal.³⁶

2.6.3.3. USO EN AGROFORESTERÍA

La especie *Baccharis latifolia*, es utilizada para la protección y conservación de los suelos, debido a que su sistema radicular ramifica densamente, no ofrece competencia a los cultivos. Tiene facilidad de propagación natural, y elevada tolerancia al clima crudo y las sequías. Es importante en la recuperación de suelos compactados por el sobrepastoreo.

Como leña constituye una fuente de abastecimiento de combustible para el poblador rural; dado que su leño está impregnado de sustancias resinosas, arde con facilidad aun estando fresco, proporcionando buen fuego.³⁶

En plantaciones agroforestales se utiliza la *Baccharis latifolia*, para formar hileras junto a zanjas de infiltración (en estos casos se plantan a distancias cortas de 0,75 a 1 m), cortinas rompevientos, formación de bosquetes; también se utiliza para estabilizar taludes y manejar cárcabas, formando barreras para las repentinas corrientes fluviales. Además es buena aportadora de materia orgánica al suelo.³⁵

2.7. FITOQUÍMICA

El género *Baccharis* es uno de los más grandes de la familia Asteraceae, con alrededor de 500 especies de las cuales más de 120 han sido investigadas químicamente y de aproximadamente 30 especies se han hecho estudios de su actividad biológica.

³⁶ Hoyos V., M. (pág. 16)

Los metabolitos secundarios más encontrados en el género *Baccharis* son flavonoides y diterpenos tipo clerodano, labdano, además de triterpenos tipo germacreno, ácidos cumáricos, tricotecenos, sesquiterpenos y fenilpropanoides, además de Cumarinas, Aceites esenciales y compuestos fenólicos simples,

Entre los estudios de actividad biológica se destacan las actividades alelopáticas, antimicrobianas, citotóxicas y antiinflamatorias.³⁷

Según los estudios realizados por diferentes investigadores, la especie *Baccharis latifolia* presenta como principales compuestos: flavonoides, alcaloides y compuestos triterpénicos y /o esteroídicos.

En el estudio realizado por García-Barriga (1975) toda la planta y en especial las hojas contienen resina, oxidasas y dos alcaloides llamados bacarina y trementina. En 1979 (Bohlmann et. al.) aislaron e identificaron mediante datos químicos y espectrales un compuesto químico con núcleo eudesmano. En 1981 Naranjo, identificó taninos gálicos, quercetina y rutina (flavonoles) y quercetrina.²⁹

En general, en el género *Baccharis*, se han reportado, la existencia de los siguientes compuestos:

- Flavonoides
- Cumarinas
- Compuestos fenólicos simples
- Aceites esenciales
- Diterpenos.³⁸

De los cuales, en este trabajo, se destacan los flavonoides; por su actividad antiinflamatoria.

³⁷ Almanza V., G. (pág. 177, 178)

³⁸ Almanza V., G. (pág. 178-183)

2.7.1.FLAVONOIDES

Flavonoide es el término genérico con que se identifica a compuestos polifenólicos están caracterizados por una estructura química, basado en un esqueleto C6-C3-C6, esto es un anillo bencénico unido a una cadena, propánica y esta a su vez a otro anillo bencénico.

Dependiendo del grado de saturación y patrón de sustitución de grupos funcionales en la estructura base, se da lugar a flavonoides con designaciones comunes como flavonoles, flavonas, chalconas, auronas, isoflavonoides, etc., así como a sus derivados glicosilados que portan moléculas de azúcares e incluso derivados ácidos de azúcares.^{39, 40, 41}

2.7.1.1. FLAVONOIDES DEL GÉNERO *BACCHARIS*.

Los flavonoides, junto a los diterpenos, son los tipos de metabolitos secundarios con mayor ocurrencia en el género *Baccharis*, como se puede comprobar en las distintas revisiones de compuestos encontrados en *Baccharis*. Verdi et. al. (2005) indica que los flavonoides se presentan generalmente como agliconas libres y rara vez se han encontrado glicosilados, lo que corresponde a una característica de la familia Asteraceae.⁴²

³⁹ <http://www.botanical-online.com/medicinalesflavonoides.html>

⁴⁰ <http://www.nutricionhospitalaria.com/mostrarfile.asp?ID=3338>

⁴¹ Gonzales, E.

⁴² Almanza V., G. (pág. 178-180)

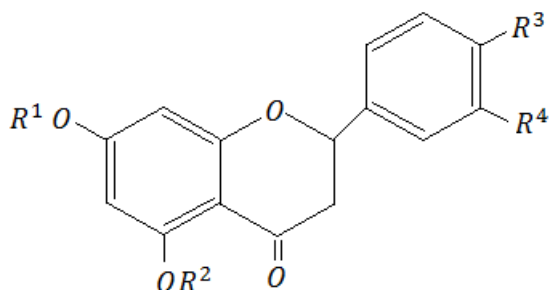


Fig. 1. Flavanonas del género *Baccharis*

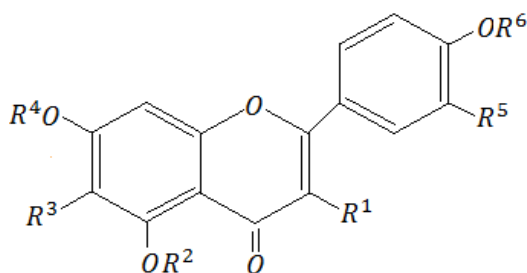


Fig. 2. Flavonas del género *Baccharis*

Tabla 1. Flavanonas aisladas en el género *Baccharis*

	R^1	R^2	R^3	R^4	Nombre
1	Me	H	OH	H	Sakuranetina
2	H	H	OH	H	Naringenina
3	Me	H	OMe	H	Pinocembrina
4	H	H	OH	OH	Eriodictiol
5	H	H	H	H	5-OH-7,4'-OMe flavona

Fuente: De la planta al medicamento. Investigaciones de *Baccharis latifolia* (Chilca)

Las flavonas son el tipo de flavonoides más encontrados en el género *Baccharis* entre estos la genkwanina aparece en 12 especies, la ocurrencia de este y otros compuestos se detalla en la siguiente tabla:

Tabla 2. Flavonoides aislados en el género *Baccharis*

	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	Nombre
6	H	H	H	Me	H	H	Genkwanina
7	H	H	OMe	H	H	H	5, 7, 4'-OH-6-OMe flavona Hispidulina
8	OH	H	H	H	OH	H	3, 5, 7, 3', 4'-OH flavona Quercetina
9	OH	H	H	H	H	H	3, 5, 7, 4'-OH flavona Canferol

10	H	H	H	H	H	H	5, 7, 4'-OH flavona Apigenina
11	H	H	OMe	Me	H	H	5, 4'-OH-6, 7-OMe flavona Cirsimaritina
12	H	H	H	Me	H	Me	5-OH-7, 4'-OMe flavona

Fuente: De la planta al medicamento. Investigaciones de *Baccharis latifolia* (Chilca)

2.7.1.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS FLAVONOIDES

Los flavonoides, son pigmentos vegetales no nitrogenados; su función dentro del mundo de las plantas parece ser la de atraer a los polinizadores hacia las flores o los animales que comen los frutos con la intención de que puedan dispersar mejor las semillas. Muchas veces los flavonoides son la respuesta adaptativa de las plantas a la intensa radiación ultravioleta; estos componentes protegen y protegerían a las plantas de los nocivos efectos de estos rayos solares. Algunos dan el color amarillo y el nombre general a estos principios, dado que “flavus” en latín significa “amarillo”. De este nombre deriva la palabra flavonoide.^{39, 40, 41}

2.7.1.3. ESTUDIO FITOQUÍMICO PRELIMINAR DE *B. LATIFOLIA*

Para tener una descripción cualitativa de los compuestos presentes en *Baccharis latifolia*, se realizó un estudio fitoquímico; el cual, se encuentra descrito en la siguiente tabla:⁴³

⁴³ Almanza V., G. (pág. 186)

Tabla 3. Estudio fitoquímico preliminar de *Baccharis latifolia*

Ensayo	Características y Metabolitos	Presencia
Dragendorff	Un precipitado naranja, indica la presencia de alcaloides.	(±)
Lieberman Buchard	Donde un cambio de coloración a azul o verde, indican su presencia de terpenoides.	+++
Borntrager	Una coloración rosada a roja, indica la presencia de quinonas.	-
Cloruro férico	Un cambio de coloración a rojo vino, verde o azul indica la presencia de compuestos fenólicos.	+++
Fehling	Una coloración o precipitado rojo indica la presencia de azúcares reductores.	+
Espuma	Para saponinas, donde se considera positiva la prueba si la espuma permanece estable por más de 5 minutos.	-
Shinoda	Un cambio de coloración a naranja o rojo persistente indica la presencia de flavonoides.	+++

(-) no hay presencia; (±) y (+) posible presencia; (++) presencia confirmada; (+++) presencia de buena cantidad

Fuente: De la planta al medicamento. Investigaciones de Baccharis latifolia (Chilca)

2.7.1.4. FLAVONOIDES Y SALUD

Los flavonoides actúan protegiendo la salud: limitando la acción de los radicales libres (oxidantes) reduciendo el riesgo de cáncer y enfermedades cardíacas, mejoran los síntomas alérgicos y de artritis, aumentan la actividad de la vitamina C, refuerzan los vasos sanguíneos, bloquean la progresión de las cataratas y la degeneración muscular.⁴¹

Entre las principales propiedades de los flavonoides, se pueden mencionar: Antiinflamatorias y analgésicas, vasculoprotectores, importante actividad

queladora de iones de hierro, antiespasmódicos, hepatoprotectores, antihemorrágicos, diuréticos y antiurémicos, antibacteriano o antivirales, propiedades anticancerosas, propiedades cardiotónicas, fragilidad capilar, disminución del colesterol, protección del hígado, protección del estómago.^{44, 45, 46}

Estudios recientes también han mostrado que ciertos flavonoides, en especial los derivados de las flavonas, expresan por lo menos parte de su actividad antiinflamatoria modulando la expresión de genes proinflamatorios como el de la ciclooxigenasa-2, la sintetasa inducible del óxido nítrico, y diversas citoquinas precursoras. Debido a este único mecanismo de acción y su significativa actividad *in vitro*, los flavonoides se consideran como los candidatos favoritos para nuevos medicamentos antiinflamatorios. Sin embargo todavía se requieren estudios adicionales *in vivo* para establecer el valor terapéutico de los flavonoides en las enfermedades inflamatorias.⁴⁷

2.8. OBTENCIÓN DE LA MATERIA PRIMA

Para obtener las sustancias contenidas en las plantas y transformarlas en medicamentos existen dos procedimientos fundamentales: procedimiento por expresión y el procedimiento de extracción.

El procedimiento de expresión es utilizado para la obtención de jugos y zumos, y emplea como materia prima plantas frescas troceadas.

⁴⁴ Kukliski, C.

⁴⁵ Bruneton, J.

⁴⁶ <http://www.botanical-online.com/medicinalesflavonoides.htm>

⁴⁷ Kim, H., Son, K., Chang, H., & Kang, S.

El procedimiento de extracción utiliza también plantas troceadas o materiales vegetales desecados que son tratados con un líquido extractivo. Como líquidos extractivos se utilizan casi siempre mezclas de etanol y agua.⁴⁸

2.8.1. TIPOS DE EXTRACCIONES

Algunos procesos de extracción más comúnmente utilizados son:

❖ **Maceración:** Se puede utilizar cualquier parte de la planta; ya sean hojas, tallos, raíces, etc. La planta en su totalidad, es colocada en trozos grandes o en polvo en un recipiente, con el disolvente y tapado. Se deja reposar a temperatura ambiente durante un período variable (minutos, horas) con, o sin, agitación frecuente, hasta que la materia soluble se haya disuelto.

Una vez terminado el tiempo de reposo, se filtra la mezcla, separando el material sólido (residuo), y el líquido (extracto). Obtenidos por filtración o por decantación.

❖ **Digestión:** Este procedimiento, es una forma de maceración; en el que, se usa calor suave durante el proceso de extracción. Se utiliza cuando la temperatura moderadamente elevada no es objetable.

❖ **Decocción:** En este proceso, el fármaco en bruto se hierve en un volumen específico de agua durante un tiempo definido, a continuación se enfría y se cuela o se filtra. Este procedimiento es adecuado para la extracción de constituyentes, térmicamente estables solubles en agua.

De estos tres procedimientos de extracción mencionados, el que es más utilizado, incluso por las industrias es el proceso de extracción por maceración.⁴⁸

⁴⁸ Voigt, R.

2.8.2. TIPOS DE EXTRACTOS

2.8.2.1. EXTRACTOS SECOS

Son preparados pulverulentos, que se preparan de extractos de drogas por evaporación total del líquido del extracto, por evaporación del solvente utilizado en la extracción.⁴⁹

Se evaporan completamente y el residuo obtenido se seca y se pulveriza.

NOTA: Los extractos y tinturas siempre contienen alcohol, el que se usa como solvente y conservante.⁵⁰

2.8.2.2. EXTRACTOS FLUIDOS

Son preparados líquidos que se obtienen en la extracción de droga. Como líquido de extracción pueden utilizarse mezclas etanol-agua, que puede contener determinados aditivos.⁴⁹

Preparaciones hidroalcohólicas preparadas con droga vegetal, que se obtiene por el método de percolación, cada mililitro del extracto es el equivalente a un gramo de droga seca. Constituyen extractos muy concentrados de los principios activos de las plantas.⁵⁰

2.8.2.3. EXTRACTOS BLANDOS

Son preparados altamente viscosos que se obtienen de extractos de drogas por evaporación parcial del líquido de extracción.⁴⁹

⁴⁹ Montejo, V., Garcini, G. (pág. 138)

⁵⁰ http://www.sld.cu/galerias/doc/sitios/pdguanabo/fitoterapia__tema_10-1_1.doc

Extractos fluidos sometidos a la evaporación, hasta obtener una consistencia espesa o semisólida.⁵⁰

2.9. INFLAMACIÓN

Se trata de una respuesta inespecífica frente a las agresiones del medio, y está generada por los agentes inflamatorios. La respuesta inflamatoria ocurre sólo en tejidos conectivos vascularizados y surge con el fin defensivo de aislar y destruir al agente dañino, así como reparar el tejido u órgano dañado. El mayor problema que surge de la inflamación es que la defensa se dirija tanto hacia agentes dañinos como a no dañinos, de manera que provoque lesión en tejidos u órganos sanos.⁵¹

Cuando se produce una rotura de la piel o de las mucosas, los microorganismos pueden pasar del medio externo al interno. Como reacción y en un intento de localizar al agente invasor, se produce una reacción en el tejido conectivo vascularizado que se denomina *inflamación*. Este complejo proceso produce el acúmulo de fluidos y leucocitos en el espacio extravascular. La inflamación puede ser originada por factores endógenos (necrosis tisular o rotura ósea) o factores exógenos como lesiones por agentes mecánicos (corte, etc), físicos (quemaduras), químicos (corrosivos), biológicos (microorganismos) e inmunológicos (reacciones de hipersensibilidad). Aunque en algunos casos, como la hipersensibilidad, la inflamación puede tener consecuencias nocivas, por lo general es una respuesta protectora que trata de restaurar los tejidos lesionados.

Tras un proceso inflamatorio puede ocurrir lo siguiente:⁵²

- ❖ Resolución con retorno a una estructura y función normales.

⁵¹ <http://es.wikipedia.org/wiki/Antiinflamatorio>

⁵² <http://www.uco.es/grupos/inmunologiamolecular/inmunologia/tema25/etexto25.htm>

- ❖ Supuración con formación de absceso
- ❖ Hinchazón con regeneración de tejido especializado o fibroso formando cicatriz
- ❖ Persistencia del agente causante, haciéndose el proceso crónico.

Los cuatro signos cardinales de la inflamación fueron descritos por Paracelso (30 A.C. al 38 D.C.) y son:

- ❖ Rubor (coloración roja)
- ❖ Tumor (hinchazón)
- ❖ Calor
- ❖ Dolor

Posteriormente, Galeno (130-200) añadió un quinto signo: pérdida de función.

La coloración y el calor se deben a un aumento del flujo sanguíneo en el área traumática y a la constricción de las vénulas. Los cambios de la microcirculación son inducidos por mediadores químicos. Estos mediadores, además, aumentan la permeabilidad capilar con lo que los líquidos y las células sanguíneas pasan al espacio extravascular provocando la hinchazón y un aumento de la presión local que es el que origina el dolor.⁵²

2.9.1. TIPOS DE INFLAMACIÓN

La inflamación según su duración, se divide en aguda y crónica.

✓ **Inflamación aguda:** Es de duración relativamente corta (minutos, horas o unos pocos días), se inicia muy rápidamente y se caracteriza por el exudado de fluidos plasmáticos y la migración de leucocitos predominantemente neutrófilos.^{52,}

⁵³

⁵³ <http://www.iztacala.unam.mx/rrivas/NOTAS/Notas7Patpulpar/inftipos.html>

✓ **Inflamación crónica:** Dura semanas, meses o incluso años y se caracteriza histológicamente por el infiltrado de linfocitos y macrófagos con la proliferación de vasos sanguíneos y tejido conectivo.^{52, 53}

2.9.2. REPARACIÓN DE LA INFLAMACIÓN

En la inflamación se produce una destrucción de las células del parénquima y de las del estroma. El tejido lesionado se repara mediante tejido conectivo que va a producir la fibrosis y la escarificación. En este proceso intervienen los componentes siguientes:

- ❖ Formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis)
- ❖ Migración y proliferación de fibroblastos
- ❖ Depósito de matriz extracelular
- ❖ Maduración y organización del tejido fibroso (remodelación)

El proceso de reparación empieza a las 24 horas tras la lesión. Los fibroblastos y las células del endotelio vascular comienzan a proliferar formando el tejido de granulación en el cual se forman nuevos vasos (angiogénesis).^{52, 54}

2.10. FORMAS FARMACÉUTICAS DE APLICACIÓN TÓPICA

2.10.1. CREMA

Las cremas, según definición que le otorga la USP, son formas farmacéuticas semisólidas que contienen uno o más fármacos disueltos o dispersos en una base adecuada, con consistencia relativamente líquida formulados como emulsión de agua en aceite o aceite en agua.⁵⁵

⁵⁴ <http://www.geocities.ws/mvzpatologia/Archivos/Inflamacion.htm>

⁵⁵ The United States Pharmacopeia, 2006

Las cremas se estabilizan mediante agentes emulsificantes que impiden la coalescencia (fusión de pequeñas gotas en gotas más grandes y por último en una fase única separada). Los agentes emulsificantes cumplen con su función concentrándose en la interfase entre la gota y la fase externa y formando una barrera física alrededor de la partícula, así mismo reducen la tensión de las fases facilitando la emulsificación al mezclar.⁵⁵

2.10.1.1. CREMA O/W (BASES LAVABLES CON AGUA)

Se formulan a partir de emulsiones aceite en agua, donde el aceite es la fase dispersa y la solución acuosa la fase continua.⁵⁵

Para obtener la consistencia semisólida, no es necesario tener una elevada relación de volumen entre la fase interna y la fase externa. Estas cremas generalmente se preparan en estado líquido a elevadas temperaturas, y luego se enfrían a temperatura ambiente para lograr la solidificación de la fase interna. (55)

Además, requiere de la adición de un agente antimicrobiano ya que la fase acuosa promueve la proliferación de microorganismos.

2.10.1.2. CREMA W/O (BASES DE ABSORCIÓN)

Se obtienen por adición de agua o soluciones acuosas a la base de absorción, la fase acuosa queda emulsionada como fase interna, su consistencia es variable y depende de los componentes de ambas fases.⁵⁶

Generalmente se denominan cremas grasas, debido a que dejan una sensación untuosa al aplicarlos a la piel, dejando la piel grasosa y brillante.⁵⁶

⁵⁶ Trillo, F.

Estas cremas son lubricantes y emolientes, de utilidad en procesos dermatológicos subagudos y crónicos por la propia acción del emoliente del vehículo.⁵⁶

Para conferirle una mayor consistencia se adicionan sustancias que son sólidas a temperatura ambiente (ceras, alcoholes de alto peso molecular), por lo que requiere ser trabajado en caliente y por encima de la temperatura de fusión.⁵⁶

2.10.1.3. CREMA-GEL

Se utilizan hidrocoloides como agentes emulsificantes en emulsiones o/w, de esta forma además de formar capas multimoleculares alrededor los glóbulos dispersos también se estabiliza la emulsión al incrementar al mismo tiempo la viscosidad de la fase continua o dispersante.⁵⁷

Estos hidrocoloides no tienen la desventaja de alterar la densidad de la fase continua. Por ejemplo, la inclusión de metilcelulosa reduce la movilidad de los glóbulos de grasa en emulsiones o/w.⁵⁷

2.10.2. BASES HIDROCARBONADAS (BASES OLEOSAS PARA UNGÜENTOS)

Son preparados semisólidos destinados para la aplicación externa, sobre la piel y membranas mucosas. Son soluciones o dispersiones de uno o más activos.

⁵⁷ Aulton, M.

Las bases hidrocarbonadas son vehículos usados principalmente cuando se desea producir un efecto farmacológico en el sitio de aplicación o de manera local. Idealmente estas bases no producen irritación o sensibilización a la piel.⁵⁸

Las bases hidrocarbonadas sólo permiten una incorporación mínima de componente acuoso. Sirve para mantener los medicamentos en contacto prolongado por sus características altamente oclusivas. Son difíciles de eliminar, pero tienen buenas propiedades emolientes.⁵⁵

2.10.3. GEL

El gel, es un sistema sólido o semisólido, que consta de una fase líquida y otra fase sólida. Las partículas sólidas están unidas entre sí, y forman un armazón espacial. Ambas fases penetran una en otra, ambas son interdependientes, por lo que no se puede distinguir entre la fase externa e interna.

Según su estructura química, los geles se clasifican en:

- Geles hidrocarbonados
- Lipogeles
- Hidrogeles
- Geles de Polietilenglicol
- Geles de silicona

De entre los cuales, se dan más relevancia a los siguientes:

⁵⁸ Lund, W.

2.10.3.1. HIDROGELES

Representan geles sin grasa. Se obtienen por hinchamiento de sustancia orgánica macromolécula o compuesto inorgánico. Así se construye el armazón coherente por las macromoléculas del formador del gel.

Los componentes típicos para una pomada hidrogel, son:

- Sustancias hinchable
- Agua
- Ablandador o agente fijador de humedad
- Conservador

Los hidrogeles son adecuados para la aplicación a pacientes con piel sensible a las grasas. Como los hidrogeles son lavables se usan en zonas vellosas. Tienen efecto refrescante por evaporación del agua. Los medicamentos se liberan fácilmente de estas bases de pomadas.

2.10.3.2. GELES DE POLIETILENGLICOL

Polietilenglicol (óxido de polietileno), preparados por polimerización del óxido de etileno. Los geles de polietilenglicol, no son irritantes y poseen una buena capacidad de reparto y adherencia sobre la piel. No obstaculiza la respiración cutánea. Son hidrosolubles y lavables.

Como ventaja, tienen una buena capacidad de almacenamiento, porque poseen propiedades bactericidas por sí mismos, por lo que no es preciso la adición de conservadores.

2.10.4. PASTAS

Son formas farmacéuticas semisólidas de aplicación tópica que contienen uno o más fármacos, compuestas principalmente por fino polvo insoluble en concentraciones de 20% hasta 60%. Las pastas no fluyen a temperatura del cuerpo por lo que sirven como recubrimiento protector sobre el área de aplicación.

Las pastas son menos oleosas y más absorbentes que los ungüentos debido a su alta proporción de sólidos. Asimismo, tienden a absorber las secreciones serosas y son menos penetrantes y oclusivas que los ungüentos por lo que se las prefiere para lesiones agudas con tendencia a la formación de costras, vesículas o exudados.⁵⁹

2.11. EXCIPIENTES

La liberación del principio activo depende de la fase predominante, si las fases acuosas predominan, entonces el fármaco actuará a nivel externo, es decir en las capas superficiales de la piel. Si se adicionan excipientes grasos, el fármaco, formará una película oclusiva sobre la piel, de forma que el fármaco penetra bien o actúa por largo rato.⁶⁰

Un excipiente, es una sustancia, que a las concentraciones presentes en una forma farmacéutica carece de actividad farmacológica. Ayuda a que el principio activo se formule de manera estable, eficaz y, sobre todo, seguro para el paciente. Ello no excluye la posibilidad de que determinados excipientes puedan causar reacciones alérgicas o efectos indeseables.

⁵⁹ Montejo, V., Garcini, G. (pág. 196-222)

⁶⁰ British Pharmacopeia (pág. 1264-1266)

Los excipientes se emplean a fin de dotar la forma farmacéutica de características que aseguren la estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración de uno o más principios activos.

2.11.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS EXCIPIENTES

- No ser peligrosos en las cantidades en que se emplea.
- No exceder de la cantidad mínima para lograr su misión.
- No interferir en la biodisponibilidad del fármaco, en su eficacia o seguridad.
- No interferir en las pruebas o ensayos que se realizan para su control de calidad.⁶¹

2.12. PRE-FORMULACIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS DE APLICACIÓN TÓPICA CON EFECTO ANTIINFLAMATORIO

2.12.1. CONSIDERACIONES GENERALES PARA LA SELECCIÓN DE VEHÍCULOS

Los vehículos para la aplicación tópica deben tener una serie de características farmacotecnicas que están directamente relacionadas a las condiciones de uso (objetivo terapéutico, naturaleza de la lesión, propiedades fisicoquímicas y biológicas del activo).

Los criterios a evaluar en estas formulaciones incluyen:

- ◇ pH: debe ser neutro o débilmente ácido, próximo al pH de la piel.
- ◇ Estabilidad física y química así como compatibilidad con los activos.
- ◇ Debe tener buena extensibilidad y adaptabilidad a la superficie de la piel y cavidades cutáneas.

⁶¹ <https://www.google.com.bo/files.wordpress.com%2Fexcipientes-y-vehiculos>

- ◇ Se prefiere que sean fácilmente eliminables de las zonas tratadas por simple lavado.
- ◇ No deben manchar.
- ◇ No deben tener efectos de irritación primaria.
- ◇ Buena penetración.
- ◇ Buena capacidad de cesión difusa de los activos.
- ◇ Posibilidad de resistir a la esterilización.
- ◇ Buena adherencia.⁵⁸

2.12.2. CONSIDERACIONES GENERALES PARA LA SELECCIÓN DE LA FORMA FARMACÉUTICA

La sensación de quemazón local y tirantez que acompaña a los procesos inflamatorios cutáneos mitigan por la aplicación de ungüentos refrescantes. El efecto refrigerante se debe a la evaporación de agua presente en los ungüentos, siendo preferidos las cremas O/W y los geles, debido a que presentan una mayor proporción de agua.

En las cremas O/W se utilizan sobre todo emulsificantes solubles en agua y muchas veces se busca estabilizar la fase externa de esta preparación con la adición de un agente gelificante (crema-gel).⁶²

⁶² http://www.rentasoft.es/Compufarma/Formulacion/PN_L_CP_003_00.pdf

2.13. NORMAS DE CORRECTA FABRICACIÓN DE FÓRMULAS MAGISTRALES Y PREPARADOS

2.13.1. CONTROL DE CALIDAD DE LAS FORMULACIONES

Los ensayos que se realicen en las formulaciones nunca deberán ser destructivos en las formulaciones magistrales y en general deberán ser pruebas sencillas.²²

Como ensayos químicos de tipo cualitativo pueden servir reacciones coloreadas, como las clásicas de alcaloides. Pruebas muy interesantes que dan información cualitativa y semicuantitativa son las cromatográficas en capa fina, empleando reveladores químicos o métodos físicos como la luz ultravioleta.²²

Los exámenes organolépticos son importantes. La aparición de coloraciones o la presencia de manchas o partículas extrañas, dan una buena información sobre la calidad del preparado. La utilización del microscopio óptico es de gran importancia para el examen del tamaño de la fase dispersa en emulsiones y suspensiones y para la identificación de plantas medicinales.¹⁷

Los ensayos galénicos son útiles para cumplir una serie de especificaciones de las formulaciones.

En resumen; el control de calidad del producto acabado, en el caso de las fórmulas magistrales, comportará, como mínimo, un examen detallado de los caracteres organolépticos y un control de peso.¹⁷

3. JUSTIFICACIÓN

Es de gran interés, la gran riqueza vegetal de nuestro país Bolivia, ya que para el desarrollo de productos naturales con valor agregado, es necesaria una investigación más amplia acerca de los mismos.

Bolivia es un país con una gran biodiversidad vegetal, riqueza que llama la atención de investigadores y empresarios interesados en el desarrollo de productos naturales con valor agregado tanto de Bolivia como de otros países del mundo.

La medicina moderna está muy desarrollada en la mayor parte del mundo, sin embargo; grandes sectores de la población de los países en desarrollo todavía dependen de los profesionales que aplican la medicina tradicional, las plantas medicinales y los medicamentos herbarios para su atención primaria.

Durante los últimos decenios, el interés del público en las terapias naturales ha ido aumentado enormemente en los países industrializados, y se halla en expansión el uso de las plantas medicinales y medicamentos herbarios.

En la actualidad, ya existe un reconocimiento del empleo de fuentes naturales de medicamentos y en especial de los fitoterapeutas, justificado en muchos casos por razones económicas de residualidad o de disminución de los efectos tóxicos crónicos muy frecuentes en sustancias químicas puras. Ya que se ha comprobado que los productos fitoterapéuticos son menos tóxicos, debido a que tienen como principio activo extractos y no así compuestos puros como en los fármacos los cuales pueden producir efectos negativos.

Por esta razón; es importante la contribución en el incremento del conocimiento sobre formulaciones que incorporen principios activos (como sustancias, extractos,

etc) provenientes de plantas medicinales; así también, incrementar conocimientos en los procedimientos de pre tratamiento que se empleara en el tratamiento de este material natural, para su respectivo uso.

Por otro lado también es trascendental el poder proporcionar un valor agregado a las plantas que son utilizadas como herramientas, en la medicina tradicional. Al obtener una formula efectiva y además económica, que puede ser comercializada a nivel nacional e internacional, y que a su vez construya una alternativa de ingreso económico para la humanidad, llegaría a ser muy beneficioso para nuestro país, pero sobre todo para las poblaciones que cultivan dicha planta.

Es así que en este trabajo se plantea una forma sencilla de obtener una formulación tópica antiinflamatoria, utilizando como base un extracto etanólico de *Baccharis latifolia*, una planta medicinal muy utilizada, obteniendo así un producto con valor agregado, para que puede ser comercializado, nacional e internacionalmente; ya que podría llegar a ser un producto muy atractivo por estar hecho en base a una planta tradicional medicinal muy conocida, con todas las ventajas que proporciona un medicamento natural y el control de calidad necesario que aseguraría su calidad y eficacia; además los pobladores de regiones rurales podrían ser favorecido porque podrían cultivar ésta especie y venderla.

CAPÍTULO 2

2.OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

- Elaborar una fórmula farmacéutica de uso tópico antiinflamatorio y analgésico en base a un extracto etanólico de *Baccharis latifolia* (Chillka)

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar un recopilación bibliográfica de los estudios realizados del extracto etanólico de *Baccharis latifolia*.
- Obtener los extractos de *B. latifolia*, en colaboración con el Laboratorio de Bioorgánica del IIQ, y realizar un control de calidad
- Buscar la formulación farmacéutica tópica adecuada para la elaboración del producto farmacéutico en base a un extracto de *B. latifolia*
- Estudiar la compatibilidad existente entre el extracto etanólico de *B. latifolia* y los excipientes.
- Observar si el producto farmacéutico tópico, es homogéneo utilizando diferentes concentraciones del extracto etanólico de *B. latifolia*.
- Realizar el control de calidad al producto farmacéutico obtenido.
- Elaborar un documento sobre el control de calidad del extracto para el registro del producto obtenido en la DINAMED (Dirección Nacional de Medicamentos) en base a la información generada en el IIQ/UMSA y revisión bibliográfica.

CAPITULO 3

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. OBTENCIÓN DE LA MATERIA PRIMA

La materia prima utilizada es el extracto etanólico blando de *B. latifolia* obtenido en colaboración con el Laboratorio de Bioorgánica del Instituto de Investigaciones Químicas (IIQ) de la Universidad Mayor de San Andrés (UMSA).

3.2. MATERIALES Y REACTIVOS

3.2.1. MATERIALES PARA LA PREPARACIÓN DEL GEL

Se utilizó; para la preparación del gel, como materia prima y excipientes a los siguientes materiales:

- Extracto etanólico blando de *Baccharis latifolia*
- Carbomero 934K
- Alcohol isopropílico
- Propilenglicol
- Aceite Mineral Liviano
- Cetiol V
- Polietilenglicol 1000 monocetilester
- Dietanolamina
- Fragancia

- Agua purificada

3.2.2. MATERIALES DE LABORATORIO

Los materiales de laboratorio, que se utilizaron para la elaboración del producto farmacéutico, son:

- Espátula
- Vasos de precipitado
- Termómetro
- Varilla de teflón
- Pipetas volumétricas
- Tamizador 0,8 mm

3.2.3. EQUIPOS

- Balanza analítica, 0,001 g
- Estufa eléctrica

3.2.4. ENVASES PARA EL PRODUCTO TERMINADO

Para el envasado, se utilizaron tubos de aluminio, de capacidad de 25 g.

3.3. TÉCNICAS Y MÉTODOS

3.3.1. ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO DEL EXTRACTO ETANÓLICO BLANDO DE *BACCHARIS LATIFOLIA*

3.3.1.1. DETERMINACIÓN ORGANOLÉPTICA

Para la determinación organoléptica, del extracto blando de *Baccharis latifolia*, se toman en cuenta tres parámetros; como ser: Aspecto, color y olor.

- *Muestra:* Extracto etanólico blando de *Baccharis latifolia*.
- *Procedimiento:* Se determina, por observación de la muestra a ser analizada, mediante visualización directa para describir el aspecto y el color; para determinar el olor, se utilizará el sentido del olfato.

3.3.1.2. DETERMINACIÓN DE LA SOLUBILIDAD

- *Muestra:* Aproximadamente 0,500 g de extracto blando de *Baccharis latifolia*.
- *Procedimiento:* Se coloca la muestra en tubos de ensayo y se adiciona 2,00 ml de solvente, agitar, durante al menos, 1 minuto.
- *Solventes utilizados:* Agua destilada, metanol, etanol, alcohol isopropílico, acetato de etilo, diclorometano, n-hexano, éter de petróleo (40-60).

3.3.1.3. ANÁLISIS POR CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA (TLC)

La técnica de cromatografía en capa fina (TLC), es utilizada para el control del extracto, aunque no es muy precisa.

Este control, se realiza por comparación con un extracto, denominado estándar, proporcionado en colaboración con el Laboratorio de Bioorgánico IIQ - UMSA; puesto que ya se obtuvo el control del mismo.

- *Muestra:* Extracto etanólico blando de *Baccharis latifolia*; extracto etanólico seco de *Baccharis latifolia* “estándar”.
- *Preparación de la muestra:* Se disuelve aproximadamente 0,500 g, de muestra, en 2,0 ml de etanol 96%.
- *Procedimiento:* Con un tubo capilar, se toma la muestra preparada y se coloca sobre una placa de sílica gel.
- *Eluyente:* Acetato de etilo: Éter de petróleo (40-60) (60:40).

- *Revelador:* Se utilizan los siguientes: Solución al 5% de H_2SO_4 , solución al 1% de FeCl_3 .

3.3.1.4. ANÁLISIS POR ESPECTROSCOPIA UV-VISIBLE

Se realiza el análisis por espectroscopía UV-Visible, de igual manera por comparación del extracto etanólico blando de *Baccharis latifolia*; con el extracto etanólico estándar de *Baccharis latifolia*, para observar los rangos de longitud de onda, a los cuales el extracto tiene bandas de absorción.

- *Muestra 1:* 2,0mg de extracto etanólico estándar de *Baccharis latifolia*.
- *Muestra 2:* 2,5mg de extracto etanólico blando de *Baccharis latifolia*.
- *Preparación de la muestra:* Se disuelve la muestra completamente en 25ml de etanol 96%.
- *Procedimiento:* Se coloca 2ml de la muestra preparada en una cubeta de cuarzo, de 1cm de longitud de celda. Se realiza el barrido espectral utilizando un espectrómetro de doble haz GENESYS 10S, de UV-Visible entre 280nm y 450nm.

3.4. DISEÑO DE LA FORMULACIÓN

3.4.1. ANÁLISIS DE SELECCIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS

Se realiza un criterio en cuanto a la selección de la forma farmacéutica: factibilidad de fabricación, aspecto, facilidad de lavado, compatibilidad con el extracto, costo, estabilidad y seguridad.

3.4.2. FORMULACIÓN Y ENSAYO DE FÓRMULAS

El ensayo de las fórmulas, se realizó en instalaciones de la planta piloto del Departamento de Investigaciones & Desarrollo Galénico de la empresa Laboratorio Droguería INTI. S.A.

3.5. ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO DEL PRODUCTO TERMINADO

3.5.1. DETERMINACIÓN ORGANOLÉPTICA

Para la determinación organoléptica del producto obtenido, se procederá a analizar tres parámetros; los cuales son: Aspecto, color y olor.

- *Muestra:* Producto terminado.
- *Procedimiento:* A la muestra, por medio de los sentidos de la vista y del olfato, se determinarán los parámetros que son de interés.

3.5.2. DETERMINACIÓN DEL PH

Se realiza la determinación del pH, con la finalidad de verificar que el producto terminado se encuentre entre el rango de pH tolerable para la piel.

- *Muestra:* 1,00g del producto terminado.
- *Preparación de la muestra:* Suspender la muestra en 10.00ml de agua destilada.
- *Procedimiento:* Con la ayuda de un pHmetro digital, se mide el pH, colocando el electrodo en la solución sobrenadante.

3.5.3. DETERMINACIÓN DE LA EXTENSIBILIDAD

Bajo la denominación de extensión o extensibilidad de un gel se entiende su capacidad para ser aplicado y distribuido uniformemente sobre la piel.

- *Muestra:* Pesar $2,00 \pm 0,01$ g del producto terminado.
- *Procedimiento:* Se necesitan 2 placas de cristal (20x20 cm). Sobre una hoja de papel milimetrado (a la que le trazaron diagonales), se coloca una placa de vidrio, y sobre el punto de intersección, se coloca la muestra; sobre ella, se coloca la segunda placa. Se ubicó sobre la placa superior un peso de 200 g, presionando durante 5 minutos; y se tomaron los valores de 8 radios formados.⁶³ El área de extensibilidad se calcula según:

$$A_e = \pi \cdot (\tilde{r})^2$$

Dónde: $\tilde{r}$: Radio promedio de las 8 mediciones-mm.

3.5.4. ANÁLISIS POR CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA (TLC)

En el producto terminado, se utiliza la técnica de cromatografía en capa fina (TLC), para el control de los compuestos que deberían estar presentes en el mismo; comparándolo con el extracto utilizado para la elaboración del producto y con el extracto estándar; de esa forma se podrá confirmar la presencia de compuestos; tanto en el extracto de *Baccharis latifolia*, como en el producto terminado.

- *Muestra:* Producto terminado.
- *Preparación de la muestra:* Se disuelve aproximadamente 0,50 g, de muestra, en 2,0 ml de etanol 96%.
- *Procedimiento:* Con un tubo capilar, se toma la muestra preparada y se coloca sobre una placa de sílica gel.
- *Eluyente:* Acetato de etilo: Éter de petróleo (40-60) (60:40)

⁶³ García P., O., Suarez P., Y.

- *Revelador:* Se utilizan los siguientes: Solución al 5% de H_2SO_4 , solución al 1% de FeCl_3 .

3.5.5. ANÁLISIS POR ESPECTROSCOPÍA UV-VISIBLE

El análisis por espectroscopía UV-Visible, nos mostrará la absorción que presenta el producto terminado; ya que debería éste, debería tener una absorbancia muy próxima a la longitud de onda, a la que absorbe el extracto de *Baccharis latifolia*.

- *Muestra:* Producto terminado.
- *Preparación de la muestra:* Preparar la solución, a una concentración ideal; utilizando como disolvente, etanol 96%. Si el producto terminado, no se disuelve completamente, la solución se debe filtrar.
- *Procedimiento:* Se coloca 2ml de la muestra preparada en una cubeta de cuarzo, de 1cm de longitud de celda. Se realiza el barrido espectral utilizando un espectrómetro de doble haz GENESYS 10S, de UV-Visible entre 280nm y 450nm.

CAPÍTULO 4

4. RESULTADOS EXPERIMENTALES Y DISCUSIONES

4.1. ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO DEL EXTRACTO ETANÓLICO BLANDO DE *B. LATIFOLIA*

4.1.1. DETERMINACIÓN ORGANOLÉPTICA DEL EXTRACTO

Cuadro N° 1. Descripción de las características organolépticas del extracto etanólico blando de *B. latifolia* (Fotografía 5)

Parámetro	Descripción
Aspecto	Extracto blando, pegajoso.
Color	Posee un color verde oscuro.
Olor	Característico

El cuadro N° 1, indica que: el extracto etanólico blando de *B. latifolia* es un extracto blando, muy pegajoso; posee un color verde negruzco; y un olor característico.

Esta descripción organoléptica, nos ayuda a tener un control del extracto, mismo que se usará para comparar, con otros extractos obtenidos, que sean de la misma especie.

4.1.2.DETERMINACIÓN DE LA SOLUBILIDAD DEL EXTRACTO

Cuadro N° 2. Resultados de la solubilidad del extracto etanólico blando de *B. latifolia* (Fotografía 6) (Fotografía 7)

Solvente	Resultado
Agua destilada	Insoluble
Metanol	Soluble (Se necesita calentar un poco)
Etanol 96%	Muy soluble
Alcohol Isopropílico	Muy soluble
Acetato de etilo	Soluble, con presencia de precipitado en suspensión
Diclorometano	Soluble, con presencia de precipitado, en el fondo del tubo de ensayo
n-Hexano	Muy poco soluble
Éter de petróleo (40-60)	Poco soluble

El cuadro N° 2, muestra los solventes en los que, el extracto etanólico blando de *B. latifolia* es soluble; el cual indica que: el extracto etanólico blando de *B. latifolia*, es muy soluble en solventes polares, como el metanol, etanol al 96% y alcohol isopropílico; y muestra además que es poco soluble en solventes no polares, como el n-hexano y el éter de petróleo.

La determinación de la solubilidad, es muy importante, ya que, a partir de los resultados se podrá determinar la base de un producto farmacéutico tópico adecuado.

4.1.3. ANÁLISIS POR CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA (TLC) DEL EXTRACTO

Los perfiles cromatográficos en TLC, del extracto etanólico estándar de *B. latifolia*, proporcionado por el laboratorio de Bioorgánica del IIQ y del extracto etanólico blando de *B. latifolia*, utilizado para la elaboración del producto farmacéutico tópico, se muestra en la Fig. 3.

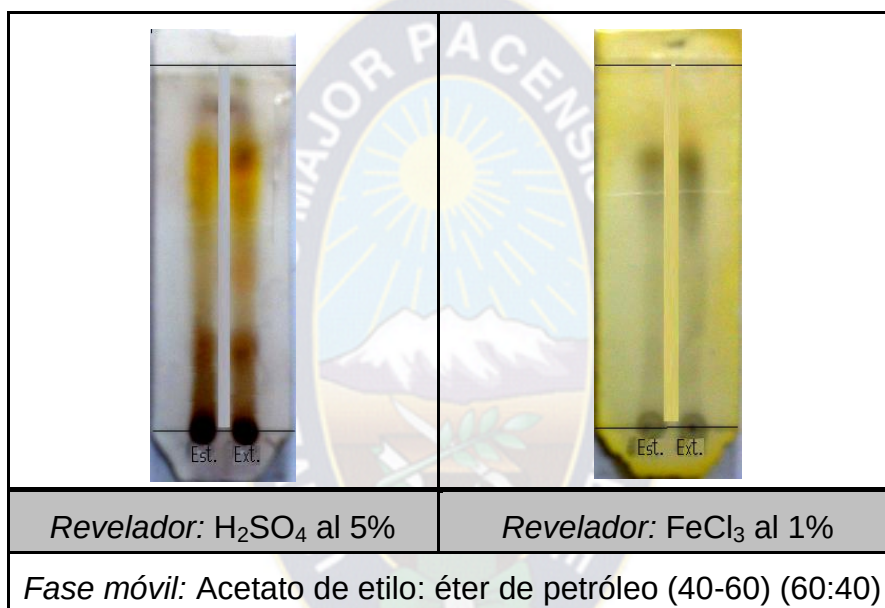


Fig. 3. Perfil cromatográfico en TLC del extracto etanólico: estándar de *B. latifolia* y blando de *B. latifolia*.

En la figura 3, se puede observar que el extracto etanólico estándar y el extracto etanólico blando, muestran manchas similares; por lo que, se puede afirmar que tienen los mismos compuestos. En el perfil cromatográfico, revelado en H_2SO_4 al 5%, muestra que el extracto blando de *B. latifolia*, muestra algunas manchas diferentes a las que muestra el extracto estándar, sin embargo no se descarta que ambos tengan los mismos compuestos. El perfil cromatográfico revelado en FeCl_3 al 1%, muestra solamente los compuestos fenólicos, observándose, manchas similares.

4.1.4. ANÁLISIS POR ESPECTROSCOPIA UV-VISIBLE DEL EXTRACTO

El análisis por espectroscopia UV-Visible nos muestra la absorción de los compuestos principales de interés, los flavonoides. Por otro lado se realiza este tipo de análisis, para determinar el potencial fotoprotector de esta especie.⁶⁴

Para un mejor análisis, se realizó una comparación del extracto etanólico blando de *B. latifolia*; con el extracto estándar de *B. latifolia*; y así poder confirmar, que en ambos extractos están presentes los mismos compuestos, puesto que los flavonoides presentan una curva característica, que los identifica.

Los perfiles espectroscópicos de UV-Visible para ambos extractos, se muestran a continuación:

❖ Perfil espectroscópico UV-Visible del extracto etanólico estándar de *B. latifolia*

Cuadro N° 3. Área debajo de las curvas de absorción UV de una solución de 80ppm del extracto estándar de *B. latifolia*

Muestra	Área		
	UVB (280nm-320nm)	UVA (320nm-400nm)	Total (280nm-400nm)
Extracto etanólico estándar de <i>B. latifolia</i>	36,57	43,82	88,90

El cuadro N° 3, nos muestra el área de la absorción en la región del UVA entre 320nm y 400nm y del UVB entre 280nm y 320nm; que es de 36,57 y 43,82 respectivamente. Además del área total, 88,90; que presenta una solución de 80ppm de un extracto etanólico estándar de *B. latifolia*.

⁶⁴ Curi, C.

El perfil espectroscópico UV-Visible, del extracto etanólico estándar de *B. latifolia*, se muestra en el gráfico 1.

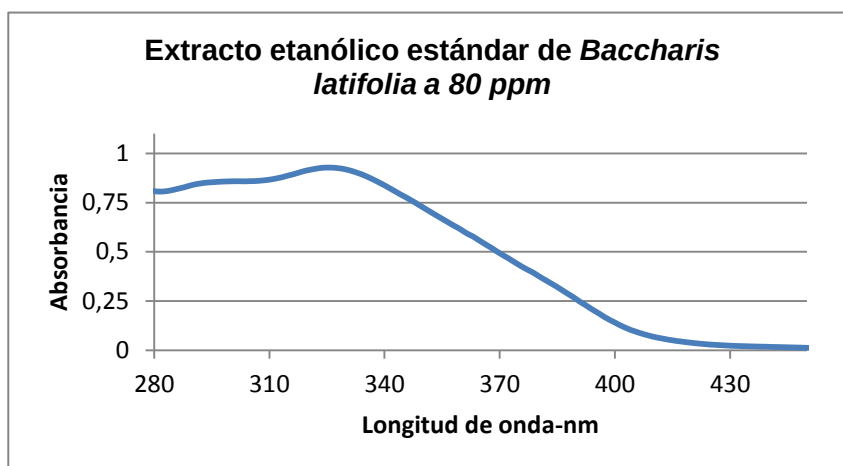


Gráfico 1. Espectro UV obtenido de una solución de 80 ppm del extracto etanólico estándar de *Baccharis latifolia*.

El perfil espectroscópico UV-Visible del extracto etanólico estándar de *B. latifolia* a una concentración de 80 ppm; revela la presencia mayoritaria de flavonoides, por presentar una curva característica, en la cual muestra 2 máximos de absorción, el primero cerca a los 285nm y el segundo cerca a los 320nm.

❖ **Perfil espectroscópico UV-Visible del extracto etanólico blando de *B. latifolia***

Cuadro N° 4. Área debajo de las curvas de absorción UV de una solución de 100 ppm del extracto blando de *B. latifolia*

Muestra	Área		
	UVB (280nm-320nm)	UVA (320nm-400nm)	Total (280nm-400nm)
Extracto etanólico blando de <i>B. latifolia</i>	34,13	48,01	82,14

El cuadro N° 4, nos muestra el área de la absorción en la región del UVA entre 320nm y 400nm y del UVB entre 280nm y 320nm, que es 34,13 y 48,01 respectivamente. Además del área total, 82,14; que presenta una solución de 100ppm del extracto etanólico blando de *B. latifolia*.

El área total de la absorción del extracto blando, es muy similar al área total de la absorción del extracto estándar; esto se muestra en los cuadros N° 4 y N° 5, aunque se utilizó diferentes concentraciones de ambos extractos, se atribuye a que el extracto blando, contiene impurezas, como lo muestra el perfil cromatográfico en TLC en la figura 3.

El perfil espectroscópico UV-Visible, del extracto etanólico blando de *B. latifolia*, se muestra en el gráfico 2.

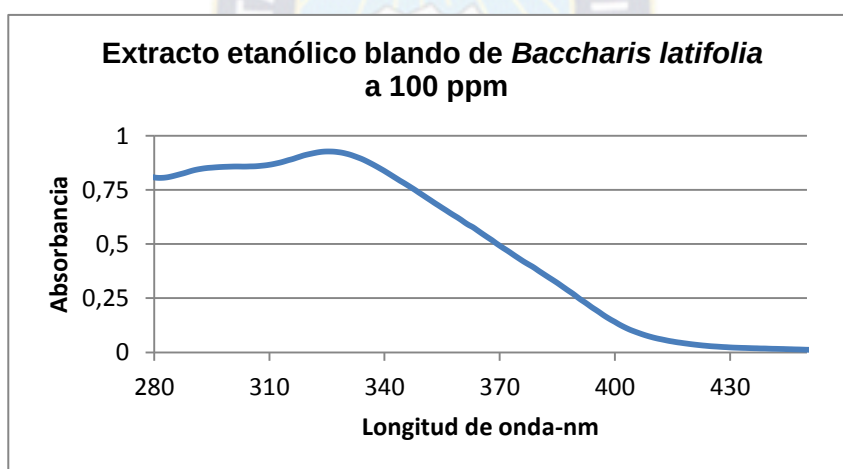


Gráfico 2. Espectro UV de absorbancia obtenido de una solución de 100ppm del extracto etanólico blando de *Baccharis latifolia*.

El perfil espectroscópico UV-Visible del extracto etanólico blando de *B. latifolia* a una concentración de 100ppm; revela la presencia mayoritaria de flavonoides, por presentar una curva característica, similar a la que se muestra en el gráfico 1, la cual muestra 2 máximos de absorción, el primero cerca a los 302nm y el segundo cerca a los 325nm.

Comparado con el perfil espectroscópico del extracto estándar, con el del extracto blando, el valor del primer máximo de absorbancia, presenta un efecto batocrómico.

4.2. DISEÑO DE LA FORMULACIÓN

4.2.1. ANÁLISIS DE SELECCIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS

Para el análisis en cuanto a la selección de las formas farmacéuticas, se realiza una evaluación de las características principales, de las preparaciones semisólidas; las cuales son: crema W/O, crema O/W, gel, pasta y base hidrocarbonada; con relación a la factibilidad de su fabricación, su estabilidad y seguridad y sus costos; éste análisis se muestra en el Anexo N° 1.

El anexo 1, nos indica que: tanto la crema O/W, como la crema W/O y las bases hidrocarbonadas; requieren de calor durante su elaboración, por lo que aumenta el costo de la producción de las mismas; sin embargo, no necesitan calor la elaboración de geles y pastas; entre estas dos formulaciones, un inconveniente en la elaboración de las pastas es la poca extensibilidad que ofrece y la no aceptación de mayor concentración de líquido en su formulación. Entonces, por lo tanto: por la facilidad que presenta la elaboración del producto, y el bajo costo; se eligió como candidato principal para la elaboración de un producto farmacéutico en base del extracto etanólico blando de *B. latifolia* a: un gel tópico.

4.2.2. FORMULACIÓN Y ENSAYO DE FÓRMULAS

4.2.2.1. ENSAYO DE LA FORMA FARMACÉUTICA DE USO TÓPICO

Cuadro N°5. Formulación 1: Ungüento en base de pomadas (cualitativa)

Extracto etanólico blando de <i>B. latifolia</i>
Lanolina
Vaselina blanca 2Y 1.2R
RESULTADO: No conforme. El extracto etanólico blando de <i>B. latifolia</i> , no se distribuye homogéneamente en la base de pomadas.
Por tanto, no será viable la realización de un ungüento, puesto que no es homogéneo en base de pomadas.

Cuadro N°6. Formulación 2: Gel de concentración al 1,961% extracto de *B. latifolia* en base de gel antiséptico.

Extracto etanólico blando de <i>B. latifolia</i>	1,961 %
Etanol 96%	93,23 %
Carbopol	1,612 %
Glicerina	1,685 %
Trietanolamina	1,518 %
Total	100,00 %
RESULTADO: No conforme. No se observó la formación del gel, puesto que el carbopol, no se logró hinchar en la solución de etanol junto con el extracto etanólico blando de <i>B. latifolia</i> .	

Cuadro N°7. Formulaci3n 3: Gel de concentraci3n al 1,16% de extracto de *B. latifolia* en base de Carbomero 934K

Extracto blando etan3lico de <i>B. latifolia</i>	1,160 %
Carbomero 934K	1,200 %
Alcohol isoprop3lico	23,00 %
Propilenglicol	5,000 %
Aceite Mineral Liviano	2,500 %
Cetiol V	2,500 %
Polietilenglicol 1000 monocetilester	2,000 %
Dietanolamina	0,900 %
Fragancia	0,028 %
Agua purificada	61,712 %
Total	100,0 %
RESULTADO: Conforme. Gel consistente, de f3cil aplicaci3n y eliminaci3n. Homog3neo entre todos los excipientes.	

Cuadro N°8. Formulaci3n 4: Gel de concentraci3n al 2% de extracto de *B. latifolia* en base de Carbomero 934K

Extracto blando etan3lico de <i>B. latifolia</i>	2,000 %
Carbomero 934K	1,200 %
Alcohol isoprop3lico	23,00 %
Propilenglicol	5,000 %
Aceite Mineral Liviano	2,500 %
Cetiol V	2,500 %
Polietilenglicol 1000 monocetilester	2,000 %
Dietanolamina	0,900 %
Fragancia	0,003 %
Agua purificada	60,87 %
Total	100,0 %

RESULTADO: Conforme. Gel consistente, de fácil aplicación y eliminación. Homogéneo entre todos los excipientes.

Cuadro N°9. Formulación 5: Gel de concentración al 5% de extracto de *B. latifolia* en base de Carbomero 934K

Extracto blando etanólico de <i>B. latifolia</i>	5,000 %
Carbomero 934K	1,200 %
Alcohol isopropílico	23,00 %
Propilenglicol	5,000 %
Aceite Mineral Liviano	2,500 %
Cetiol V	2,500 %
Polietilenglicol 1000 monocetilester	2,000 %
Dietanolamina	0,900 %
Fragancia	0,003 %
Agua purificada	57,87 %
Total	100,0 %
RESULTADO: Conforme. Gel consistente, de fácil aplicación y eliminación. Homogéneo entre todos los excipientes. De color más oscuro que el anterior y apariencia menos viscosa.	

De las 5 formulaciones planteadas; la formulación 1 y 2, se descartaron, porque no se obtuvo una formulación conforme, de acuerdo a los resultados que se muestran.

Por otro lado, desde la formulación 3 hasta la formulación 5, si se obtuvieron resultados conformes, porque se observó homogeneidad entre principios activos y excipientes; sin embargo, por la cantidad del extracto blando de *B. latifolia* presente en la formulación, se eligieron a la formulación 4 y la formulación 5.

4.2.2.2. PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE LA FORMULACIÓN (FOTOGRAFÍA 8-16)

- ✓ Tamizar el carbomero 934K, utilizando malla de 0.8 mm.
- ✓ Calentar el 90% de agua entre 75 a 80°C, evitando las pérdidas por evaporación. Sobre el agua caliente, incorporar, poco a poco, el carbomero 934K tamizado. Remover cuidadosamente hasta que todo el carbomero se haya “hinchado”; es decir hasta que la mezcla tenga una apariencia homogénea.
- ✓ Mantener la mezcla a temperatura constante de 70°C.
- ✓ En otro recipiente, a una temperatura de 80°C, mezclar los siguientes materiales: Aceite Mineral Liviano, Cetiol V y Polietilenglicol 1000 monocetilester. Cuando se tenga una mezcla homogénea, trasvasar al primer recipiente, que incluye el agua caliente con el carbomero 934K.
- ✓ Mezclar bien, hasta homogeneidad. La mezcla pasa de color transparente a un color blanquecino, de apariencia menos viscosa, que la primera.
- ✓ Enfriar la preparación hasta temperatura de 30°C.
- ✓ Por separado, disolver por completo en el 10% de agua restante la dietanolamina. Una vez disuelto, incorporar esta solución, al primer recipiente. La apariencia de esta nueva mezcla, es ahora más viscosa que la anterior, manteniendo el color blanquecino.
- ✓ En otro recipiente, disolver por completo el extracto etanólico blando de *Baccharis latifolia*, en el alcohol isopropílico junto con el propilenglicol. Mezclar bien e incorporar al primer recipiente.
- ✓ Homogenizar hasta que la mezcla tenga la apariencia homogénea de gel.
- ✓ Finalmente, incorporar la fragancia, y homogenizar.

A continuación, se muestra en un diagrama de flujo el procedimiento de la elaboración del producto farmaceutico topico, en base a las formulaciones conformes, formulación 4 y 5.

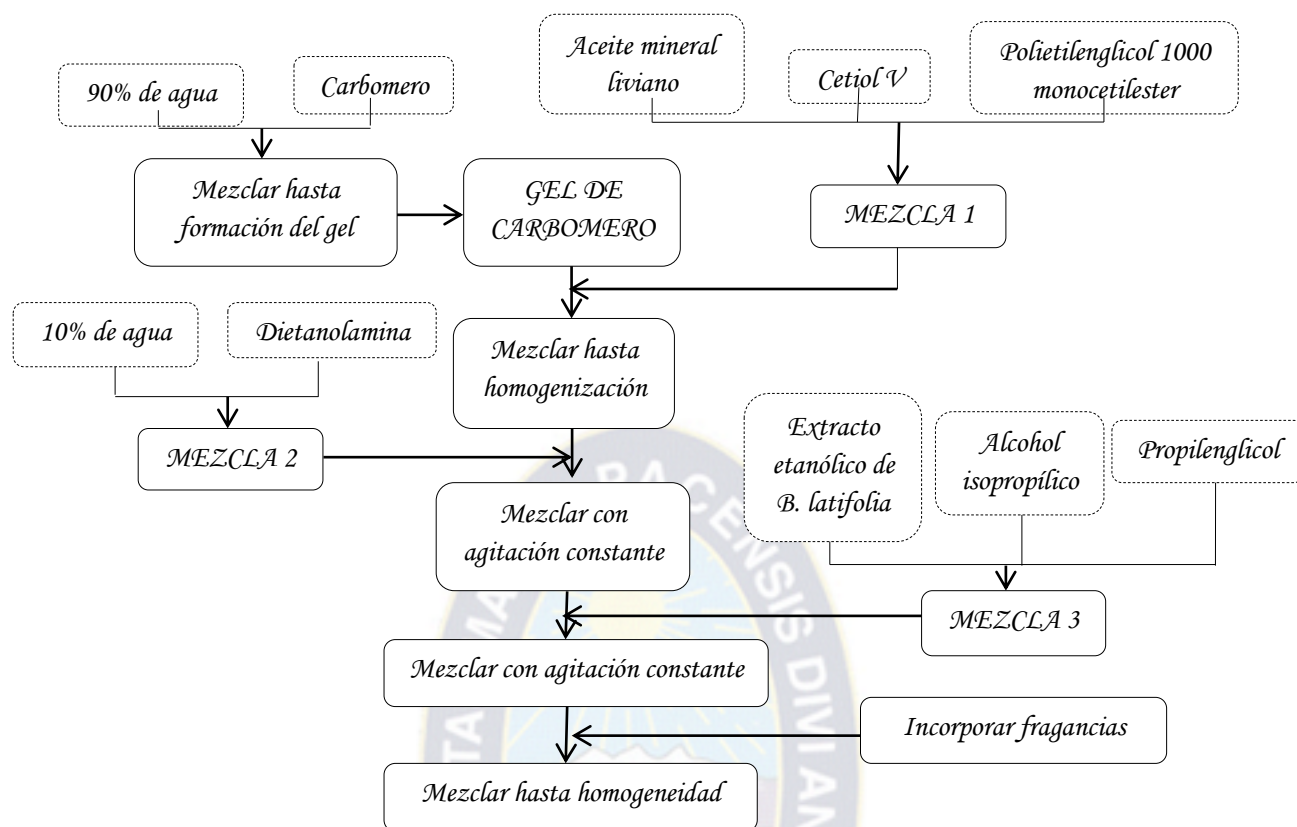


Diagrama 1. Proceso de preparación del producto terminado de la formulación 4 y 5.

4.3. ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO DEL GEL TÓPICO ANTIINFLAMATORIO Y ANALGÉSICO EN BASE A EXTRACTO ETANÓLICO BLANDO DE *BACCHARIS LATIFOLIA*

4.3.1. DETERMINACIÓN ORGANOLÉPTICA DEL GEL TÓPICO

Cuadro N° 10. Descripción de las características organolépticas del gel antiinflamatorio y analgésico de *B. latifolia* a concentraciones 2% y 5% respectivamente. (Fotografía 17)

Parámetro	Descripción del gel tópico al 2% de <i>B. latifolia</i>	Descripción del gel tópico al 5% de <i>B. latifolia</i>
Aspecto	Gel homogéneo, libre de grumos, untuoso al tacto	Gel homogéneo, libre de grumos, untuoso al tacto.
Color	Verde blanquecino	Verde negruzco
Olor	Característico	Característico

El cuadro N° 10, nos muestra que: ambos productos obtenidos, tienen un aspecto de gel homogéneo, libre de grumos y untuoso al tacto con un olor característico; sin embargo, debido a la concentración del extracto blando de *B. latifolia* en los productos difieren del color; es así que: el gel tópico al 2% de *B. latifolia*, posee un color verde blanquecino y el gel tópico al 5% de *B. latifolia* posee un color verde negruzco.

4.3.2. DETERMINACIÓN DEL PH DEL GEL TÓPICO

Cuadro N° 11. Determinación del pH del gel antiinflamatorio y analgésico de *B. latifolia* a concentraciones del 2% y 5%, respectivamente.

	Gel al 2% de <i>B. latifolia</i>	Gel al 5% de <i>B. latifolia</i>
pH	6,81	6,44

En los resultados del cuadro N° 11, se puede observar que el pH de las dos formulaciones, son un poco ácidos y tienden a la neutralidad, lo cual es favorable porque, estos valores están en el rango al pH de la piel que está entre 5 a 7.

Por otro lado, se observa que el pH del gel tópico al 5% de *B. latifolia* es más ácido que el pH del gel tópico al 2% de *B. latifolia*; por lo que se llega a la conclusión de que el extracto etanólico blando de *B. latifolia* tiene carácter ácido.

4.3.3. DETERMINACIÓN DE LA EXTENSIBILIDAD DEL GEL TÓPICO

Cuadro N° 12. Determinación de la extensibilidad del gel tópico antiinflamatorio y analgésico de *B. latifolia* a concentraciones 2% y 5%, respetivamente. (Fotografía 8)

	Gel al 2% de <i>B. latifolia</i>	Gel al 5% de <i>B. latifolia</i>
Radio (cm)	3,78 cm	3,57 cm
Área (mm ²)	4491,81 mm ²	4015,16 mm ²

Los resultados expresados en el cuadro N° 12, nos indica que el radio promedio de la extensibilidad es: 3,78cm para el gel al 2% de *B. latifolia* y 3,57cm para el gel al 5% de *B. latifolia*; la farmacopea Americana XXVIII, nos indica que el límite permitido es hasta 5cm.

Por otro lado, por el promedio de los radios medidos, se obtuvo un valor de área de 4491.81mm² para el gel tópico al 2% de *B. latifolia* y 4015.16mm² para el gel tópico al 5% de *B. latifolia*. Cabe destacar que el límite del área de extensibilidad establecido, está entre 3000 y 5000 mm².⁶⁵; por tanto ambos productos, se encuentran en el rango permitido de la extensibilidad.⁶³

4.3.4. ANÁLISIS POR CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA (TLC) DEL GEL TÓPICO

Para este análisis, se realizó el TLC; comparando, el extracto estándar con la matriz del gel tópico, el gel tópico al 2% de *B. latifolia* y el gel tópico al 5% de *B. latifolia*. Los mismos se muestran a continuación:

⁶⁵ Soler D. M., Rodriguez Y.

❖ **Perfil cromatográfico del extracto etanólico estándar de *B. latifolia* y la matriz del gel**

El perfil cromatográfico en TLC del extracto etanólico estándar de *B. latifolia*; en comparación con la matriz del gel, se muestra en la Fig. 4.

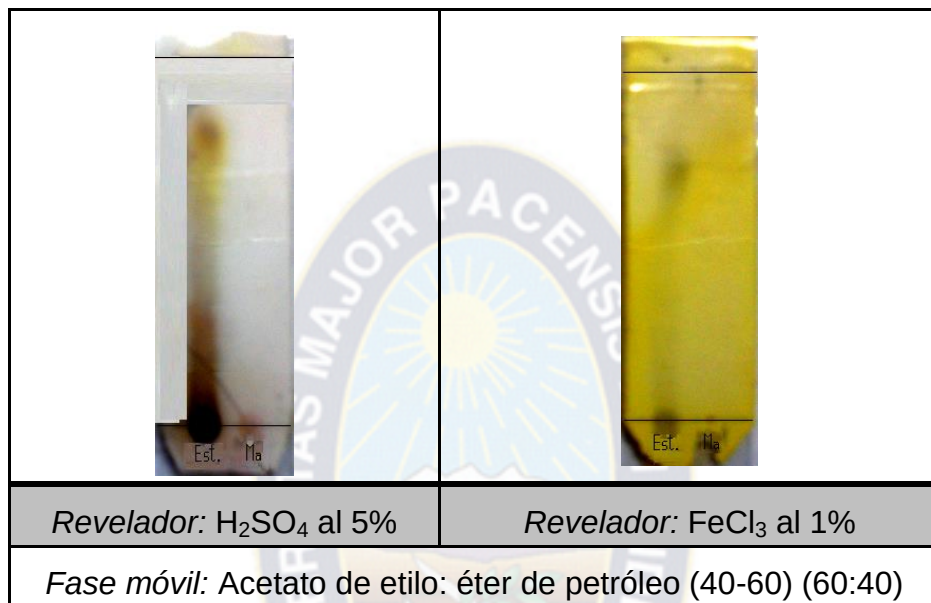


Fig. 4. Perfil cromatográfico en TLC del extracto estándar de *B. latifolia* en comparación con la matriz del gel tópico.

Se realiza este análisis en TLC, para corroborar que en la matriz del gel tópico no se encuentra el principio activo (extracto etanólico blando de *B. latifolia*).

En la figura 4, observando la placa de TLC, revelado con H₂SO₄ al 5% y con FeCl₃ al 1%, se observa las manchas de los compuestos que tiene el extracto etanólico estándar de *B. latifolia*; sin embargo en la matriz del gel, no se observa ninguna mancha; por tanto ningún compuesto.

❖ **Perfil cromatográfico del extracto etanólico estándar de *B. latifolia* y del gel tópico antiinflamatorio y analgésico al 2% de *Baccharis latifolia***

El perfil cromatográfico en TLC del extracto etanólico estándar de *B. latifolia*; en comparación con el producto farmacéutico, gel tópico antiinflamatorio y analgésico al 2% de *B. latifolia*, se muestra en la Fig. 5.

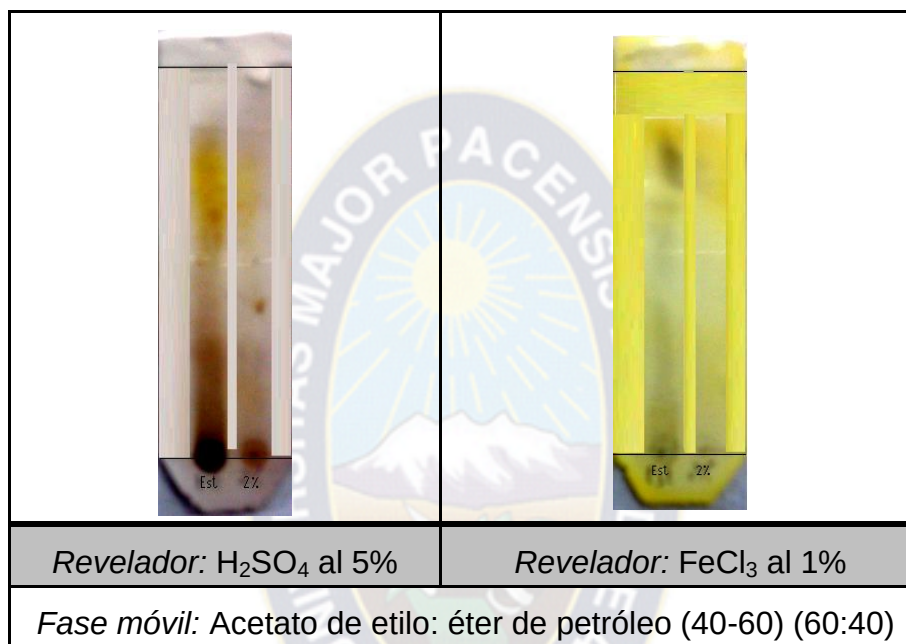


Fig. 5. Perfil cromatográfico TLC del extracto etanólico estándar de *B. latifolia* en comparación con el producto farmacéutico tópico, gel antiinflamatorio y analgésico al 2% de *Baccharis latifolia*.

En la figura 5, observando la placa de TLC, revelado con H_2SO_4 al 5%, se observa los compuestos que tiene el extracto etanólico estándar de *B. latifolia*; son similares a los que están presentes en el producto farmacéutico tópico, gel al 2% de *B. latifolia*, pero no son muy resaltados a simple vista; puesto que: este producto, tiene una baja concentración del extracto.

En la placa de TLC revelado con FeCl_3 al 1% se observa claramente los compuestos del extracto etanólico estándar de *B. latifolia*; y no así con claridad del

producto farmacéutico tópico, gel al 2% de *B. latifolia*; por la razón mencionada anteriormente.

❖ **Perfil cromatográfico del extracto etanólico estándar de *B. latifolia* y del gel tópico antiinflamatorio y analgésico al 5% de *Baccharis latifolia***

El perfil cromatográfico en TLC del extracto etanólico estándar de *B. latifolia*; en comparación con el producto farmacéutico, gel tópico antiinflamatorio y analgésico al 5% de *Baccharis latifolia*, se muestra en la Fig. 6.

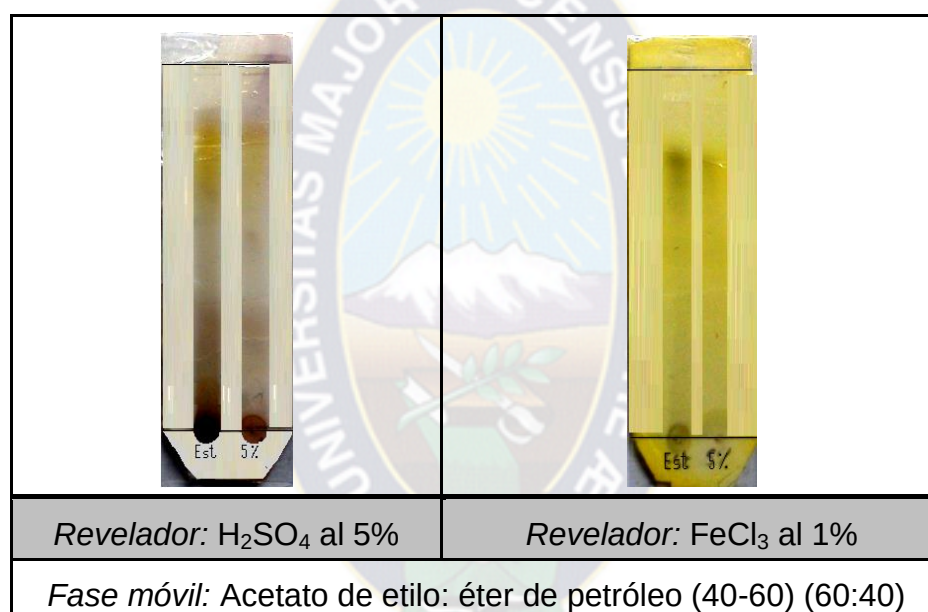


Fig. 6. Perfil cromatográfico TLC del extracto etanólico estándar de *B. latifolia* en comparación con el producto farmacéutico tópico, gel antiinflamatorio y analgésico al 5% de *B. latifolia*.

En la figura 6, observando la placa de TLC, revelado con H_2SO_4 al 5%, se observa los compuestos que tiene el extracto etanólico estándar de *B. latifolia*; que son similares a los que están presentes en el producto farmacéutico tópico, gel al 5% de *B. latifolia*; si bien estas manchas, no son muy resaltantes, se observan claramente aunque de forma diluida; esto es debido a la concentración del extracto, presente en el producto farmacéutico tópico.

En la placa de TLC revelado con FeCl_3 al 1% se observa claramente los compuestos del extracto etanólico estándar de *B. latifolia*; y de forma muy diluida los compuestos del producto farmacéutico tópico, gel al 5% de *B. latifolia*.

4.3.5. ANÁLISIS POR ESPECTROSCOPIA UV-VISIBLE DEL GEL TÓPICO

El análisis, nos muestra, la absorción de los compuestos fenólicos y flavonoides, que se encuentran presentes en los productos farmacéuticos tópicos, gel al 2% y 5% de *B. latifolia*, respectivamente. Sin embargo, esta absorción, no debe estar presente en la matriz del gel; ya que ésta no contiene en su fórmula al principio activo.

Los perfiles espectroscópicos de UV-Visible para la matriz del gel tópico, y ambos productos farmacéuticos tópicos, gel al 2% y 5% de *B. latifolia*, respectivamente, se muestran a continuación:

❖ Perfil espectroscópico UV-Visible de la matriz del gel tópico

El perfil espectroscópico UV-Visible de la matriz del gel, se muestra en el gráfico 3.

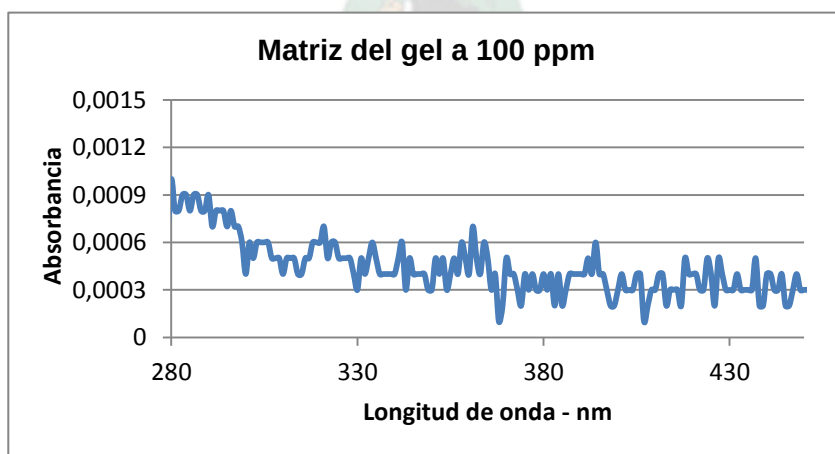


Gráfico 3. Espectro UV de absorbancia obtenido de una solución de 100ppm de la matriz del gel.

El gráfico 3, que corresponde al espectro UV-Visible de una solución de 100ppm de la matriz del gel, nos muestra que la absorción que presenta no es relevante; puesto que ésta tiende a cero.

❖ **Perfil espectroscópico UV-Visible del gel antiinflamatorio y analgésico al 2% de *Baccharis latifolia***

Cuadro N° 13. Área debajo de las curvas de absorción UV de una solución a 300ppm del gel antiinflamatorio y analgésico al 2% de *B. latifolia*

Muestra	Área		
	UVB (280nm-320nm)	UVA (320nm-400nm)	Total (280nm-400nm)
Gel tópico al 2% de <i>B. latifolia</i>	2,48	3,84	6,32

El cuadro N° 13, nos muestra el área de la absorción en la región del UVA entre 320nm y 400nm y del UVB entre 280nm y 320nm, que es 2,48 y 3,83 respectivamente. Además del área total, 6,32, que presenta una solución de 300ppm del gel tópico antiinflamatorio y analgésico al 2% de *B. latifolia*.

El perfil espectroscópico UV-Visible, del gel tópico antiinflamatorio y analgésico al 2% de *B. latifolia*, se muestra en el gráfico 4.

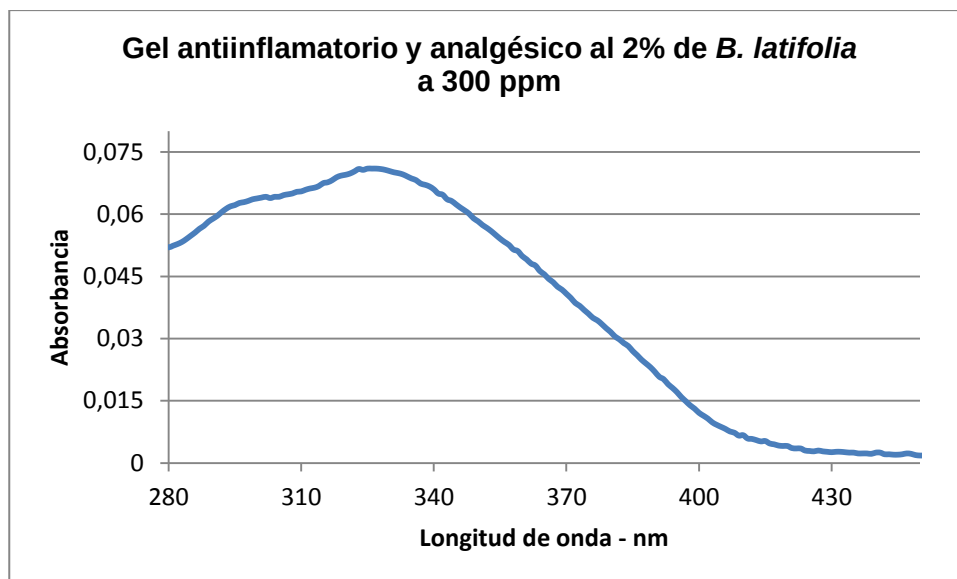


Gráfico 4. Espectro UV de absorbancia obtenido de una solución de 300ppm del gel antiinflamatorio y analgésico de *Baccharis latifolia* al 2%.

El perfil espectroscópico UV-Visible del gel tópico antiinflamatorio y analgésico al 2% de *B. latifolia* a una concentración de 300ppm; revela la presencia mayoritaria de flavonoides, por presentar mostrar la curva característica, similar a la que se muestra en el gráfico 1, ésta muestra 2 máximos de absorción, el primero cerca a los 302nm y el segundo cerca a los 323nm.

❖ **Perfil espectroscópico UV-visible del gel tópico antiinflamatorio y analgésico al 5% de *Baccharis latifolia***

Cuadro N° 14. Área debajo de las curvas de absorción UV de una solución a 100 ppm del gel antiinflamatorio y analgésico al 5% de *B. latifolia*

Muestra	Área		
	UVB (280nm-320nm)	UVA (320nm-400nm)	Total (280nm-400nm)
Gel tópico antiinflamatorio y analgésico al 2% de <i>B. latifolia</i>	2,27	2,93	5,20

El cuadro N° 14, nos muestra el área de la absorción en la región del UVA entre 320nm y 400nm y del UVB entre 280nm y 320nm, es 2,27 y 2,93, respectivamente. Además del área total, 5,20, que presenta una solución de 100ppm del gel tópico antiinflamatorio y analgésico al 5% de *B. latifolia*.

Realizando la comparación del entre el cuadro N° 13 y el cuadro N° 14, se observa que tienen un valor similar al área total; sin embargo las concentraciones utilizadas son diferentes.

El perfil espectroscópico UV-Visible, del gel tópico antiinflamatorio y analgésico al 5% de *Baccharis latifolia*, se muestra en el gráfico 5.

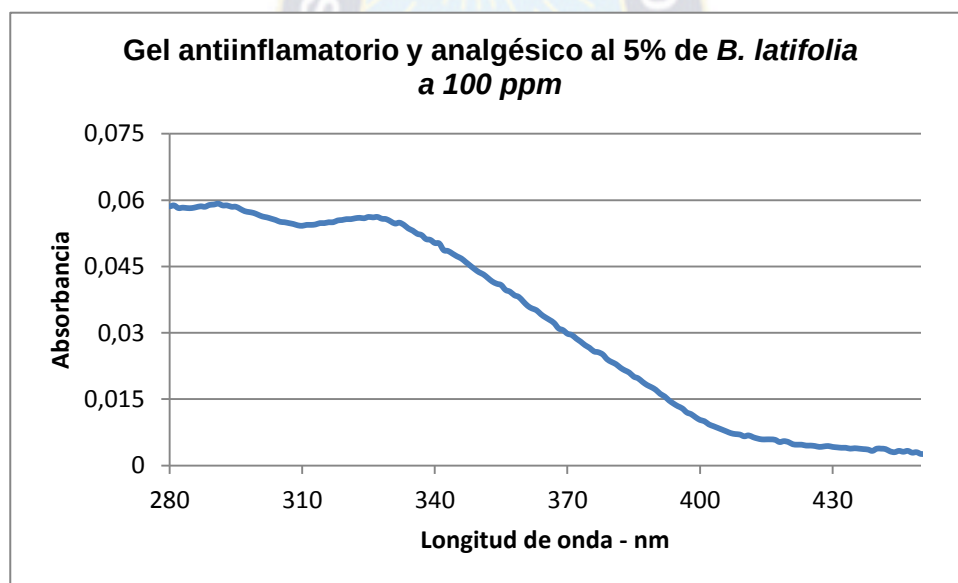


Gráfico 5. Espectro UV de absorbancia obtenido de una solución de 100ppm del gel antiinflamatorio y analgésico de *Baccharis latifolia* al 5%.

El perfil espectroscópico UV-Visible del gel tópico antiinflamatorio y analgésico al 5% de *B. latifolia* a una concentración de 100ppm; revela la presencia mayoritaria de flavonoides, por presentar mostrar la curva característica, similar a la que se muestra en el gráfico 1, ésta muestra 2 máximos de absorción, el primero cerca a los 291nm y el segundo cerca a los 325nm.

CAPITULO 5

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. CONCLUSIONES

- La especie *Baccharis latifolia*, comúnmente conocida como “Chillka”, es una especie abundante en los valles secos de La Paz, con reconocido uso tradicional antiinflamatorio. Una revisión bibliográfica de la misma, muestra que ha sido estudiada por un equipo multidisciplinario de la UMSA, además de varias instituciones extranjeras, demostrando la presencia de flavonoides en las partes aéreas de la planta, a los cuales se les atribuye la actividad antiinflamatoria; por lo que, se consideran principios activos de la misma. Por otra parte, se realizaron estudios de genotoxicidad por el método SMART, demostrando que el extracto orgánico no es genotóxico y los estudios de actividad antiinflamatoria *in vivo*, demuestran una actividad antiinflamatoria significativa; así como, una evaluación de toxicidad pre-clínica aguda en animales de experimentación, estudios que junto a ensayos clínicos y otros trabajos complementarios, respaldan el uso de un extracto etanólico de *B. latifolia* en productos tópicos antiinflamatorios, que se encuentran principalmente detallados en el libro “De la planta al medicamento, Parte I Investigaciones de *Baccharis latifolia* (Chilca)” de la Editorial Académica Española.
- En base a lo anterior, se realizó la elaboración de fórmulas tópicas de uso antiinflamatorio y analgésico en las instalaciones de Laboratorios Droguería INTI S.A., en colaboración con el Laboratorio de Bioorgánica del IIQ de la UMSA.

- El extracto etanólico de *B. latifolia* obtenido en colaboración con el Laboratorio de Bioorgánica, de acuerdo a un protocolo establecido en el mismo, se sometió a análisis de solubilidad, organoléptico, cromatográfico y espectroscópico.
- El análisis de solubilidad del extracto etanólico blando de *B. latifolia* indica que es soluble en solventes polares (metanol, etanol 96% y alcohol isopropílico) y muestra una baja solubilidad en solventes apolares (n-hexano y éter de petróleo 40-60).
- El análisis organoléptico determina: que, es un extracto blando, pegajoso, de color verde oscuro y con un olor característico de esta planta. Lo que indica la presencia de clorofila y algunas resinas características en hojas de este género.
- El control químico del extracto se realizó por comparación del extracto blando de *B. latifolia*, utilizado en la elaboración del producto, con el extracto etanólico estándar de *B. latifolia*, por cromatografía en TLC, usando H_2SO_4 al 5% y $FeCl_3$ al 1%, como revelador; muestra que: el extracto etanólico estándar y el extracto etanólico blando, presentan un perfil cromatográfico similar y por lo tanto una composición similar; lo que indica que se ha trabajado con el extracto correcto; además, éste presentará una actividad antiinflamatoria y analgésica, con inocuidad similar al extracto estándar.
- Un análisis por espectroscopia UV-Visible del extracto utilizado, comparado con el estándar, muestran un perfil espectroscópico similar, lo que viabilizó su utilización en el producto; además se confirmó la presencia de compuestos fenólicos y flavonoides por la presencia de máximos de absorción en la región UVA (320-400nm) y UVB (280-320nm). Utilizando la técnica de comparación de áreas, el extracto etanólico estándar de *B. latifolia* a una concentración de 80ppm presenta un área de 88,90 entre 280nm-400nm con máximos de absorbancia a 285nm y 320nm; mientras que, el extracto etanólico blando de *B. latifolia* a una concentración de 100ppm muestra un área total de 82,14 entre 280nm-400nm con máximos

de absorbancia a 302nm y 325nm, con respecto al estándar. El desplazamiento batocrómico del primer máximo de absorbancia, se atribuye a las impurezas presentes en el extracto etanólico blando.

- En base a información bibliográfica: estudios de costo y facilidad de elaboración y los resultados del análisis de solubilidad; la forma farmacéutica tópica más adecuada y viable, es la elaboración de un gel tópico, formulación que ofrece un efecto refrescante a la aplicación y es fácilmente lavable.
- De cinco formulaciones ensayadas, las que muestran resultados apreciables, por la homogenización y concentración del extracto presente, son: gel tópico antiinflamatorio y analgésico al 2% de *B. latifolia* (Formulación 4) y gel tópico antiinflamatorio y analgésico al 5% de *B. latifolia* (Formulación 5).
- El análisis organoléptico del gel tópico, indica que se obtuvo un gel homogéneo, libre de grumos y aplicable al tacto con un olor característico; la diferencia entre ambas formulaciones es el color; el gel tópico al 2% de *B. latifolia* posee un color verde blanquecino y el gel tópico al 5% de *B. latifolia* posee un color verde oscuro; esto se debe a la concentración del extracto blando presente en cada formulación.
- La medida del pH del gel tópico al 2% de *B. latifolia* y 5% de *B. latifolia*, es: 6,81 y 6,44 respectivamente, valores que indican que estas formulaciones son débilmente ácidas, lo que favorece a la estabilidad de los flavonoides, la aproximación a la neutralidad resulta adecuada para ser aplicada en heridas, implicando menor irritación en la piel y por tanto menor molestias físicas por su compatibilidad con el pH de la piel (5-5,7, rango permitido por la USP) e impidiendo el desarrollo de microorganismos patógenos.
- En cuanto a la determinación de la extensibilidad superficial del gel tópico al 2% de *B. latifolia* y 5% de *B. latifolia*, el área de extensión, dio un promedio de 4491,81mm² y 4015,16mm², respectivamente. Cabe destacar que el límite del área de extensibilidad establecido, está entre 3000 y 5000mm²;

por tanto el gel tópico, se encuentra en el rango permitido de la extensibilidad.

- Para el control químico, se realizó el análisis cromatográfico en TLC comparando el extracto etanólico estándar de *B. latifolia* con: la matriz del gel tópico; el gel al 2% de *B. latifolia* y con el gel al 5% de *B. latifolia*. El perfil cromatográfico en TLC revelado con H_2SO_4 al 5% y con $FeCl_3$ al 1%, muestra que, en la matriz del gel tópico, no está presente ningún compuesto similar a los que tiene el extracto estándar; en cambio, el gel al 2% y 5% de *B. latifolia*, respectivamente, muestra manchas diluidas, similares a los compuestos presentes en el extracto estándar. Por lo que, se determina que, la presencia de compuestos del extracto blando, están presentes también en el gel tópico al 2% y 5% de *B. latifolia*, respectivamente.
- Un control químico complementario del producto farmacéutico tópico terminado por espectroscopía UV-Visible, de la matriz del gel tópico, muestra que entre 280nm y 400nm no tienen absorbancia significativa, por lo que se considera despreciable. En cambio el perfil espectroscópico UV-visible del gel al 2% de *B. latifolia* a 300ppm tiene un área total de 6,32 y sus máximos de absorción a 302nm y 323nm y el gel al 5% de *B. latifolia* a 100ppm tiene un área total de 5,20 y sus máximos de absorción a 291nm y 325nm. Ambos perfiles espectroscópicos, comparados con el perfil espectroscópico del extracto etanólico blando de *B. latifolia* son muy similares; por lo que se considera que los compuestos del extracto etanólico blando, están presentes en los productos farmacéuticos tópicos elaborados.
- Finalmente, los estudios y controles químicos realizados, muestran que los productos farmacéuticos tópicos obtenidos, muestran una emulsión estable y pueden ser utilizados como geles tópicos de carácter experimental, para estudios pre-clínicos requeridos, antes de su introducción en el mercado.

5.2. RECOMENDACIONES

- ✓ Para la obtención una formulación de un producto farmacéutico tópico en base a extracto etanólico de *B. latifolia*, diferente a la que se plantea en este trabajo, se recomienda la inclusión de conservantes, para evitar el crecimiento de los microorganismos.
- ✓ Se recomienda, para los productos farmacéuticos tópicos, realizar pruebas microbiológicas; como ser: conteo total de microorganismos aeróbicos, conteo de bacterias y conteo de hongos, puesto que la formulación contiene un porcentaje de agua considerable.
- ✓ Se deben realizar estudios de estabilidad, a los productos farmacéuticos terminados, antes de su inclusión al mercado.
- ✓ Además se recomienda, realizar pruebas pre-clínicas y clínicas a los productos farmacéuticos terminados, para corroborar la eficacia de los mismos.

CAPÍTULO 6

6. BIBLIOGRAFÍA

Almanza V., G. 2011. *De la planta al medicamento, Investigaciones de Baccharis latifolia (Chilca)*. Primera edición. La Paz, Bolivia. pp. 30

Almanza V., G. 2011. *De la planta al medicamento, Investigaciones de Baccharis latifolia (Chilca)*. Primera edición. La Paz, Bolivia. pp. 31

Almanza V., G. 2011. *De la planta al medicamento, Investigaciones de Baccharis latifolia (Chilca)*. Primera edición. La Paz, Bolivia. pp. 60

Almanza V., G. 2011. *De la planta al medicamento, Investigaciones de Baccharis latifolia (Chilca)*. Primera edición. La Paz, Bolivia. pp. 67, 68

Almanza V., G. 2011. *De la planta al medicamento, Investigaciones de Baccharis latifolia (Chilca)*. Primera edición. La Paz, Bolivia. pp. 69-72

Almanza V., G. 2011. *De la planta al medicamento, Investigaciones de Baccharis latifolia (Chilca)*. Primera edición. La Paz, Bolivia. pp. 87, 88-90

Almanza V., G. 2011. *De la planta al medicamento, Investigaciones de Baccharis latifolia (Chilca)*. Primera edición. La Paz, Bolivia. pp. 91, 92

Almanza V., G. 2011. *De la planta al medicamento, Investigaciones de Baccharis latifolia (Chilca)*. Primera edición. La Paz, Bolivia. pp. 177, 178

Almanza V., G. 2011. *De la planta al medicamento, Investigaciones de Baccharis latifolia (Chilca)*. Primera edición. La Paz, Bolivia. pp. 178-183

Almanza V., G. 2011. *De la planta al medicamento, Investigaciones de Baccharis latifolia (Chilca)*. Primera edición. La Paz, Bolivia. pp. 178-180

Almanza V., G. 2011. *De la planta al medicamento, Investigaciones de Baccharis latifolia (Chilca)*. Primera edición. La Paz, Bolivia. pp. 186

Aragadvay Y., S. 2009. *Elaboración y Control de calidad de Tintura y Gel Cicatrizante y Antiinflamatorio a base de Chilca (B. latifolia) y hierbamora (Solanum nigrum)*. Tesis para obtener el Título de Bioquímico Farmacéutico. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Facultad de Ciencias, Escuela de Bioquímica y Farmacia. Riobamba – Ecuador. pp. 7

Aulton, M., 2002. *Pharmaceutics: the science of dosage forms*. Segunda edición. Churchill Livingstone. Edinburgo

British Pharmacopeia, 1968. Normas de Estándar Internacional. Londres. pp. 1264-1266

Bruneton J. 2001. *Farmacognosia, fitoquímica, plantas medicinales*. Editorial Acribia, Zaragoza

Cáceres, A. 1996. *Plantas de Uso Medicinal en Guatemala*, Guatemala. pp.5, 43, 110

Curi C., 2011. *Evaluación de un extracto de la especie vegetal Baccharis papillosa como agente activo de fotoprotector UVA/UVB*, Tesis para obtener el grado de Licenciatura en Ciencias Químicas, Universidad Mayor de San Andres. La Paz- Bolivia

Flores, J. 2003. *Farmacología Humana*, 2da Edición. México, Mazón. pp. 204-205

Garcia P., O., Suárez P., Y. 2009. Desarrollo y optimización de una jalea de piroxicam 0,5%. Revista Cubana de Farmacia. Vol. 43. Nro. 4. Ciudad de la Habana

Gonzáles, E. *Evaluación de la Actividad Antiinflamatoria de Ocho Especies del Género Baccharis*. Revista Boliviana de Química Volumen 24, no. 1. La Paz, Bolivia

Gupta M. 1995. *Plantas medicinales iberoamericanas*. CYTED. Primera edición. Editorial Presencia Ltda. Colombia (Bogotá).

Hodson E., García H., Idrobo J., et. al. 1998. *Especies vegetales promisorias de los países del Convenio Andrés Bello*. Secretaria ejecutiva del convenio Andrés Bello. Tomo V

Hoyos V., M. 2008. *Diseño de una formulación de aplicación tópica a base de Baccharis latifolia (Chilca), con efecto antiinflamatorio*. Tesis para obtener el título de Químico Farmacéutico. Lima, Perú. pp. 16

<http://definicion.de/principio-activo/>

<http://definicion.mx/plantas-medicinales/>

<http://es.scribd.com/doc/138748780/FITOFARMACOLOGIA-doc>

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

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

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

<http://med-alter-pro.blogspot.com/2010/08/que-es-la-medicina-herbolaria-es-segura.html>

<http://se-fc.org/gestor/ensayos-clinicos/informacion-general.html>

http://trade.ec.europa.eu/doclib/docs/2013/may/tradoc_151310.pdf

<http://vidaefectiva.com.ve/que-son-los-fitomedicamentos-v18101e/>

http://www.acofarma.com/admin/uploads/descarga/files/Decilo_oleato__Cetiol_V_.pdf

http://www.botanical-online.com/fitoterapia_plantas_medicinales.htm

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

http://www.bsibusiness.com/uploads/product/pdf/89_pdf.pdf

<http://www.engenerico.com/que-es-un-principio-activo/>

<http://www.geocities.ws/mvzpatologia/Archivos/Inflamacion.htm>

<https://www.google.com.bo/files.wordpress.com%2Fexcipientes-y-vehiculos>

<http://www.iztacala.unam.mx/rrivas/NOTAS/Notas7Patpulpar/inftipos.html>

http://www.medicos.us/doctores/servicios/medicina/medicina_tradicional_herbolaria/

<http://www.nutricionhospitalaria.com/mostrarfile.asp?ID=3338>

<http://www.plantas-medicinal-farmacognosia.com/temas/introduccion-a-la-farmacognosia/drogas/>

http://www.rentasoft.es/Compufarma/Formulacion/PN_L_CP_003_00.pdf

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

http://www.sld.cu/galerias/doc/sitios/pdguanabo/fitoterapia__tema_10-1_1.doc

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

http://www.who.int/topics/traditional_medicine/definition/es/

Kim, H., Son, K., Chang, H., & Kang, S. 2004. *Anti-inflammatory plant flavonoids and celular action mechanisms*. J. Pharmacol

Kukliski C. 2000. *Estudios de las Drogas y sustancias medicamentosas de origen natural omega*. Barcelona .

Lund, W. 1994. *Principles and Practice of Pharmaceutics*. Duodécima Edición. Londres

Macía, M., García, E., & Vidaurre, P. 2005. *An ethnobotanical survey of medicinal plants commercialized in the markets of La Paz and El Alto, Bolivia*. Journal of Ethnopharmacology

Montejo, V., Garcini, G. *Tecnología farmacéutica*. Cuarta edición. Editorial Acribia Zaragoza (España). pp. 138

Montejo, V., Garcini, G., *Tecnología farmacéutica*. Editorial Acribia Zaragoza. España. pp. 196-222

Montejo V., *Tecnología farmacéutica*. 4ta edición. Editorial Acribia Zaragoza (España). pp. 241

Paredes M., B. I. 2002. *Análisis y Obtención de colorante natural a partir de la Baccharis latifolia (chilca)*. Tesis para obtener el título de Ingeniero Textil.

Universidad técnica del norte. Facultad de ciencias aplicadas. Escuela de Ingeniería Textil. Ibarra Ecuador. pp. 132

Raymond C., Paul J. Handbook of pharmaceutical excipients, Sixt edition
Remington, A. Farmacia de Remington. Traducido del inglés por Marino, 24^a
edición. Editorial Panamericana. Lucia. 2003. pp. 1893, 1895

Roersch C. 1994. *Plantas medicinales en el sur andino del Perú*. Koeltz Scientific Books. Königstein

Roseten, E. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 21^a edición. 1994 pp. 528-529

Soler D. M., Rodríguez Y., 2011. *Estabilidad acelerada de un gel de Rhizophora mangle L. (mangle rojo) para heridas y quemaduras*. Revista Cubana de Farmacia. Vol.45. Nro. 4. Ciudad de la Habana.

The United States Pharmacopeia. 2006. Sexta edición, US Pharmacopeia Convention. Port City Press, Baltimore

Trillo, F. 1993. *Tratado de farmacia galénica*. Primera edición Ediciones, Luzan 5, S.A. Madrid

Voigt, R., Bornschein, M. 1982. *Tratado de tecnología farmacéutica*. Tercera edición. Editorial Acribia, Zaragoza

ANEXOS



ANEXO – I FOTOGRAFÍAS

Fotografía 5. Extracto etanólico blando de *Baccharis latifolia*, utilizado para la elaboración del producto



Vista lateral del extracto etanólico blando de *Baccharis latifolia*

Vista frontal del extracto etanólico blando de *Baccharis latifolia*

Fotografía 6. Solubilidad del extracto etanólico blando de *B. latifolia*



Fotografía 7. Solubilidad del extracto etanólico blando de *B. latifolia* con cada solvente



Agua destilada



Metanol



Etanol 96%



Alcohol Isopropílico



Acetato de etilo



Diclorometano



Hexano

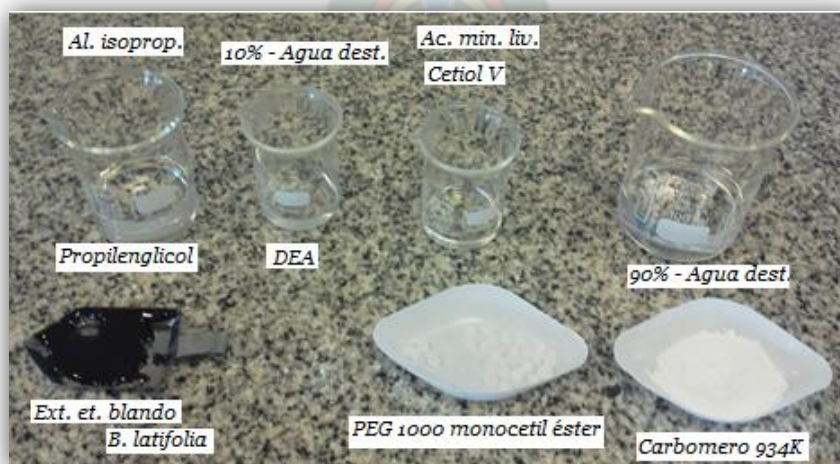


Éter de petróleo

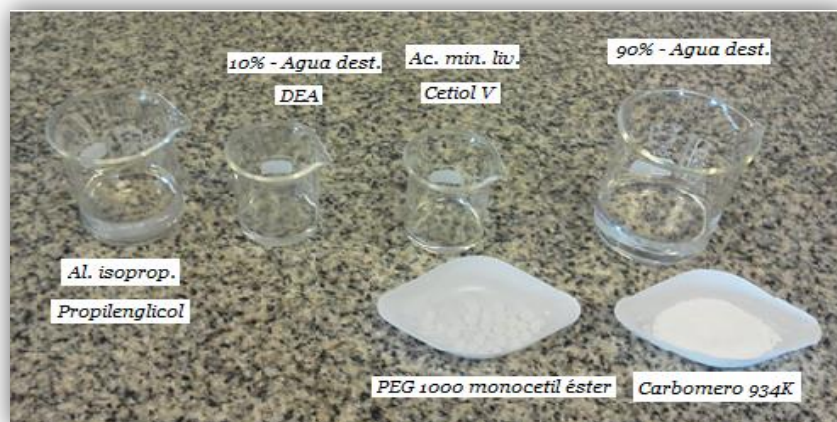
Fotografía 8. Materiales pesados para la elaboración de la formulación 4



Fotografía 9. Materiales pesados para la elaboración de la formulación 5



Fotografía 10. Materiales pesados para la elaboración de la matriz del gel



Fotografía 11. Homogenización del carbomero 934K en agua a 80°C



Incorporación del carbomero 934K

Agitación hasta homogenización

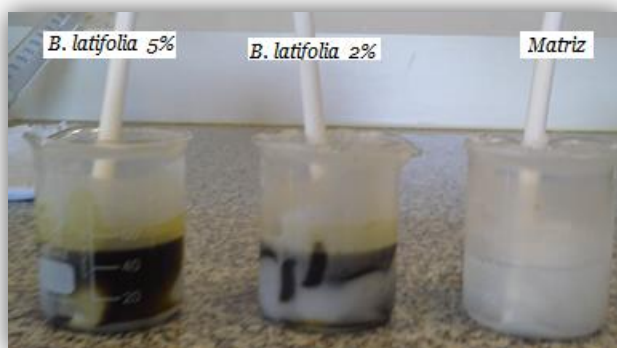
Fotografía 12. Formación del gel tópico a 30°C



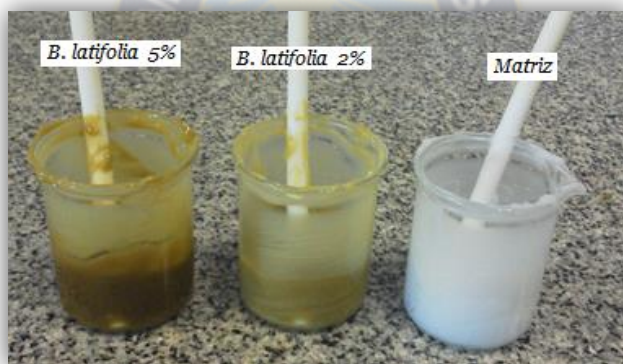
Resultado por la incorporación de la mezcla 1

Resultado por la incorporación de la mezcla 2.

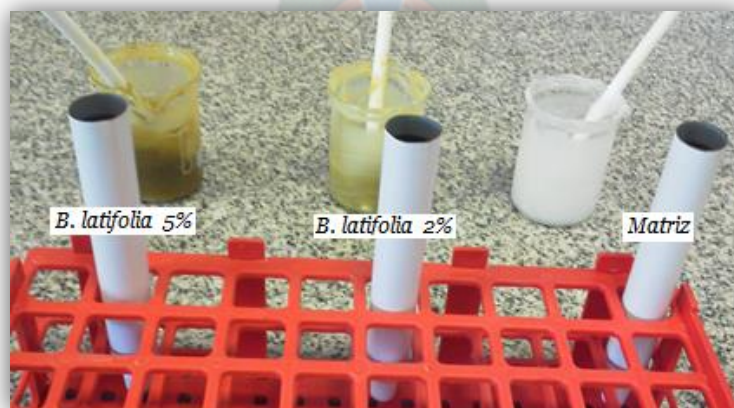
Fotografía 13. Incorporación del principio activo.



Fotografía 14. Gel tópico, homogenizado con el principio activo



Fotografía 15. Gel tópico, terminado listo para el envasado



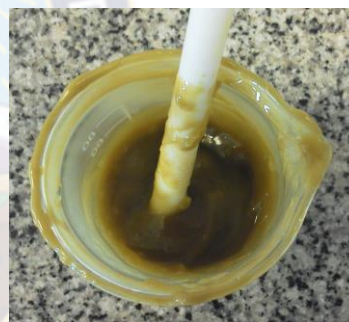
Fotografía 16. Gel tópico, terminado y envasado



Fotografía 17. Gel antiinflamatorio y analgésico en base de extracto etanólico blando de *B. latifolia*

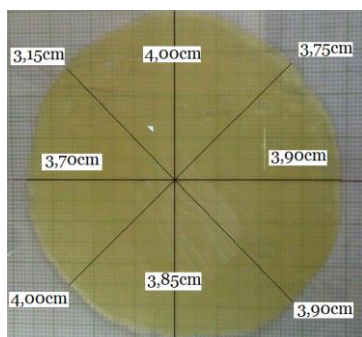


Gel al 2% de *B. latifolia*

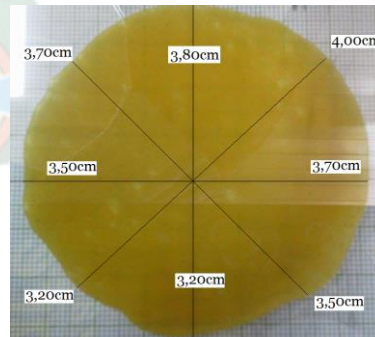


Gel al 5% de *B. latifolia*

Fotografía 18. Determinación de la extensibilidad del Gel tópico



Gel al 2% de *B. latifolia*



Gel al 5% de *B. latifolia*

ANEXO – II

Análisis de selección de formas farmacéutica

ITEM	Crema O/W	Crema W/O	Gel	Pasta	Base hidrocarbonada
Factibilidad de fabricación	Pueden incorporar cantidades considerables de agua (80 a 90%). Requiere el empleo de productos auxiliares (antioxidantes, humectantes, conservadores). Puede requerir de calor para la preparación lenta y energética	No incorpora grandes cantidades de agua. Puede sufrir posible inversión de fases en caso la fase acuosa sea muy elevada. Requiere el empleo de productos auxiliares (antioxidantes y conservadores). Requiere calor para la preparación y agitación constante.	Buen vehículo para activos hidrosolubles. No necesita calor. Pueden contener agentes auxiliares (conservadores, antioxidantes y estabilizadores). Deben incorporar agentes conservantes para excipientes de origen natural	Polvos insolubles en concentraciones de 20% a 60% disperso en bases hidrosolubles o liposolubles. Incluye parafina líquida, glicerol, agentes emulsificantes y aceites. No acepta mucha concentración de líquido	No contienen agua, pero puede incorporar poca agua para obtener una emulsión w/o. Se puede incrementar la consistencia aumentando ceras, pero es necesario el uso de calor. Requieren el uso de antioxidantes y conservadores
Aspecto	Buena consistencia, fácilmente lavable, buena adherencia a la piel.	Consistencia variable, ligero efecto refrescante	No grasos, efecto refrescante, fácilmente lavables	Adsorbentes, poca extensibilidad. Buen poder oclusivo	Suaves, no lavables con agua, aceptable adherencia a la piel y extensibilidad
Estabilidad y seguridad	Favorece el crecimiento de microorganismos. Presentan incompatibilidad con muchos componentes.	Favorece el crecimiento de microorganismos. Presentan incompatibilidad con muchos componentes.	Favorece el crecimiento de microorganismos. Presentan incompatibilidad con muchos componentes.	Estables	Inertes y estables. No favorecen el crecimiento de mohos. No producen irritación ni sensibilización de la piel. Pueden producir alergias.
Costo	Uso de calor y prolongado tiempo de agitación eleva el costo de producción	Uso de calor y prolongado tiempo de agitación eleva el costo de producción			Uso de calor eleva el costo de la producción

ANEXO – III

Descripción de los excipientes.^{66, 67, 68}

ITEM	Carbomero 934K	Alcohol isopropílico	Propilenglicol	Aceite Mineral Liviano
Categoría funcional	Material bioadhesivo, agente estabilizante	Desinfectante, solvente.	Antimicrobiano, humectante; cosolvente en mezclas con agua.	Emoliente, vehículo oleaginoso, solvente.
Aplicaciones en fórmulas farmacéuticas	Usado en formulaciones farmacéuticas líquidas o semisólidas (cremas, geles, pomadas) como modificador de la viscosidad. Como copolímero, empleado como agente emulsificante en la preparación de emulsiones o/w.	Usado en cosméticos y, como solvente en formulaciones tópicas. No es recomendado para uso oral por su toxicidad. El alcohol isopropílico, posee algo de actividad antimicrobiana.	Usado en cosméticos y alimentos. En la industria farmacéutica como emulsionante; portadora (como un vehículo) de sabores, con el etanol, proporciona un sabor más uniforme. Como antiséptico, similar al etanol, y contra mohos similar a la glicerina.	Usado en formulaciones farmacéuticas tópicas donde sus propiedades emolientes son usadas en bases de ungüento. Además en emulsiones o/w y como un solvente y lubricante en cápsulas y tabletas.
Descripción física	Es de color blanco lanoso, polvo higroscópico con un leve olor característico.	Líquido inflamable, incoloro, volátil, inestable, con olor característico, (mezcla de etanol y acetona).	De color ligeramente acre, viscoso, prácticamente inodoro, con un sabor dulce.	Líquido transparente. En frío, prácticamente sin olor y sin sabor; tiene un ligero olor cuando es calentado.
Propiedades típicas	Es higroscópico No se disuelve, se hincha a una extraordinaria extensión. Se puede hinchar en agua y glicerina.	Es miscible con benceno, cloroformo, etanol 95%, éter, glicerina y agua. Soluble en acetona. Insoluble en soluciones salinas.	Miscible con acetona, cloroformo, etanol (95%), glicerina, y agua; soluble en una proporción 1:6 de éter. Es no miscible con aceite mineral liviano.	Es soluble en cloroformo, éter; escasamente soluble en etanol 95%, prácticamente insoluble en agua.
Estabilidad y condiciones de almacenamiento	Es estable. Expuesto a temperaturas excesivas a 100°C puede perder el color y reducir su estabilidad.	Debe ser almacenado en un contenedor bien cerrado, en un lugar fresco y seco.	Estable a temperatura ambiente; a altas temperaturas, se oxida. Higroscópico y se almacena en un recipiente cerrado, protegido de la luz.	Sufre oxidación cuando es expuesto a la luz del sol. Se debe almacenar en un contenedor, seguro y protegido de la luz.

⁶⁶ Raymond C. Paul J.

⁶⁷ http://www.bsibusiness.com/uploads/product/pdf/89_pdf.pdf

⁶⁸ http://www.acofarma.com/admin/uploads/descarga/files/Decilo_oleato__Cetiol_V_.pdf

Incompatibilidad	Con fenol, polímeros catiónicos y ácidos fuertes.	Con 7agentes oxidantes (H_2O_2 y HNO_3) que causan descomposición.	Con agente oxidante como el $KMnO_4$.	Con fuerte agentes oxidantes.
Seguridad	Es usado ampliamente en productos particularmente en preparaciones tópicas, líquidas y semisólidas.	La exposición prolongada directamente a la piel puede provocar deficiencias cardíacas. Es dos veces más tóxico que el etanol; por tanto, no es administrado oralmente.	En preparaciones tópicas, es considerado un poco irritante. La administración de grandes volúmenes está asociada con efectos adversos sobre el sistema nervioso, en neonatos y niños.	La ingestión oral de muchas dosis de puede ser perjudicial. Los productos con aceite mineral; para infantes no es recomendado, por ser causa de posible peligro de causar neumonía lipóide.

ITEM	Cetiol V	Polietilenglicol 1000 monocetilester	Dietanolamina	Agua
Categoría funcional	Agente con propiedades reengrasantes de la piel.	Potenciador de la penetración; solubilizante; agente humectante	Agente alcalinizante, agente emulsificante.	Solvente
Aplicaciones en fórmulas farmacéuticas	Es un buen disolvente de principios activos liposolubles, por su fluidez y buen poder penetrante, facilitando la entrada de éstos a través de la epidermis. No causa irritación.	Usado como agente emulsionante para emulsiones de w/o y o/w. También como agente solubilizante para medicamentos de baja solubilidad en agua. Producen un mejor efecto de penetración en la piel.	Usado como agente buffer, en la preparación de emulsiones con ácidos grasos. En cosméticos es usado como un ajustador de pH y agente dispersante.	Las clases específicas de agua se utilizan para aplicaciones particulares en concentraciones de hasta el 100%.
Descripción física	Es un aceite polar transparente, ligeramente amarillento, con olor característico.	Es un líquido incoloro, con un ligero olor característico.	A temperatura ambiente, es un sólido blanco delicuescente. Por encima de esa temperatura, es un líquido viscoso.	Es un líquido incoloro, inodoro, insípido. No tiene forma propia, adopta el volumen del recipiente.
Propiedades típicas	Insoluble en agua. Prácticamente insoluble en etanol. Soluble en cloroformo y en éter. Es miscible con aceites y grasas.	Es muy soluble en agua, en tolueno y diclorometano. Densidad 1,13g/ml,	Miscible en Acetona, cloroformo, glicerina y metanol. Soluble en benceno, 1:24; en éter, 1:125; y en agua 1:1.	Punto de ebullición: 100°C Es miscible con solventes polares
Estabilidad y condiciones de almacenamiento	En los envases originales sellados se puede almacenar durante un año, protegido de la humedad y por debajo de 30°C. Mantener herméticamente	Es químicamente estable en condiciones ácidas o alcalinas. La presencia de electrolitos fuertes puede, afectar negativamente a la estabilidad física de las	Es higroscópica y sensible a la luz y al oxígeno. Debe ser almacenado en un contenedor, protegido de la luz, en lugar fresco y seco	El agua es químicamente estable en todos los estados físicos, hielo, líquido y vapor. El agua, se debe almacenar en recipientes apropiados.

	cerrado, en lugar fresco y seco, protegido de la humedad y focos de calor.	emulsiones.. Se debe almacenar en un recipiente hermético en un lugar fresco y seco.		
Incompatibilidad	Con las llamas del fuego. Con los productos de descomposición/combustión peligrosos. Con humos tóxicos de: monóxido de carbono, dióxido de carbono.	Es incompatible con la benzocaína, tretinoína y oxidables. La eficacia antimicrobiana de algunos conservantes fenólicos (parabenos), se reduce.	Es capaz de reaccionar con aldehídos y cetonas; y con cobre para formar sales de complejos. La decoloración y precipitación se llevan a cabo en presencia de sales de metales pesados	Puede reaccionar con drogas y otros excipientes susceptibles a hidrólisis. Puede reaccionar con metales alcalinos y sus óxidos, también con sales anhidras para formar hidratos.
Seguridad	Evitar todo contacto con ojos, piel y ropas. Lavarse cuidadosamente, manos y piel, después de cada manipulación. El producto, posee una toxicidad aguda.	Se considera como material irritante a concentración mayor al 20%.. Los estudios de toxicidad en animales sugieren que pueden considerarse como moderadamente tóxico.	Estudios experimentales en perros han demostrado que la administración intravenosa de dosis mayor a 1,5 %w/v puede dejar en estado de coma. La dosis oral humana letal, se estima que es de 5-15Kg de peso corporal.	La ingestión de cantidades excesivas de agua puede conducir a la intoxicación por agua, con alteraciones del equilibrio electrolítico. El agua para inyección debe estar libre de pirógenos.