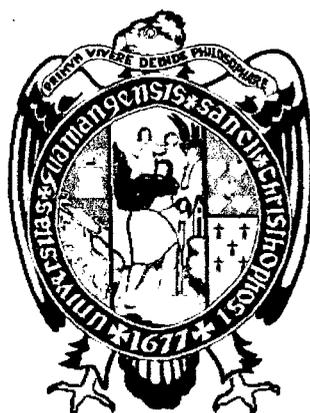


**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN
CRISTÓBAL DE HUAMANGA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE FORMACIÓN PROFESIONAL DE
FARMACIA Y BIOQUÍMICA**



**Actividad cicatrizante del cremigel elaborado a
base del extracto atomizado de las hojas de
*Solanum nitidum***

R. & P. "ñuñunga", Ayacucho - 2014

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

Presentado por la:
BACH. PÉREZ SOLIER Ingrid Fiorella

**AYACUCHO – PERÚ
2015**

Tesis
Far 433
Per

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

R. D. N° 061 - FC – de la S-UNSCH - 2015

Ingrid Fiorella PEREZ SOLIER

En la ciudad de Ayacucho, siendo las 10.20 de la mañana del día 21 de agosto de 2015, en el auditorio de la Facultad de Ciencias Biológicas, con la asistencia de los docentes Blga. Edna León Palomino (miembro), Mg. Marco Rolando Arones Jara (Asesor) y el Mg. Edgar Cárdenas Landeo, actuando como Presidente encargado del acto de sustentación la Blga. Edna León Palomino con Memorándum N° 092-FC- de la S-UNSCH-2015 y la docente Mg. Nancy Victoria Castilla Torres como secretaria docente encargada de la Facultad de Ciencias de la Salud y el Mg. Edgar Cárdenas Landeo como cuarto jurado y miembro, para recepcionar la exposición de tesis titulada "Actividad cicatrizante del cremigel elaborado a base del extracto atomizado de las hojas del *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga" Ayacucho – 2015, presentada por la Bachiller Ingrid Fiorella Perez Solier, quien pretende optar el título profesional de Químico Farmacéutica en la Facultad de Ciencias de la Salud.

La presidente encargada Blga. Edna León Palomino inició con el acto de sustentación luego de verificar los documentos que antecedieron al acto de sustentación, para luego solicitar a la sustentante que exponga su trabajo de investigación en el tiempo correspondiente.

Culminada esta etapa el presidente (a) invita a los miembros del jurado a realizar las preguntas y observaciones pertinentes, para la evaluación a la bachiller sustentante.

Concluida esta etapa la presidente (a) solicita a la sustentante y público en general para que abandonen momentáneamente el auditorio, para que los miembros del jurado deliberen y procedan a calificar según el siguiente detalle:

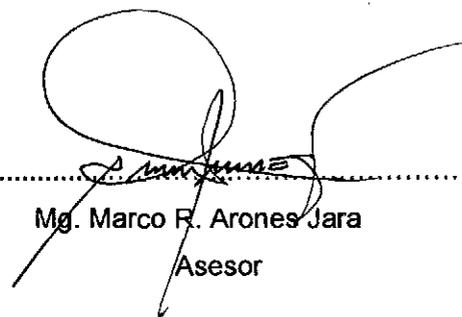
Miembros de Jurado	Exposición	Rpta. a Preguntas	Promedio
Blga. Edna León Palomino	18	14	16
Mg. Marco R. Arones Jara	18	18	18
Mg. Edgar Cárdenas Landeo	17	17	17
Promedio total			17

De la evaluación realizada la sustentante obtiene la nota de **DIECISIETE (17)**. Luego se le solicita el ingreso de la sustentante y el público, la presidente (a) comunica el resultado de la evaluación del jurado y procede a juramentar a la sustentante como una nueva Químico Farmacéutica.

Siendo las once y cuarenta de la mañana, se da por finalizada el acto de sustentación y para dar fe de lo actuado los miembros del jurado estampan su firma al pie de la presente acta en señal de conformidad.



Blga. Edna León Palomino
Miembro - Presidente



Mg. Marco R. Arones Jara
Asesor



Mg. Edgar Cárdenas Landeo
Cuarto jurado



Mg. Nancy Victoria Castilla Torres
Secretaría Docente

A mi madre Filomena Solier Polanco

Y mi hermano Paul B. Neyra Solier

AGRADECIMIENTOS

Un agradecimiento especial a mi *Alma Mater*, la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, forjador de profesionales con capacidad creativa, innovadora y liderazgo; basadas en principios éticos y valores para el desarrollo sostenible y bienestar de la sociedad.

A la Facultad de Ciencias de la Salud, en especial a la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica, a sus docentes por sus enseñanzas y orientaciones durante mi formación profesional, a todos los docentes por su invaluable contribución y dedicación en mi formación académica.

Un reconocimiento especial al Mg Q.F Marco Arones Jara, Mg. Q.F Maricela López Sierralta, Mg. Q.F. Edgar Cárdenas Landeo, por su generosidad al brindarme la oportunidad de recurrir a su capacidad y experiencia científica en un marco de confianza, afecto y amistad en la realización de esta tesis.

INDICE GENERAL

	Página
INDICE DE TABLAS	IX
INDICE DE FIGURAS	XI
INDICE DE ANEXOS	XIII
RESUMEN	XV
I. INTRODUCCION	1
II. MARCO TEORICO	3
2.1 Antecedentes	3
2.2 Marco conceptual	4
2.2.1. <i>Solanum nitidum</i> R. & P. "ñuñunga"	4
2.2.2. Distribución y hábitat	4
2.2.3. Clasificación taxonómica del <i>Solanum nitidum</i> R. & P. "ñuñunga"	5
2.2.4. Descripción botánica	5
2.2.5. Uso tradicional de la planta	6
2.2.6. Composición química	7
2.3. Bases teóricas	7
2.3.1. Metabolitos que intervienen en la cicatrización	7
2.3.2. Piel	10
2.3.3 Cicatrización	12
2.3.4. Formas farmacéuticas de aplicación tópica	19
III. MATERIALES Y METODOS	23
3.1 Ubicación	23
3.2 Materiales	23
3.3 Diseño metodológico	24
3.4. Evaluación de los parámetros fisicoquímicos del extracto atomizado	27
3.4.1. Determinación de las caract. Organolépticas y fisicoquímicas	27
3.4.2. Tamizaje fitoquímico	30
3.4.3. Elaboración y formulación del cremigel	30
3.4.4. Evaluación de los parámetros fisicoquímicos y microbiológicos del cremigel	31
3.5. Determinación del efecto cicatrizante, según análisis digital	33
3.6. Diseño experimental	34
3.7. Análisis estadístico	35
IV. RESULTADOS	37
V. DISCUSIONES	47
VI. CONCLUSIONES	55
VII. RECOMENDACIONES	57
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	59
ANEXOS	

INDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Parámetros fisicoquímicos del extracto atomizado de las hojas de <i>Solanum nitidum</i> R. & P. "ñuñunga".	38
Tabla 2. Resultado de la identificación fitoquímica del extracto atomizado de las hojas de <i>Solanum nitidum</i> R. & P. "ñuñunga".	39
Tabla 3. Formulación del cremigel, elaborada a base del extracto atomizado de las hojas de <i>Solanum nitidum</i> R. & P. "ñuñunga".	40
Tabla 4. Parámetros fisicoquímicos y microbiológico del cremigel, elaborada a base del extracto atomizado de las hojas de <i>Solanum nitidum</i> R. & P. "ñuñunga".	41

INDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1 Componentes de la piel	12
Figura 2 Especificaciones técnicas Buchi Mini Spray Dryer B-290	26
Figura 3. Variación de la extensibilidad en función del peso aplicado al cremigel elaborado a base del extracto atomizado de las hojas de <i>Solanum nitidum</i> R. & P. "ñuñunga"	42
Figura 4. Área de la herida en función del tiempo por efecto cicatrizante del cremigel elaborado a base del extracto atomizado de las hojas de <i>Solanum nitidum</i> R. & P. "ñuñunga"	43
Figura 5. Área de la herida tratada a los 5 días, con las diferentes formulaciones del cremigel. elaborado a base del extracto atomizado de las hojas de <i>Solanum nitidum</i> R. & P. "ñuñunga"	44
Figura 6. Área de la herida tratada a los 7 días, con las diferentes formulaciones del cremigel; elaborado a base del extracto atomizado de las hojas de <i>Solanum nitidum</i> R. & P. "ñuñunga"	45
Figura 7. Área de la herida tratada a los 9 días, con diferentes formulaciones del cremigel elaborado a base del extracto atomizado de las hojas de <i>Solanum nitidum</i> R. & P. "ñuñunga"	46

INDICE DE ANEXOS

	Página
Anexo 1. Certificado de identificación botánica.	64
Anexo 2. Flujograma de procedimientos a seguir para la determinación del efecto cicatrizante.	65
Anexo 3. Flujograma del tamizaje fitoquímico del extracto atomizado de las hojas de <i>Solanum nitidum</i> R. & P. "ñuñunga"	66
Anexo 4. Flujograma del proceso de formulación del producto terminado cremigel, elaborado a base del extracto atomizado de las hojas del <i>Solanum nitidum</i> R. & P. "ñuñunga"	67
Anexo 5. Recolección de la planta <i>Solanum nitidum</i> R. & P. "ñuñunga", ubicada en la localidad de Huaraca, provincia de Vinchos.	68
Anexo 6. Procesos para obtener el extracto atomizado de las hojas del <i>Solanum nitidum</i> R. & P. "ñuñunga"	69
Anexo 7. Equipo de atomizador, obtención del extracto atomizado de las hojas del <i>Solanum nitidum</i> R. & P. "ñuñunga"	70
Anexo 8. Resultado del tamizaje fitoquímico del extracto atomizado de <i>Solanum nitidum</i> R. & P. "ñuñunga"	71
Anexo 9. Formulación de la cremigel elaborado a base del extracto atomizado de las hojas del <i>Solanum nitidum</i> R. & P. "ñuñunga", a concentraciones diferentes.	72
Anexo 10. Preparado de materiales para el proceso de cirugía en las ratas wistar, lugar laboratorios de la escuela Farmacia y Bioquímica.	73
Anexo 11. Procedimientos para hallar el área de la herida utilizando el programa de AutoCAD® 2012.	74
Anexo 12. Análisis de varianza de la disminución del área de las heridas al quinto día de tratamiento con el cremigel.	75
Anexo 13. Análisis de varianza de la disminución del área de las heridas al noveno día de tratamiento con el cremigel.	76
Anexo 14. Análisis de comparaciones múltiples de la prueba de Duncan, para evaluar la actividad cicatrizante, resultado a los cinco días de tratamiento.	77
Anexo 15. Análisis de comparaciones múltiples de la prueba de Duncan, para evaluar la actividad cicatrizante, resultado a los cinco días de tratamiento.	78
Anexo 16. Proceso de cicatrización con tratamiento del cremigel y sin tratamiento.	79
Anexo 17. Matriz de consistencia.	81

RESUMEN

La búsqueda e investigación de plantas medicinales con contenidos químicos y propiedades farmacológicas que contribuyen a la cicatrización, se extraen los metabolitos responsables de dicha acción y pueden ser presentadas en formulaciones magistrales como cremas, geles, jarabes etc. La investigación es básica experimental, *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga", fue recolectada en la comunidad de Huaraca, distrito de Vinchos, provincia de Huamanga. El objetivo de la presente investigación fue demostrar la actividad cicatrizante del cremigel elaborado a base del extracto atomizado de *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga", su ejecución se realizó en los laboratorios de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica. Para la determinación del efecto cicatrizante se utilizó el método de Montón J. Al extracto atomizado de las hojas *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga", se realizó la marcha fitoquímica identificando la presencia de taninos, flavonoides, saponinas, catequinas, alcaloides y quinonas; mientras que sus parámetros fisicoquímicos evaluados fueron: polvo fino color verde, sabor amargo, 7,45% de humedad, 2,24% de cenizas totales, muy solubles en agua, con un rendimiento de 9,6%. El cremigel formulado fue elaborado cumpliendo con las técnicas y procedimientos en formulación magistral dermatológica. Según Fernandez, E. De los controles se obtuvo un cremigel de color crema a marrón claro de aspecto homogéneo, poder de evanescencia y extensibilidad alta, pH entre 6,30 a 7,43, no encontrando contaminación microbiológica. El experimento se realizó con ratas wistar, a los que después de provocarles la herida de un área de 1 cm² en el lomo del animal se aplicó diariamente el cremigel formulado para ayudar a la cicatrización, luego las heridas serán fotografiadas cada dos días bajo una escala medible, estas imágenes fueron pasadas al programa de AutoCAD para su cuantificación. Las ratas fueron divididas en cinco grupos de trabajo: tres llevaron concentraciones al 1%, 2% y 4% del cremigel, otro grupo fue tratado con un estándar (Dermaclín plus®) y la última con un blanco que mostró una cicatrización normal. Mediante el análisis de varianza se determinó la diferencia significativa que existe entre los grupos de tratamientos ($p < 0.05$) y con la prueba de Duncan se determinó específicamente que pruebas fueron diferentes. Se concluye que el cremigel elaborado al 1%, 2% y 4% tuvo un mejor efecto cicatrizante en comparación al estándar empleado.

Palabra clave: *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga", extracto atomizado, cicatrizante

I. INTRODUCCIÓN

Nuestro país como un gran bosque botánico alberga una gran variedad de especies en plantas medicinales. A lo largo del tiempo se ha utilizado plantas medicinales para el tratamiento de diversas afecciones, hoy en día es evidente que el interés de extractos vegetales, pues ofrecen algunas ventajas frente a diversas afecciones que afectan la salud de la población.

Un porcentaje de la población usa otros recursos y especialmente la fitoterapia o la medicina tradicional por ser de bajo costo para el tratamiento de sus problemas de salud. Los expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) la definen como toda especie vegetal, de la cual toda o una parte de la misma está dotada de una actividad farmacológica.¹

Por eso es importante la contribución en el incremento sobre formulaciones que incorporan activos (sustancias, extractos, etc.) provenientes de plantas medicinales, así como los procesos y procedimientos de pre- tratamientos a emplear en el tratamiento de este material natural. En el pasado el tratamiento dermatológico constaba principalmente de alivio de los síntomas. Con los avances de la tecnología y el conocimiento, ahora se dispone de medicamentos que se dirigen a procesos de enfermedades específicas.

La cicatrización que es un conjunto de procesos biológicos y celulares que se produce como respuesta de los tejidos a una lesión, tiene como finalidad, obtener la recuperación funcional de los mismos.²

El objetivo de la presente investigación, tiene por finalidad comprobar o descartar la actividad cicatrizante del cremigel elaborado a base del extracto atomizado de las hojas de *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga", dicha planta procede de la comunidad de Huaraca, perteneciente al distrito de Vinchos provincia de Huamanga, teniendo diversos usos en la medicina tradicional, una de ellas como la cicatrización. Atenuar las marcas o cicatrices de una herida hace que una persona tenga una huella emocional menos traumática.

Objetivo general:

- Evaluar la actividad cicatrizante del cremigel elaborado a base del extracto atomizado de las hojas del *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga".

Objetivos específicos:

- Determinar los parámetros fisicoquímicos del extracto atomizado de las hojas del *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga".
- Evaluar los parámetros fisicoquímicos y microbiológicos del cremigel elaborado a base del extracto atomizado de las hojas del *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga".
- Determinar la actividad cicatrizante del cremigel elaborado a base del extracto atomizado de las hojas del *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga", a las concentraciones 1%, 2% y 4% en ratas wistar, utilizando el método de áreas y compararlas con el estándar crema. (Dermaclín plus®)

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

La ciencia farmacéutica, en primera instancia trata de hallar moléculas bioactivas; centrándose luego, en el desarrollo de formas farmacéuticas que contengan al agente terapéutico, con la finalidad de cumplir la función para la que fueron diseñadas. La formulación de medicamentos implica el conocimiento de las propiedades tanto del principio activo como de los excipientes. Siendo así, el manejo óptimo de esta información, permite obtener una forma farmacéutica capaz de contener y liberar de manera eficaz el principio activo y por tanto asegurar su potencia biológica. Por este motivo desde hace mucho tiempo se viene realizando un amplio estudio de las posibles actividades farmacológicas de diferentes especies vegetales utilizadas con fines medicinales, con el fin de evaluar su uso popular sino también encontrar posibles moléculas con potencial actividad farmacológica que pueda resolver algunos de los problemas con que se enfrenta hoy la terapéutica.

En el 2012, Cuadros J., realizó estudios sobre la actividad cicatrizante del *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga", utilizando extracto hidroalcohólico, a las concentraciones de 0.5, 1,0 y 2,0% concluyendo que al 2% se presenta una mayor cicatrización y mejor disminución del área de la herida a partir de los ocho días; siendo estas áreas estadísticamente diferentes ($p < 0,05$) al blanco (gel) y al estándar (Dermaclín plus®).³

En 2011, Pillaca K., evaluó el efecto cicatrizante de gel y crema a base del extracto etanólico de las flores y hojas de *Ligaria cuneifolia* "tullma" y el efecto encontrado tanto en la crema como en el gel se debería a la presencia de metabolitos como flavonoides, taninos, triterpenos y/o esteroides, los cuales podrían ser responsables del efecto cicatrizante a nivel de la piel y mucosas, ya que estimulan la síntesis de colágeno de las paredes vasculares, acelerando la cicatrización y división celular en el proceso de curación de heridas, aumentando

la resistencia capilar y favoreciendo de esta manera la cicatrización de las heridas.⁴

En el 2012, Montón J., validó un método de análisis digital de superficies, para evaluar la actividad cicatrizante en ratas, utilizando como herramienta AutoCAD 2005, para evaluar el efecto cicatrizante. El debió medir con exactitud las áreas de necrosis y supervivencias, de forma tal que pudiese comparar grupos de tratamientos. Buscó un método exacto que permitiera comparar las dimensiones del área necrótica con respecto al colgajo inicial y con respecto al tamaño real de la herida inicial.⁵

En el 2009, Isaza y Mosquera, demostraron que la valoración de una herida puede llevarse a cabo por medio de un análisis fotográfico empleando técnicas de procesamiento digital y se ha propuesto una metodología no invasiva para el seguimiento del proceso de cicatrización.⁶

En el 1997, Jemio C., realizó un estudio sobre la determinación de la actividad analgésica del *Aloysiathiphylla* L., *Melissa officinalis* L., y *Solanum nitidum* R. & P. Se determinó que de las tres especies estudiadas, el *Solanum nitidum*, presenta una mayor actividad analgésica y mayor tiempo de acción, en relación a las demás especies mencionadas.⁷

2.2 Marco conceptual

2.2.1 *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga"

La *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga", es una especie botánica de plantas herbáceas raramente árboles, pertenecientes a la familia de las Solanácea.

"Ñuñunga", es un término quechua cuya traducción al castellano significa senos.

Nombres comunes

Los nombres vernaculares más extendidos son variaciones de "ñuñu"= seno o pezón en quechua: "huaycha", "ñuñumaya", "añahuayo" (Puno) "cahuincho", "campucassa", "huiscacassa", "illauru", "nununya", "ñuñua", "ñuñuma", "ñuñumea", "ñuñunca", "ñuñunecai", "ñununquia", "ñuñuya", "tacachilla", "ñuñunga".⁸

2.2.2 Distribución y hábitat

El *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga", crece de forma silvestre en la alturas de las zonas alto andinas. En nuestra localidad lo podemos encontrar en la quebrada Marcapampa, carretera Los Libertadores, pasando la quebrada a 14 km lineales al SO de Vinchos a 3650 m. Es un componente común de las zonas de elevación en el Perú y Bolivia, también es cultivada en jardines domésticos

por sus propiedades medicinales. Esta más relacionada (evaluó mediante morfología, Knapp 1989) para Muenscheri Solanum de Guatemala y México S, que difieren de esa especie en sus bayas rojas y su distribución andina.^{8,11}

2.2.3 Clasificación taxonómica del *Solanum nitidum* R. & P. “ñuñunga”

DIVISIÓN	:	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	:	MAGNOLIOPSIDA
SUB CLASE	:	ASTERIDAE
ORDEN	:	SOLANALES
FAMILIA	:	SOLANACEAE
GÉNERO	:	SOLANUM
ESPECIE	:	<i>Solanum nitidum</i> R. & P.
N. V.	:	“ñuñunga”

Según el certificado de identificación botánica del *Herbarium Huamangensis* de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. (Anexo 1)

2.2.4 Descripción botánica

El género *Solanum* incluye cerca de 1.400 especies descritas de amplia distribución, la mayoría de América tropical pero algunas de América del sur. Arbusto arboles pequeños, 1-4 m de altura. Tallos densamente pubescentes finas, gris, tricomas déntricas, hojas simples, 6-9 cm alternas, venas primarias destacados y paralelos, algo alado en el peciolo, márgenes enteros, ápice agudo, peciolo 1,5 cm de largo. Las inflorescencias terminales, aparece desbordamiento de los brotes, 3 - 7 cm de largo piramidal de ramificaciones 8-10 veces, de 10-20 flores simples peciolo 2 – 3 cm de largo, limbo oblongo lanceolado 6 – 10 x 2.5 – 3.5 cm margen entero y subrayando, ápice acuminado, penninervio, base simétrica y asimétrica. Inflorescencia cimosa dispuestas en racimos y panículas extras axilares opuestas a la hoja o terminales, las flores pueden alternar de color dando flores azul moradas, rosáceas; la cáliz puede estar pubescente campanulado 3.5 – 4 x 2.5 – 3 mm pentalobulado, con los lóbulos iguales y agudos; la corola externamente pubescente aracnoidea internamente pelados 5 – lobulada, lóbulos oblongo elípticos desiguales; estambres 5, anteras conniventes, dehiscencia longitudinal ovario bicarpelar, bilocular, numerosos óvulos, estigma capitado. Fruto baya, globosa, 7-1 cm de diámetro, verdoso cuando están inmaduros son de color rojo brillante, con

pericarpio delgado, el cáliz lobuloso a 4 mm de largo y algo acrescentes y leñosas en la fruta .⁹

2.2.5 Usos tradicionales de la planta

Según información etnobotánica, esta planta es utilizada para diversos usos en la medicina natural desde nuestros antepasados. Su uso más frecuente es en las zonas alto andinas, como cicatrizante analgésico antipirético, antiespasmódico.¹¹

La infusión de 2-3 frutos de la ñuñunga al colocar en un jarro de agua hervida como bebida, se da a los niños que tienen dificultad para hablar.

Como remedio para la bronconeumonía, se usa el siguiente preparado, el jugo obtenido de 20 frutos maduros de ñuñunga se mezcla en una botella con tres copas de alcohol o Singani, infusión de manzanilla (la cuarta parte de un jarro) y miel de abejas al gusto, pues los frutos de ñuñunga son muy amargos. Se toma durante tres días, una cucharada por la mañana, una a medio día y una tercera por la noche.

El cocimiento de los frutos se usa en baños para bajar la fiebre y contra el raquitismo de los niños.

Este cocimiento en fomentos calientes, alivia los dolores del reumatismo y la gota.

Las hojas soasadas de ñuñunga son un buen remedio para el tortícolis y otras dolencias que atribuye a un golpe de aire, las mismas deben ser aplicadas en los lugares afectados, en cambio las hojas molidas y aplicadas en los lugares afectados son analgésicas, se usan en caso de quemaduras, úlceras irritadas, forúnculos.

Los frutos maduros se emplean para destetar a los niños, untando con su jugo los pezones de la madre (probablemente el origen del nombre común en quechua). El cocimiento de las hojas y frutos lavados, se usa para curar las grietas o heridas leves producidas por accidentes domésticos.

Este jugo untado en los párpados y alrededor de los ojos, aclara la vista.

La planta es también utilizada como detergente.

Los baños realizados con el cocimiento de las hojas (30 g/L) aproximadamente, son usados como febrífugo, de preferencia por las noches

Puede usarse también la trituración de las hojas (30 gr aproximadamente), posteriormente amarrarlas en la planta de los pies, hasta que baje la temperatura o en caso de cefaleas.

Psicotrópico, el conocimiento de toda la planta al beberlo produce mareos muy fuertes y en algunos casos alucinaciones.

Ornamental, es apreciada por el color de sus flores y frutos.^{10, 51}

2.2.6 Composición química

El extracto atomizado de las hojas *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga", mediante un análisis de identificación fitoquímica se evidencia los siguientes metabolitos: taninos, fenoles, flavonoides, saponinas, alcaloides, triterpenos, cumarinas y catequinas.³

2.3 Bases teóricas

2.3.1 Metabolitos secundarios que intervienen en la cicatrización

Taninos: Sustancias no nitrogenadas, de estructura poli fenólico, solubles en agua, alcohol, acetona, poco solubles en éter, de sabor astringente y con la propiedad de curtir la piel, haciéndola imputrescible e impermeable, fijándose sobre sus proteínas (distinto del curtido al cromo donde se utiliza albúmina y cromo). El término "tanino" se refiere más a una función que a su carácter químico. El ácido m-di gálico presenta ya una cierta acción curtiente. Sin embargo, tiene un peso molecular demasiado bajo para encontrar aplicación práctica como curtiente. Solamente se encuentran sustancias curtientes utilizables en los productos de esterificación del ácido gálico y del ácido m-di gálico con los hidratos de carbono (generalmente glucosa) de pesos moleculares considerablemente altos, que aparecen en la naturaleza de forma diversas recibiendo el nombre de taninos

¿A qué se debe el curtido? Se establecen enlaces entre las fibras de colágeno de la piel; los taninos y las macromoléculas se combinan gracias a los grupos fenólicos de los primeros formando puentes de hidrógeno, a la vez se establecen enlaces covalentes que son los que aseguran que la unión perdure a lo largo del tiempo. Esto requiere que el tanino posea una masa molecular entre límites bien definidos, no demasiado elevada para que pueda intercalarse entre los espacios interfibrilares, ni demasiado pequeña, pues en ese caso no formaría suficiente número de enlaces como para asegurar la estabilidad de la unión en el tiempo.¹²

Los taninos, dada su composición dan por hidrólisis total una molécula de hidrato de carbono y un número más o menos grande de moléculas de ácido gálico. Además puede hallarse algo del ácido m-di gálico, a pesar de que los productos de desdoblamiento son sencillos, el establecimiento de la fórmula es dificultosa, porque los taninos no son uniformes en su composición y están formados por

una mezcla de combinaciones muy semejantes entre sí, en este caso como en el de las sustancias macromoleculares, se establece solamente el principio estructural a que obedecen.

Su acción protectora e inhibitoria de las secreciones y exudaciones hace útiles a los taninos en las curaciones de heridas, se absorbe fácilmente por la piel, y por su acción antiséptica los taninos evitarían el ataque de insectos y hongos de esta forma no habrá heridas contaminadas.¹³

Usos de los taninos

- Cicatrizantes hemostáticos.
- Anti diarreicos
- Antídotos de intoxicaciones por metales pesados y alcaloides
- Antisépticos: bactericidas, bacteriostáticos y anti fúngicos
- Antídotos
- Protectores de la pared vascular.¹⁴

De las actividades farmacológicas de los taninos podemos destacar sus propiedades astringentes, tanto por vía interna como tópica. Por vía interna se emplean como antidiarreicos, favoreciéndose esta actividad por cierto efecto antiséptico, ya que precipitan los enzimas extracelulares secretados por los microorganismos causantes de las infecciones, lo que hace que sean de utilidad en diarreas infecciosas. Poseen también propiedades vasoconstrictoras, por lo que se utilizan tanto interna como tópicamente en el tratamiento de afecciones vasculares como varices o hemorroides y en pequeñas heridas. En uso tópico están indicados en diversos problemas de la piel, empleándose en ciertas dermatosis así como en cosmética como tónicos astringentes.

Los intensos colores que dan con las sales de hierro hacen que se utilicen para fabricar tintas en escala comercial. La precipitación de los alcaloides por los taninos se usa en toxicología como antídoto en el envenenamiento por alcaloides, pues inactivan a los mismos por formar compuestos insolubles.

Los taninos son usados en medicina a causa de sus propiedades astringentes, las cuales se debe a que los taninos reaccionan con las proteínas constituyentes de la piel y mucosas, lo que se les reconoce por la sensación de sequedad y aspereza que provocan en contacto con la mucosa bucal. Cuando bajas concentraciones de taninos se aplican sobre la mucosa se pone menos permeable y aumenta la protección de las capas profundas contra la infección bacteriana, irritación química y mecánica. Los pequeños vasos se contraen y

debido a su empobrecimiento del tejido en sangre, son usados en inflamaciones de la mucosa, catarro, pequeñas heridas. Altas concentraciones de taninos pueden producir irritaciones. Las propiedades antisépticas son debidas a que a altas concentraciones producen coagulación del protoplasma de los microorganismos. La preparación del tanino puro es extremadamente difícil debido a las numerosas sustancias que lo acompañan en los vegetales y a la facilidad con que se modifican por polimerización, oxidación e hidrólisis en el curso de las operaciones de extracción.⁵²

Entre las especies vegetales utilizadas por su contenido en taninos podemos citar los robles, sus agallas son formaciones patológicas con un elevado contenido de taninos gálicos, fueron famosas las llamadas «agallas de Alepo». También se emplean las hojas de hamamelis y las raíces de ratania.¹²

Flavonoides:

Los flavonoides son la subclase de poli fenoles más grande y abundante del mundo vegetal. Se distribuyen en las plantas vasculares de manera ubicua y la variedad de sus propiedades biológicas ha llamado poderosamente la atención de los investigadores, de modo que, hoy día, es el grupo de poli fenoles más estudiados.

Desde que el científico húngaro Albert Szent-Györgyi —ganador del premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1937— los descubriera y les diera el nombre de «vitamina P», se han descrito para los flavonoides propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antiagregantes, antihemorrágicas, vasodilatadoras, antineoplásicas, antivirales, antibacterianas, antialérgicas y hepatoprotectoras. A partir de esto, los flavonoides han ido ganando interés como potenciales agentes terapéuticos frente a una amplia variedad de enfermedad.¹⁵

Son un grupo de compuestos poli fenólico más numeroso y ampliamente distribuido y son conocidos diez clases de flavonoides. Cada una de las clases suelen encontrarse bajo la forma de glucósidos con una o tres unidades de azúcar, generalmente en los carbono 3 y/o 7, siendo los azúcares más comunes la glucosa, galactosa, ramnosa. Los flavonoides se encuentran generalmente en mezclas como gliconas y glucósidos, responsables de la coloración de las flores y frutos.

Existen estudios epidemiológicos que sostienen que el consumo de fruta fresca y vegetales (fuentes importantes de flavonoides) tiene un efecto protector contra el cáncer, la enfermedad cardíaca, la enfermedad coronaria y la apoplejía, así

como un efecto positivo para la salud en general y un aumento de la resistencia frente a diversas enfermedades crónicas. Los mecanismos de acción y las posibles moléculas diana de los flavonoides continúan siendo objeto de la investigación biomédica. Pueden participar en la expresión de proteínas, así como en su actividad, ya que modulan la actividad catalítica de una amplia variedad de enzimas de todo tipo. La eficacia de la inhibición varía enormemente entre los distintos flavonoides, puesto que una misma molécula puede requerir muy baja concentración para la inhibición de una determinada enzima y, sin embargo, necesitar altas concentraciones para actuar sobre otra.¹⁶

La acción farmacológica es también extensa y variada, son bien conocidos sus actividades como la fragilidad capilar (bioflavonoides del género Citrus: rutina y derivados) dilatadores de las coronarias, espasmolítico, antihepatotóxica, colerético, estrógeno, como antioxidantes, antiespasmódica, antiinflamatoria, anticoagulante directo de la sangre, acción diurética anti edematoso, hipercolesterolemia y diurética. Destacaremos así mismo la actividad antimicrobiana de flavonoides pre anillados y otros fenoles y la acción fungitóxica de los isoflavonas.¹⁷

En la antigüedad se utilizaron para el tratamiento de diversos estados que se caracterizan por hemorragia y excesiva fragilidad capilar.

Farmacológicamente se le atribuye la propiedad vitamínica P, aunque es preferible designarle con el calificativo e Factor Vitamínico P, también es curtierte en plantas que contienen taninos. En las últimas décadas, los flavonoides en estado puro han tenido una amplia aceptación ya que estos se encuentran presentes en todas las plantas verdes.¹⁸

2.3.2. PIEL

La piel es el órgano más grande del cuerpo sin el cual la vida es imposible, combinado con sus estructuras accesorias como pelos, glándulas, etc., ocupa el 20% del peso del cuerpo. Su principal función es protegerlo del ambiente ya que constituye una barrera protectora contra microorganismos, rayos UV, pérdida de fluidos, estrés de fuerzas mecánicas y al mismo tiempo sirve como principal órgano sensitivo o de comunicación hacia el exterior, ya que recoge información a través de una extensa red de neuronas y terminales nerviosas que aportan información sobre presión, vibración, dolor y temperatura; con ellos los peligros externos se detectan y pueden emprenderse acciones para evitarlos y minimizarlos.¹⁹

La piel está formada por tres capas principales: la capa superficial o epidermis, la capa profunda o dermis y el tejido subcutáneo o hipodermis.

Epidermis: La epidermis es una capa celular, sin nervios, sentada en una membrana basal y muestra estratificación vertical. Es un epitelio versátil cuyas células se multiplican, diferencian y se renuevan cada 28 días. Está formada por melanocitos no pigmentados, linfocitos, células de Langerhans que funcionan como células dendríticas e inmunes, de Merkel que actúan como receptores del tacto y como principal célula de ésta capa de queratinocitos.

Los queratinocitos productores de queratina, están en diversos estadios de maduración conformando cinco estratos: estrato germinativo donde hay células en constante división que reemplazan a las superficiales; estrato espinoso con queratinocitos recién divididos con espinas proyectadas; estrato granuloso, por su aspecto granular ya que están comenzando un proceso de transformación gradual cambiando células redondas y nucleadas en escamas planas y ricas en queratina; estrato lúcido, capa clara de células conteniendo eleidina que se convierte en queratina en células muertas las cuales se mueven al último estrato más superficial que recubre el cuerpo denominado estrato córneo. Las funciones de la epidermis son la de impermeabilidad relativa que provee protección contra daño del medio ambiente y contra los daños mecánicos como traumatismos.¹⁹

Dermis: La dermis es un tejido eminentemente fibroso, donde se encuentra los anexos cutáneos como los folículos pilosos, glándulas sebáceas y sudoríparas. Es una capa de tejido conectivo irregular, contiene proteínas dérmicas como fibras de colágeno, elastina, reticulina, fibronectina así como varios aminoglicanos y ácido hialurónico que conforman la matriz; estas proteínas y carbohidratos son secretadas por la célula principal de la dermis, los fibroblastos. La elastina le aporta elasticidad, la colágena su fuerza de tensión y la matriz provee un medio semi-líquido, que permite la orientación del tejido conectivo y las células, la difusión de los nutrientes y O₂. Así mismo es el andamio para la migración celular, de nutrientes y de requerimientos para la reparación de heridas. Sus funciones son protectoras e inmunológicas, es la segunda línea de defensa mecánica contra traumatismos, es el sostén de la piel y es fundamental para la termorregulación y lubricación.

Hipodermis o tejido subcutáneo:

Bajo la dermis se encuentra el tejido hipodérmico, es una capa de sostén o tejido graso subcutáneo que conecta todo lo que está sobre y bajo la dermis con el

músculo. Contiene macrófagos, fibroblastos y células cebadas, así como nervios, vasos linfáticos y sanguíneos que irrigan la piel.

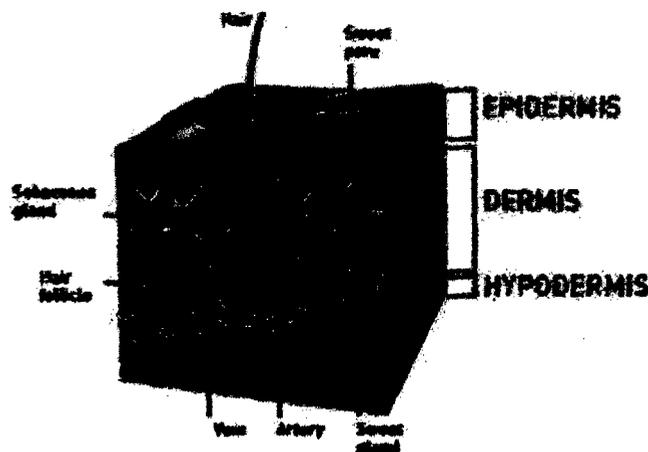


Figura 1: Componentes de la piel²¹

Heridas: Son lesiones que producen pérdida de la integridad de los tejidos blandos. Son producidas por agentes externos, como un cuchillo o agentes internos como un hueso fracturado; pueden ser abiertas o cerradas, leves o complicadas.²⁰

2.3.3 Cicatrización

Definición: La cicatrización de las heridas conlleva un conjunto de procesos biológicos y celulares que se produce como respuesta de los tejidos a una lesión, y tiene como finalidad, obtener la recuperación funcional de los mismos, mediante la formación de un tejido fibroso.²¹ La cicatrización es un proceso complejo pero sistémico, muchos tipos de células están involucradas en el proceso de cicatrización como plaquetas, macrófagos, fibroblastos, donde las plaquetas son los primeros componentes celulares que invaden la lesión.

Fases de la cicatrización

Fase I – Hemostasia:

Una vez ocurre la lesión se produce el daño en los vasos sanguíneos con la consiguiente pérdida de plasma, células y factores hacia el intersticio. La hemostasia y coagulación se inicia con la activación de los elementos celulares de la sangre y lleva a la formación del coágulo o tapón hemostático, proceso en el cual interfiere la cascada de los factores de la coagulación y el fenómeno de agregación plaquetaria. Inicialmente se adhieren las plaquetas al intersticio, donde la trombina y el colágeno fibrilar expuesto las activa, como resultado de esta activación se produce su de granulación, liberando numerosos mediadores:

entre ellos fibrinógeno, fibronectina y trombospondina que intervienen en la agregación plaquetaria, el factor VIII, de Von Willebrand que contribuye a la adhesión plaquetaria, actuando como puente de unión entre el colágeno endotelial y el receptor plaquetario de integrina $\text{aIIb}\beta_3$ y el Adenosindi fosfato y la trombina que atraen más plaquetas a la zona lesionada. Todo esto da lugar a la agregación plaquetaria y a la formación de un tapón hemostático. Las plaquetas también sintetizan factores de crecimiento: el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (pdgf) y el factor de crecimiento transformador- β (tgf- β) con acción mitógena y quimio táctica en los fibroblastos, el factor de crecimiento transformador- α (tgf- α) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF) estimulan la epitelización. La formación de un coágulo producido por la cascada de coagulación que inician los elementos de la sangre y llevan a la formación de trombina, enzima que transforma el fibrinógeno en fibrina que promueve la coagulación además de activar las plaquetas. El fibrinógeno y los receptores de superficie de las plaquetas se unen y se polimerizan para formar una matriz de fibrina, dando lugar a un trombo. El coágulo de fibrina y la fibronectina proveen una matriz inicial que favorece la migración de monocitos, fibroblastos y queratinocitos además de intervenir en la respuesta inflamatoria por medio de la bradiquinina y las fracciones C3a y C5a del complemento, los cuales aumentan la permeabilidad vascular y promueven la quimiotaxis de neutrófilos y monocitos. En forma simultánea el endotelio produce prostaciclina, que inhibe la agregación, lo cual limita el proceso, la antitrombina III, inhibe la formación de fibrina, la proteína C, inhibe al factor VIII y limita la adhesión y el activador del plasminógeno y la plasmina son relevantes en la lisis del coágulo.

Fase II – Inflamatoria:

Esta fase se caracteriza por la migración de neutrófilos a la herida, atraídos por factores quimio tácticos específicos, como el factor estimulador de colonias de granulocitos / macrófagos (GM-CSF), la kalikreína y los fibrinopéptidos, que aumentan la expresión del complejo dimérico CD11/CD18, facilitando la marginación vascular y la posterior diapédesis. Una vez los neutrófilos migran al intersticio, se dan las interacciones “célula-célula” y “célula-matriz” favorecidas por las integrinas iniciando así la función de fagocitosis de bacterias y proteínas de la matriz por medio de liberación de enzimas específicas (hidrolasas, proteasas y lisozimas) y radicales libres de oxígeno. Finalmente, los neutrófilos agotados quedan atrapados en el coágulo y se disecan con él, y los que

permanecen en tejido viable mueren por apoptosis y posteriormente son removidos por los macrófagos o fibroblastos. Posteriormente, se produce el acumulo de monocitos que reemplazan a los neutrófilos, estimulados por factores quimio tácticos, (fragmentos de colágeno, elastina, fibronectina, trombina enzimáticamente activa, TGF β 1, kalikreína y productos de degradación de la matriz). Los monocitos de los vasos, al migrar al tejido se transforman en macrófagos y se unen a proteínas de la matriz extracelular mediante receptores de integrina, promoviendo la fagocitosis. Así se produce la descontaminación del foco y el desbridamiento auto lítico facilitado por la liberación de enzimas como las colágenas. Las endotoxinas bacterianas también activan la liberación de Interleucina 1 (IL-1) por parte de los macrófagos, que a su vez estimula la liberación de Interleucina (IL-8) que atraerá más neutrófilos, aumentando así la destrucción tisular. Los macrófagos, una vez unidos a la matriz extracelular, sufren un cambio fenotípico, y pasan de comportarse como células inflamatorias a comportamiento de células reparadoras, que liberan cito quinas y factores de crecimiento (TGF α y β , PDGF, FGF y IGF-1) con un importante papel en la neo formación tisular; siendo los procesos descritos los que permiten la inducción de la angiogénesis y la formación de tejido de granulación, preparando el lecho de la lesión para la siguiente etapa fisiológica.

Fase III – Proliferativa o de granulación:

Los fibroblastos constituyen las células más importantes en la producción de matriz dérmica, llegan a la herida desde músculo, tendón, fascia y una vez en el lecho de la lesión, migran con movimientos activos sobre una matriz laxa de fibronectina, para ello el PDGF hace que exprese receptores de integrina α 1 y α 5, posibilitando la migración e interacción con los demás factores de crecimiento. La hipoxia en el centro de la herida, favorece la liberación de factores de crecimiento estimulantes de la proliferación de fibroblastos (TGF β 1, PDGF, FGF, EGF y VEGF). Para movilizarse a través de la matriz de fibrina, se requiere un sistema proteolítico que facilita el desplazamiento celular, compuesto por enzimas derivadas de fibroblastos, proteasas séricas (plasmina y plasminógeno del suero, activador del plasminógeno) y colagenasas (MMP-1 o metaloproteinasa de la matriz; MMP-2 o gelatinasa y MMP-3 o estromalisina). El PDGF estimula la liberación de estas proteínas del fibroblasto mientras que el TGF β induce la secreción de inhibidores de las proteinasas, controlando así la degradación de la matriz. Con la migración de fibroblastos estos depositan una

neo matriz provisional de fibronectina y ácido hialurónico estimulados por citoquinas y factores de crecimiento (TGF β , PDGF, TNF, FGF, IL1 e IL4) para comenzar a sintetizar la matriz de colágeno (tipos I, III y VI) y una vez que se depositó una suficiente cantidad, cesa la producción, debido a que el INF γ y la misma matriz inhiben la proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágeno. La angiogénesis y la formación de tejido de granulación se inician simultáneamente con la fibroplasia. Los vasos sanguíneos adyacentes a la lesión emiten yemas capilares, en cuyo extremo se encuentran las células endoteliales, que sufren un cambio fenotípico que les permite proyectar pseudópodos a través de las membranas basales fragmentadas y migrar al espacio perivascular; en ésta proliferación endotelial tiene un papel especial el factor de crecimiento vascular-endotelial (VEGF) y las angiopoyetinas (Ang). La Ang 2 interactúa con un receptor de las células endoteliales (Tie 2), haciéndolas más laxas y disminuyendo el contacto de éstas con la matriz para favorecer la acción del VEGF. El TGF β estimula la síntesis de fibronectina y proteoglicanos para constituir la matriz provisional, y a su vez facilita la migración celular e induce el fenotipo de célula endotelial adecuado para la formación de tubos capilares. La proteína ácida y rica en cisteína de la matriz celular (SPARC) liberada por los fibroblastos y macrófagos, junto a la trombospondina y la tenascina son consideradas proteínas antiadhesivas ya que desestabilizan las interacciones célula-matriz, favoreciendo la angiogénesis. Al mismo tiempo la disminución de la tensión de O_2 , estimula a los macrófagos para que produzcan y secreten factores angiogénicos, ayudado también por la migración de las células endoteliales los cuales forman brotes capilares que se dividen en sus extremos y luego se unen formando asas y dan origen a los plexos capilares. Después del cese de los estímulos angiogénicos, los capilares sufren una regresión por múltiples factores, entre los cuales se encuentran la tumefacción mitocondrial en las células endoteliales de los extremos distales de los capilares, la adherencia plaquetaria a las células endoteliales y la ingestión de los capilares necrosados por los macrófagos. Por último se produce el reclutamiento de las células periendotheliales (pericitos y células de músculo liso) que van a estabilizar los vasos recién formados. Este proceso se realiza por la unión de la Ang1 al receptor Tie 2, aumentando el contacto de éstas con la matriz. Otros receptores celulares que intervienen son los de integrina, en especial el $\alpha v \beta 3$, esencial para la formación y mantenimiento de los nuevos vasos.

Fase IV – Epitelización:

Para que se lleve a cabo la epitelización de la herida, los queratinocitos deben migrar desde los bordes de la herida o desde los anexos remanentes con el fin de restablecer la barrera cutánea, dicha migración se produce gracias a cambios en su fenotipo que consiste en la pérdida del aparato de adhesión gracias a la retracción de los tonos filamentosos y disolución de los desmosomas; adquisición del aparato motor por el desarrollo de filamentos de actina y la proyección de la melopodios hacia la herida; y la expresión de citoqueratina 6 y 16, las cuales son marcadores del estado activo; estos procesos conllevan a la pérdida de unión de las células epidérmicas entre sí, a la membrana basal y a la dermis subyacente, permitiendo su migración. Este ciclo de activación del queratinocito comienza con la IL-1, que lo transforma en célula hiperproliferativa y migratoria, dicha actividad la realiza sobre una matriz rica en fibronectina y mediada por receptores de superficie integrínicos ($\alpha 5$ - $\beta 1$) y TGF β . Luego la migración será sobre la matriz definitiva rica en colágeno, mediada por receptores de superficie colagénicos ($\alpha 2$ - $\beta 1$) y la liberación de TGF α /EGF; para que se realice este proceso, en la membrana basal desaparecen la laminina y el colágeno de tipo IV. La proliferación ocurre en forma superpuesta a la migración, mientras las células epiteliales migran a través de la herida, las células proximales proliferan por el estímulo de mediadores solubles (EGF/TGF α , PDGF/ FGF, etc.) y al "efecto borde" (ausencia de células vecinas en aposición que dispararía el estímulo proliferativo en los márgenes de la herida). Para que el queratinocito finalice su proceso de migración y proliferación existen varias señales: el INF y producido por las células inflamatorias lo estimula a expresar citoqueratina 17, que lo convierte en contráctil y facilita la reorganización de la matriz de la membrana basal provisoria y el TGF β estimula la producción de queratinas K5 y K14 que lo convierten en una célula basal para iniciar nuevamente la diferenciación y la reparación de la membrana basal con el nuevo depósito de laminina, también es una señal que le indica que la herida ya está reparada y no hay necesidad de migrar. De igual forma es importante aclarar que en la piel sana, los queratinocitos no están en contacto con los colágenos de la membrana basal (IV y VII) o de la dermis (I, III y V) que son activadores de la migración y sí lo están con la laminina de la lámina lúcida, la cual inhibe la migración de éstos.



Fase V – Remodelación o de contracción:

Es la última etapa, comienza al mismo tiempo que la fibroplasia y continúa por meses. La célula principal es el fibroblasto que produce fibronectina, ácido hialurónico, proteoglicanos y colágeno durante la fase de reparación, los cuales sirven como base para la migración celular y soporte tisular. Con el tiempo la fibronectina y el ácido hialurónico desaparecen por acción de proteasas y hialuronidasas respectivamente. Posteriormente, el colágeno tipo III es reemplazado por el de tipo I, siendo éste más estable y similar al original. La degradación del primer colágeno se debe a la acción de las metaloproteinasas de la matriz (colagenasas, gelatinasas y estromalinasas), cuya actividad depende de los iones de zinc y que son estimuladas por factores de crecimiento y la matriz extracelular. Como se ha descrito, los fibroblastos sufren una serie de cambios fenotípicos. Primero adoptan un fenotipo migratorio, luego un fenotipo profibrótico (mientras producen colágeno I, III y VI) y posteriormente, adoptan el fenotipo de miofibroblasto, rico en microfilamentos de actina en el lado citoplasmático de la membrana y establece uniones célula-célula (adherentes) y uniones con la matriz extracelular a través de receptores integrínicos, este colágeno neoformado se une a través de enlaces covalentes cruzados con haces del borde de la herida y con haces de la dermis adyacente, estas uniones crean una red a través de la herida y así la tracción que realizan los fibroblastos a la matriz pericelular se puede transmitir dando como resultado una contracción coordinada, estimulada por el TGF β , la angiotensina, las prostaglandinas, la bradiquinina y la endotelina. En el último día de la cicatrización los fibroblastos inician su proceso de apoptosis, estableciéndose una transición de una cicatriz rica en fibroblastos y tejido de granulación, a una cicatriz acelular. Al final del proceso la actividad celular disminuye y el tejido conjuntivo cicatrizal se torna rico en colágeno, pobre en células y vasos, sin folículos pilosos y sin glándulas sudoríparas ni sebáceas. La dermis recupera la composición previa a la lesión y alcanza una resistencia máxima del 70% comparada con el tejido previo y la reparación de la herida se considera finalizada; en una herida de espesor completo hay reducción del tamaño en un 40% respecto del tamaño original.²²

Factores que retardan la cicatrización:

Factores de acción local

- Infección
- Cuerpos extraños

- Hematomas
- Movilización
- Tensión de la herida por la sutura
- Edema
- Vascularización
- Puede perjudicar la cicatrización por la remoción de los elementos celulares por la propia gasa.

Factores de acción general

- Hipo proteinemia
- Hipovitaminosis C
- Alergias
- Infecciones
- Diabetes

Y otras enfermedades congénitas ya presentes en la persona que implicaría usos de medicamentos a largo plazo ya sean para tratamientos o medicamentos preventivos.

Tipos de cicatrización:

Por Primera Intención.- Es una forma de cicatrización primaria que se observa en las heridas operatorias y las heridas incisas. Este proceso requiere de las siguientes condiciones:

- Ausencia de infección de la herida
- Hemostasia perfecta
- afrontamiento correcto de sus bordes
- Ajuste por planos anatómicos de la herida durante la sutura

Por Segunda Intención.- Ésta ocurre en forma lenta y a expensas de un tejido de granulación bien definido, dejando como vestigio una cicatriz larga, retraída y antiestética. Por lo general ocurre cuando hay pérdida de sustancia o dificultad para afrontar los bordes de una herida o también cuando existe un compromiso infeccioso en la herida.

Por Tercera Intención.- También llamada como cierre primario retardado y esto ocurre cuando dos superficies de tejido de granulación están juntas. Esto es un método seguro para reparar las heridas contaminadas, así también las sucias y las heridas traumáticas infectadas con grave pérdida de tejido y alto riesgo de infección, este método es usado ampliamente en el campo militar así como

trauma relacionado a accidente de automotores, de arma de fuego o heridas profundas penetrantes de cuchillo.

Es menos probable que se infecte la herida mientras está abierta, que la herida que ha sido cerrada en forma primaria. La herida cerrada tiene máxima susceptibilidad a la infección durante los primeros 4 días.

Por Cuarta Intención.- Cuando aceleramos la cura de una herida por medio de injertos cutáneos.²³

2.3.4 Formas farmacéuticas de aplicación tópica

Son preparaciones de consistencia semisólida destinadas a ser aplicadas sobre la piel o sobre ciertas mucosas con el fin de ejercer una acción local o dar lugar a la penetración percutánea de principios activos; o por su propia acción emoliente o protectora.²⁴

Los sistemas semisólidos satisfacen una exigencia de las preparaciones de aplicación tópica, ya que en general, poseen buena adherencia, lo que hace que permanezcan sobre la superficie de aplicación por un tiempo razonable hasta que se elimine por lavado.²⁵

Geles; los geles son sistema semisólido de compuestos de suspensiones de partículas inorgánicas pequeñas o de moléculas orgánicas grandes impenetrados por un líquido. Los geles son sistemas generalmente tixotrópicos, formando semisólidos en reposo y convirtiéndose en líquido al agitar. La propiedad semisólida proporcionada por la estructura continua. La obtención de los geles se hace mediante un polímero natural o sintético, conocido como gelificante a una concentración baja, este gelificante forma una matriz tridimensional en el seno del líquido, también se puede gelificar un líquido mediante sustancias disueltas los cuales debido a su características electroquímicas forman una matriz tridimensional confiriéndoles viscosidad. El complejo puede ser transparente o turbio debido a que el polímero no se disuelve totalmente o por la formación de agregados que dispersan la luz.

Cremas; las cremas según definición de la USP son formas farmacéuticas semisólidas que contienen una o más fármacos disueltos o dispersos en una base adecuada con consistencia relativamente líquida formulados como emulsión de aguas en aceite o aceite en agua. Las cremas se estabilizan mediante agentes emulsificantes que impiden la coalescencia (fusión de pequeñas gotas más grandes y por último en una fase única separada.) Los agentes emulsificantes cumplen con la fusión concentrándose en la interface

entre la gota y la fase externa y formándose en abarrera física alrededor de la partícula, asimismo reducen la tensión de las fases facilitando la emulsión de mezclas.

Son también formas farmacéuticas multifásicas constituidas por dos fases, una Lipófila y otra acuosa.

Hidrófobas, la fase continúa o externa es la fase Lipófila debido a la presencia en su composición de emulgentes tipo W/O

Hidrófila, la fase externa es de naturaleza acuosa debido a la presencia en su composición de emulgentes tipo O/W, o en proporciones convenientes con emulgentes tipo W/O.²⁶

Crema-gel; se utiliza 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. Estos hidrocoloides no tiene la ventaja de alterar la densidad de la fase continua.

Las características que posee una cremigel son:

- Buena tolerancia (no irritación, o sensibilización)
- Inercia frente al principio activo (compatibilidad física y química), así como frente al material de acondicionamiento
- Estabilidad frente a factores ambientales para garantizar su conservación
- Consistencia conveniente para que su extensión sobre la piel sea fácil y puedan dispensarse en tubos.
- Caracteres organolépticos agradables
- Capacidad para incorporar sustancias solubles en agua y en aceite
- Capacidad para actuar en piel grasa o seca
- Facilidad para transferir rápidamente a la piel las sustancias activas.
- No deshidratar, ni desengrasar la piel.

Pomada; (propriamente dichas); constan de un excipiente de una sola fase el que se pueden dispersar sólidos o líquidos.

Bases hidrocarbonadas; son preparados semisólidos destinados para la aplicación externa sobre la piel o mucosas y membranas. Son soluciones o dispersiones de una o más activos, 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 a la piel.²⁷ Las bases hidrocarbonadas solo 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.

Pastas; Son formas farmacéuticas de aplicación tópica que contiene una o más fármacos compuestos principalmente por un polvo fino insoluble de 20% hasta un 60%. Las pastas no fluyen a temperatura del cuerpo por lo que sirven como recubrimiento protector sobre área de aplicación, su consistencia es bastante elevada y de bajo flujo.²⁶

Consideraciones generales para la elección de vehículos

Los vehículos para la aplicación tópica deben tener una serie de características farmacotécnicas que están directamente relacionadas a las condiciones de un objetivo terapéutico, naturaleza de la lesión, propiedades fisicoquímicas y biológicas activas dentro de estos se incluyen:

- El pH debe ser neutro o débilmente ácido, próximo al pH de la piel
- Estable física y químicamente
- Compatible con los activos
- Deben tener buena extensibilidad y adaptabilidad a la superficie de la piel y cavidades cutáneas
- No deben manchar
- No deben tener efectos de irritabilidad primaria ni sensibilización a la piel.
- Buena penetración
- Buena adherencia.²⁰

III. MATERIALES Y METODOS

3.1. Ubicación

El presente trabajo de investigación se realizó en el Centro de Desarrollo, Análisis y Control de Calidad de Medicamentos y Fitomedicamentos (CEDACMEF) "Marco Antonio Garrido Malo", de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Facultad Ciencias Biológicas la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, durante los meses de enero a julio del 2014, ubicado en la ciudad Universitaria Av. Independencia s/n Huamanga.

3.2 Materiales

3.2.1. Población

Está constituida por las hojas del *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga" que crece en la comunidad de Huaraca, distrito de Vinchos, provincia de Huamanga, departamento de Ayacucho.

3.2.2. Muestra

Está constituida por 2-3 kg de hojas frescas de *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga" recolectadas en la comunidad de Huaraca a 3800 m.s.n.m. El sistema de muestro fue a conveniencia.

Una parte de la planta recolectada fue llevada al *Herbarium Huamangensis* de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga, para su identificación y su clasificación taxonómica.

3.2.3 Animales de experimentación

Se necesitaron 25 ratas wistar de sexo macho de un peso aproximado de 250 g, adquiridos en el bioterio de la Universidad Nacional Agraria La Molina Av. La molina s/n – La Molina- Lima. Luego fueron trasladadas a los laboratorios de Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga. Animales que han sido criados en un ambiente acondicionado, con

alimento balanceado y libre de enfermedades, se les tuvo que aclimatar 15 días antes de su tratamiento.

3.3. Diseño metodológico

Básico - experimental

3.3.1. Procedimiento metodológico para la recolección de datos

Recolección de la muestra

La muestra de *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga" fueron recolectadas en la localidad de Huaraca, distrito de Vinchos, provincia de Huamanga, estas fueron secadas en una superficie plana puesta en papel reciclado bajo sombra y buena ventilación por un tiempo de 3 semanas a temperatura ambiente, bien extendida evitando su descomposición. Observándose una coloración verde claro en su secado completo. Una vez seca la muestra fue sometida a molienda en el molino industrial el cual pulverizo la muestra hasta obtener un polvo fino que se recolectó en un frasco de vidrio con tapa. (Anexo 5)

Obtención del extracto acuoso

Se obtuvo 1124 g de muestra seca, el cuál fue llevado a los tanques de maceración cubriéndolo con alcohol al 50° hasta una altura de 1cm por encima de la muestra, por un periodo de 48h. La muestra fue percolada en el mismo tanque de maceración arrastrando partículas de la muestra, por lo cual esta fue sometido a un procedimiento de filtración para evitar tener polvillo, éste extracto fue concentrado por el equipo de condensador de vapor para poder reducir el nivel de alcohol y tener una solución acuosa ya que para el equipo atomizador debe tener un grado prixe menor de los 10°. (Anexo 6)

La atomización

Es un proceso que se utiliza bien para conservar los alimentos como método rápido de secado. El objetivo principal es secar (mediante la utilización de aire caliente), los productos lo más rápido posible y utilizando altas temperaturas, también presenta aplicaciones interesantes para la elaboración de diferentes productos en la industria farmacéutica y en la química.²⁹

El atomizador Mini Spray Dryer B-290; El secado por pulverización es un método cada vez de mayor importancia y con una gran variedad de diferentes aplicaciones. El Mini Spray Dryer B-290 es el aparato de laboratorio adecuado para el secado rápido y total de productos en polvo. El eficiente rendimiento de trabajo con tiempos de saneamiento muy cortos, un mecanismo de limpieza integrado, la boquilla y la gran flexibilidad gracias a las diferentes geometrías de

los cilindros son otros puntos fuertes remarcables secador pulverizador. Tanto para la delicada obtención de extractos naturales, el aislamiento de principios activos farmacéuticos de alta eficacia y micro encapsulación de aromas, el B-290 con sus sobresalientes características, posibilita numerosas aplicaciones exitosas. El atomizador Buchi B-290 es un equipo que presenta aplicaciones variadas como i) secado deshidratación de soluciones acuosas, orgánicas y emulsiones, ii) reducción del tamaño de partículas iii) micro encapsulación de productos variados utilizando matrices sólidas.³⁰

Manejo: Paso 1. Calentar el aire de entrada a la temperatura deseada. Paso 2 Gotita de formación de dos fluidos boquilla. Paso.3 Secado cámara; intercambio de calor conductivo entre el gas de secado y las gotas de muestra. Paso 4 Partículas colección la tecnología ciclón. Paso 5 OUTLET filtro de colección de partículas más finas para proteger al usuario y el gas de secado entorno. Paso 6. A cargo del aspirador.

Ventajas:

- Proceso visible del montaje de vidrio.
- Tratamiento de partículas ajustable (2-25 micras).
- Configuración rápida y los tiempos de limpieza.
- Escala hasta pilotear o posible a escala
- Volumen hasta 50 mL c/h
- Manual para Buchi Mini Spray Dryer B-290

Obtención de extracto atomizado; dentro de los procesos de conservación y transformación de la materia prima se encuentra el secado por atomización, este proceso consiste en transformar un extracto acuoso y obtener a partir de este polvo, cumpliendo el objetivo de no desperdiciar ningún componente nutritivo y químico del producto inicial, pero si aumentando su durabilidad y la capacidad de afrontar mayores adversidades obteniendo así un producto de alta calidad. Este puede ser considerado como una nueva alternativa de transformación de la materia, aunque actualmente el secado por atomización es un proceso muy conocido en la industria farmacéutica.³¹ (Anexo 2)

para la obtención del extracto atomizado de la muestra se usara la solución acuosa concentrada con un pH de menor de los 10° el cual fue secado utilizando el atomizador Spray Driver B290 del CEDACMEF de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica. De un total de 1124 g de muestra se obtuvo 140 g de atomizado el cual fue guardado en bolsas

herméticamente selladas dentro de un desecador para evitar que el producto adquiera humedad.

Se consideraron los siguientes parámetros.³²

- Temperatura de entrada: 150 a 180 °C
- Temperatura de Salida: 77 a 86 °C
- Aspirador 100%
- Porcentaje de Bomba: 15 a 30 %
- Flujo de muestra: 3-4 cm³/ min
- Volumen de la muestra inicial 5000 ml.³³

Mini Spray Dryer B-290	
Potencia	2900 W
Tensión de alimentación	200/230 V, 50-60 Hz
Rendimiento de evaporador	1,0 l/hr H ₂ O, mayor para disolventes orgánicos
Caudal de aire	max. 35 m ³ /h
Regulación del motor	convertidor de frecuencia
Máx. temperatura de entrada	220 °C
Potencia de calefacción	2300 W
Regulación de la calefacción	PT-100, Fuzzy Logic, precisión ± 3 °C
Interface	RS-232, edición para todos los parámetros
Gas de pulverización	Aire comprimido o nitrógeno, 200-1000 l/h, 5-8 bar
Diámetro de la tobera	0,7 mm Standard, 1,4 y 2,0 mm por pedido
Tapa de tobera	1,4 mm y 1,5 mm diámetro
Tiempo medio de residencia	1,0-1,5 s
Rango de diámetro de partícula	1-25 µm
Materiales en contacto con la solución	Acero inoxidable resistente al ácido, 3,3 vidrio de borosilicatado, FPM, Silicona
Dimensiones	60 x 50 x 110 cm
Peso	48 kg

Figura 2: Especificaciones técnicas Buchi Mini Spray Dryer B-290²⁶

Las principales ventajas del secado por atomización son:

- Control de los parámetros de calidad del producto así como especificaciones concretas.
- Los alimentos sensibles al calor, los productos biológicos, y los productos farmacéuticos se pueden secar a presión atmosférica y a bajas temperaturas. A veces, se emplea la atmósfera inerte.
- El secado por atomización permite la producción de grandes cantidades en la operación continua y con un equipo relativamente simple.
- El producto entra en contacto con las superficies del equipo en condiciones anhidras, simplificando así los problemas de la corrosión y de selección de materiales costoso en la construcción del equipo.

- Produce partículas relativamente uniformes, esféricas y con casi la misma proporción de compuestos que en la alimentación líquida.
- Puesto que la temperatura de funcionamiento del gas puede extenderse de 150 a 600 °C, la eficacia es comparable a la de otros tipos de secadores directos.³³

Las desventajas del secado por atomización son:

- Falla si se requiere un producto a granel de alta densidad.
- En general no es flexible. Una unidad diseñada para la atomización fina puede no poder producir un producto grueso, y viceversa.
- Para una capacidad dada, se necesita generalmente una evaporación mayor que con otros tipos de secadores.
- Hay una alta inversión inicial comparada a otros tipos de secadores continuos.

(Anexo 7)

3.4. Evaluación de los parámetros fisicoquímicos del extracto atomizado.

Una vez obtenida el extracto atomizado fue evaluado los parámetros fisicoquímicos que definen la calidad de los mismos que a continuación señalamos.³⁴

3.4.1 Determinación de las características organolépticas y fisicoquímicas de la droga vegetal.

Color: Se tomó cantidad suficiente de muestra y se colocó en un tubo de ensayo, esta es colocada en un fondo blanco, se observó y se determinó el tipo de color.

Olor: Se tomó cantidad suficiente de muestra y se colocó en una luna de reloj o tubo de ensayo, se percibe y se determina el tipo de olor. Según la estructura estereo química presenta un olor correspondiente

Sabor: Se tomó cantidad suficiente de muestra y se colocó en una luna de reloj, para luego hacer contacto con la lengua y el paladar, se determinó el tipo de sabor: El ser humano es capaz de percibir y distinguir cinco sabores elementales: dulce, amargo, ácido, salado y umami. El umami fue incluido como sabor elemental hace unos años que significa como delicioso.

Aspecto: Se tomó cantidad suficiente de muestra y se colocó en una luna de reloj, se observó y se determinó el aspecto de la muestra.

Determinación de la solubilidad.

Solubilidad en agua: Se colocó Verter en un tubo de ensayo 1 ml de agua destilada, luego se añadió 1 g de muestra, se agito fuertemente, en caso de no

disolverse aumentar el disolvente a 10 ml se agito y observo, así sucesivamente para 0.03 L, 0.1 L, 1 L y más de 10 L.

Solubilidad en etanol: Se colocó en un tubo de ensayo 1 ml de etanol, luego se añadió 1 g. de muestra, se agito fuertemente, en caso de no disolverse aumentar el disolvente a 10 ml agitar y observar, así sucesivamente para 0.03 L, 0.1 L, 1 L y más de 10 L.

Determinación de pH:

Para determinar el pH se utilizó el pHmetro del Centro de Desarrollo, Análisis y Control de Calidad de Medicamentos y Fitomedicamentos, se siguió el procedimiento descrito en el manual de uso y las determinaciones se realizan a 25 °C, utilizando previamente calibrado el equipo. Las diferencias de las lecturas no deben ser mayores que 0,05, se deben de reportar hasta 0,01 unidades. Las determinaciones (por duplicado) que presenten variaciones dentro de 0,02 unidades de pH, son aceptables para promedio, con un nivel de 95% de confiabilidad.

Determinación del contenido de humedad: Método gravimétrico

Se pesó 2 g. de la muestra de ensayo con desviación permisible de 0.5 mg y se transfirió a una cápsula de porcelana previamente tarada y desecada a 105°C hasta masa constante, seguidamente se deseco a 105 °C durante 3 horas. La cápsula se colocó en la desecadora donde se deja enfriar a temperatura ambiente y se pesó, colocándose nuevamente en la estufa durante 1 hora, volviéndose a pesar, hasta obtener una masa constante.

Cálculo:

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

Donde:

H: Pérdida en peso por desecación (%)

M: Masa de la cápsula vacía (g)

M₁: Masa de la cápsula con la muestra de ensayo desecada (g)

M₂: Masa de la cápsula con la muestra de ensayos (g)

100: Factor matemático.

Se entiende por humedad el agua libre que contiene el material vegetal. Para una buena conservación debe ser inferior al 14%, valores q están permitidos por la USP

Determinación de cenizas totales.

Se pesó exactamente 2 g de la muestra de ensayo, con una desviación permisible de 0.5 mg en un crisol de porcelana o platino previamente tarado. Se calentó suavemente la muestra de ensayo aumentando la temperatura hasta carbonizar y posteriormente se incinero en una mufla a una temperatura de 700 a 750°C, si no se señala otra temperatura en la norma específica, durante 2 horas. Se enfría el crisol en una desecadora y se pesa, repitiéndose el proceso hasta que dos pesadas sucesivas no difieran en más de 0,5 mg (masa constante). Para obtener la masa constante los intervalos entre calentamiento y pesada son de 30 min. Si el residuo presenta trazas de carbón, se le añaden unas gotas de solución de peróxido de hidrógeno concentrado, ácido nítrico o solución de nitrato de amonio al 10% m/v y se calienta hasta evaporar los solventes. Al enfriar el crisol el residuo es de color blanco o casi blanco.

Cálculo:

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

Donde:

C: Porcentaje de cenizas totales en base hidratada.

M: Masa del crisol vacío (g)

M₁: Masa del crisol con la porción de ensayos (g)

M₂: Masa del crisol con la ceniza (g)

100: Factor matemático.

Las cenizas dan una idea del contenido en materia mineral de la planta, que suele ser alrededor del 12%. Su determinación es importante porque la materia mineral puede ser responsable de alguna acción farmacológica.

Determinación de sustancias solubles.

Se pesó exactamente 2 g de la muestra de ensayo y se transfieren a un Erlenmeyer de 250 ml y se añadió 100 ml de disolvente. Se tapó y se agito durante 6h, dejándose en reposo hasta el día siguiente, se agito nuevamente por 30 min más y se dejó reposar alrededor de media hora y luego se filtró con papel filtro. Se tomó una alícuota de 20 ml que se transfiere a una capsula previamente

tarada, se evapora sobre baño de agua se deseca en estufa a 105°C durante 3 h luego se enfría y se pesa.

Cálculo:

$$\%S = \frac{R500.100}{M.(100 - H)}$$

Donde:

S: Sustancias solubles (%).

H: Humedad de la muestra (%)

100: Factores matemáticos para los cálculos

R: Residuo de la muestra (g)

M: Masa de la muestra

3.4.2 Tamizaje fitoquímico

Una vez realizada la atomización, es necesaria llevar a cabo pruebas preliminares sencillas y rápidas que permiten detectar cualitativamente la presencia de determinados grupos de compuestos. Esto se logra mediante las técnicas de Screenig (tamizaje) que se ayudan de la micro química para evidenciar estos grupos de constituyentes mediante formación de precipitados, coloraciones. (Anexo 3)

La identificación de los diferentes compuestos químicos del extracto atomizado de *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga", fueron realizadas siguiendo los procedimientos de Miranda M. y Cuellar A. del Instituto de Farmacia y Alimentos de la Universidad de la Habana - Cuba.³⁴ (Anexo 8)

3.4.3 Elaboración y formulación del cremigel

Formación de la fase acuosa: En un vaso de precipitado de 250 ml provista en un baño maría se colocó: Parabenos al 10% con agitación constante, luego se agregó agua purificada y una vez homogenizada la mezcla se agregó lentamente el Carbopol 940 al 1%, se calentó a 70°C- 75°C con agitación constante hasta disolución completa, se dejó reposar por 24 horas, hasta el día siguiente en envase bien tapado. Pasado dicho tiempo, se añadió la trietilonamina al 1% gota a gota hasta llegar a pH de 7. Se obtuvo un gel transparente con alta consistencia.³⁵

(Anexo 4)

Formación de la fase oleosa: En un vaso de precipitado de 250 ml provisto de baño maría se colocó: Cera Lanett N al 2%, Vaselina líquida 10% y

Monoestearato de glicerol 2%, los que se fundieron a 70°C bajo agitación moderada.

Formación del cremigel base: Luego de la obtención de ambas fases, fueron puestas a baño maría, para añadir la fase oleosa sobre la acuosa gelificada en pequeñas porciones, agitando constantemente hasta enfriamiento, observándose un cambio de color. Se obtuvo un cremigel consistente firme estas fueron envasadas en recipiente de plástico de boca ancha y con tapa rosca.

Formulación del cremigel con *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga": En tres vasos de precipitado se diluyó el extracto atomizado *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga en una proporción de 1 a 5 con agua purificada, bajo agitación moderada, en concentraciones de 1, 2 y 4 % respectivamente, hasta disolución completa. Posteriormente esta disolución se agrega al cremigel base, obteniéndose un cremigel de color crema a marrón dependiendo de la concentración del extracto. (Anexo 9)

3.4.4. Evaluación de los parámetros fisicoquímicos y microbiológicos del cremigel

En el presente tema se analizan los diferentes ensayos y controles que tuvieron que realizarse a las diferentes formas farmacéuticas de uso tópico que frecuentemente fueron prescritas en formulario magistral, una vez finalizados los procesos de elaboración (productos terminados). Los ensayos buscaron averiguar realmente la fórmula magistral óptima con calidad galénica.³⁵

Para conseguir un adecuado aseguramiento de la calidad, se han establecido unas normas que ya están vigentes en la industria farmacéutica a nivel ministerial, con la denominación en España de "Normas de Correcta Fabricación" (N.C.F.) y que tienen carácter obligatorio.

A nivel de la oficina de farmacia se han establecido las denominaciones "Normas de Correcta Fabricación de Fórmulas Magistrales y Preparados Oficinales", que de momento tiene el carácter de recomendación con el fin de que el farmacéutico formulador se vaya adaptando progresivamente a una forma de operar homogénea para que al conseguir la mayor calidad posible en la elaboración de formulaciones magistrales y oficinales, se cumpla con el mandato de la ley del medicamento.

Determinación de las características organolépticas:

Color del cremigel: En un tubo de ensayo limpio y seco se vació la muestra hasta la mitad, y en un fondo claro.

Olor del cremigel: Se extendió la muestra una tira de papel bond de 10 x 1cm y se percibió el olor que presentó el producto.

Consistencia aparente: Se tomó la cantidad suficiente de la muestra en un vaso de precipitado de 250 ml y con una varilla de vidrio se agitó, para ver que la emulsión sufre alta moderada o ninguna resistencia, y esto se realizó para determinar si es una emulsión líquida, semilíquida, cremosa o altamente cremosa.

Homogeneidad: Se realizó una extensión de la muestra sobre un porta objeto, se sitúa esta encima de una superficie negra y se procedió a visualizar con una lupa.

Poder de evanescencia: El grado de evanescencia viene dado por el mayor o menor residuo de agente gelificante formado sobre la piel una vez aplicado el cremigel. Dicho residuo se presentó como una fina capa plástica, hidrosoluble y transpirable. Cuanto menor sea el residuo formado, mayor será el grado de evanescencia del gel. Se colocó un poco de muestra en el dorso de la mano, se observó si la crema se evapora rápidamente o se mantiene en la piel.

Determinación de extensibilidad del cremigel:

Se pesó 1 g de muestra a 25°C y se colocó el porta objetos sobre una hoja de papel milimetrado, se cuadra el porta objeto y se trazaron las diagonales, luego se colocó la muestra en la intersección presionando entre dos superficies de vidrio a las cuales se les adiciona un peso durante un minuto y por efecto de presión la crema se extendió de forma aproximadamente circular, el área originada es la variable según el peso que se ejerce. Se presentó la extensibilidad en cm^2 (área= $\pi(d/2)^2$) frente a los pesos.

Determinación del pH del cremigel:

Para determinar el pH se utilizó el pHmetro del Centro de Desarrollo, Análisis y Control de Calidad de Medicamentos y Fitomedicamentos, se siguió el procedimiento descrito en el manual de uso y las determinaciones se realizan a 25 °C, utilizando previamente calibrado el equipo. Las diferencias de las lecturas no deben ser mayores que 0,05, se deben de reportar hasta 0,01 unidades. Las determinaciones (por duplicado) que presenten variaciones dentro de 0,02 unidades de pH, son aceptables para promedio, con un nivel de 95% de confiabilidad.

Determinación del análisis microbiológico del cremigel:

Método de conteo de aerobios viables:

- Pesar 25 g del cremigel
- Esterilizar materiales, las placas Petri
- Agregar 250 ml de agua peptonada al 0.1% estéril y homogenizar; de este modo se obtiene una dilución de 10^{-1} .
- Se dejó reposar 1 h, de esta dilución se tomó 1ml y mezcla con 9 ml de agua peptonada 0.1% y se obtuvo una dilución de 10^{-9} .
- Se prepararon placas Petri con 5 ml de medio de cultivo nutritivo, se homogenizo el contenido en las placas Petri.
- Tener siempre al lado un mechero.
- Se hizo una siembra por estrías usando un asa de platino o hisopo
- Se cubrió las placas Petri con papel y se dejó incubar.
- Se incubo a $35\pm 2^{\circ}\text{C}$ por 48 h, transcurrido este tiempo se realizó la lectura.
- Se contó las colonias que se desarrollaron y se anotaron los resultados de las placas con mayor número de colonias.

Este ensayo se realizó en los laboratorios de parasitología de la Escuela de Formación Profesional de Biología.

3.5 Determinación del efecto cicatrizante, según análisis digital de superficie

Fundamento: se basa en adquirir imágenes digitales con un sistema de referencia que permite, tras procesarlas en un ordenador personal, calcular áreas y determinar regiones, comparar estructuras de referencia en animales de experimentación, se debe medir con exactitud las áreas de necrosis y supervivencia de forma que pudiese comparar grupos de tratamientos. Se tuvo que buscar un método exacto que permitiera comparar las dimensiones del área necrótica con respecto al colgajo inicial, y con respecto al tamaño de la superficie. La literatura médica se centra en estudios con imágenes tridimensionales y cálculo de áreas que van a medir y ser comparadas con imágenes estándares. (Anexo 11)

Procedimiento:

- Se depiló el lomo de cada rata en un área aproximada de 3 cm^2
- Se pesó a cada rata y luego de marcarlas se colocaron en jaulas, por grupo experimental de cinco cada uno.
- Se anestesió con 1 ml/2.5 kg de peso de Pentobarbital sódico por vía intraperitoneal.

- Previa desinfección de la zona de trabajo, se realizó una herida cuadrangular de 1cm², en la región dorsal de la rata, para lo cual se tomó como referencia una plantilla de plástico con las medidas dadas.
- Se desprendió la piel, grasa subcutánea y músculos hasta descubrir la fascia.
- A las ratas se le administró la primera dosis de tratamiento en cantidad necesaria hasta cubrir la herida. (Anexo 10)

Grupo I: cremigel al 1.0 %,

Grupo II: cremigel al 2.0 %,

Grupo III: cremigel al 4.0 %,

Grupo IV: sin tratamiento (blanco)

Grupo V: Dermaclin Plus®) (estándar)

(Dermaclin Plus®) poli fenoles cuaternarios derivados de bioflavonoides cítrico 1%)

- La herida con el tratamiento se dejó descubierto y se aplicaron los tratamientos cada 24 horas a los grupos I, II, III y V.
- Para obtener los resultados fotográficos, se colocó la rata por debajo del soporte metálico de una cámara digital convencional, a una distancia aproximada de 30 cm.
- Sobre la herida se colocó una regla que sirvió como referencia, para hallar la escala.
- Se obtuvieron fotografías de la herida inmediatamente después de realizar la herida, a las 0 horas y luego cada 48 horas.
- Las fotografías se transfirieron al disco duro de un ordenador personal, con el programa de AutoCAD 2012.
- Utilizando las herramientas del programa de AutoCAD 2012 se procedió a la medición del área de las heridas en mm².

3.6 DISEÑO EXPERIMENTAL:

El Diseño experimental que se utilizó es Completamente Randomizado. Las concentraciones elaboradas fueron sometidas a la actividad cicatrizante, los animales de experimentación fueron divididas de manera aleatoria en cinco grupos cada uno cinco repeticiones para cada grupo:

Grupo I: cremigel al 1.0 %, de *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga"

Grupo II: cremigel al 2.0 %, de *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga"

Grupo III: cremigel al 4.0 %, de *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga"

Grupo IV: blanco

Grupo V: estándar (Dermaclin Plus®)

3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Los resultados obtenidos se presentan en cuadros y gráficos y fueron sometidos al Análisis de Varianza (ANOVA). La diferencia significativa entre los grupos se realizó con la prueba de los rangos múltiples de Duncan, con un nivel confianza de 95%.

IV. RESULTADOS

TABLA 1. Parámetros fisicoquímicos del extracto atomizado de las hojas de *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga". Laboratorio CEDACMEF. Ayacucho 2014

PARÁMETROS	ENSAYOS	RESULTADOS
Organoléptico	Color	Verde claro
	Olor	Sui generis
	Sabor	Amargo
	Aspecto	Polvo fino homogéneo
Solubilidad	Agua	Bastante soluble
	Etanol	Soluble
pH	pH-metro	5,5
Humedad	Gravimétricos	7,45 %
Sustancias solubles	Gravimétricos	18,60 %
Cenizas totales	Gravimétricos	2,24 %

TABLA 2. Resultados de la identificación fitoquímica del extracto atomizado de las hojas de *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga". Laboratorio CEDACMEF. Ayacucho 2014

Metabolitos secundarios	Ensayos	Resultados	Observaciones
Flavonoides	R. Shinoda	+++	Coloracion rojo
Fenoles y/o taninos	R. Cloruro férrico(III)	+++	Coloración verde oscuro
Saponinas	Prueba de espuma (agua)	+++	Espuma
Triterpenos y/o esteroides	R. Lieberman Burchard	+++	Color rosa en la interface
Quinonas	R. Borntrager	++	Coloracion rosado
Alcaloides	R. Dragendorff	+	Opalescencia ligera
Catequinas	R. Catequinas	++	Coloracion verde
Lactonas y/o cumarinas	R. Baljet	++	Precipitado rojo

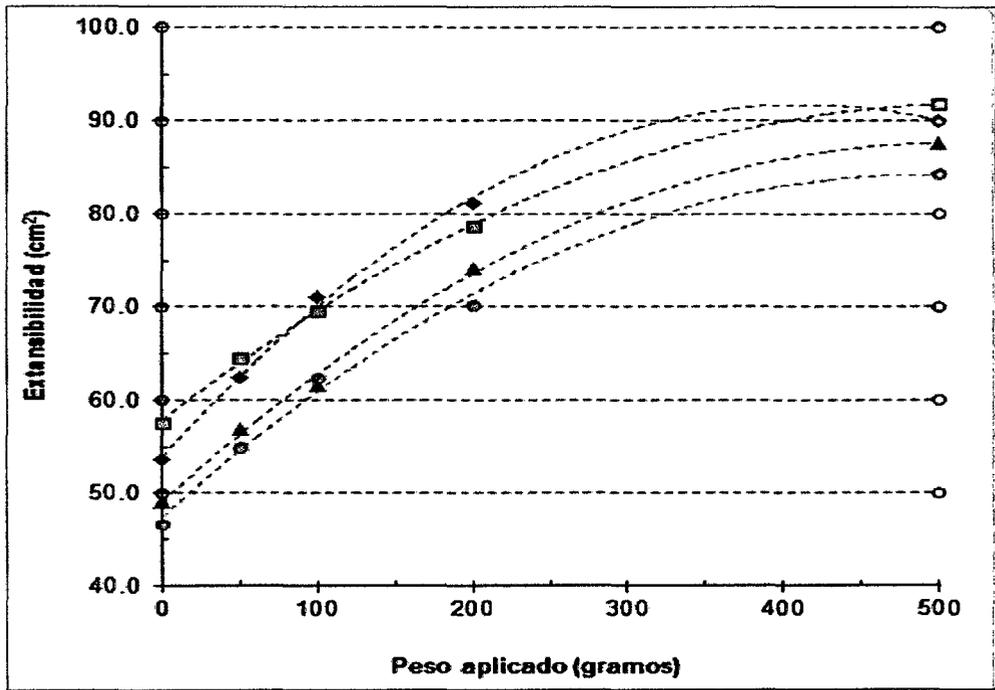
Leyenda: (-) : Ausente (+): Escasa (++) : Buena (+++): Excelente

TABLA 3. Fórmula magistral del cremigel, elaborada a base del extracto atomizado de las hojas *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga". Laboratorio CEDACMEF. Ayacucho 2014

Principios activos y excipientes	1%	2%	4%	BASE
Extracto atomizado ñuñunga 1.0%	1.0			
Extracto atomizado ñuñunga 2.0%		2.0		
Extracto atomizado ñuñunga 4.0 %			4.0	
Metilparabeno	1 g	1 g	1 g	1 g
Propilparabeno	1 g	1 g	1 g	1 g
Propilenglicol	10 g	10 g	10 g	10 g
Carbopol 940	1 g	1 g	1 g	1 g
Cera Lanett N	2 g	2 g	2 g	2 g
Monoestearato de glicerol	2 g	2 g	2 g	2 g
Vaselina líquida	10 g	10 g	10 g	10 g
Agua purificada C.S.P.	100 ml	100 ml	100 ml	100ml

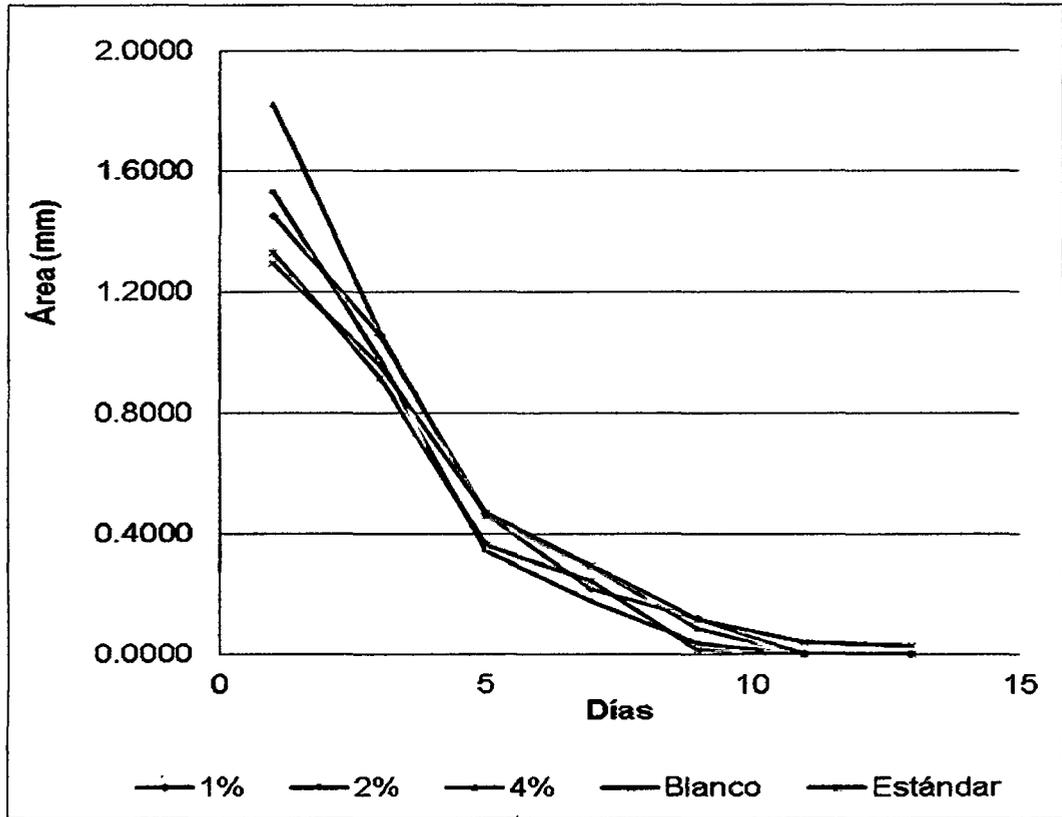
TABLA 4. Parámetros fisicoquímicos y microbiológico del cremigel, elaborado a base del extracto atomizado de las hojas de *Solanum nitidum* R. & P. “ñuñunga”. Laboratorio CEDACMEF. Ayacucho 2014

Parámetros	Ensayos	Fórmulas	Resultados
Características organolépticas	Color	Cremigel 1%	Crema
		Cremigel 2%	Crema oscuro
		Cremigel 4%	Marrón claro
		Cremigel base	Blanco
	Olor	Cremigel	Suigeneris
	Consistencia aparente	Cremigel	Alta
	Homogeneidad	Cremigel	Homogéneo
Extensibilidad	Poder de evanescencia	Cremigel	Alto valor de evanescencia
	Extensión	Cremigel	alta
	pH	Medida de pH	Cremigel base
		Cremigel 1%	7,04
		Cremigel 2%	6,90
		Cremigel 4%	6,30
Control microbiológico	Recuento de colonias	Cremigel	Negativo 10^{-1} x 1ufc



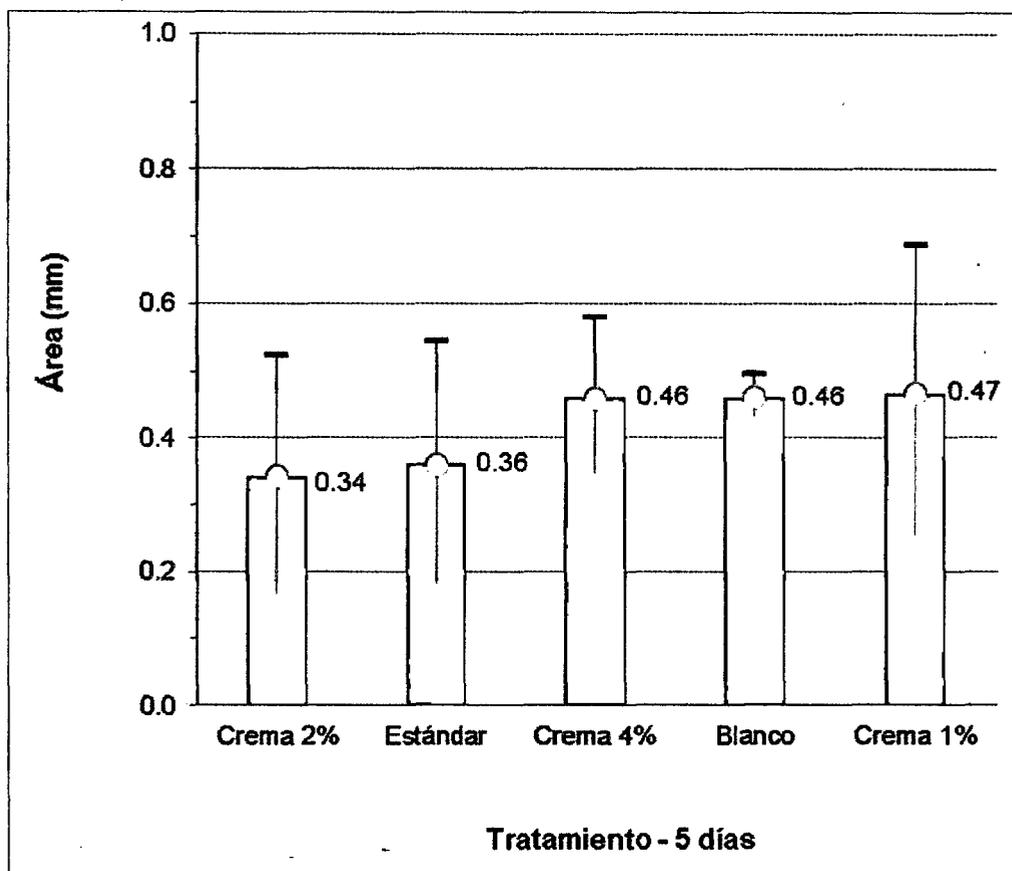
■ 1% ◆ 2% ▲ Crema base ● 4%

Figura 3. Variación de la extensibilidad en función del peso aplicado al cremigel elaborado a base del extracto atomizado de las hojas *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga" a concentraciones 1%, 2%, 4% y blanco.



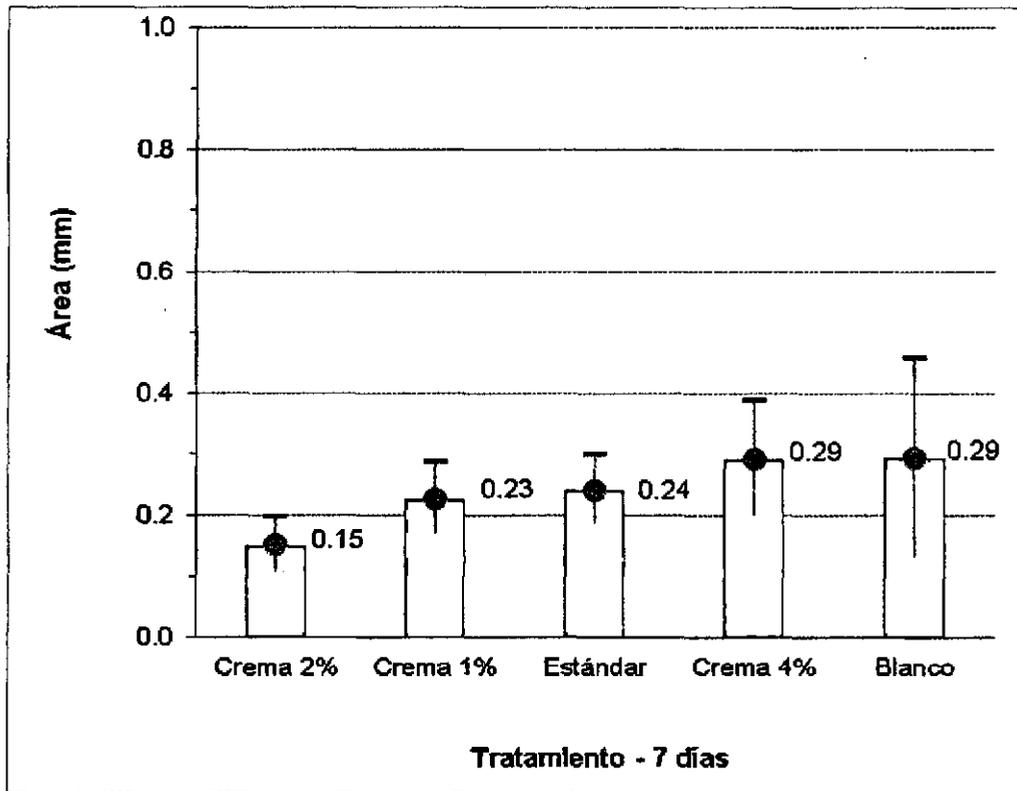
ANOVA ($p < 0.05$)

Figura 4. Área de la herida en función del tiempo por efecto cicatrizante del cremigel elaborado con el extracto atomizado de las hojas *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga".



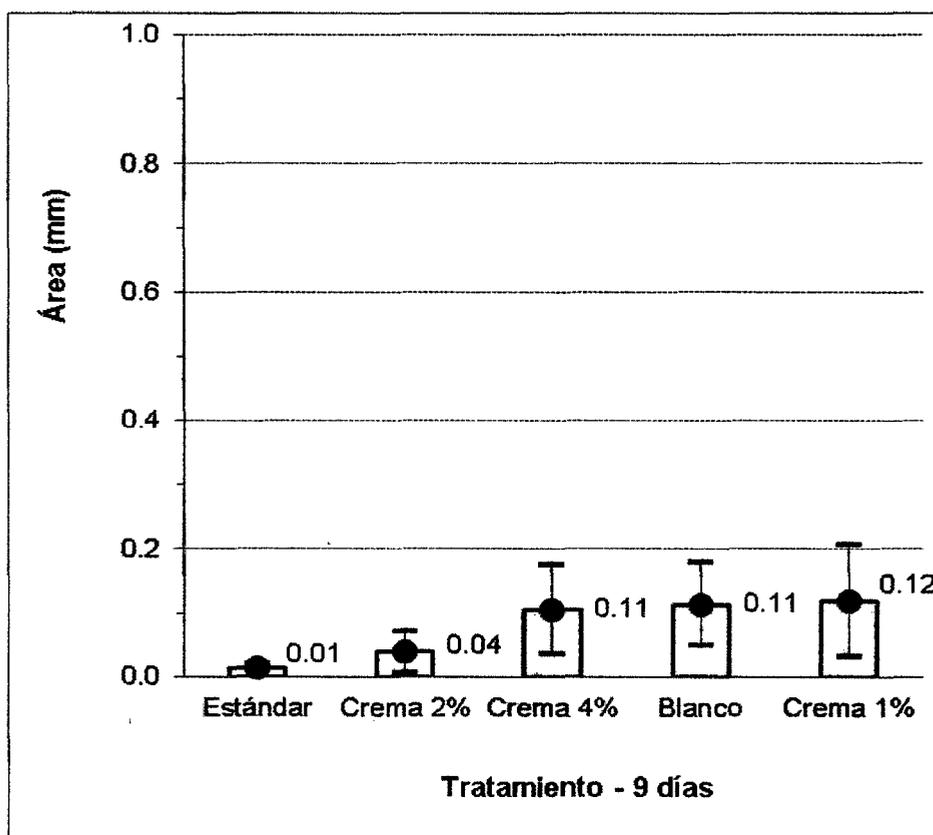
ANOVA ($p < 0.05$)

Figura 5. Área de la herida tratada a los 5 días, con las diferentes formulaciones del cremigel elaborado con el extracto atomizado de las hojas *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga".



ANOVA ($p < 0.05$)

Figura 6. Área de la herida tratada a los 7 días, con diferentes formulaciones del cremigel elaborado con el extracto atomizado de las hojas *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga".



ANOVA ($p < 0.05$)

Figura 7. Área de la herida tratada a los 9 días, con diferentes formulaciones del cremigel elaborado con el extracto atomizado de las hojas *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga".

V. DISCUSIONES

El proceso fisiológico de cicatrización tras una lesión traumática, quirúrgica o de cualquier otra naturaleza, afecta a todos los órganos del cuerpo humano. Como consecuencia directa de su función protectora de los órganos internos frente a cualquier agresión externa, no es sorprendente que la piel sea el órgano más frecuentemente involucrado y en el que se han estudiado más exhaustivamente los mecanismos de cicatrización. Este interés está plenamente justificado si consideramos que, a pesar de tratarse de un mecanismo defensivo fisiológico, la cicatrización ocasiona con frecuencia consecuencias médicas indeseables, como dolor o prurito, déficits funcionales, restricción de movimiento (por contracturas sobre las articulaciones), alteraciones del crecimiento y secuelas estéticas y psicológicas. Cuando se produce una herida o lesión, se desencadenan los procesos de reparación cutánea para mantener la homeostasis interna, con la formación de una cicatriz local, que es inevitable cuando el daño inicial alcanza un tercio del grosor de la piel.³⁶ La cicatriz cutánea se define como la alteración macroscópica de la estructura y función normales de la piel, originada por la aparición de tejido dérmico fibroso de reemplazo, que se desarrolla tras la curación de una herida, bien traumática, quirúrgica o por quemadura.³⁷ En la zona afectada, el tejido dérmico normal es reemplazado por una matriz extracelular compuesta principalmente por fibronectina y colágeno tipos I y III. Por tanto, el tejido cicatricial posee la misma composición bioquímica que la piel sana. Se trata, por tanto, de una alteración morfo genética, que consiste en el fracaso en la regeneración de la estructura normal de la dermis, más que cambios en la composición bioquímica de la misma. La cantidad y calidad del tejido cicatricial es muy variable en los diferentes individuos, y se evalúa a partir de estudios histológicos y escalas clínicas que incluyen criterios como el volumen, contorno, color o consistencia de la cicatriz.³⁸

Las alteraciones en las fases del proceso de cicatrización pueden determinar la aparición de heridas crónicas o cicatrices anormales. En el pasado, el principal objetivo de las heridas era su protección, dejando que la naturaleza repare el daño. La práctica actual, tiene el objetivo adicional de crear un ambiente local, ideal para las células y procesos implicados en la cicatrización. En un futuro a medida que vayan avanzando los conocimientos sobre los factores que interviene en la cicatrización, sería posible influir sobre los factores que controlen el proceso de cicatrización de heridas.³⁹ Es por eso que el presente trabajo de investigación se formuló un cremigel que como principio activo se usó el extracto atomizado de las hojas *Solanum nitidum* R. & P "ñuñunga". Dicha planta fue recolectada y seleccionada en el centro poblado de Huaraca, distrito Vinchos provincia de Huamanga, departamento de Ayacucho. En el proceso de recolección se obtuvo un promedio de 3,500 g de hojas, las que fueron lavadas con hipoclorito al 1% y puestas a secar al medio ambiente sobre unas hojas de papel bond por un promedio de tres semanas, otra parte de la planta fue acogida con sus flores, frutos, hojas, tallos para su identificación taxonómica, cuya certificación fue obtenida por el jefe del *Herbarium Huamangensis* de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga. Las muestras pasaron a ser molidos obteniendo 1,450 g de muestra. Para la obtención del extracto atomizado se siguió el procedimiento descrito por Galvis C.³¹

Según los parámetros fisicoquímicos del extracto atomizado que muestra la tabla 1, se presenta un polvo fino homogéneo de color verde claro, olor sui generis, sabor amargo, bastante soluble en agua y en etanol, con un pH ácido de 5,5; con una humedad de 7,45%, lo cual se encuentra dentro de los límites establecidos por la

USP, y podemos concluir que las condiciones de las drogas son las adecuadas evitando así, la contaminación microbiana y la degradación de sus metabolitos y también su porcentaje de humedad favorece a la untuosidad del producto final. Las cenizas total fue de 2,24%, el porcentaje de cenizas totales de las especies vegetales es un indicativo del contenido total de minerales en la muestra, es un valor que puede considerarse como una medida de la calidad y a menudo es un criterio útil para determinar la identidad de la planta, cuando hay un alto contenido se sugiere la presencia de adulterantes inorgánicos. Las cenizas totales miden el total de residuos sólidos filtrables, solubles en ácidos e

insolubles en ácido clorhídrico, en los que los límites máximos para las cenizas totales es 12%, podemos concluir que no contiene compuestos inorgánicos como metales pesados. Muestran un rendimiento de 18,6%. El extracto atomizado es muy soluble. El pH igual a 3,5 es muy interesante ya que la acidez de este permite fijarse en proteínas.

Paniagua, en su trabajo de investigación titulado: "Formulación y evaluación de la actividad antiinflamatoria de una crema y gel elaborados a base del extracto atomizado de la corteza de la *Uncaria tomentosa* Will (DC), "Uña de gato", también determino los parámetros fisicoquímicos del extracto atomizado, mostrando un pH más ácido de 4,7; un porcentaje de humedad mayor de 6,75%; mostrando valores muy similares en análisis organoléptico y rendimiento.⁴⁰

La tabla 2, muestra los resultados del tamizaje fitoquímico realizado al extracto atomizado de hojas del *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga", observándose la presencia de metabolitos secundarios tales como: Flavonoides, taninos, quinonas, saponinas, triterpenos, esteroides y catequinas, demostrando que en el proceso de atomización la muestra no pierde los metabolitos responsables del efecto farmacológico, específicamente los flavonoides y taninos que mediante la reacción de Cloruro férrico y Shinoda respectivamente nos reportan una coloración verde oscuro y una coloración roja, ya que a estos metabolitos se les atribuye la capacidad regeneradora de tejidos Ortiz.⁴¹ Atribuye a estos compuestos como responsables de la actividad antiinflamatoria, debido a que absorben los productos irritantes de la superficie subcutánea por su acción refrescante disminuyendo el prurito y ardor, los que contribuyen con la cicatrización. En estudios realizados al género *Solanum* se determinó la presencia de flavonoides, como uno de los compuestos con actividad farmacológica y al cual se le atribuyen propiedades astringentes, antimicrobianas, antiagregante plaquetario y cicatrizante.⁴²

Aragadvay S., en su trabajo de investigación titulado "Elaboración y control de calidad de tintura y gel cicatrizante y antiinflamatorio a base de chilca (*Baccharis latifolia*) y hierba mora (*Solanum nigrum*).". Reportan que en el extracto hidroalcohólico la presencia de alcaloides, triterpenos y/o esteroides, quinonas, taninos, azúcares reductores, saponinas de *Solanum nigrum* "hierba mora".⁴³

Escobar M., menciona que los taninos hidrolizables son característicos de dicotiledóneas. Al tratar los taninos hidrolizables con cloruro férrico aparece una coloración azul, se hidrolizan con facilidad por la acción de los ácidos, bases o

enzimas, en un azúcar, un polialcohol y un ácido fenolcarboxílico dependiendo del tipo de ácido que produce por la reacción se subdividen en galo taninos (ácido gálico) y elagitaninos (ácido elágico o dilactona estable del ácido hexahidroxidifénico), demostrando así que el extracto atomizado de tara esta contenido de gran cantidad de tanino de tipo hidrolizable ya que este presenta una coloración azul oscuro al reactivo cloruro férrico.⁴⁴

En un estudio de formulación debe ir precedida del conocimiento de determinadas propiedades fisicoquímicas biofarmacéuticas del principio activo y la influencia de los excipientes sobre estos, para conseguir tres cualidades fundamentales del medicamento o formulación como es la estabilidad, seguridad y eficacia.⁴⁵ Para la formulación del cremigel se tomó como referencia la formulación descrita por Enrique Alía Fernandez.³⁵

Después de realizar varios pilotos para la formulación se obtuvo la final tal y como muestra en tabla 3, presentándose tres formulaciones diferentes con el extracto atomizado al 1%, 2% y 4% los cuales presentan una buena característica visual y un pH cercano al biológico, el que es compatible con los excipientes. Para la formulación del cremigel se utilizó como excipiente el metilparabeno y propilparabeno, que cumplen la función de ser conservantes que actúan de manera sinérgica en unión; el propilenglicol como cosolvente de utilización general, presenta ciertas propiedades conservantes y potencia la acción de otros conservantes como los parabenos, actúa como humectante y conservador usado al 10%; el Carbopol 940 como agente gelificante usado en un 10%, la Cera Lanett N como bases autoemulsionables O/W (aceite en agua) de carácter aniónico. Son capaces de producir emulsiones por sí mismas sin necesidad de incorporar ningún cuerpo graso o agente emulsionante que se absorben por la piel sin dar sensación grasa. Las emulsiones con ceras Lanett N admiten un pH comprendido entre 5 a 9; monoestearato de glicerol como un agente con pobre acción emulsificante (HLB = 3,8), pero usado habitualmente como estabilizante en emulsiones W/O, y también a veces como coemulgente en O/W; la vaselina líquida obtenida a partir de determinadas fracciones del petróleo, estables inertes y compatibles con la piel de extensibilidad variable, el agua purificada como medio de disolución del extracto y diluyente de fase acuosa.

Bañico F., en su trabajo de tesis titulado: Formulación y evaluación del efecto cicatrizante de la crema elaborada a base del extracto hidroalcohólico de las

hojas de *Pseudocalymma alliaceum* "monte ajo", propone una formulación de crema bastante similar usando excipientes similares. Sin embargo al ser solo crema evita la incorporación del Carboximetil celulosa como gelificante.⁴⁶

Sin embargo Godoy K., en su trabajo de formulación de una crema antiinflamatoria a partir del aceite esencial de hojas de *Schinus molle* L. "molle", plantea una formulación diferente usando: propilenglicol, parafina líquida, ácido esteárico, tensioactivo y sorbato de potasio, quienes cumplen las funciones similares a las planteadas en el presente trabajo de investigación.⁴⁷

En la tabla 4 se presenta la evaluación de los parámetros fisicoquímicos y microbiológicos del cremigel elaborados a base del extracto atomizado de hojas del *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga", observándose que, según sus características organolépticas, la cremigel presenta un aspecto homogéneo y varía en su color de acuerdo a la concentración del extracto atomizado, el cremigel al 1% presenta un color crema, el cremigel al 2% crema oscuro y al 4% un color marrón claro, presentando un olor suigeneris; presenta una alta extensibilidad, poder de evanescencia alto, con un pH que varía, el cremigel al 1% un pH de 7,04 neutra, el cremigel al 2% un pH de 6,90 ligeramente ácida y el cremigel al 4% un pH de 6,30 siendo un poco más ácida. Por tanto el pH de las cremas están dentro de las especificaciones que oscilan entre 5,0 a 7,5; tal como menciona en sus procedimientos el Laboratorio Farmacéutico Markos.⁴⁸ Es necesario tener en cuenta el pH de la piel que oscila entre 4,9 para los hombres y 5,0 para las mujeres.

Según el análisis de parámetros organolépticos realizados por Paniagua presenta una crema de color blanco a beige, olor graso, sabor amargo, de aspecto homogéneo, con un pH más ácido que varía entre 6,9 a 5,5 en su resultado en la elaboración de la crema.⁴⁰

Según el análisis microbiológico realizado a la formulación de cremigel elaborado con el extracto atomizado de las de hojas *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga", no presenta crecimiento de hongos, a la prueba de conteo de Aerobios viables siendo negativo en un campo de $10^{-1} \times 1 \text{ufc}$.

Para determinar el efecto cicatrizante del extracto atomizado se utilizó en método propuesto por Montón, que se basa en adquirir imágenes digitales con un sistema de referencia que permite, tras procesar a un ordenador personal calcular áreas y determinar perímetros de las heridas la cual es muy útil para trabajos de este tipo. Con el modelo utilizado en este trabajo es posible medir la

superficie de la herida, a cuyo tamaño se le da un valor numérico en milímetros cuadrados, es posible obtener valores de tendencia central y de dispersión, se pueden comparar grupos de estudio en los que se utilicen en las curaciones diferentes procedimientos o sustancias, es posible saber si la diferencia de los resultados en los distintos grupos es estadísticamente significativa.⁵

En la figura 3, se muestra el área de la herida en función del tiempo por el efecto cicatrizante del cremigel elaborado con el extracto atomizado de las hojas *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga", observándose que el área de lesión inicialmente es de 1 cm², disminuyendo a partir del tercer día, observándose una regeneración total a los trece días en los tratamientos con los extractos al 1, 2 y 4% y con el estándar de Dermaclin plus®, sin embargo en el caso del blanco aun no culmina la regeneración a los quince días. Cabe mencionar que, el tratamiento al 2% muestra mejor cicatrización al día 11, es importante destacar que en ninguna de la heridas o laceraciones presentaron pus, eritemas, enrojecimiento o irritación como estados de complicación, sin embargo se observó que en algunos animales de experimentación hubo auto-laceración que causo la extirpación de la costra alterando el tiempo de cicatrización, pues reiniciaba el proceso de cicatrización nuevamente.

Cuadros J., en su trabajo de investigación: Efecto cicatrizante del extracto atomizado de las hojas de *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga", muestra que el proceso de cicatrización tarda más días después de haber realizado la herida, el estándar (Dermaclin plus®) incrementa el área de la herida a partir del día cero hasta el cuarto día, de aquí para adelante comienza a disminuir llegando así hasta los dieciséis días y su valor promedio del área de la herida es 10,35 cm², este valor se encuentra alejado de los valores con respecto a los extractos atomizados de las hojas de *Solanum nitidum* R. & P. (0,5%; 1% y 2%), el extracto atomizado al 2% presentó el mejor desempeño al disminuir el área, seguido del extracto al 1%. Este efecto se debe a los metabolitos secundarios que se encuentran presentes en el extracto atomizado, podemos mencionar que los taninos cumplen una función cicatrizante al acelerar la curación de las heridas y hemostática al detener el sangrado.³

En la figura 4, nos muestra que la formulación de la cremigel al 2% presenta el mejor desempeño al disminuir el área de la herida, seguido del estándar, teniendo solo al quinto un área de 0,34 mm² con respecto al blanco⁵ que no lleva

ninguna formulación y es una cicatrización normal donde su área de cicatrización es de 0,46 mm².

Según Mendoza M., en su trabajo de tesis titulado: Actividad cicatrizante de una crema elaborada a base de la resina y del extracto hidroalcohólico de la hojas del *Schinus molle* L. "molle", donde muestra sus resultados porcentajes de actividad cicatrizante, siendo el que obtuvo el mayor efecto la crema R2% con 57,60%, seguida del EH 2% con 53,80%, crema R1% con 42,20%, crema EH 1% con 40,11% y el estándar con 25,20%. Estos resultados nos indican que las concentraciones evaluadas son efectivas como cicatrizante que el control.⁴⁹

La figura 5, muestra que a los siete días de tratamiento, el extracto atomizado al 2% (0,15 mm²) muestra una cicatrización más rápida en comparación a los otros tratamientos, los tratamientos al 1% y 4% presentan valores más cercanos al estándar con (0,23 mm²) y (0,24 mm²) respectivamente. Según Ccarhuaypiña E. en su trabajo de investigación titulado, "Evaluación de la actividad cicatrizante de la pomada elaborada con propóleos de *Apis mellifera*", plantea que la pomada de propoleo al 10%, 15% y 20% muestran tener un mejor efecto cicatrizante con valores de 59,80%, 86,26% y 92,15% de eficacia respectivamente, superando el efecto cicatrizante obtenido por los patrones de cicatriz y el blanco que solo obtuvieron valores de 15,83% y 38,41% respectivamente.⁵⁰

En la figura 6, nos muestra que a los 9 días de tratamiento el cierre de la herida es casi en su totalidad, en donde el cremigel al 2% presenta una mayor cicatrización de la herida (0,04 mm²) con resultados similares al estándar (0,01 mm²) a diferencia significativa del 1,0% (0,12 mm²) y 4,0% (0,11 mm²), alejado de estos datos con una cicatrización incompleta está el blanco (0,13 mm²).

Se realizó el análisis de varianza, para analizar si más de dos grupos difieren entre sí de manera significativa en sus medias y varianzas. En base a lo anterior se determinó que existe la diferencia entre los grupos de tratamiento, diferencia significativa ($p < 0,05$) a un nivel de confianza del 95%, lo que conduce a un rechazo de la hipótesis nula aceptando la hipótesis alterna confirmando que los datos obtenidos son significativos con una desviación estándar aceptable para los resultados. (Anexo 14).

Por las consideraciones necesarias se logró determinar que la formulación del cremigel elaborado con el extracto atomizado de las hojas de *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga" tiene efecto cicatrizante. Así mismo la cremigel constituye una

forma farmacéutica adecuada para procesos cicatrizantes por su cómoda y fácil aplicación en la curación de heridas

VI. CONCLUSIONES

1. El cremigel elaborado a base del extracto atomizado de las hojas de *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga" a las concentraciones 1,0%, 2.0% y 4.0% presentan actividad cicatrizante, por el método de análisis digital de superficies en ratas wistar.
2. Se obtuvo resultados estadísticamente similares con los tratamientos al 1,0%, 2.0% y 4.0% con el estándar Dermaclin, teniendo como resultado solo trece días para el cierre de la herida.
3. El extracto atomizado de las hojas de *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga", presenta un olor suigéneris, color crema, sabor amargo y un aspecto de polvo fino homogéneo, es soluble en agua, tiene un pH 5,5 ácido, con una humedad de 7,45% y cenizas totales con 2,24%. Los metabolitos presentes son los taninos, flavonoides, saponinas, alcaloides y quinonas.
4. El cremigel elaborado presenta crema a marrón claro, olor suigéneris de apariencia homogénea, alto valor evanescencia, alta extensibilidad, un pH 7,5 a 6,3, con una consistencia alta y negativo en el control microbiológico para contaminación para aerobios mesofilos.

VII. RECOMENDACIONES

1. Que los estudiantes egresados de la Escuela de Farmacia y Bioquímica realicen estudios químicos para la identificación de los metabolitos de esta especie como para saponinas, quinonas y triperpenos.
2. Realizar el estudio de estabilidad del cremigel elaborado a base del extracto atomizado de las hojas de *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga" a las concentración de 1,0 %, 2,0 % y 4,0 % y su posterior estudio clínico los cuales nos permitirá contribuir a una alternativa en el tratamiento contra las cicatrices.
3. Realizar estudios sobre su actividad antimicótica aislando al metabolito responsable de esta acción.
4. Realizar estudios comparativos del extracto atomizado de las hojas de *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga" con estándares de flavonoides y taninos.
5. Continuar con los estudios a nivel industrial manteniendo las propiedades farmacológicas atribuidas a esta especie vegetal.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. OMS. Estrategia de la OMS sobre la medicina tradicional 2002 – 2005, Organización mundial de la Salud Ginebra. Suiza. 2002. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_TRM_2002.1_spa.pdf
2. Cárdenas A. Cicatrización de heridas. Editorial Melgarejo Garcia ingenieros Asociados S.R.L Perú
3. Cuadros J. Efecto cicatrizante del extracto atomizado de las hojas de *Solanum nitidum* R & P. "ñuñunga" en ratas Wistar [Tesis]. Ayacucho: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho- Perú 2012.
4. Pillaca K. Actividad cicatrizante de gel y crema formulados a base del extracto etanólico de las flores y hojas de *Ligariacuneifolia* "tullma". [Tesis]. Farmacia e investigación 2011; 3(2):87-94. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho- Perú 2012
5. Montón J. Validación de un nuevo método de análisis digital de superficies. Cirugía plástica Ibero-Latinoamericana. [internet] 2006 2(2): 71 – 82. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/cpil/v32n2/01.pdf>.
6. Isaza C, Mosquera J. Modelo para la valoración y predicción cuantitativa de la cicatrización empleando procesos gaussianos de regresión. Scientia et Technica [internet] 2009:1(41). Disponible en: <http://revistas.utp.edu.co/index.php/revistaciencia/article/view/2>
7. Jemio Castañón C. Determinación de la actividad analgésica del cedrón, toronjil y la ñuñumaya. [tesis]. La Paz. Universidad Mayor de San Andrés; Bolivia_1997
8. Ruiz y Pavón. Lectipificación del solanum (Solanaceae) Anales del jardín botánico de Madrid 6S. Boletín del museo de historia natural [internet] 2008 Disponible en: [http://speciewiki/solanum-nitidum.2014.s.n.Ruiz & Pavón](http://speciewiki/solanum-nitidum.2014.s.n.Ruiz&Pavón).
9. Reynel Rodríguez C. Plantas para leña en el sur-occidente de Puno. Perú 1988. Disponible: http://www.asocam.org/biblioteca/ECOBONA_0327.pdf.3l111111
10. Loja B. Contribución al estudio florístico de la provincia de Concepción, (Junín): Dicotiledóneas [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Ciencias Biológicas; 2002.
11. Arteta, M. Etnobotánica de Plantas vasculares en el centro poblado Llachón, distrito Capachica. Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa. Departamento Puno, 2007
12. Carretero M. Compuestos fenólicos, taninos. Plantas medicinales. Edit. Panorama actual medica.2000: 24 (633, 636)
13. Litter M. Compendio de Farmacología. 4ª edición. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 2001.
14. Vila Jato J. Tecnología farmacéutica. Vol. 2. España: síntesis; 1988.
15. Alvares E. Actividad biológica de los flavonoides I. Accion farmacológica. Departamento de farmacología. Universidad de Santiago. Vol 22. 2003
16. Lock O. Investigación fotoquímica. Métodos de estudios de productos naturales. Lima: Fondo Editorial de la Pontificia Universidad Católica del Perú; 1994.
17. Tyler, V. Farmacognosia. Editorial el ateneo. 2da edición. Buenos Aires.
18. Álvarez M. Fenoles naturales. Química orgánica II. 2011 Universidad Central del Ecuador- 2011
19. Thomas B. Dermatología en medicina general. S.L. Editorial Medica Panamericana 2001 pg. 57
20. Trott A. Heridas y cortes: tratamiento y sutura de urgencias; Zaragoza-España, Edit. Elseviermosby 2002 pag. 31

21. Hernández G. Fisiología de la cicatrización cutánea. Revista Facultad de Salud RFS [internet] 2010; Vol. 2(2):69-78.
22. Ramírez, G. Fisiología de la cicatrización cutánea. Revista facultad de salud. Volumen 2 N° 2 – 2010: 69 – 78. Universidad Sur Colombia. Neiva. Huila <http://www.revistarfs.com/articulos/9---fisiologia-de-la-cica.pdf>.
23. Brady, R. Curso Programado de Anatomía y Fisiología; Mexico DF. Edit. El manual moderno pag. 34
24. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 5ª Edición. Dirección General de Control de Insumos para la Salud – Secretaría de Salud. México. (1988)
25. Vila J. Tecnología Farmacéutica. Volumen II (Formas Farmacéuticas). 1ra Reimpresión. Edit. Síntesis S.A. Madrid. (2001)
26. The United States Pharmacopeia 30th ed. The national formulary 25 th ed. Trigésimo primera edición, vigésimo sexta edición.2006 Pharmacopeia Convention. Port. City Pres. Baltimore 206
27. Lund W. Pharmaceutical Codex. Principles and Practice of Pharmaceutics. Duodécima Edición Pharmaceutical por. Londres 1994.
28. Trillo F. Tratado de Farmacia Galénica. Edit.luzan S.A. Primera edición. Madrid 1993.
29. Goycochea R. Evaluación de taninos y goma del fruto de la tara *Caesalpinia spinosa* (Molina) Kuntze provenientes de las lomas de Atiquipa, Arequipa - Perú. Facultad de Ciencias Forstales. Universidad La Molina. 2010
30. Kawakami Kohsaku.dr. investigador del instituto nacional para la ciencia de los materiales. Japón 2011
31. Galvis C. Diseño de un secador por atomización para producción de polvos saboreadores. Proyecto en la línea de investigación en automatización industrial. Universidad Tecnológica de Pereira Facultad de Tecnología Programa de Ingeniería Mecatrónica. 2014
32. Razo E. Diseño de una planta piloto para la industrialización de stevia en la Comunidad Cueva de los Monos, Cantón Sacha, Provincia de Orellana [Tesis] Quito: Facultad de ingeniería Química y Agroindustria de la Escuela Politécnica Nacional. 2011.
33. Fernández A. Figueroa M. Laboratorio de Operaciones Unitarias II. "Secado por Atomización de la Tara". Universidad Nacional de Ingeniería.2014
34. Miranda M, Cuéllar A. Manual de prácticas de laboratorio farmacognosia y Productos Naturales. La Habana: Universidad de la Habana. Instituto de Farmacia y Alimentos; 2000.
35. Fernández E. Técnicas y procedimientos en formulación magistral dermatológica. Ediciones calle Almansa- Madrid. 2005
36. Dunkin CS, Pleat JM, Gillespie PH, Tyler MP, Roberts AH, Mc Grouther DA. Scarring occurs at a critical depth of skin injury: precise measurement in a graduated dermal scratch in human volunteers. *Plast Reconstr Surg.* 2007 May;119(6):1722-32; discussion 33-4.
37. Masters M, McMahon M, Svens B. Reliability testing of a new scar assessment tool, Matching Assessment of Scars and Photographs (MAPS). *J Burn Care Rehabil.* 2005 May-Jun;26(3):273-84.
38. Beausang E, Floyd H, Dunn KW, Orton CI, Ferguson MW. A new quantitative scale for clinical scar assessment. *Plast Reconstr Surg.* 1998 Nov;102(6):1954-61.
39. Torra, J. Manual de sugerencias sobre la cicatrización y cura en medio húmedo. 4ª ed.2005
40. Paniagua, J. "Formulación y evaluación de la actividad antiinflamatoria de una crema y gel elaborados a base del extracto atomizado de la corteza de *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. "uña de gato". Ayacucho - 2008"

41. Ortiz, A. Propiedad antiinflamatoria de propoleo de propoleo de *Apis mellifera* [tesis]. Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho- 200
42. Villar A. Farmacognosia general. Edit. Síntesis Farmacia. España. 1999
43. Aragadvay Yungán S. Elaboración y control de calidad de tintura y gel cicatrizante y antiinflamatorio a base de chilca (*Baccharis latifolia*) y hierba mora (*Solanum nigrum*). [tesis]. Ecuador: Escuela superior politécnica de Chimborazo. Escuela de Bioquímica y Farmacia. Quito- 2009. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/216/1/56T00190.pdf>.
44. Escobar, M. Nuevos antimicóticos y su uso en dermatología. Servicio en dermatología. Universidad CES .Medellín. Colombia. 2004.
45. Trillo F. Tratado de Farmacia Galénica. Madrid: Ed. Luzán 5 S.A; 1993.
46. Bañico F, "Formulación y evaluación del efecto cicatrizante de la crema elaborada a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Pseudocalymma alliaceum* "monte ajo" [Tesis] Ayacucho: UNSCH; 2008
47. Godoy Kirianova, "Formulación y evaluación del efecto cicatrizante de la crema elaborada a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Pseudocalymma alliaceum* "monte ajo" Tesis. UNSCH, Ayacucho- 2009
48. Laboratorios Farmacéuticos Markos. Procedimiento de Operación Estándar; Fabricación de Productos semisólidos No Estériles. Lima. 2004
49. Mendoza M, "Actividad cicatrizante de una crema elaborada a base de la resina y del extracto hidroalcohólico de las hojas del *Schinus molle* L. "molle" [Tesis] UNSCH, Ayacucho -2009
50. Ccarhuapiña E, "Evaluación de la actividad cicatrizante de la pomada elaborada con propoleo de *Apis mellifera*" [Tesis] Ayacucho: UNSCH; 2004
51. Malaret A. Lexicón de fauna y flora. Thesaurus. [internet]. 9(1, 2 y 3) Disponible en: http://cvc.cervantes.es/lengua/thesaurus/pdf/01/TH_01_001_068_0.pdf
52. Torres J. Alonso M. Efectos negativos y positivos del consumo de forrajes ricos en taninos en la producción de caprinos Tropical and Subtropical Agroecosystems Universidad Autónoma de Yucatán, [internet] 2008 disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/939/93911227008.pdf>
53. Henríquez P. y Mahabir P. "Fundamentos de Tecnología de Productos Fito terapéuticos" Convenio Andrés Bello (CAB) y el Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología (CYTED). 1998

IX. ANEXO

ANEXO 1

Identificación y clasificación botánica del *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga", en los laboratorios de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga.



EL JEFE DEL HERBARIUM HUAMANGENSIS DE LA FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL DE HUAMANGA

C E R T I F I C A

Que, la Bach. en Farmacia y Bioquímica, Srta. Ingrid Fiorella, PÉREZ SOLIER, ha solicitado la identificación de una muestra vegetal para trabajo de tesis. Dicha muestra ha sido estudiada y determinada según el Sistema de Clasificación de Cronquist. A. 1988. y es como sigue:

DIVISIÓN	:	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	:	MAGNOLIOPSIDA
SUB CLASE	:	ASTERIDAE
ORDEN	:	SOLANALES
FAMILIA	:	SOLANACEAE
GENERO	:	Solanum
ESPECIE	:	<i>Solanum nitidum</i> R. & P.
N.V.	:	"ñuñunga"

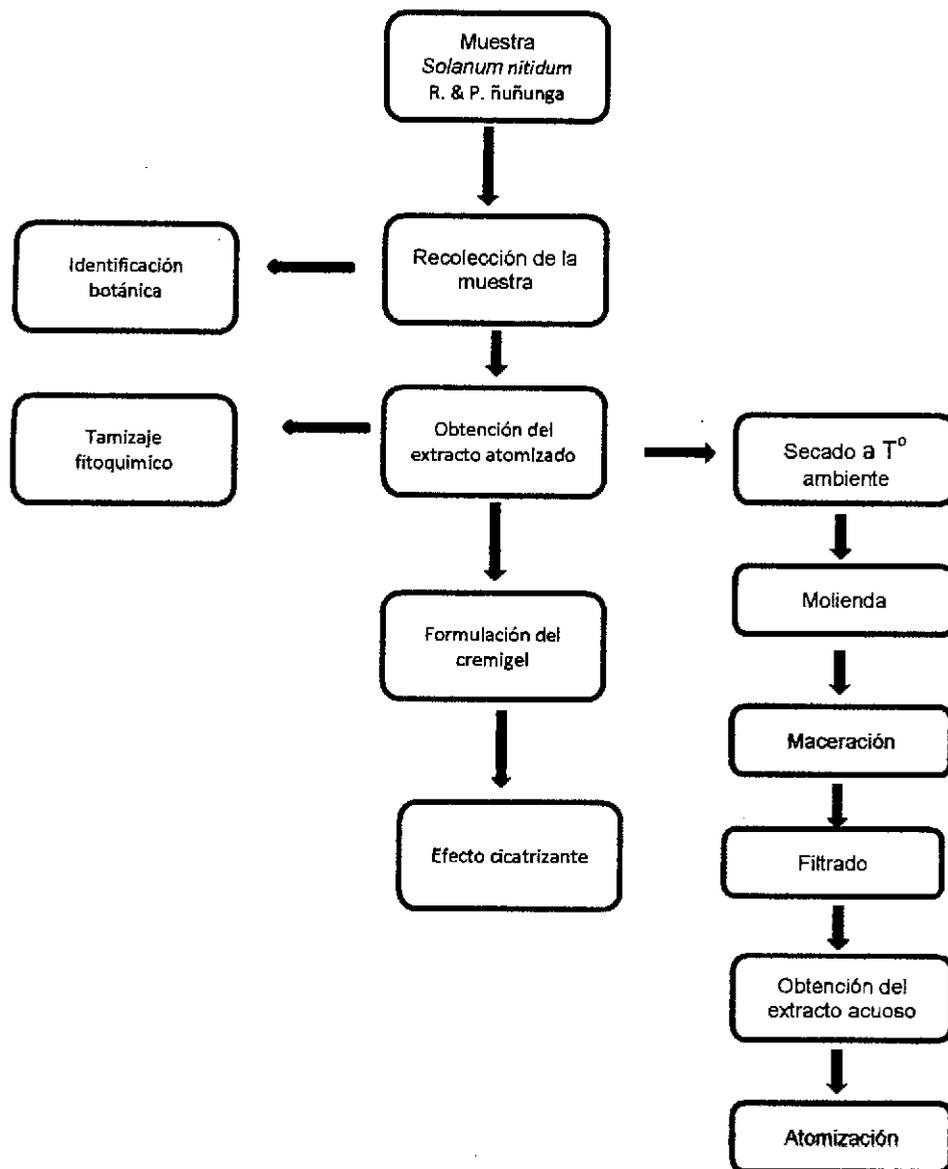
Se expide la certificación correspondiente a solicitud de la interesada para los fines que estime conveniente.

Ayacucho, 10 de Octubre del 2013

Dña. Lidia Rocío Acosta Acosta
JEFE

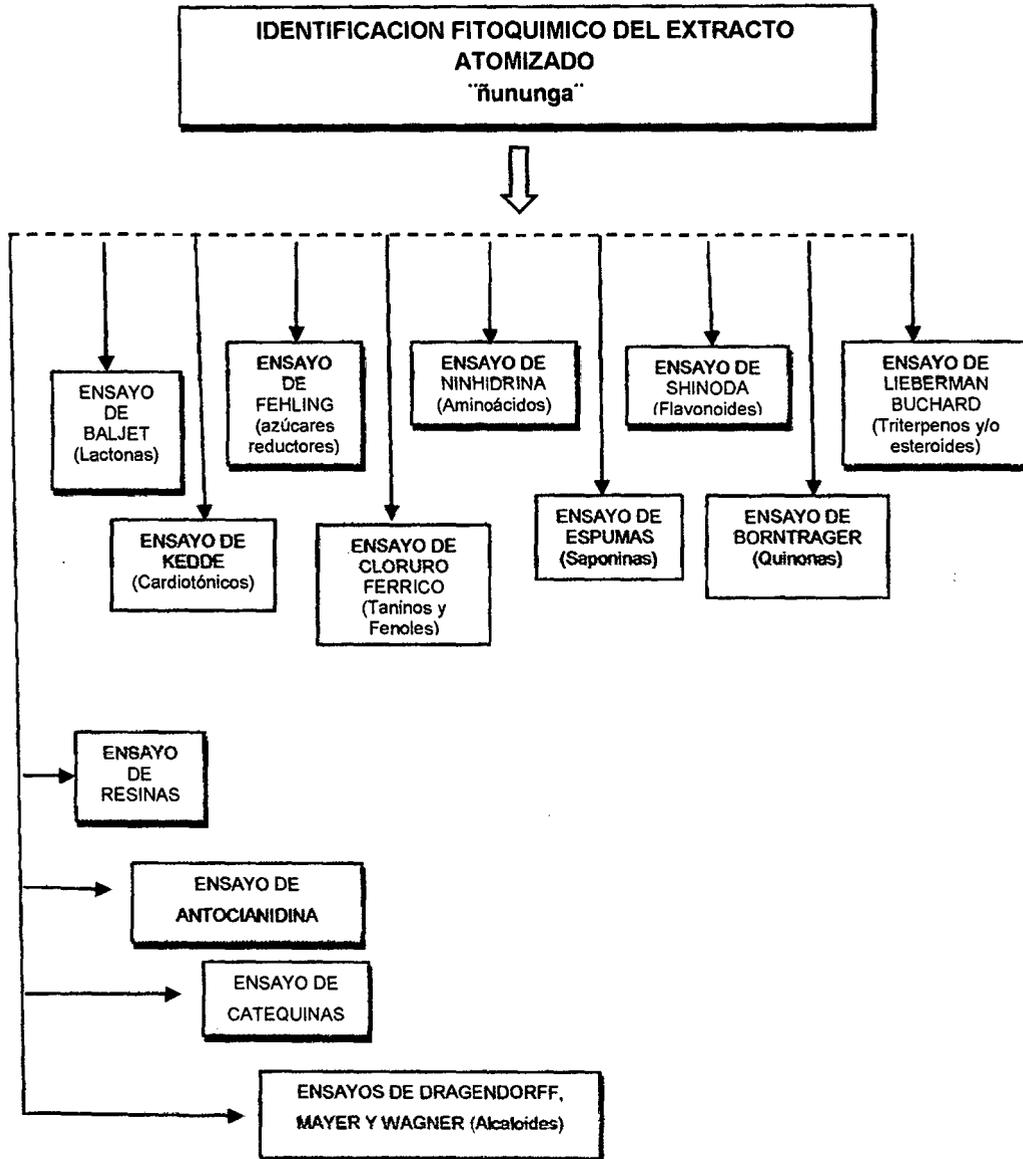
ANEXO 2

Flujograma de procedimientos a seguir para la determinación del efecto cicatrizante.



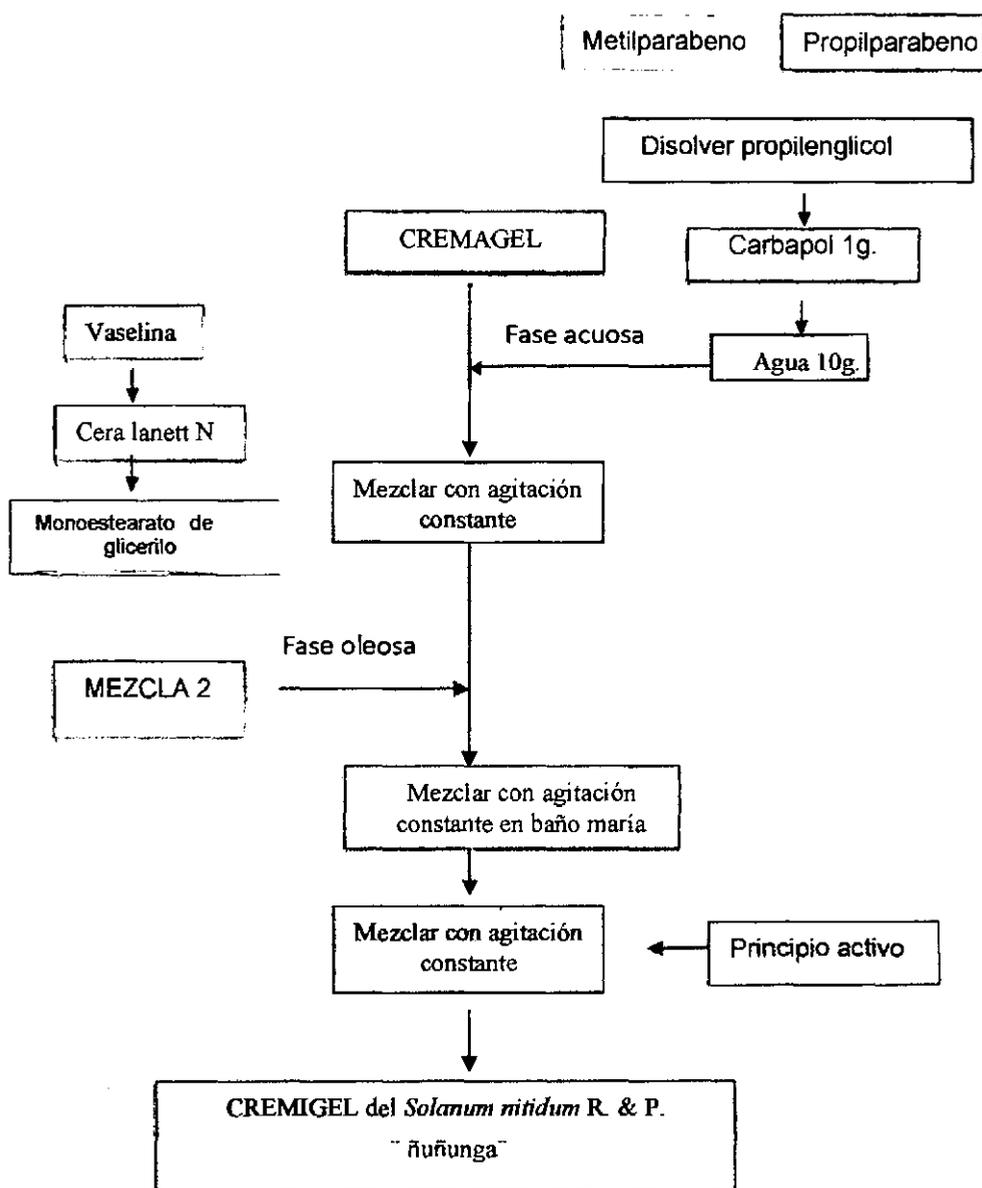
ANEXO 3

Identificación fitoquímica del extracto atomizado de las hojas. *Solanum nitidum* R. & P. "ñununga".



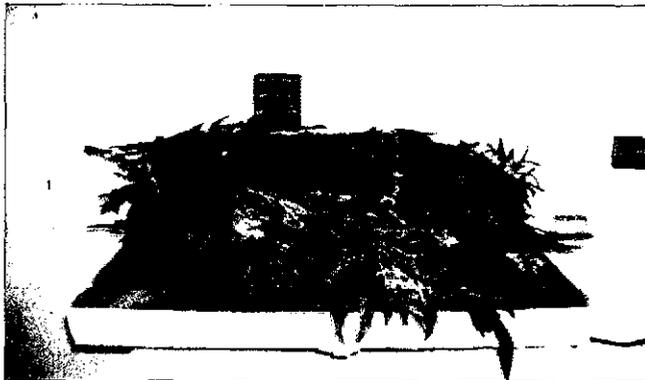
ANEXO 4

Flujograma del proceso de formulación del cremigel, elaborado a base del extracto atomizado de las hojas del *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga".
Ayacucho 2014



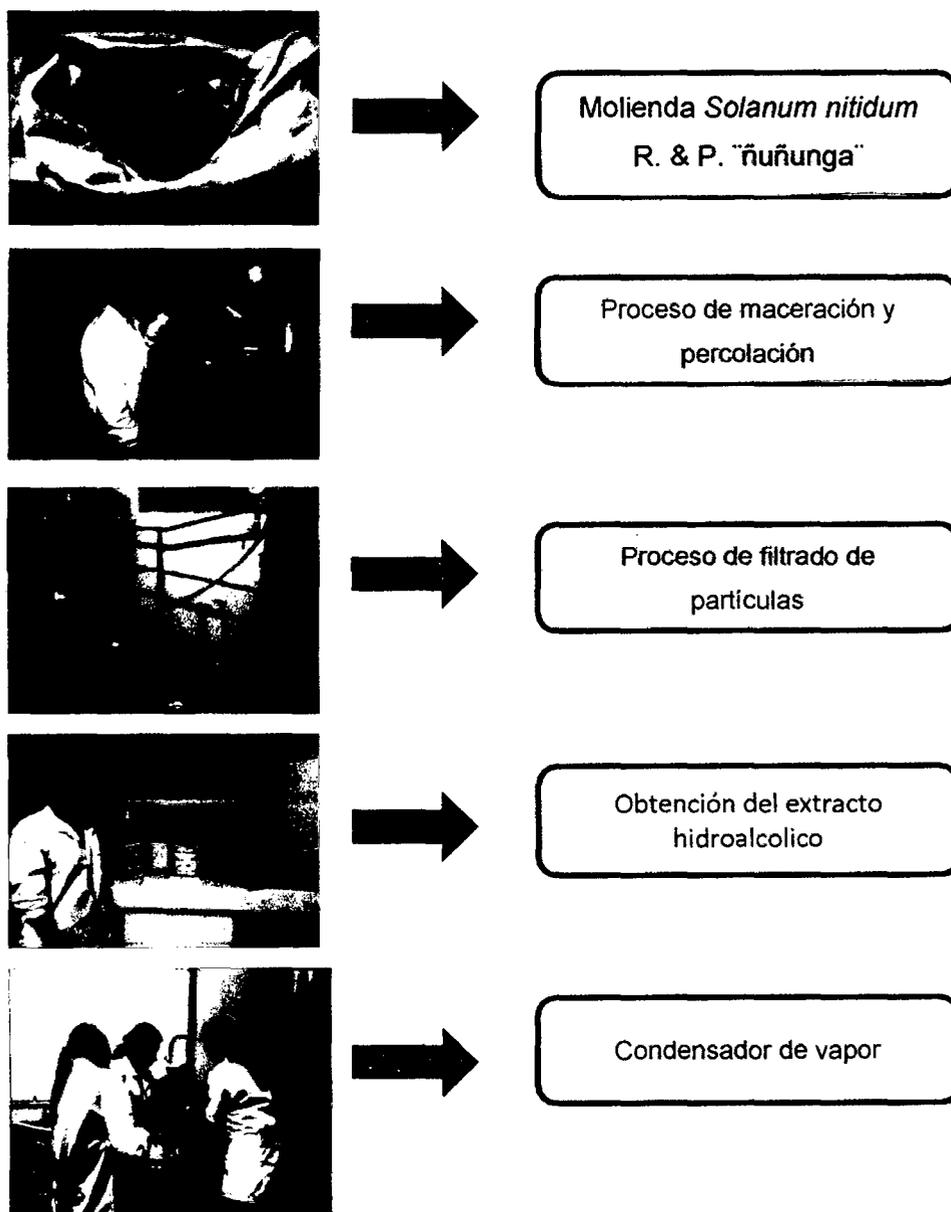
ANEXO 5

Recolección de las hojas del *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga", en el distrito de Vinchos provincia de Huamanga, departamento de Ayacucho. 2014



ANEXO 6

Procesos para obtener el extracto atomizado de las hojas del *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga". Realizados en los laboratorios de control de calidad CEDACMEF.



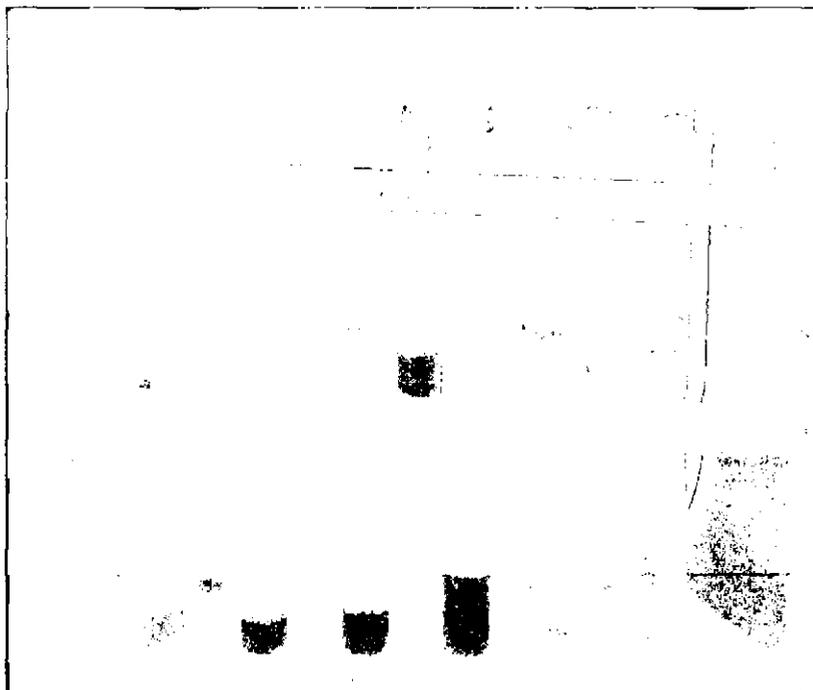
ANEXO 7

Equipo de atomizador, obtención del extracto atomizado de las hojas *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga". Realizados en los laboratorios de control de calidad CEDACMEF



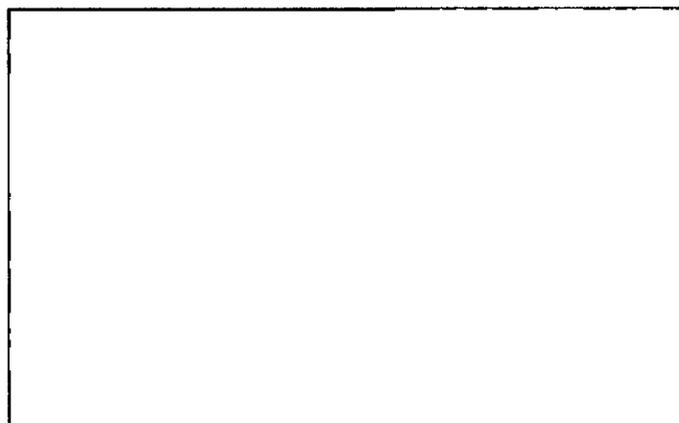
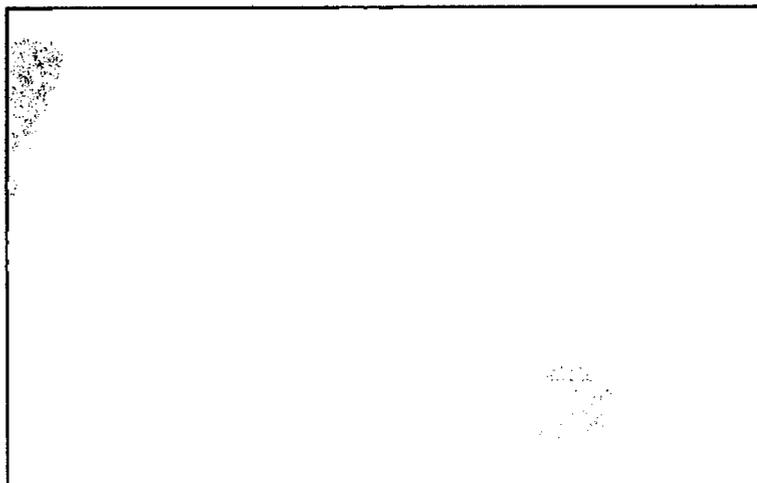
ANEXO 8

Resultado de la identificación fitoquímica realizados al extracto atomizado de las hojas *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga".



ANEXO 9

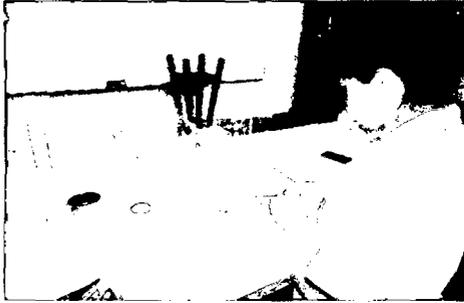
Formulación de la cremigel elaborado a base del extracto atomizado de las hojas del *Solanum nitidum* R. & P "ñuñunga", a concentraciones diferentes. Laboratorio CEDACMEF



ANEXO 10

Preparado de materiales para el proceso de cirugía en las ratas Wistar, lugar laboratorios de la escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica.

Preparación de materiales



1. Preparación de materiales para la intervención quirúrgica a los animales



2. Preparación de jaulas para mantener a las ratas en observación durante el pos operatorio



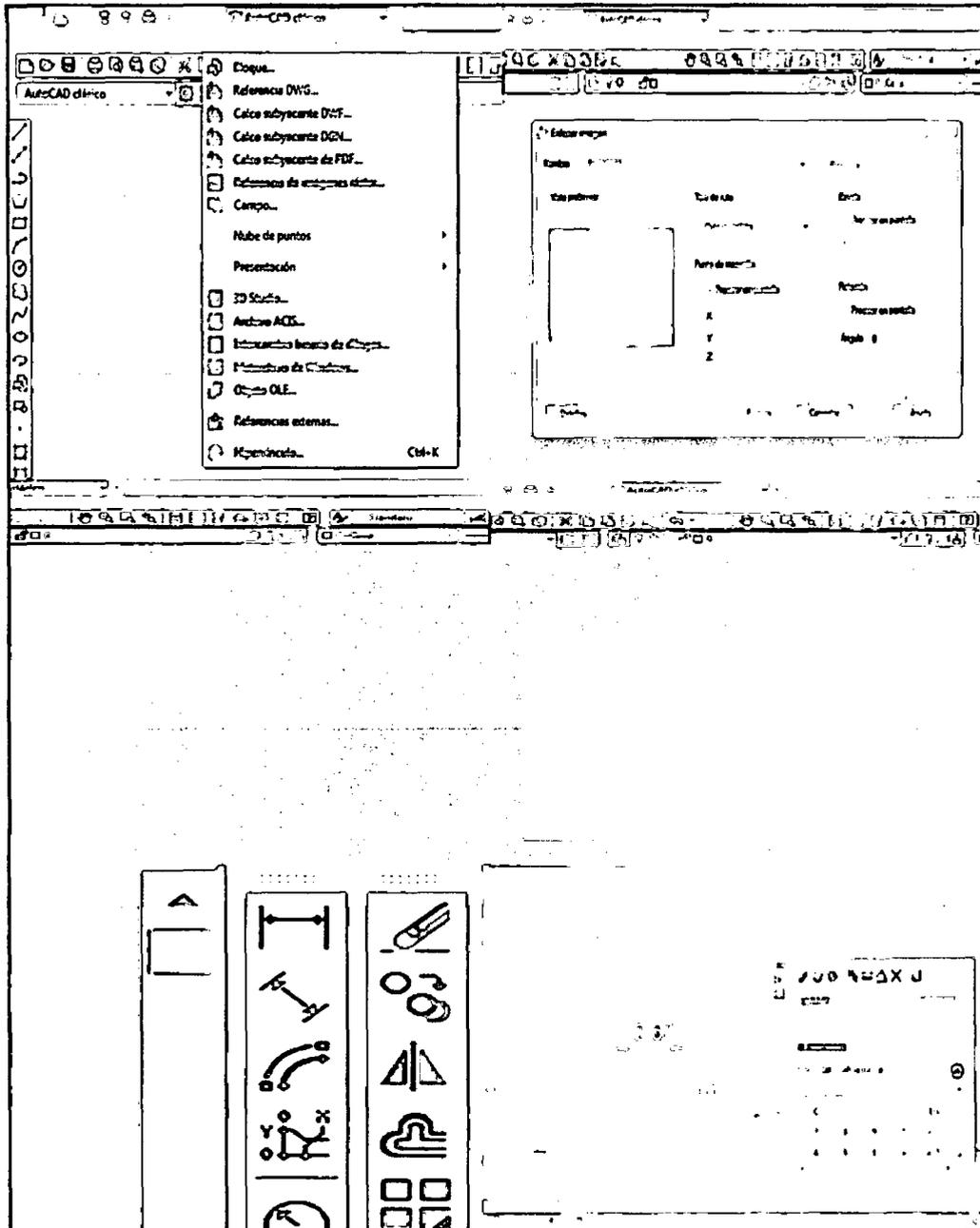
3. Animales ratas Wistar saludables con buena alimentación.



4. Adaptación del laboratorio para la intervención quirúrgica y para el tratamiento el pos operatorio

ANEXO 11

Procedimientos para hallar el área de la herida utilizando el programa de AutoCAD® 2012.



Leyenda: a) insertar la imagen que se guardó, b) seleccionar la imagen luego aceptar, c) seleccionar el tamaño de imagen, d) clic en el botón principal del mouse, e) buscar la opción de alineado, f) medir la distancia entre dos puntos de la regla y calcular el factor de escala

ANEXO 12

Análisis de varianza de la disminución del área de las heridas al quinto día de tratamiento con el cremigel

Tratamiento a los cinco días	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	Intervalo de confianza de la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Crema 1%	3	,4675	,08857	,05113	,2475	,6875	,38	,56
Crema 2%	3	,3426	,07311	,04221	,1610	,5242	,26	,39
Crema 4%	3	,4604	,04772	,02755	,3419	,5789	,43	,52
Blanco	3	,4611	,01376	,00794	,4269	,4953	,45	,48
Estándar	3	,3597	,07390	,04267	,1761	,5433	,30	,44
Total	15	,4183	,07919	,02045	,3744	,4621	,26	,56

ANEXO 13

Análisis de varianza de la disminución del área de las heridas al noveno día de tratamiento con el cremigel[®].

Tratamiento a los nueve días	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	Intervalo de confianza de la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Crema 1%	3	,1184	,03535	,02041	,0305	,2062	,09	,16
Crema 2%	3	,0382	,01295	,00748	,0060	,0704	,03	,05
Crema 4%	3	,1055	,02843	,01641	,0349	,1761	,07	,13
Blanco	3	,1134	,02641	,01525	,0478	,1790	,08	,13
Estándar	3	,0138	,00172	,00099	,0095	,0180	,01	,02
Total	15	,0779	,04921	,01271	,0506	,1051	,01	,16

ANEXO 14

Análisis de comparaciones múltiples de la prueba de Duncan, para evaluar la actividad cicatrizante. Resultado a los cinco días de tratamiento

Cinco días	N	Sub conjuntos homogéneos (0,05)
		1
Crema 2%	3	,34
Estándar	3	,36
Crema 4%	3	,46
Blanco	3	,46
Crema 1%	3	,47
Sig.		,06



ANEXO 15

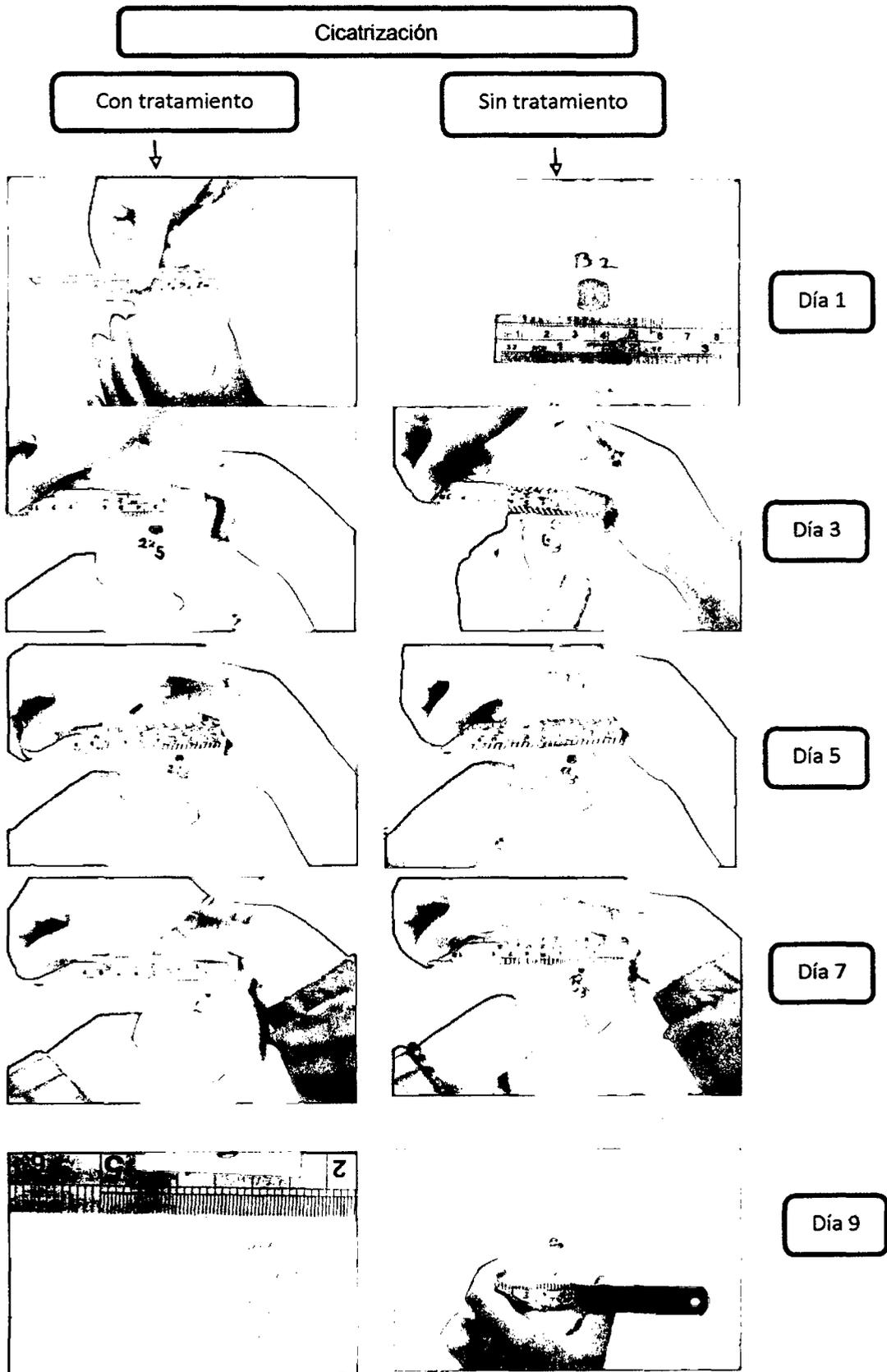
Análisis de comparaciones múltiples de la prueba de Duncan, para evaluar la actividad cicatrizante. Resultado a los siete y nueve días de tratamiento

Siete días	N	Sub conjuntos homogéneos (0,05)	
		1	2
Crema 2%	3	,15	
Crema 1%	3	,23	,23
Estándar	3	,24	,24
Crema 4%	3		,29
Blanco	3		,29
Sig.		,10	,22

Nueve días	N	Sub conjuntos homogéneos (0,05)	
		1	2
Estándar	3	,01	
Crema 2%	3	,04	
Crema 4%	3		,11
Blanco	3		,11
Crema 1%	3		,12
Sig.		,24	,55

ANEXO 16

Proceso de cicatrización con tratamiento del cremigel y sin tratamiento



ANEXO 17

MATRIZ DE CONSISTENCIA

TITULO: Actividad cicatrizante del cremigel elaborado a base del extracto atomizado de las hojas de *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga"

TITULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	MARCO TEORICO	HIPÓTESIS	VARIABLES E INDICADORES	METODOLOGÍA
Actividad cicatrizante del cremigel elaborado a base del extracto atomizado de las hojas de <i>Solanum nitidum</i> R. & P. "ñuñunga" Ayacucho - 2013	¿Tendrá actividad cicatrizante el cremigel elaborado a base del extracto atomizado de las hojas de <i>Solanum nitidum</i> R. & P. "ñuñunga" Ayacucho - 2013	<p>OBJETIVO GENERAL: Evaluar la actividad cicatrizante del cremigel elaborado a base del extracto atomizado de las hojas del <i>Solanum nitidum</i> R. & P. "ñuñunga"</p> <p>OBJETIVOS ESPECÍFICOS: -Determinar los parámetros fisicoquímicos del extracto atomizado de las hojas del <i>Solanum nitidum</i> R. & P. "ñuñunga". -Evaluar los parámetros fisicoquímicos y microbiológicos del cremigel elaborado a base del extracto atomizado de las hojas del <i>Solanum nitidum</i> R. & P. "ñuñunga". -Determinar la actividad cicatrizante del cremigel elaborado a base del extracto atomizado de las hojas del <i>Solanum nitidum</i> R. & P. "ñuñunga" a las concentraciones 1%, 2% y 4%, en ratas wistar, utilizando el método áreas y compararlas con el estándar Demaclin plus y el blanco. (Dermacilin plus®). kkkkkkkkkkkk</p>	<p>Cuadros, 2013, realizó estudios sobre la actividad cicatrizante del <i>Solanum nitidum</i> ñuñunga, utilizando como base una gel, demostrando que al 2% tiene mejor efecto cicatrizante.</p> <p>MARCO CONCEPTUAL <i>Solanum nitidum</i> R. & P. "ñuñunga". Arbusto de 1.5m de altura en la zona, pleno de follaje distinguible por sus hojas verdes lustrosas alargadas, de unos 8cm de longitud y sus bonitas flores de color violeta, así como sus frutos, bayas jugosas redondas de unos 8mm de diámetro. - Clasificación taxonómica. - Descripción botánica - Distribución - Propagación - Uso medicinal - Metabolitos secundarios que interviene en la cicatrización La cicatrización, de las heridas conlleva un conjunto de procesos biológicos y celulares que se produce como respuesta de los tejidos a una lesión, Formas farmacéuticas semisólidas Son preparaciones de consistencia semisólida destinadas a ser aplicadas sobre la piel o sobre ciertas mucosas con el fin de ejercer una acción local o dar lugar a la penetración percutánea de principios activos; o por su propia acción emoliente o protectora. Montón 2006, validó un método de análisis digital de superficies, utilizando como herramienta AutoCAD 2005</p>	El cremigel elaborada a base del extracto atomizado de las hojas del <i>Solanum nitidum</i> R. & P. "ñuñunga" tiene efecto cicatrizante.	<p>Variable Independiente Diferentes concentraciones del cremigel elaborado a base del extracto atomizado de las hojas de <i>Solanum nitidum</i> R. & P. "ñuñunga"</p> <p>Indicador: concentración de 1%, 2%; y 4%</p> <p>Variable Dependiente: Efecto Cicatrizante del cremigel</p> <p>Indicador: medida del área (mm²) de cicatrización</p>	<p>DISEÑO METODOLÓGICO: Población: Especie de <i>Solanum nitidum</i> R. & P. "ñuñunga" Muestra: 2-3Kg de hojas frescas de <i>Solanum nitidum</i> R. & P. "ñuñunga" recolectadas en la comunidad de Huaraca provincia de Vinchos. Unidad experimental: 25 ratas Wistar machos, con más de 250 a 300 g de peso. Métodos Procedimiento para la recolección de muestra, secado y luego llegar a la atomización, Identificación fitoquímica Elaboración y formulación del cremigel elaborado a diferentes concentraciones, 1%, 2% y 4%. Determinación del efecto cicatrizante, según análisis digital de superficie Fundamento: se fundamenta en medir el área (mm²) de una herida abierta utilizan el programa de AutoCAD. Modelo propuesto por Montón. DISEÑO EXPERIMENTAL: Los resultados obtenidos se presentan en cuadros y gráficos y fueron sometidos al Análisis de Varianza (ANOVA). La diferencia significativa entre los grupos se realizó con la prueba de los rangos múltiples de Duncan, con un nivel confianza De 95 %</p>

Actividad cicatrizante del cremigel elaborado a base del extracto atomizado de las hojas de *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga", Ayacucho - 2014

Ingrid Fiorella Pérez Solier.¹ Marco Rolando Arones Jara¹

Farmacia y Bioquímica: UNSCH

RESUMEN

La búsqueda e investigación de plantas medicinales con contenidos químicos y propiedades farmacológicas que contribuyen a la cicatrización, se extraen los metabolitos responsables de dicha acción y pueden ser presentadas en formulaciones magistrales como cremas, geles, jarabes etc. La investigación es básica experimental, *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga", fue recolectada en la comunidad de Huaraca, distrito de Vinchos, provincia de Huamanga. El objetivo de la presente investigación fue demostrar la actividad cicatrizante del cremigel elaborado a base del extracto atomizado de *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga", su ejecución se realizó en los laboratorios de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica. Para la determinación del efecto cicatrizante se utilizó el método de Montón J. Al extracto atomizado de las hojas *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga", se realizó la marcha fitoquímica identificando la presencia de taninos, flavonoides, saponinas, catequinas, alcaloides y quinonas; mientras que sus parámetros fisicoquímicos evaluados fueron: polvo fino color verde, sabor amargo, 7,45% de humedad, 2,24% de cenizas totales, muy solubles en agua, con un rendimiento de 9,6%. El cremigel formulado fue elaborado cumpliendo con las técnicas y procedimientos en formulación magistral dermatológica. Según Fernández, E. De los controles se obtuvo un cremigel de color crema a marrón claro de aspecto homogéneo, poder de evanescencia y extensibilidad alta, pH entre 6,30 a 7,43, no encontrando contaminación microbiológica. El experimento se realizó con ratas wistar, a los que después de provocarle la herida de un área de 1 cm² en el lomo del animal se aplicó diariamente el cremigel formulado para ayudar a la cicatrización, luego las heridas serán fotografiadas cada dos días bajo una escala medible, estas imágenes fueron pasadas al programa de AutoCAD para su cuantificación. Las ratas fueron divididas en cinco grupos de trabajo: tres llevaron concentraciones al 1%, 2% y 4% del cremigel, otro grupo fue tratado con un estándar (Dermaclín plus®) y la última con un blanco que mostro una cicatrización normal. Mediante el análisis de varianza se determinó la diferencia significativa que existe entre los grupos de tratamientos ($p < 0.05$) y con la prueba de Duncan se determinó específicamente que pruebas fueron diferentes. Se concluye que el cremigel elaborado al 1%, 2% y 4% tuvo un mejor efecto cicatrizante en comparación al estándar empleado.

Palabras clave: *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga", extracto atomizado, cicatrizante

SUMMARY

The search and investigation of medicinal plants with chemical content and pharmacological properties that contribute to healing, metabolites responsible for the action are extracted and can be presented in lectures formulations as creams, gels, syrups etc. Basic research is experimental, *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga" was collected in the community Huaraca, Vinchos district, province of Huamanga. The objective of this research was to demonstrate the healing activity of cremigel processed from the atomized extract of *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga" execution was conducted in the laboratories of the Vocational School of Pharmacy and Biochemistry. Heap method J. Al atomized extract of the leaves *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga" was used for determining the healing effect, the phytochemical march was held to identify the presence of tannins, flavonoids, saponins, catechins and alkaloids quinones; while their physicochemical parameters evaluated were fine green powder, bitter taste, 7.45% moisture, 2.24% total ash, very soluble in water, with a yield of 9.6%. The cremigel formulated was prepared in compliance with the technical and compounding dermatological procedures. According Fernández, E. cremigel checks with a cream was obtained light brown homogeneous appearance, power and high extensibility evanescence pH between 6.30 to 7.43, finding no microbiological contamination. The experiment was performed using Wistar rats, which provoke the wound after a 1 cm² area on the back of the animal was applied daily cremigel formulated to promote healing, the wounds are then photographed every two days under a scale measurable, these images were passed to AutoCAD program for quantification. The rats were divided into five working groups, three took concentrations of 1%, 2% and 4% of cremigel, another group was treated with a standard (Dermaclin plus®) and one with a target that showed normal healing, I. By analysis of variance significant difference between treatment groups ($p < 0.05$) and Duncan test it was determined specifically that evidence was different. We conclude that made cremigel 1%, 2% and 4% had a better healing effect compared to the standard employee.

Keywords: *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga" atomized extract, healing

INTRODUCCIÓN

Nuestro país como un gran bosque botánico alberga una gran variedad de especies en plantas medicinales. A lo largo del tiempo se ha utilizado plantas medicinales para el tratamiento de diversas afecciones, hoy en día es evidente que el interés de extractos vegetales, pues ofrecen algunas ventajas frente a diversas afecciones que afectan la salud de la población.

Un porcentaje de la población usa otros recursos y especialmente la fitoterapia o la medicina tradicional por ser de bajo costo para el tratamiento de sus problemas de salud. Los expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) la definen como toda especie vegetal, de la cual toda o una parte de la misma está dotada de una actividad farmacológica.¹

Por eso es importante la contribución en el incremento sobre formulaciones que incorporan activos (sustancias, extractos, etc.) provenientes de plantas medicinales, así como los procesos y procedimientos de pre-tratamientos a emplear en el tratamiento de este material natural. En el pasado el tratamiento dermatológico constaba principalmente de alivio de los síntomas. Con los avances de la tecnología y el conocimiento, ahora se dispone de medicamentos que se dirigen a procesos de enfermedades específicas.

La cicatrización que es un conjunto de procesos biológicos y celulares que se produce como respuesta de los tejidos a una lesión, tiene como finalidad, obtener la recuperación funcional de los mismos.²

El objetivo de la presente investigación, tiene por finalidad comprobar o descartar la actividad cicatrizante del cremigel elaborado a base del extracto atomizado de las hojas de *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga", dicha planta procede de la comunidad de Huaraca, perteneciente al distrito de Vinchos provincia de Huamanga, teniendo diversos usos en la medicina tradicional, una de ellas como la cicatrización. Atenuar las marcas o cicatrices de una herida hace que una persona tenga una huella emocional menos traumática. Como resultado de un estudio a nivel experimental se plantearon los siguientes objetivos.

Objetivo General

Evaluar la actividad cicatrizante del cremigel elaborado a base del extracto atomizado de las hojas del *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga".

Objetivos Específicos

- Determinar los parámetros fisicoquímicos del extracto atomizado de las hojas del *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga".
- Evaluar los parámetros fisicoquímicos y microbiológicos del cremigel elaborado a base del extracto atomizado de las hojas del *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga".
- Determinar la actividad cicatrizante del cremigel elaborado a base del extracto atomizado de las hojas del *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga", a las concentraciones 1%, 2% y 4% en ratas wistar, utilizando el método de áreas y compararlas con el estándar crema. (Dermaclin plus®)

MATERIAL Y MÉTODOS

Población.- Está constituida por las hojas del *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga" que crece en la comunidad de Huaraca, distrito de Vinchos, provincia de Huamanga, departamento de Ayacucho.

Muestra.- Está constituida por 2-3 kg de hojas frescas de *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga" recolectadas en la comunidad de Huaraca a 3800 m.s.n.m. El sistema de muestro fue a conveniencia.

Una parte de la planta recolectada fue llevada al *Herbarium Huamangensis* de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga, para su identificación y su clasificación taxonómica.

Diseño metodológico

Básico -experimental.

Diseño metodológico para la recolección de datos

Métodos para la recolección de datos

2.1. Recolección de la muestra

La muestra de *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga" fueron recolectadas en la localidad de Huaraca, distrito de Vinchos, provincia de Huamanga, estas fueron

secadas en una superficie plana puesta en papel reciclado bajo sombra y buena ventilación por un tiempo de 3 semanas a temperatura ambiente, bien extendida evitando su descomposición. Observándose una coloración verde claro en su secado completo. Una vez seca la muestra fue sometida a molienda en el molino industrial el cual pulverizo la muestra hasta obtener un polvo fino que se recolectó en un frasco de vidrio con tapa.

2.2. Obtención del extracto acuoso de las hojas del *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga".

Se obtuvo 1124 g de muestra seca, el cuál fue llevado a los tanques de maceración cubriéndolo con alcohol al 50° hasta una altura de 1cm por encima de la muestra, por un periodo de 48h. La muestra fue percolada en el mismo tanque de maceración arrastrando partículas de la muestra, por lo cual esta fue sometido a un procedimiento de filtración para evitar tener polvillo, éste extracto fue concentrado por el equipo de condensador de vapor para poder reducir el nivel de alcohol y tener una solución acuosa ya que para el equipo atomizador debe tener un grado prixer menor de los 10°.

Obtención del extracto atomizado de las hojas del *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga".

Para la obtención del extracto atomizado de la muestra se usara la solución acuosa concentrada con un prixer menor de los 10° el cual fue secado utilizando el atomizador Spray Driver B290 del CEDACMEF de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica. De un total de 1124 g de muestra se obtuvo 140 g de atomizado el cual fue guardado en bolsas herméticamente selladas dentro de un desecador para evitar que el producto adquiera humedad³

Atomización del extracto acuoso

La solución concentrada se secó utilizando el atomizador Spray Driver B290 del CEDACMEF de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica.

Se consideró los siguientes parámetros.⁴

- Temperatura de entrada: 150 a 180 °C
- Temperatura de Salida: 77 a 86 °C
- Aspirador 100%
- Porcentaje de Bomba: 15 a 30 %
- Flujo de muestra: 3-4 cm³/min

2.3. Evaluación de los parámetros fisicoquímicos del extracto atomizado

Una vez obtenido el extracto atomizado se evaluaron los siguientes parámetros fisicoquímicos que califican la calidad de nuestro atomizado.⁵

Determinación de las características organolépticas y fisicoquímicas de la droga vegeta.

Color: Se tomó cantidad suficiente de muestra y se colocó en un tubo de ensayo, esta es colocada en un fondo blanco, se observó y se determinó el tipo de color.

Olor: Se tomó cantidad suficiente de muestra y se colocó en una luna de reloj o tubo de ensayo, se percibe y se determina el tipo de olor. Según la estructura estereo química presenta un olor correspondiente.

Sabor: Se tomó cantidad suficiente de muestra y se colocó en una luna de reloj, para luego hacer contacto con la lengua y el paladar, se determinó el tipo de sabor: El ser humano es capaz de percibir y distinguir cinco sabores elementales: dulce, amargo, ácido, salado y umami. El umami fue incluido como sabor elemental hace unos años que significa como delicioso.

Determinación de la solubilidad

Solubilidad en agua: Se colocó en un tubo de ensayo 1 ml de agua destilada, luego se añadió 1 g de muestra, se agito fuertemente, en caso de no disolverse aumentar el disolvente a 10 ml se agito y observo, así sucesivamente para 0.03 L, 0.1 L, 1 L y más de 10 L.

Solubilidad en etanol: Se colocó en un tubo de ensayo 1 ml de etanol, luego se añadió 1 g. de muestra, se agito fuertemente, en caso de no disolverse aumentar el disolvente a 10 ml agitar y observar, así sucesivamente para 0.03 L, 0.1 L, 1 L y más de 10 L.

Determinación del pH

Para determinar el pH se utilizó el pHmetro digital, siguiendo el procedimiento descrito en el manual de uso. Las determinaciones que presenten variaciones dentro 0,02 unidades de pH, son aceptadas para promedio con un nivel de confianza de 95%.

Determinación del contenido de humedad

Se pesó 2 g de muestra con desviación permisible de 0,5 mg y se transfirió a una capsula de porcelana previamente tarada y se deseco a 105 °C durante 3 horas hasta masa constante. La cápsula se colocó en la desecadora donde se dejó enfriar a temperatura ambiente y se pesó, colocándose nuevamente en la estufa durante una hora, volviéndose a pesar, hasta obtener una masa constante.²

Cálculo:

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

Donde:

H: Pérdida de peso por desecación (%)

M: Masa de la cápsula vacía (g)

M₁: Masa de la cápsula con la muestra de ensayo desecada (g)

M₂: Masa de la cápsula con la muestra de ensayos (g)

100: Factor matemático

Se entiende por humedad el agua libre que contiene el material vegetal. Para una buena conservación debe ser inferior al 14%, valores q están permitidos por la USP

Determinación de las cenizas totales

Se pesó no menos de 2,0 g de muestra, con una desviación permisible de 0,6 mg en un crisol de porcelana o platino previamente tarado. Se calentó suavemente la muestra de ensayo aumentando la temperatura hasta carbonizar y posteriormente se incineró en una mufla a una temperatura de 700 a 750 °C durante 2 horas. Se enfrió el crisol en una desecadora y se pesó, repitiéndose el proceso hasta que dos pesadas sucesivas no difieran en más de 0,5 mg.²

Cálculo:

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

Donde:

C: porcentaje de cenizas totales en base hidratada.

M: Masa del crisol vacío

M₁: Masa del crisol con la porción de ensayos (g)

M₂: Masa del crisol con la ceniza (g)

100: factor matemático

Las cenizas dan una idea del contenido en materia mineral de la planta, que suele ser alrededor del 12%. Su determinación es importante porque la materia mineral puede ser responsable de alguna acción farmacológica.

Tamizaje fitoquímico

Una vez realizada la atomización, es necesaria llevar a cabo pruebas preliminares sencillas y rápidas que permiten detectar cualitativamente la presencia de determinados grupos de compuestos. Esto se logra

mediante las técnicas de Screenig (tamizaje) que se ayudan de la micro química para evidenciar estos grupos de constituyentes mediante formación de precipitados, coloraciones.

La identificación de los diferentes compuestos químicos del extracto atomizado de *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga", fueron realizadas siguiendo los procedimientos de Miranda M. y Cuellar A. del Instituto de Farmacia y Alimentos de la Universidad de la Habana - Cuba.⁵

2.4. Elaboración y formulación del cremigel

Formación de la fase acuosa: En un vaso de precipitado de 250 ml provista en un baño maría se colocó: Parabenos al 10% con agitación constante, luego se agregó agua purificada y una vez homogenizada la mezcla se agregó lentamente el Carbopol 940 al 1%, se calentó a 70°C- 75°C con agitación constante hasta disolución completa, se dejó reposar por 24 horas, hasta el día siguiente en envase bien tapado. Pasado dicho tiempo, se añadió la trietilonamina al 1% gota a gota hasta llegar a pH de 7. Se obtuvo un gel transparente con alta consistencia.⁶

Formación de la fase oleosa: En un vaso de precipitado de 250 ml provisto de baño maría se colocó: Cera Lanett N al 2%, Vaselina líquida 10% y Monoestearato de glicerol 2%, los que se fundieron a 70°C bajo agitación moderada.

Formación del cremigel base: Luego de la obtención de ambas fases, fueron puestas a baño maría, para añadir la fase oleosa sobre la acuosa gelificada en pequeñas porciones, agitando constantemente hasta enfriamiento, observándose un cambio de color. Se obtuvo un cremigel consistente firme estas fueron envasadas en recipiente de plástico de boca ancha y con tapa rosca.

Formulación del cremigel con *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga"

En tres vasos de precipitado se diluyó el extracto atomizado *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga" en una proporción de 1 a 5 con agua purificada, bajo agitación moderada, en concentraciones de 1, 2 y 4 % respectivamente, hasta disolución completa. Posteriormente esta disolución se agrega al cremigel base, obteniéndose un cremigel de color crema a marrón dependiendo de la concentración del extracto.^{6,8}

Principios activos y excipientes	1%	2%	4%	BASE
Extracto atomizado ñuñunga 1.0%	1.0			
Extracto atomizado ñuñunga 2.0%		2.0		
Extracto atomizado ñuñunga 4.0%			4.0	
Metilparabeno	1 g	1 g	1 g	1 g
Propilparabeno	1 g	1 g	1 g	1 g
Propilenglicol	10	10	10	10
Carbopol 940	1 g	1 g	1 g	1 g
Cera Lanett N	2 g	2 g	2 g	2 g
Monoestearato de glicerol	2 g	2 g	2 g	2 g
Vaselina líquida	10 g	10 g	10 g	10 g
Agua purificada C.S.P.	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml

2.5. Evaluación de los parámetros fisicoquímicos y microbiológicos del cremigel.⁶

Olor: Se extendió la muestra una tira de papel bond de 10 x 1 cm y se percibió el olor que presento el producto.

Color: Tomar una cantidad suficiente de muestra y verter en un tubo de ensayo, ésta se coloca en un fondo blanco, observar el color y determinar el tipo de color.⁷

Color: En un tubo de ensayo limpio y seco se vació la muestra hasta la mitad, y en un fondo claro

Consistencia aparente: Se tomó la cantidad suficiente de la muestra en un vaso de precipitado de 250 ml y con una varilla de vidrio se agitó, para ver que la emulsión sufre alta moderada o ninguna resistencia, y esto se realizó para determinar si es una emulsión líquida, semilíquida, cremosa o altamente cremosa.

Homogeneidad:

Se realizó una extensión de la muestra sobre un porta objeto, se sitúa esta encima de una superficie negra y se procedió a visualizar con una lupa.

Poder de evanescencia: El grado de evanescencia viene dado por el mayor o menor residuo de agente gelificante formado sobre la piel una vez aplicado el cremigel. Dicho residuo se presentó como una fina capa plástica, hidrosoluble y transpirable. Cuanto menor sea el residuo formado, mayor será el grado de evanescencia del gel. Se colocó un poco de muestra en el dorso de la mano, se observó si la crema se evapora rápidamente o se mantiene en la piel.

Determinación de extensibilidad del cremigel:

Se pesó 1 g de muestra a 25°C y se colocó el porta objetos sobre una hoja de papel milimetrado, se cuadra el porta objeto y se trazaron las diagonales, luego se colocó la muestra en la intersección presionando entre dos superficies de vidrio a las cuales se les adiciona un peso durante un minuto y por efecto de presión la crema se extendió de forma aproximadamente circular, el área originada es la variable según el peso que se ejerce. Se presentó la extensibilidad en cm² ($\text{área}=\pi (d/2)^2$) frente a los pesos.

Determinación del pH del cremigel:

Para determinar el pH se utilizó el pHmetro del Centro de Desarrollo, Análisis y Control de Calidad de Medicamentos y Fitomedicamentos, se siguió el procedimiento descrito en el manual de uso y las determinaciones se realizan a 25 °C, utilizando previamente calibrado el equipo. Las diferencias de las lecturas no deben ser mayores que 0,05, se deben de reportar hasta 0,01 unidades. Las determinaciones (por duplicado) que presenten variaciones dentro de 0,02 unidades de pH, son aceptables para promedio, con un nivel de 95% de confiabilidad.

Determinación del análisis microbiológico del cremigel:

Método de conteo de aerobios viables:

- Pesar 25 g del cremigel
- Esterilizar materiales, las placas Petri
- Agregar 250 ml de agua peptonada al 0.1% estéril y homogenizar; de este modo se obtiene una dilución de 10⁻¹.
- Se dejó reposar 1 h, de esta dilución se tomó 1 ml y mezcla con 9 ml de agua peptonada 0.1% y se obtuvo una dilución de 10⁻⁹.
- Se prepararon placas Petri con 5 ml de medio de cultivo nutritivo, se homogenizo el contenido en las placas Petri.
- Tener siempre al lado un mechero.
- Se hizo una siembra por estrías usando un asa de platino o hisopo
- Se cubrió las placas Petri con papel y se dejó incubar.
- Se incubo a 35+/-2°C por 48 h, transcurrido este tiempo se realizó la lectura.
- Se contó las colonias que se desarrollaron y se anotaron los resultados de las placas con mayor número de colonias.

2.6 Determinación del efecto cicatrizante, según análisis digital de superficie

Fundamento: se basa en adquirir imágenes digitales con un sistema de referencia que permite, tras procesarlas en un ordenador personal, calcular áreas y determinar regiones, comparar estructuras de referencia en animales de experimentación, se debe medir con exactitud las áreas de necrosis y supervivencia de forma que pudiese comparar grupos de tratamientos. Se tuvo que buscar un método exacto que permitiera comparar las dimensiones del área necrótica con respecto al colgajo inicial, y con respecto al tamaño de la superficie. La literatura médica se centra en estudios con imágenes tridimensionales y cálculo de áreas que van a medir y ser comparadas con imágenes estándares.

Procedimiento:

- Se depiló el lomo de cada rata en un área aproximada de 3 cm².
- Se pesó a cada rata y luego de marcarlas se colocaron en jaulas, por grupo experimental de cinco cada uno.
- Se anestesió con 1 ml/2.5 kg de peso de Pentobarbital sódico por vía intraperitoneal.
 - Previa desinfección de la zona de trabajo, se realizó una herida cuadrangular de 1cm², en la región dorsal de la rata, para lo cual se tomó como referencia una plantilla de plástico con las medidas dadas.
 - Se desprendió la piel, grasa subcutánea y músculos hasta descubrir la facia.
 - A las ratas se le administró la primera dosis de tratamiento en cantidad necesaria hasta cubrir la herida.⁷

Grupo I: cremigel al 1.0 %,

Grupo II: cremigel al 2.0 %,

Grupo III: cremigel al 4.0 %,

Grupo IV: sin tratamiento (blanco)

Grupo V: Dermaclin Plus®) (estándar)

(Dermaclin Plus®) poli fenoles cuaternarios derivados de bioflavonoides cítrico 1%)

- La herida con el tratamiento se dejó descubierto y se aplicaron los tratamientos cada 24 horas a los grupos I, II, III y V
- Para obtener los resultados fotográficos, se colocó la rata por debajo del soporte metálico de una cámara digital convencional, a una distancia aproximada de 30 cm.
- Sobre la herida se colocó una regla que sirvió como referencia, para hallar la escala.
- Se obtuvieron fotografías de la herida inmediatamente después de realizar la herida, a las 0 horas y luego cada 48 horas.
- Las fotografías se transfirieron al disco duro de un ordenador personal, con el programa de AutoCAD 2012.
- Utilizando las herramientas del programa de AutoCAD 2012 se procedió a la medición del área de las heridas en mm².

2.7 DISEÑO EXPERIMENTAL:

El Diseño experimental que se utilizó es Completamente Randomizado. Las concentraciones elaboradas fueron sometidas a la actividad cicatrizante, los animales de experimentación fueron divididas de manera aleatoria en cinco grupos cada uno cinco repeticiones para cada grupo:

Grupo I: cremigel al 1.0 %, de Solanum nitidum R. & P. "ñuñunga"

Grupo II: cremigel al 2.0 %, de Solanum nitidum R. & P. "ñuñunga"

Grupo III: cremigel al 4.0 %, de Solanum nitidum R. & P. "ñuñunga"

Grupo IV: blanco

Grupo V: estándar (Dermaclin Plus®)

2.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

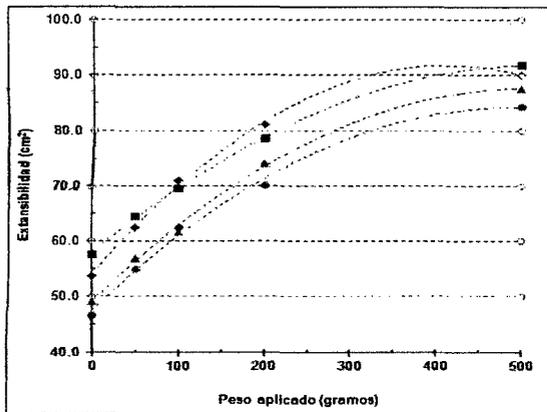


Figura 1. Variación de la extensibilidad en función del peso aplicado al cremigel elaborado a base del extracto atomizado de las hojas *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga" a concentraciones 1%, 2%, 4% y blanco.

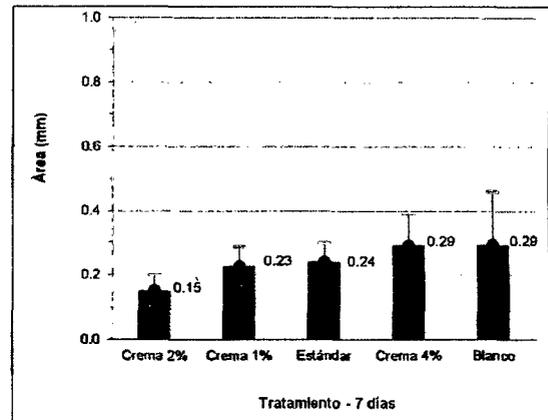


Figura 4. Área de la herida tratada a los 7 días, con diferentes formulaciones del cremigel elaborado con el extracto atomizado de las hojas *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga".

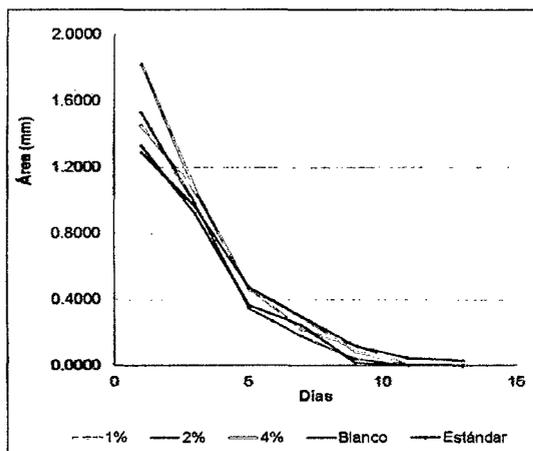


Figura 2. Área de la herida en función del tiempo por efecto cicatrizante del cremigel elaborado con el extracto atomizado de las hojas *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga".

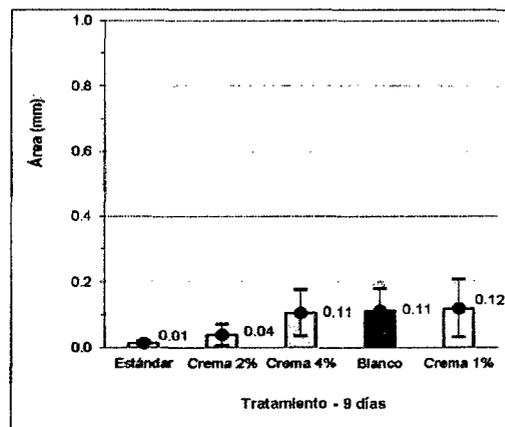


Figura 5. Área de la herida tratada a los 9 días, con diferentes formulaciones del cremigel elaborado con el extracto atomizado de las hojas *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga".

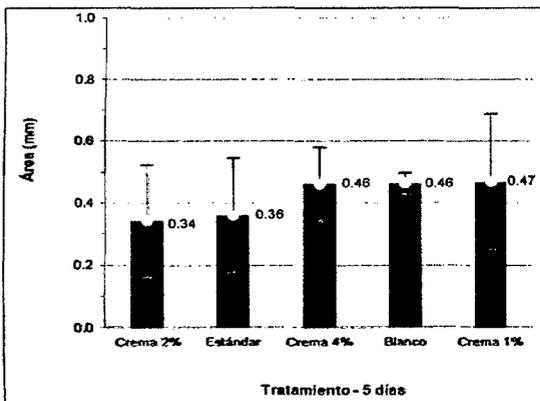


Figura 3. Área de la herida tratada a los 5 días, con las diferentes formulaciones del cremigel elaborado con el extracto atomizado de las hojas *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga".

DISCUSIÓN

El proceso fisiológico de cicatrización tras una lesión traumática, quirúrgica o de cualquier otra naturaleza, afecta a todos los órganos del cuerpo humano. Como consecuencia directa de su función protectora de los órganos internos frente a cualquier agresión externa, no es sorprendente que la piel sea el órgano más frecuentemente involucrado y en el que se han estudiado más exhaustivamente los mecanismos de cicatrización. Este interés está plenamente justificado si consideramos que, a pesar de tratarse de un mecanismo defensivo fisiológico, la cicatrización ocasiona con frecuencia consecuencias médicas indeseables, como dolor o prurito, déficits funcionales, restricción de movimiento (por contracturas sobre las articulaciones), alteraciones del crecimiento y secuelas estéticas y psicológicas. Cuando se produce una herida o lesión, se desencadenan los procesos de reparación cutánea para mantener la homeostasis interna, con la formación de una cicatriz local, que es inevitable cuando el daño inicial alcanza un tercio del grosor de la piel. La cicatriz cutánea se define como la alteración macroscópica de la estructura y función normales de la

Los resultados obtenidos se presentan en cuadros y gráficos y fueron sometidos al Análisis de Varianza (ANOVA). La diferencia significativa entre los grupos se realizó con la prueba de los rangos múltiples de Duncan, con un nivel confianza de 95%.

RESULTADOS

Tabla 1. Parámetros fisicoquímicos del extracto atomizado de las hojas de *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga". Laboratorio CEDACMEF. Ayacucho 2014

PARÁMETROS	ENSAYOS	RESULTADOS
Organoléptico	Color	Verde claro
	Olor	Sui generis
	Sabor	Amargo
	Aspecto	Polvo fino homogéneo
Solubilidad	Agua	Bastante soluble
	Etanol	Soluble
pH	pH-metro	5,5
Humedad	Gravimétricos	7,45 %
Sustancias solubles	Gravimétricos	18,60 %
Cenizas totales	Gravimétricos	2,24 %

Tabla 2. Resultados de la identificación fitoquímica del extracto atomizado de las hojas de *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga". Laboratorio CEDACMEF. Ayacucho 2014

Metabolitos secundarios	Ensayos	Result	Obs.
Flavonoides	R. Shinoda	+++	Coloración rojo
Fenoles y/o taninos	R. Cloruro férrico(III)	+++	Coloración verde oscuro
Saponinas	Espuma (agua)	+++	Espuma
Triterpenos y/o esteroides	R. Lieberman Burchard	+++	Color rosa en la interface
Quinonas	R. Borntrager	++	Coloración Rosado
Alcaloides	R. Dragendorff	+	Opalescencia ligera
Catequinas	R. Catequinas	++	Coloración verde
Lactonas y/o cumarinas	R. Baljet	++	Precipitado rojo

Leyenda: (-) : Ausente (+) : Escasa (++) : Buena (+++) : Excelente

Tabla 3. Fórmula magistral del cremigel, elaborada a base del extracto atomizado de las hojas *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga" Ayacucho 2014

Principios activos y excipientes	1%	2%	4%	BASE
Extracto atomizado ñuñunga 1.0%	1.0			
Extracto atomizado ñuñunga 2.0%		2.0		
Extracto atomizado ñuñunga 4.0%			4.0	
Metilparabeno	1 g	1 g	1 g	1 g
Propilparabeno	1 g	1 g	1 g	1 g
Propilenglicol	10	10	10	10
Carbopol 940	1 g	1 g	1 g	1 g
Cera Lanett N	2 g	2 g	2 g	2 g
Monoestearato de glicerol	2 g	2 g	2 g	2 g
Vaselina líquida	10 g	10 g	10 g	10 g
Agua purificada C.S.P.	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml

Tabla 4. Parámetros fisicoquímicos y microbiológico del cremigel, elaborado a base del extracto atomizado de las hojas de *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga". Laboratorio CEDACMEF. Ayacucho 2014.

Parámetros	Ensayos	Fórmulas	Resultados
Características organolépticas	Color	Cremigel 1%	Crema
		Cremigel 2%	Crema
		Cremigel 4%	Marrón claro
		Cremigel base	Bianco
	Olor	Cremigel	Suigeneris
		Cremigel	Alta
	Consistencia	Cremigel	Alta
		Cremigel	Hómog.
	Homogeneidad	Cremigel	Hómog.
		Cremigel	Alto valor
Poder de evanescencia	Cremigel	Alto valor	
	Cremigel	Alto valor	
Extensibilidad	Extensión	Cremigel 1%	alta
		Cremigel base	7,43
		Cremigel 2%	7,04
		Cremigel 4%	6,90
pH	Medida de pH	Cremigel 1%	7,04
		Cremigel 2%	6,90
		Cremigel 4%	6,30
		Cremigel base	6,30
Control microbiológico	Recuento de colonias	Cremigel	Negativo $10^{-1} \times 1 \text{ufc}$

piel, originada por la aparición de tejido dérmico fibroso de reemplazo, que se desarrolla tras la curación de una herida, bien traumática, quirúrgica o por quemadura. En la zona afectada, el tejido dérmico normal es reemplazado por una matriz extracelular compuesta principalmente por fibronectina y colágeno tipos I y III. Por tanto, el tejido cicatricial posee la misma composición bioquímica que la piel sana. Se trata, por tanto, de una alteración morfo genética, que consiste en el fracaso en la regeneración de la estructura normal de la dermis, más que cambios en la composición bioquímica de la misma. La cantidad y calidad del tejido cicatricial es muy variable en los diferentes individuos, y se evalúa a partir de estudios histológicos y escalas clínicas que incluyen criterios como el volumen, contorno, color o consistencia de la cicatriz.

Las alteraciones en las fases del proceso de cicatrización pueden determinar la aparición de heridas crónicas o cicatrices anormales. En el pasado, el principal objetivo de las heridas era su protección, dejando que la naturaleza repare el daño. La práctica actual, tiene el objetivo adicional de crear un ambiente local, ideal para las células y procesos implicados en la cicatrización. En un futuro a medida que vayan avanzando los conocimientos sobre los factores que interviene en la cicatrización, sería posible influir sobre los factores que controlen el proceso de cicatrización de heridas.⁹ Es por eso que el presente trabajo de investigación se formuló un cremigel que como principio activo se usó el extracto atomizado de las hojas *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga". Dicha planta fue recolectada y seleccionada en el centro poblado de Huaraca, distrito Vinchos provincia de Huamanga, departamento de Ayacucho. En el proceso de recolección se obtuvo un promedio de 3,500 g de hojas, las que fueron lavadas con hipoclorito al 1% y puestas a secar al medio ambiente sobre unas hojas de papel bond por un promedio de tres semanas, otra parte de la planta fue acogida con sus flores, frutos, hojas, tallos para su identificación taxonómica, cuya certificación fue obtenida por el jefe del *Herbarium Huamangensis* de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga. Las muestras pasaron a ser molidos obteniendo 1,450 g de muestra. Para la obtención del extracto atomizado se siguió el procedimiento descrito por Galvis C.¹⁰

Según los parámetros fisicoquímicos del extracto atomizado que muestra la tabla 1, se presenta un polvo fino homogéneo de color verde claro, olor sui generis, sabor amargo, bastante soluble en agua y en etanol, con un pH ácido de 5,5; con una humedad de 7,45%, lo cual se encuentra dentro de los límites establecidos por la USP, y podemos concluir que las condiciones de las drogas son las adecuadas evitando así, la contaminación microbiana y la degradación de sus metabolitos y también su porcentaje de humedad favorece a la untuosidad del producto final. Las cenizas totales fue de 2,24%, el porcentaje de cenizas totales de las especies vegetales es un indicativo del contenido total de minerales en la muestra, es un valor que puede considerarse como una medida de la calidad y a menudo es un criterio útil para determinar la identidad de la planta, cuando hay un alto contenido se sugiere la presencia de adulterantes inorgánicos. Las cenizas totales miden el total de residuos sólidos filtrables, solubles en ácidos e insolubles en ácido clorhídrico, en los que los límites máximos para las cenizas totales es 12%, podemos concluir que no contiene compuestos inorgánicos como metales pesados. Muestran un rendimiento de 18,6%. El extracto atomizado es muy soluble. El pH igual a 3,5 es muy interesante ya que la acidez de este permite fijarse en proteínas.

Paniagua, en su trabajo de investigación titulado: "Formulación y evaluación de la actividad

antiinflamatoria de una crema y gel elaborados a base del extracto atomizado de la corteza de la Uncaria tomentosa Will (DC), "Uña de gato", también determino los parámetros fisicoquímicos del extracto atomizado, mostrando un pH más ácido de 4,7; un porcentaje de humedad mayor de 6,75%; mostrando valores muy similares en análisis organoléptico y rendimiento.¹¹

La tabla 2, muestra los resultados del tamizaje fitoquímico realizado al extracto atomizado de hojas del *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga", observándose la presencia de metabolitos secundarios tales como: Flavonoides, taninos, quinonas, saponinas, triterpenos, esteroides y catequinas, demostrando que en el proceso de atomización la muestra no pierde los metabolitos responsables del efecto farmacológico, específicamente los flavonoides y taninos que mediante la reacción de Cloruro férrico y Shinoda respectivamente nos reportan una coloración verde oscuro y una coloración roja, ya que a estos metabolitos se les atribuye la capacidad regeneradora de tejidos Ortiz.¹² Atribuye a estos compuestos como responsables de la actividad antiinflamatoria, debido a que absorben los productos irritantes de la superficie subcutánea por su acción refrescante disminuyendo el prurito y ardor, los que contribuyen con la cicatrización. En estudios realizados al género *Solanum* se determinó la presencia de flavonoides, como uno de los compuestos con actividad farmacológica y al cual se le atribuyen propiedades astringentes, antimicrobianas, antiagregante plaquetario y cicatrizante.¹³

Aragadvay S., en su trabajo de investigación titulado "Elaboración y control de calidad de tintura y gel cicatrizante y antiinflamatorio a base de chilca (*Baccharis latifolia*) y hierba mora (*Solanum nigrum*). Reportan que en el extracto hidroalcohólico la presencia de alcaloides, triterpenos y/o esteroides, quinonas, taninos, azúcares reductores, saponinas de *Solanum nigrum* "hierba mora".

Escobar M., menciona que los taninos hidrolizables son característicos de dicotiledóneas. Al tratar los taninos hidrolizables con cloruro férrico aparece una coloración azul, se hidrolizan con facilidad por la acción de los ácidos, bases o enzimas, en un azúcar, un polialcohol y un ácido fenolcarboxílico dependiendo del tipo de ácido que produce por la reacción se subdividen en galo taninos (ácido gálico) y elagitaninos (ácido elágico o dilactona estable del ácido hexahidroxidifénico), demostrando así que el extracto atomizado de tara esta contenido de gran cantidad de tanino de tipo hidrolizable ya que este presenta una coloración azul oscuro al reactivo cloruro férrico.¹⁴

En un estudio de formulación debe ir precedida del conocimiento de determinadas propiedades fisicoquímicas biofarmacéuticas del principio activo y la influencia de los excipientes sobre estos, para conseguir tres cualidades fundamentales del medicamento o formulación como es la estabilidad, seguridad y eficacia.¹⁵ Para la formulación del cremigel se tomó como referencia la formulación descrita por Enrique Alía Fernandez.⁶

Después de realizar varios pilotos para la formulación se obtuvo la final tal y como muestra en tabla 3, presentándose tres formulaciones diferentes con el extracto atomizado al 1%, 2% y 4% los cuales presentan una buena característica visual y un pH cercano al biológico, el que es compatible con los excipientes. Para la formulación del cremigel se utilizó como excipiente el metilparabeno y propilparabeno, que cumplen la función de ser conservantes que actúan de manera sinérgica en unión; el propilenglicol como cosolvente de utilización general, presenta ciertas propiedades conservantes y potencia la acción de otros conservantes como los parabenos, actúa como humectante y conservador usado al 10%; el Carbopol 940 como agente gelificante

usado en un 10%, la Cera Lanett N como bases autoemulsionables OMV (aceite en agua) de carácter aniónico. Son capaces de producir emulsiones por sí mismas sin necesidad de incorporar ningún cuerpo graso o agente emulsionante que se absorben por la piel sin dar sensación grasa. Las emulsiones con ceras Lanett N admiten un pH comprendido entre 5 a 9; monoestearato de glicerol como un agente con pobre acción emulsificante (HLB = 3,8), pero usado habitualmente como estabilizante en emulsiones W/O, y también a veces como coemulgente en OMV; la vaselina líquida obtenida a partir de determinadas fracciones del petróleo, estables inertes y compatibles con la piel de extensibilidad variable, el agua purificada como medio de disolución del extracto y diluyente de fase acuosa.

Bañico F., en su trabajo de tesis titulado: Formulación y evaluación del efecto cicatrizante de la crema elaborada a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Pseudocalymma alliaceum* "monte ajo", propone una formulación de crema bastante similar usando excipientes similares. Sin embargo al ser solo crema evita la incorporación del Carboximetil celulosa como gelificante.¹⁶

Sin embargo Godoy K., en su trabajo de formulación de una crema antiinflamatoria a partir del aceite esencial de hojas de *Schinus molle* L. "molle", plantea una formulación diferente usando: propilenglicol, parafina líquida, ácido esteárico, tensioactivo y sorbato de potasio, quienes cumplen las funciones similares a las planteadas en el presente trabajo de investigación.¹⁷

En la tabla 4 se presenta la evaluación de los parámetros fisicoquímicos y microbiológicos del cremigel elaborados a base del extracto atomizado de hojas del *Solanum nitidum* R. & P. "ñufiunga", observándose que, según sus características organolépticas, la cremigel presenta un aspecto homogéneo y varía en su color de acuerdo a la concentración del extracto atomizado, el cremigel al 1% presenta un color crema, el cremigel al 2% crema oscuro y al 4% un color marrón claro, presentando un olor suigeneris; presenta una alta extensibilidad, poder de evanescencia alto, con un pH que varía, el cremigel al 1% un pH de 7,04 neutra, el cremigel al 2% un pH de 6,90 ligeramente ácida y el cremigel al 4% un pH de 6,30 siendo un poco más ácida. Por tanto el pH de las cremas están dentro de las especificaciones que oscilan entre 5,0 a 7,5; tal como menciona en sus procedimientos el Laboratorio Farmacéutico Markos.⁸ Es necesario tener en cuenta el pH de la piel que oscila entre 4,9 para los hombres y 5,0 para las mujeres.

Según el análisis de parámetros organolépticos realizados por Paniagua presenta una crema de color blanco a beige, olor graso, sabor amargo, de aspecto homogéneo, con un pH más ácido que varía entre 6,9 a 5,5 en su resultado en la elaboración de la crema.¹¹

Según el análisis microbiológico realizado a la formulación de cremigel elaborada con el extracto atomizado de las de hojas *Solanum nitidum* R. & P. "ñufiunga", no presenta crecimiento de hongos, a la prueba de conteo de Aerobios viables siendo negativo en un campo de 10-1x1ufc.

Para determinar el efecto cicatrizante del extracto atomizado se utilizó en método propuesto por Montón, que se basa en adquirir imágenes digitales con un sistema de referencia que permite, tras procesar a un ordenador personal calcular áreas y determinar perímetros de las heridas la cual es muy útil para trabajos de este tipo. Con el modelo utilizado en este trabajo es posible medir la superficie de la herida, a cuyo tamaño se le da un valor numérico en milímetros cuadrados, es posible obtener valores de tendencia central y de dispersión, se pueden comparar grupos de estudio en los que se utilicen en las curaciones diferentes procedimientos o sustancias, es posible saber

si la diferencia de los resultados en los distintos grupos es estadísticamente significativa.

En la figura 3, se muestra el área de la herida en función del tiempo por el efecto cicatrizante del cremigel elaborado con el extracto atomizado de las hojas *Solanum nitidum* R. & P. "ñufiunga", observándose que el área de lesión inicialmente es de 1 cm², disminuyendo a partir del tercer día, observándose una regeneración total a los trece días en los tratamientos con los extractos al 1, 2 y 4% y con el estándar de Dermaclin plus®, sin embargo en el caso del blanco aun no culmina la regeneración a los quince días. Cabe mencionar que, el tratamiento al 2% muestra mejor cicatrización al día 11, es importante destacar que en ninguna de las heridas o laceraciones presentaron pus, eritemas, enrojecimiento o irritación como estados de complicación, sin embargo se observó que en algunos animales de experimentación hubo auto-laceración que causo la extirpación de la costra alterando el tiempo de cicatrización, pues reiniciaba el proceso de cicatrización nuevamente.

Cuadros J., en su trabajo de investigación: Efecto cicatrizante del extracto atomizado de las hojas de *Solanum nitidum* R. & P. "ñufiunga", muestra que el proceso de cicatrización tarda más días después de haber realizado la herida, el estándar (Dermaclin plus®) incrementa el área de la herida a partir del día cero hasta el cuarto día, de aquí para adelante comienza a disminuir llegando así hasta los dieciséis días y su valor promedio del área de la herida es 10,35 cm², este valor se encuentra alejado de los valores con respecto a los extractos atomizados de las hojas de *Solanum nitidum* R. & P. (0,5%; 1% y 2%), el extracto atomizado al 2% presentó el mejor desempeño al disminuir el área, seguido del extracto al 1%. Este efecto se debe a los metabolitos secundarios que se encuentran presentes en el extracto atomizado, podemos mencionar que los taninos cumplen una función cicatrizante al acelerar la curación de las heridas y hemostática al detener el sangrado.²

En la figura 4, nos muestra que la formulación de la cremigel al 2% presenta el mejor desempeño al disminuir el área de la herida, seguido del estándar, teniendo solo al quinto un área de 0,34 mm² con respecto al blanco que no lleva ninguna formulación y es una cicatrización normal donde su área de cicatrización es de 0,46 mm².

Según Mendoza M., en su trabajo de tesis titulado: Actividad cicatrizante de una crema elaborada a base de la resina y del extracto hidroalcohólico de las hojas del *Schinus molle* L. "molle", donde muestra sus resultados porcentajes de actividad cicatrizante, siendo el que obtuvo el mayor efecto la crema R2% con 57,60%, seguida del EH 2% con 53,80%, crema R1% con 42,20%, crema EH 1% con 40,11% y el estándar con 25,20%. Estos resultados nos indican que las concentraciones evaluadas son efectivas como cicatrizantes que el control.¹⁸

La figura 5, muestra que a los siete días de tratamiento, el extracto atomizado al 2% (0,15 mm²) muestra una cicatrización más rápida en comparación a los otros tratamientos, los tratamientos al 1% y 4% presentan valores más cercanos al estándar con (0,23 mm²) y (0,24 mm²) respectivamente. Según Ccarhuaypiña E. en su trabajo de investigación titulado, "Evaluación de la actividad cicatrizante de la pomada elaborada con propóleos de *Apis mellifera*", plantea que la pomada de propoleo al 10%, 15% y 20% muestran tener un mejor efecto cicatrizante con valores de 59,80%, 86,26% y 92,15% de eficacia respectivamente, superando el efecto cicatrizante obtenido por los patrones de cicatriz y el blanco que solo obtuvieron valores de 15,83% y 38,41% respectivamente.¹⁹

En la figura 6, nos muestra que a los 9 días de tratamiento el cierre de la herida es casi en su totalidad, en donde el cremigel al 2% presenta una mayor cicatrización de la herida (0,04 mm²) con resultados similares el estándar (0,01 mm²) a diferencia significativa del 1,0% (0,12mm²) y 4,0% (0,11 mm²), alejado de estos datos con una cicatrización incompleta está el blanco (0,13 mm²).

Se realizó el análisis de varianza, para analizar si más de dos grupos difieren entre sí de manera significativa en sus medias y varianzas. En base a lo anterior se determinó que existe la diferencia entre los grupos de tratamiento, diferencia significativa ($p < 0,05$) a un nivel de confianza del 95%, lo que conduce a un rechazo de la hipótesis nula aceptando la hipótesis alterna confirmando que los datos obtenidos son significativos con una desviación estándar aceptable para los resultados. (Anexo 14).

Por las consideraciones necesarias se logró determinar que la formulación del cremigel elaborado con el extracto atomizado de las hojas de *Solanum nitidum* R. & P. "ñuñunga" tiene efecto cicatrizante. Así mismo la cremigel constituye una forma farmacéutica adecuada para procesos cicatrizantes por su cómoda y fácil aplicación en la curación de heridas

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. OMS. Estrategia de la OMS sobre la medicina tradicional 2002 – 2005, Organización mundial de la Salud Ginebra. Suiza. 2002. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_TRM_2002.1_spa.pdf
2. Cárdenas A. Cicatrización de heridas. Editorial Melgarejo García ingenieros Asociados S.R.L Perú
3. Cuadros J. Efecto cicatrizante del extracto atomizado de las hojas de *Solanum nitidum* R & P. "ñuñunga" en ratas Wistar [Tesis]. Ayacucho: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho- Perú 2012.
- Razo E. Diseño de una planta piloto para la industrialización de stevia en la Comunidad Cueva de los Monos, Cantón Sacha, Provincia de Orellana [Tesis] Quito: Facultad de ingeniería Química y Agroindustria de la Escuela Politécnica Nacional. 2011.
4. Miranda M, Cuéllar A. Manual de prácticas de laboratorio farmacognosia y Productos Naturales. La Habana: Universidad de la Habana. Instituto de Farmacia y Alimentos; 2000.
5. Fernández E. Técnicas y procedimientos en formulación magistral dermatológica. Ediciones calle Almansa- Madrid. 2005
6. Montón J. Validación de un nuevo método de análisis digital de superficies. Cirugía plástica Ibero-Latinoamericana. [internet] 2006 2(2): 71 – 82. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/cpil/v32n2/01.pdf>.
7. Laboratorios Farmacéuticos Markos. Procedimiento de Operación Estándar; Fabricación de Productos semisólidos No Estériles. Lima. 2004
8. Torra, J. Manual de sugerencias sobre la cicatrización y cura en medio húmedo. 4ª ed. 2005
9. Galvis C. Diseño de un secador por atomización para producción de polvos saboreadores. Proyecto en la línea de investigación en automatización industrial. Universidad Tecnológica de Pereira Facultad de Tecnología Programa de Ingeniería Mecatrónica. 2014
10. Paniagua, J. "Formulación y evaluación de la actividad antiinflamatoria de una crema y gel elaborados a base del extracto atomizado de la corteza de *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. "uña de gato". Ayacucho - 2008"
11. Ortiz, A. Propiedad antiinflamatoria de propoleo de propoleo de *Apis mellifera* [tesis]. Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho-2000
12. Villar A. Farmacognosia general. Edit. Síntesis Farmacia. España. 1999
13. Aragadvay Yungán S. Elaboración y control de calidad de tintura y gel cicatrizante y antiinflamatorio a base de chilca (*Baccharis latifolia*) y hierba mora (*Solanum nigrum*). [tesis]. Ecuador: Escuela superior politécnica de Chimborazo. Escuela de Bioquímica y Farmacia. Quito- 2009. Trillo F. Tratado de Farmacia Galénica. Edit. Luzán S.A. Primera edición. Madrid 1993.
14. Trillo F. Tratado de Farmacia Galénica. Madrid: Ed. Luzán 5 S.A.; 1993.
15. Bañico F, "Formulación y evaluación del efecto cicatrizante de la crema elaborada a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Pseudocalymma alliaceum* "monte ajo" [Tesis] Ayacucho: UNSCH; 20Kawakami Kohsaku. Dr. investigador del instituto nacional para la ciencia de los materiales. Japón 2011
16. Godoy Kirianova, "Formulación y evaluación del efecto cicatrizante de la crema elaborada a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Pseudocalymma alliaceum* "monte ajo" Tesis. UNSCH, Ayacucho- 2009
17. Escobar, M. Nuevos antimicóticos y su uso en dermatología. Servicio en dermatología. Universidad CES. Medellín. Colombia. 2004.
18. Mendoza M, "Actividad cicatrizante de una crema elaborada a base de la resina y del extracto hidroalcohólico de las hojas del *Schinus molle* L. "molle" [Tesis] UNSCH, Ayacucho- 2009
19. Ccarhuapiña E, "Evaluación de la actividad cicatrizante de la pomada elaborada con propoleo de *Apis mellifera*" [Tesis] Ayacucho: UNSCH; 2004

