

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARIA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS BIOQUIMICAS Y**  
**BIOTECNOLOGICAS**

**PROGRAMA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUIMICA**



**“EFECTO ANTIINFLAMATORIO TOPICO DEL EXTRACTO ETANOLICO DE**  
***Aloysia triphylla* (Cedrón), EN ANIMALES DE EXPERIMENTACION”**

**DICIEMBRE 2013**

**Presentado por:**

Ramos Tejada Sussy de los Ángeles

**Para optar el Título Profesional de:**

**Químico – Farmacéutico**

**Asesor:**

Q.F. Fernando Antero Torres Vela

**AREQUIPA – PERU**

**2013**

## *AGRADECIMIENTOS*

*Dr. Jaime Cárdenas García, un gran  
amigo, gran persona.*

*Muchas gracias por todo su apoyo en mi  
formación profesional.*

*Doctores del Programa Profesional de  
Farmacia y Bioquímica*

*Por sus enseñanzas y consejos que me  
sirvieron en toda mi formación profesional.*

*Dr. Alberto Briceño Ortega; Dra. Gaby  
Velazco Lozano*

*Mi especial agradecimiento por sus consejos  
que nos sirvieron para culminar este  
trabajo.*

*A mis padres David y Ruth y  
mis hermanos que estuvieron  
dándome su apoyo  
constantemente*

## DEDICATORIA

*A Dios, a la Virgencita de  
Chapi, a la virgen de  
Guadalupe por ser el hombro  
y la fuerza en los momentos  
más difíciles y permitirme  
realizar una de mis metas  
más anheladas.*

*El camino que he llevado hasta  
el día de hoy lo eh recorrido  
gracias a las personas que  
siempre has estado junto a mí.*

*A mis padres David y Ruth  
por brindarme su apoyo y  
comprensión, por todo el esfuerzo  
que hicieron para la culminación  
de mi carrera.*

*A mis Hermanos Evelyng,  
Helmont y Katherine por su  
apoyo y paciencia con todo su  
caríño, comprensión y apoyo*

*Y a toda mi familia que  
siempre estuvo cuando  
más los necesite, muchas  
gracias.*

## INDICE

Pág.		
	RESUMEN .....	1
	SUMMARY .....	2
	INTRODUCCION .....	3
	OBJETIVOS .....	5
	HIPOTESIS .....	6
<b>CAPITULO I</b>		
<b>MARCO TEORICO</b>		
	1.- <i>Aloysia Triphylla</i> (Cedrón) .....	7
	1.1 Clasificación Taxonómica .....	7
	1.2 Generalidades de la Familia Verbenaceae .....	9
	1.3 Principales Aspectos Botánicos de la <i>Aloysia Triphylla</i> (Cedrón) .....	10
	1.4 Composición Química .....	11
	1.5 Antecedentes Terapéuticos y Usos .....	14
	2.- Antioxidantes .....	19
	3.- Compuestos Fenólicos .....	20
	4.- Los Flavonoides .....	21

5.- Inflamación .....	22
5.1 Concepto .....	22
5.2 Causas de la Inflamación .....	23
5.2.1 Causas Físicas .....	23
5.2.2 Causas Químicas .....	23
5.2.3 Agentes Flogogenos vivos .....	24
5.2.4 Reacción Antígeno – Anticuerpo .....	25
5.3 Clases de Inflamación .....	25
5.3.1 Inflamación Aguda .....	25
5.3.2 Inflamación Crónica .....	26
5.4 Mediadores Químicos de la Inflamación .....	27
5.4.1 Aminas Vasoactivas .....	27
a) Histamina .....	27
b) Serotonina .....	28
5.4.2 Proteasas Plasmáticas .....	29
a) Sistema del Complemento .....	29
b) Sistema de las Kininas .....	30
c) Sistema de la Coagulación .....	30
5.4.3 Metabolitos del Ácido Araquidónico: Prostaglandinas y Leucotrienos.....	31
a. Vía de la Ciclooxygenasa .....	32
b. Vía de la Lipooxygenasa .....	33

5.4.4 Factor Activador de las Plaquetas FAP .....	33
5.4.5 Citoquinas .....	34
6. Tratamientos de la Inflamación .....	34
6.1 Diclofenaco Sódico ( Dolaren 1g ) .....	34
6.2 Antiinflamatorios Naturales o Alternativos .....	36
7. Inflamación Experimental .....	36
7.1 Edema Subplantar Inducido por Carragenina en Ratas .....	36
8. Métodos de Extracción de Plantas Medicinales.....	37
8.1 Fundamento .....	37
8.2 Lixiviación .....	38
9. Cremas .....	39
9.1 Características .....	39
9.2 Clasificación .....	40
10. Evaluación Estadística de datos .....	41
a) Parámetros de Distribución .....	41
b) Parámetros de Dispersión .....	42
c) Análisis de Varianza .....	43
d) Prueba de Significación .....	44

## CAPITULO II

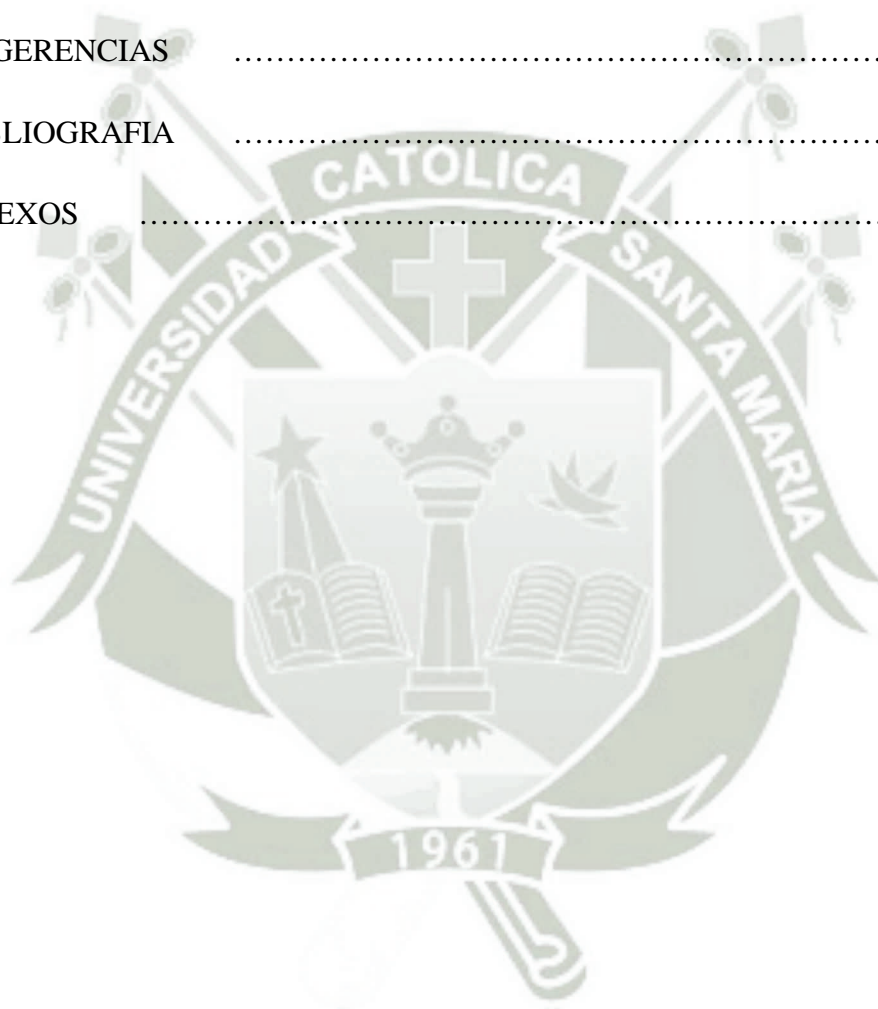
### MATERIAL Y MÉTODOS

1. Lugar de la Investigación. ....	45
2. Material Botánico .....	45
3. Material de Laboratorio .....	46
3.1 Material de Vidrio .....	46
3.2 Material Biológico .....	46
3.3 Equipos de Laboratorio .....	46
3.4 Otros Materiales .....	46
4. Reactivos .....	46
5. Método de Obtención del Extracto de <i>Aloysia Triphylla</i> .....	47
6. Formulación de la Crema Tópica .....	47
7. Método para la Evaluación Biológica del Efecto Antiinflamatorio ....	48

### CAPITULO III

#### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

RESULTADOS .....	51
CONCLUSIONES .....	74
SUGERENCIAS .....	76
BIBLIOGRAFIA .....	77
ANEXOS .....	81





## RESUMEN

En el presente trabajo de investigación se estudió el efecto antiinflamatorio de una crema a base de una planta medicinal a la que se le atribuye la propiedad antiinflamatoria como es la *Aloysia triphylla* (Cedrón).

En primer lugar se procedió a la obtención del extracto de la planta.

Así por medio de un equipo de lixiviación se obtuvo el extracto etanólico; se realizó un estudio farmacológico de la crema a base de extracto con etanol de la *Aloysia triphylla* (Cedrón) determinándose la actividad antiinflamatoria del extracto etanólico de la *Aloysia triphylla* (Cedrón).

En la evaluación de la actividad antiinflamatoria tópica se usó el método del Edema sub-plantar inducido por Carragenina en animales de experimentación (ratas), midiendo el volumen de inflamación en el equipo de Pletismómetro.

Después de la medición en los determinados grupos de inflamación tratados con el extracto etanólico de *Aloysia triphylla* (Cedron), el mejor resultado se obtuvo a las 3 horas a 90.92% y a las 7 horas a 95%; observamos que el tratamiento más efectivo dentro de las formulaciones a base del extracto de *Aloysia triphylla* (Cedron) fue el del 10%, tiene una actividad antiinflamatoria tópica equivalente a la formulación de Diclofenaco.

## SUMMARY

In the present research we studied the anti-inflammatory effect of a cream based on a medicinal plant which is credited with anti-inflammatory property as is the triphylla Aloysia (Kidron).

First proceeded to obtain the extract of the plant. Thus through leaching equipment ethanolic extract, we performed a pharmacological study based cream with propylene glycol and ethanol extract of Aloysia triphylla (Kidron) determined the anti-inflammatory activity of ethanolic extract of Aloysia triphylla (Cedron ).

In the evaluation of topical anti-inflammatory activity was used the method of sub-plantar edema induced by carrageenan in experimental animals (rats) by measuring the volume of swelling in plethysmometer equipment. After measurement in selected groups of inflammation treated with ethanolic extract of Aloysia triphylla (Cedron), the best result was obtained at 3 o'clock to 90.92% and at 7 hours at 95%, we observe that the most effective treatment in based formulations of extract of Aloysia triphylla (Cedron) was 10%, has a topical anti-inflammatory activity equivalent to the formulation of diclofenac to.



## INTRODUCCION

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que casi el 80% de los habitantes, confían en medicinas tradicionales para resolver sus principales necesidades de salud.<sup>(43)</sup>

La medicina tradicional peruana, sigue siendo la primera instancia de consulta y tratamiento en gran parte de nuestro país. En ella las plantas medicinales juegan un rol muy importante, el uso de plantas medicinales permitirá sustituir, en el plano local, los medicamentos importados, y la población las aceptaría sin dificultades.

También podrían ser utilizadas juntamente con los productos farmacéuticos, potenciando su acción o disminuyendo sus efectos colaterales<sup>(43)</sup>

Asimismo, podrían integrarse dentro de los protocolos oficiales de Salud, a fin de aprovechar las características positivas de ambos enfoques terapéuticos.

En el presente trabajo se busca verificar los efectos de las plantas medicinales de uso tradicional en el tratamiento de la inflamación, así como su efectividad terapéutica, la especie vegetal como *Aloysia triphylla* (Cedrón) ha sido estudiada por sus propiedades antiinflamatorias.

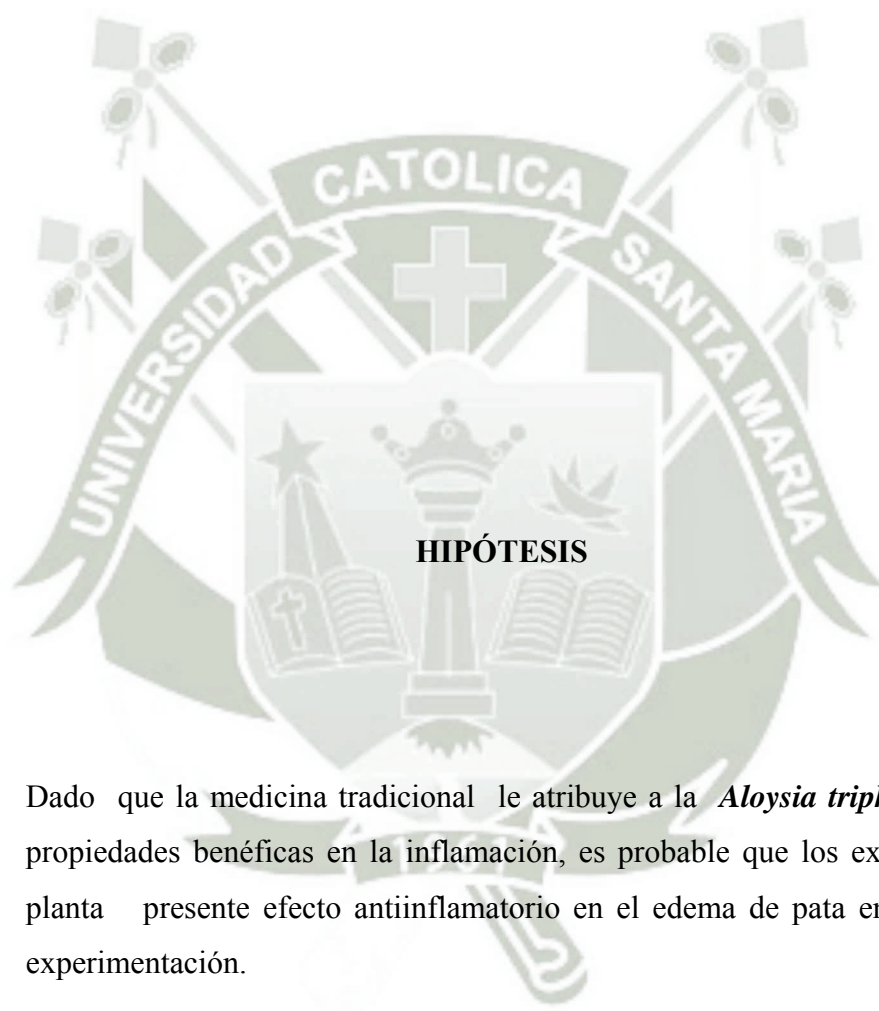
Con este fin, utilizamos el método del edema subplantar inducido por carragenina, el cual consiste en inducir la inflamación experimental en ratas, para así comprobar el efecto antiinflamatorio de los tratamientos por separado y el tratamiento con la asociación.

Por lo tanto se hace necesario el desarrollo de formas farmacéuticas adecuadas usando estas especies vegetales, esto debe hacerse de forma sumamente cuidadosa para garantizar que se alcance el efecto terapéutico deseado y ser de dosificación más fácil, facilitando su administración, buscando la mayor estabilidad del producto, es decir medicamentos seguros.



### OBJETIVOS

- Obtención del extracto etanólico del *Aloysia triphylla* (Cedrón).
- Preparación de la crema con el extracto de *Aloysia triphylla* (Cedrón)
- Evaluar y verificar el efecto antiinflamatorio tópico de la crema a base de *Aloysia triphylla* (Cedrón) comparadas con el Diclofenaco.



### HIPÓTESIS

Dado que la medicina tradicional le atribuye a la *Aloysia triphylla* (cedrón) propiedades benéficas en la inflamación, es probable que los extractos de esta planta presente efecto antiinflamatorio en el edema de pata en animales de experimentación.

## CAPITULO I

### MARCO TEORICO

#### 1.- *Aloysia triphylla* (CEDRON)

##### 1.1 CLASIFICACION TAXONOMICA:

Reino	: Vegetal – Plantae
Division	: Magnoliophyta
Clase	: Magnoliopsida
Subclase	: Asteridae
Orden	: Lamiales
Familia	: Verbenaceae
Género	: Aloysia
Especie	: Triphylla
Nombres comunes	: Aloysia Citriodora, Hierba Luisa o Verbena de Indias



FIGURA N° 1: *Aloysia triphylla* “CEDRON”



## 1.2 GENERALIDADES DE LA FAMILIA VERBENACEAE

Hierbas, arbustos o árboles, menos comúnmente lianas, de indumento variado, inermes, espinosos o aculeados, eglandulosos o punteado-oleíferos en tallos, pedúnculos, hojas, brácteas y flores. Hojas generalmente opuestas, a veces alternas o verticiladas, simples o compuestas, en este caso digitadas, 3-7-folioladas (Vitex), más raramente unifolialadas, enteras, dentadas, crenadas, lobadas, sésiles o pecioladas, a veces muy reducidas, escamiformes, a veces espiciformes. Estípulas ausentes. Inflorescencias politélicas (subfam. Verbenoideae), simple en racimos espiciformes abiertos, multifloros o paucifloros o complejas en dibotrios o tribotrios, con inflorescencia terminal y coflorescencias laterales en racimos abiertos contraídos (“cabezuela”) o laxos (racimos espiciformes) o inflorescencias monotélicas (subfam. Viticoideae) en dicasios con distinto grado de ramificación.

Estambres 4 ó 5 o por aborto reducidos a 2 (Hierobotana, Stachytarpheta), generalmente didínamos, insertos sobre el tubo corolino; estaminodios presentes o nulos; anteras basifijas o sub-basifijas, menos común dorsifijas, con tecas paralelas, divergentes en la base hasta superpuestas, de dehiscencia longitudinal, conectivo normal o dilatado, con o sin apéndice glandular. Ovario<sup>i</sup> súpero, 2 (menos comúnmente 4-5) o por aborto unicarpelar; carpelos 2-loculares o por falsos tabiques 4-10 loculares; óvulos 1-2 por lóculo, fijos en la base del lóculo o péndulos; estilo simple, terminal; estigma capitado, 2-lobado, bífido, oblicuo o lateral. Fruto<sup>i</sup> seco o subcarnoso, monocarpelar o bicarpelar separándose a la madurez en 2-4 partes, cada una de ellas indehiscentes, 1-locular, 1-seminada (Phyla, Acantholippia, Lampaya, Lippia, Aloysia, Stachytarpheta, Bouchea) ó 2-carpelar, 2-seminada (Pitrea, Priva) o fruto drupáceo monocarpelar a 4-5 carpelar, con mesocarpo carnoso, (subseco a jugoso), o delgado y endocarpo, en general, óseo con 2 a numerosos (4-5) lóculos y 2 a numerosos (4-5) óvulos. Semillas con o sin albumen; embrión recto, radícula ínfera.

### 1.3 GENERALIDADES Y PRINCIPALES ASPECTOS BOTANICOS DE LA *Aloysia triphylla* (Cedron):

#### 1.3.1 DESCRIPCION:

La *Aloysia triphylla*, pertenece a la familia de las Verbenáceas y es también conocida botánicamente con los nombres de *Lippia citriodora* Kunth, *Lippia triphylla* Kuntze, *Aloysia citriodora* Ortega. Popularmente, se le conoce en Colombia como “Cidrón”; en Perú “Cedrón”, en Argentina, “Cedrón”, “Hierba Luisa”; “María Luisa” y “Hierba de la princesa”, en España. Es apreciada como planta ornamental en los jardines y solares, debido al intenso y agradable olor a limón que desprenden sus hojas.<sup>(6)</sup>

**Botánica:** Es un arbusto perenne, que puede medir más de 1.50 m de altura.

**Hojas:** Su nombre “triphylla” se debe a que sus hojas simples, rugosas e insertadas en cada nudo, están reunidas en vértices de tres.<sup>(6)</sup>

**Flores:** Son pequeñas, blancas por fuera y violáceas por dentro. Esta planta es originaria de la región montañosa del norte de Argentina (la Rioja, Salta), donde crece silvestre.

Es cultivada en México, Venezuela, Brasil, Perú, Uruguay, Chile, Estados Unidos e introducida en Europa y Norte de África. Los cultivos pueden durar hasta 15 años y se ubican en lugares soleados o en semisombra; se ha observado, que la concentración de aceite esencial en las hojas aumenta con iluminación solar alta; y disminuye en las plantas que crecen bajo la sombra.<sup>(6)</sup>

**Habitad:** La planta se adapta bien en climas templado y templado-cálido. Con frío riguroso suele perder las hojas. Prospera bien en buenos suelos, de consistencia media, sueltos, permeables, profundos, con pH entre 6.5 y 7.2, más bien frescos, pero no húmedos, pues el exceso de agua favorece la podredumbre de raíces.<sup>(6)</sup>

**Partes Empleadas:** Sus hojas

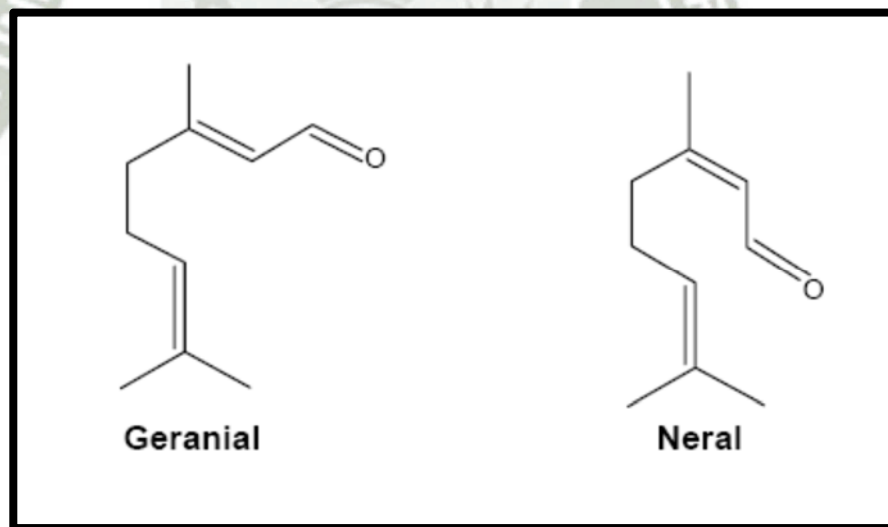
La *Aloysia triphylla* es una hierba astringente y aromática, rica en aceites volátiles, que posee propiedades antiespasmódicas, es un analgésico local, carminativa, antiséptica y

es ligeramente sedante. Además, se usa para controlar el vértigo, náuseas, insomnio, flatulencia, dispepsia, desordenes neuronales leves, para apaciguar la congestión nasal y bronquial, alivia la hinchazón de ojos. Es recetada para diferentes tipos de alteraciones nerviosas, especialmente la ansiedad, ya que en muchos casos, se consiguen mejores resultados con infusiones de esta planta, que con algunos tranquilizantes químicos, que generan efectos secundarios. Es un ingrediente común en repelentes de insectos, ya que su aceite esencial posee propiedades insecticida y bactericida.

#### 1.4 COMPOSICION QUÍMICA DEL ACEITE ESENCIAL DE CEDRÓN

##### 1.4.1 Citral

Es una mezcla de dos aldehídos monoterpénicos isoméricos, geranial y neral. El isómero trans- se conoce como geranial o citral A, (E)- 3,7- dimetil-2,6- octadienal y el isómero cis- se conoce como neral o citral B, (Z)- 3,7- dimetil-2,6-octadienal (*Figura 2*).<sup>(11)</sup>



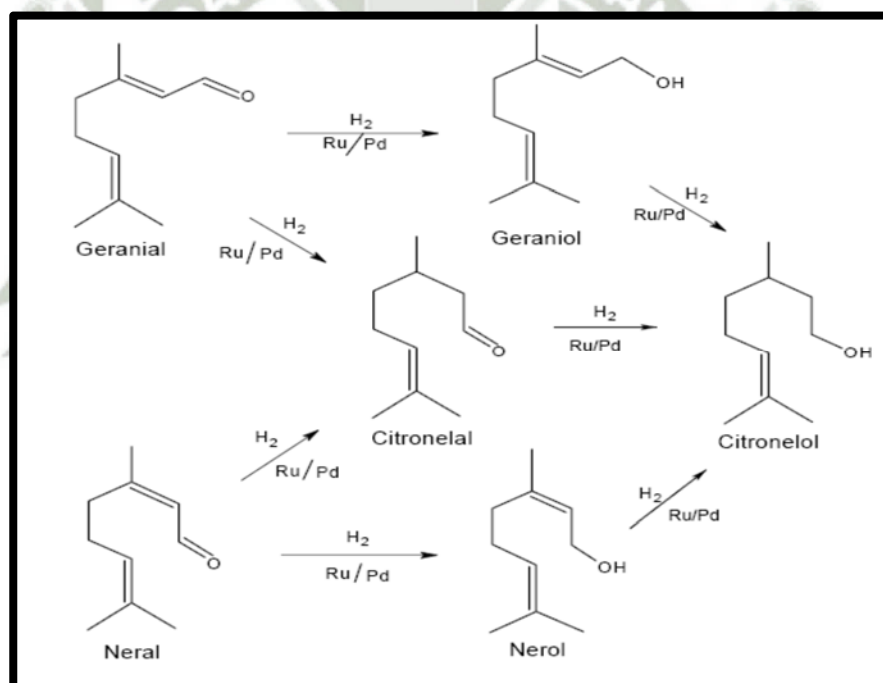
Fuente: Díaz (2007)

*Figura 2. Isómeros geométricos del citral: geranial y neral.*

El citral es el componente mayoritario del aceite esencial de *Aloysia triphylla*, se caracteriza por un fuerte olor a limón; su sensibilidad a la exposición de la luz, calor, oxígeno y pH bajos o altos, provoca, con el paso del tiempo, un aumento en la densidad

del aceite esencial; citral está presente en otras plantas como el lemon grass, jengibre, naranja y algunas variedades de albahaca. Este compuesto, es materia prima para la síntesis de iononas, vitaminas A y E, así como un ingrediente importante en la industria de alimentos y perfumes (Masuda *et al.*, 2002). Por ser un aldehído  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado, el citral puede presentar reacciones de hidrogenación con la formación de alcoholes insaturados, por ejemplo el geraniol, nerol y citronelol (**Figura 3**); productos que son de gran interés como intermediarios en síntesis orgánica en la industria química, industrias de sabores y fragancias y la industria farmacéutica.<sup>(11)</sup>

Se considera, que los compuestos responsables por el olor “cítrico” del aceite esencial de esta especie son el citral, limoneno, geraniol y nerol.



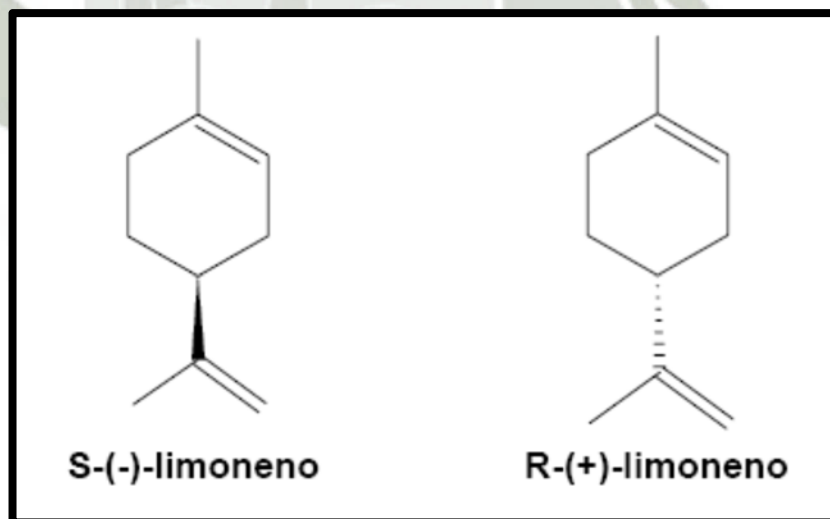
Fuente: Díaz (2007)

**Figura 3.** Reacciones de hidrogenación del citral.

### 1.4.2 Limoneno

El limoneno es el otro componente abundante en el aceite esencial de *Aloysia triphylla* (7-11%), es un monoterpeno de fórmula  $C_{10}H_{16}$ , presenta dos isómeros ópticos, el R-(+)-limoneno y el S-(-)-limoneno. Se encuentra abundante en muchos aceites esenciales, el (+) limoneno en la corteza de naranja y en el aceite de alcaravea, el (-) limoneno en las hojas de pino. Tiene una gran importancia en la industria, se emplea en la producción de p-cimeno, como disolventes de resinas, pigmentos, tintas, en la fabricación de adhesivos y en la obtención de la carvona. Últimamente, la demanda del compuesto se debe a su aplicación como disolvente biodegradable.<sup>(6,11,19)</sup>

Es utilizado en muchos procesos farmacéuticos y de alimentos, para dar sabor, por ejemplo en la obtención de sabores artificiales de menta, en la fabricación de dulces y goma de mascar. Recientes estudios apuntan a que el limoneno tiene efectos anticancerígenos, incrementa los niveles de enzimas hepáticas implicadas en la detoxificación de carcinógenos.



Fuente: Díaz (2007)

*Figura 4. Isómeros ópticos del limoneno.*

Los siguientes son los componentes presentes en el aceite esencial de *Aloysia triphylla*, que muestran actividad biológica:

- ❖ Citral: antibacterial, fungicida.
- ❖ Linalol: antibacterial.
- ❖ Canfeno: antioxidante.
- ❖  $\alpha$ -Terpineol: antibacterial.
- ❖ trans- $\beta$ -Cariofileno: antibacterial.
- ❖ Limoneno: antibacterial.
- ❖ Cineol: antiinflamatorio

### 1.5 ANTECEDENTES TERAPEUTICOS Y USOS

En herboristería las hojas y tallos del cedrón son ricos en un aceite esencial, cuyo componente principal es el citral, responsable de su aroma, y que contiene además limoneno, linalol, cineol, terpineol, y cariofileno, un aldehído sesquiterpénico al que se atribuye acción eupéptica y espasmolítica.<sup>(19,25)</sup>

Los extractos de *Lippia citriodora* son ricos en fenilpropanoides, especialmente verbascósido, que presentan actividad biológica como antioxidantes. Se utiliza como digestivo, carminativo y antiespasmódico, para casos de dispepsia o dolores de estómago. Se la consume también como sedante ligero. Posee una importante cantidad de melatonina, sustancia que se usa como relajante natural y que favorece el sueño nocturno.

Los elementos usados en infusión se recogen dos veces al año, a fines de la primavera y comienzos del otoño. Se emplean las hojas tiernas y las sumidades floridas.

**Capacidad antioxidante:** Es bueno para las vías urinarias y no tener fuga. La suplementación con extracto de *Lippia citriodora* protege los neutrófilos del daño

oxidativo, disminuyendo los marcadores del daño muscular ocasionado por la práctica de ejercicio físico.

El extracto de *Lippia citriodora* muestra propiedades antioxidantes que pueden jugar un papel importante en la protección contra el estrés oxidativo ocasionado por la práctica de ejercicio físico intenso.

## 1.6.- Generalidades de los Aceites Esenciales

**1.6.1 Aceites esenciales:** Son mezclas de componentes volátiles, producto del metabolismo secundario de las plantas; en su composición química entran hidrocarburos del grupo de los terpenos, junto con compuestos oxigenados de bajo peso molecular (alcoholes, aldehídos, cetonas, ésteres y ácidos), que son los que les dan a los aceite esencial el aroma que los caracteriza<sup>(5,6,9)</sup>

Los metabolitos secundarios volátiles tienen una distribución restringida en la naturaleza, la cual se limita a ciertas plantas llamadas “aromáticas”, en algunos casos, a solo algunas especies o subespecies, por lo que son consideradas como una manifestación individual del organismo que las contiene y se les atribuye una gran variedad de funciones específicas, por lo que éstos deben tener algún significado biológico, ya que son biosintetizados y biodegradados.

Los aceite esencial se biosintetizan en tricomas glandulares (hojas) o en glándulas (cáscaras); en las plantas se pueden ubicar e.g. en pelos glandulares (menta, lavanda), células modificadas del parénquima: Piperáceas (pimienta), tubos oleíferos (canela), tubos esquizógenos (anís, hinojo), canales lisígenos (pino), entre otros.<sup>(4)</sup>

**1.6.2. Composición química de los aceites esenciales:** La composición química de los aceites esenciales es muy compleja, los metabolitos secundarios volátiles se pueden clasificar con base en los grupos funcionales que contienen sus moléculas, según se muestra en la *tabla 1*.

Grupo funcional	Naturaleza química	Ejemplo
Hidrocarburos	Terpénicos	Limoneno, $\alpha$ -terpineno
	Aromáticos	Cumeno, $p$ -cimeno
	Sesquiterpénicos	trans- $\beta$ -Cariofileno
Aldehídos	Monoterpénicos	Citral
	Alifáticos	Nonanal, octadenal
	Aromáticos	Cinamaldehido
Alcoholes	Monoterpénicos	Geraniol, citronelol
	Alifáticos	3-Decanol
	Sesquiterpénicos	Espatulenol, cedrol
	Aromáticos	Alcohol bencílico
Fenoles	Aromáticos	Timol, carvacrol

**Tabla 1.** Composición química del aceite esencial con base en los grupos funcionales de moléculas constituyentes.

Según Bandoni (4), respecto a la formación y evolución de los aceites esenciales en las plantas es necesario tener en cuenta algunos aspectos externos, que pueden afectar la composición química de las esencias de manera cualitativa y cuantitativa, entre ellos, se pueden destacar los siguientes: condiciones geobotánicas (clima, altitud, tipo de suelo, pluviosidad), labores culturales (uso de fertilizantes, abonos y pesticidas), parte y estado de desarrollo fenológico de la planta, época de recolección, modo de almacenamiento y manejo del material vegetal (fresco, seco, fermentado, tratamiento postcosecha), modo de obtención del aceite (destilación o expresión).



**1.6.3. Aplicaciones de los aceites esenciales:** El tipo de aceite esencial y su calidad, determinan en qué producto final será incorporado un aceite. Los aceites esenciales son ampliamente utilizados como materia prima en diferentes tipos de industria, cosmética, alimenticia, bebidas, textil, etc., mientras que otras industrias pueden usar productos aislados de esencias, como es el caso de la industria farmacéutica <sup>(5)</sup>. La *Tabla 2* proporciona una visión general del uso del aceite esencial en las diferentes ramas de consumo.

*Tabla 2. Industrias usuarias de productos aromáticos naturales y aceites esenciales*

Industrias	Aplicaciones
<b>Alimenticia</b>	Salsas, condimentos, bebidas refrescantes, alimentos procesados y enlatados
<b>Licorera</b>	Aperitivos y saborizantes
<b>Cosmética</b>	Perfumes, dentífricos, cremas, lociones
<b>Farmacéutica</b>	Veterinaria, antisépticos, analgésicos, aromaterapia y homeopatía.
<b>Uso domestico</b>	Desodorantes, desinfectantes del ambiente y jabones.
<b>Agroquímica</b>	Bioinsecticidas y aleloquímicos
<b>Textil</b>	Elaboración de enmascaradores de olores y tratamiento con mordientes después del teñido
<b>Petroquímica y minería</b>	Utiliza esencias o terpenos derivados de ellas como vehículos flotantes y lubricantes.
<b>Pinturas</b>	Enmascaradores de olores disolvente biodegradable.
<b>Química Fina</b>	Precursores químicos, por ejemplo citral, safrol, trementina.

**1.6.4. Control de calidad de los aceites esenciales:** Dentro de todos los niveles de la cadena productiva de aceites esenciales, el primer control que se realiza, es el de los parámetros organolépticos. Esta prueba se realiza para saber si el aceite esencial presenta adulteración, por ejemplo la dilución, aunque en otros casos, el comprador puede exigir un análisis químico con el fin de saber la proporción en la cual se encuentran sus componentes principales, o en el peor de los casos, exigirle a la empresa certificaciones en BPM, ISO <sup>(11)</sup>. En la *Tabla 3*, se observan los parámetros que más se utilizan para el control de calidad del aceite esencial.

*Tabla 3. Parámetros utilizados para el control de calidad de los aceites esenciales*

<b>Características organolépticas</b>	<b>Olor Color</b>
<b>Determinaciones físicas</b>	Densidad Miscibilidad en etanol Índice de refracción Poder rotatorio
<b>Índices químicos</b>	Índice de acidez Índice de fenoles Índice de éster Determinación de aldehídos y cetonas
<b>Características Cromatografías</b>	Cuantificación de los componentes principales Análisis por cromatografía de gases (GC-MS, GC)
<b>Características espectroscópicas</b>	Ultravioleta Infrarrojo RMN

**1.6.5.- Tipos de aceites esenciales:** Se pueden clasificar en dos grandes grupos: los aceites esenciales crudos o de baja calidad y los aceites esenciales purificados o refinados que son de alta calidad <sup>(5)</sup>.

Entre estos dos grados se encuentran muchas calidades, pero en términos generales podemos decir que:

- **Los aceites esenciales crudos**, no se les ha agregado mayor valor y se utilizan como materia prima para velas, pebeteros, artículos de aseo y limpieza e incluso insecticidas, papelería o juguetería de plástico.
- **Los aceites crudos purificados o de alta calidad**, tienen el mayor valor agregado y son utilizados en la industria alimenticia, farmacéutica, cosmética y de perfumes.

## 2.- ANTIOXIDANTE

Un antioxidante es una molécula capaz de retardar o prevenir la oxidación de otras moléculas. La oxidación es una reacción química de transferencia de electrones de una sustancia a un agente oxidante. Las reacciones de oxidación pueden producir radicales libres que comienzan reacciones en cadena que dañan las células. Los antioxidantes terminan estas reacciones quitando intermedios del radical libre e inhiben otras reacciones de oxidación oxidándose ellos mismos. Debido a esto es que los antioxidantes son a menudo agentes reductores tales como tioles o polifenoles. Los antioxidantes se encuentran contenidos en el olivo, ajo, arroz integral, café, coliflor, brócoli, jengibre, perejil, cebolla, cítricos, semolina, tomates, aceite de semilla de la vid, té, romero, entre otras muchas sustancias. También son parte importante constituyente de la leche materna.

Aunque las reacciones de oxidación son cruciales para la vida, también pueden ser perjudiciales; por lo tanto las plantas y los animales mantienen complejos sistemas de

múltiples tipos de antioxidantes, tales como glutatión, vitamina C, y vitamina E, así como enzimas tales como la catalasa, superóxido dismutasa y varias peroxidasas. Los niveles bajos de antioxidantes o la inhibición de las enzimas antioxidantes causan estrés oxidativo y pueden dañar o matar las células.

El estrés oxidativo ha sido asociado a la patogénesis de muchas enfermedades humanas, es por ello que el uso de antioxidantes en farmacología es estudiado de forma intensiva, particularmente como tratamiento para accidentes cerebrovasculares y enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, se desconoce si el estrés oxidativo es la causa o la consecuencia de tales enfermedades. Los antioxidantes también son ampliamente utilizados como ingredientes en suplementos dietéticos con la esperanza de mantener la salud y de prevenir enfermedades tales como el cáncer y la cardiopatía isquémica. Aunque algunos estudios han sugerido que los suplementos antioxidantes tienen beneficios para la salud, otros grandes ensayos clínicos no detectaron ninguna ventaja para las formulaciones probadas y el exceso de la suplementación puede llegar a ser dañino. Además de estas aplicaciones en medicina los antioxidantes tienen muchas aplicaciones industriales, tales como conservantes de alimentos y cosméticos y la prevención de la degradación del caucho y la gasolina.<sup>(11,30)</sup>

### **3.- COMPUESTOS FENOLICOS**

El término «compuestos fenólicos» engloba a todas aquellas sustancias que poseen varias funciones fenol, nombres populares del hidroxibenceno, unidos a estructuras aromáticas o alifáticas. Únicamente, algunos compuestos fenólicos de la familia de los ácidos fenoles no son polifenoles, sino monofenoles.<sup>(6)</sup>

Los compuestos fenólicos tienen su origen en el mundo vegetal. Son unos de los principales metabolitos secundarios de las plantas y su presencia en el reino animal se debe a la ingestión de éstas. Los fenoles son sintetizados *de novo* por las plantas y son regulados genéticamente, tanto a nivel cualitativo como cuantitativo, aunque a este nivel también existen factores ambientales.<sup>(6,38)</sup>

Además, actúan como fitoalexinas (las plantas heridas secretan fenoles para defenderse de posibles ataques fúngicos o bacterianos) y contribuyen a la pigmentación de muchas partes de la planta (p. ej. los antocianos son los responsables del color rojo, naranja, azul, púrpura o violeta que encontramos en las pieles de las frutas y hortalizas). Por otro lado, cuando los fenoles son oxidados, dan lugar a las quinonas que dan un color pardo que muchas veces es indeseable.

Los **compuestos fenólicos** son elementos químicos que se encuentran ampliamente distribuidos en las plantas. Los tres grupos más importantes son los flavonoides, los ácidos fenólicos y los polifenoles. Los compuestos fenólicos son antioxidantes y pueden contribuir a prevenir algunas enfermedades.

#### 4.- LOS FLAVONIODES

Los flavonoides son pigmentos casi universales en los vegetales. Casi siempre hidrosolubles, son responsables de la coloración de las flores, frutos y a veces de las hojas; así ocurre con los flavonoides amarillos (chalconas, auronas, flavonoles amarillos); con los antocianósidos rojos, azules o violetas. Si no son directamente visibles, contribuyen a la coloración por su papel de copigmentos, así ocurre con las flavonas y flavonoles incoloros que copigmentan a los antocianósidos.<sup>(6)</sup>

Se demostraron múltiples efectos positivos debido a su acción antioxidante y eliminadora de radicales libres. Por ello, desempeñan un papel esencial en la protección frente a los fenómenos de daño oxidativo, y tienen efectos terapéuticos en un elevado número de patologías.

Debido a este hecho se han escrito efectos protectores en patologías tales como diabetes mellitus, cáncer, cardiopatías, infecciones víricas, úlceras estomacales y duodenal, e inflamaciones. Otras actividades destacadas son sus acciones antivirales y antialérgicas, así como sus propiedades antitrombótica y antiinflamatorias.<sup>(30)</sup>

## 5.- INFLAMACION

### 5.1- CONCEPTO

El fenómeno de inflamación se conoce desde hace mucho tiempo por el griego Celsius en el siglo I AC. El avance de la ciencia y numerosos estudios han intentado explicar este proceso.<sup>(36)</sup>

La agresión puede ser química, física o biológica. Se le debe considerar como una reacción local, conectiva, vascular frente a una lesión que obliga a los elementos humorales y celulares a actuar para destruir, neutralizar o inhibir la acción del agente lesivo y finalmente reparar el trastorno producido es decir una alteración del tejido que aparece como consecuencia de un estímulo patológico.<sup>(36)</sup>

La inflamación puede definirse como una reacción defensiva local integrada por alteración, exudación y proliferación. Se le ha llamado «el síndrome local de adaptación». La reacción es desencadenada por estímulos nocivos de muy diversa naturaleza: físicos, químicos y microorganismos como bacterias, hongos y parásitos. El carácter defensivo se entiende desde el punto de vista local, aunque una inflamación puede conducir a la muerte del individuo si se desarrolla en órganos vitales. El calor y el rubor se explican por la hiperemia activa que se produce en la inflamación; la tumoración, por el exudado; el dolor, por la irritación de las terminaciones nerviosas producida por la alteración y el descenso del pH que acompaña al exudado. Desde el punto de vista del nivel de organización, el proceso inflamatorio se da en el histión. En una inflamación completamente desarrollada siempre están presentes los tres componentes que la integran, aunque uno suele predominar.<sup>(41)</sup>

La inflamación es un proceso de aspectos y localizaciones muy variados. El aspecto macroscópico fue caracterizado por Celso por cuatro signos, que se conocen hoy como los signos cardinales de la inflamación: rubor y tumor con calor y dolor.

Posteriormente se agregó un quinto signo: la perturbación funcional. Hasta pasada la edad media la inflamación era considerada una enfermedad, y sólo en el siglo XVIII se reconoció que se trataba de una reacción adaptativa de defensa frente a muy variadas causas (Hunter). Cohnheim, en el siglo XIX, destacó la importancia del trastorno circulatorio en la inflamación y su particularidad de acompañarse de un trastorno de la permeabilidad vascular. En el aspecto morfológico otro avance importante lo marcó el descubrimiento de la fagocitosis.(41)

## **5.2.- CAUSAS DE LA INFLAMACION**

### **5.2.1. CAUSAS FISICAS**

Entre ellas contamos los traumatismos mecánicos, el calor, el frío, las radiaciones, la electricidad, produciendo la inflamación por un mecanismo de acción y con una intensidad diferente para cada causa. En algunos casos modifican las propiedades físico-químicas del tejido, pero la inflamación solo se desencadena si la alteración celular y tisular es profunda. (36)

Su mecanismo de acción se basa en la precipitación o desnaturalización de las proteínas. Al parecer así actuarían diversos tóxicos de origen animal y vegetal cuyo mecanismo de acción y actuación en forma directa sobre el sistema vascular se explicaría por la presencia de aminas biógenas, como histaminas y serotonina en su composición.(36)

### **5.2.2. CAUSAS QUÍMICAS**

Entre ellas contamos la inflamación causada por ácidos minerales, álcalis y gases irritantes por lesiones celulares que originan y los productos liberados en ellas. El mecanismo de acción se basa en una precipitación o desnaturalización de las proteínas.(36)

También actúan diversos tóxicos de origen animal o vegetal. El mecanismo de acción de los venenos de origen animal y vegetal se explica por las aminas biógenas, histaminas y serotoninas que contienen y que actúan directamente sobre el sistema vascular.<sup>(36)</sup>

### 5.2.3. AGENTES FLOGÓGENOS VIVOS

Las bacterias, hongos y virus constituyen las causas más frecuentes y clínicamente más importantes de la inflamación.<sup>(33)</sup>

Su mecanismo de acción en el huésped es producir una degradación de los monosacáridos mediante glucólisis aerobia y anaerobia y la acción de los metabolitos formados como: dióxido de carbono y ácido láctico que producen acidosis del foco inflamatorio. Debido al metabolismo bacteriano se producen alteraciones ácido-base en el tejido y se produce un efecto despolimerizante sobre la sustancia fundamental del mesénquima, además, las bacterias producen una serie de sustancias dotadas de actividad metabólica como nucleasas, proteasas, lipasas, lecitinasas, fosfatasas en especial una carbohidrasa llamada hialuronidasa que juega un papel importante en la propagación del germen causal y la intensidad de la inflamación.<sup>(33)</sup>

También son importantes las exotoxinas termolábiles producidas por las bacterias sumamente tóxicas que provocan una intensa formación de anticuerpos siendo típicas de las gram – positivas, mientras que en las gram - negativas se observan las endotoxinas. En tanto que los virus actúan sobre las células vivas, ingresan en ellas y usan sus sistemas enzimáticos para sintetizar componentes genéticos a costa de las sustancias del huésped originando la muerte de la célula huésped que se convierte en agente inflamatorio, influyen además algunas endotoxinas especiales y la composición química del virus.<sup>(33)</sup>



Entre los hongos mencionaremos: Actinomicetos, Blastomicetos, Tricofitos, etc.<sup>(19)</sup>

#### **5.2.4. REACCIÓN ANTÍGENO – ANTICUERPO**

Una inflamación puede ser consecuencia de una reacción tisular alérgica, entendiendo como alergia la capacidad del organismo de reaccionar frente al estímulo repetido de un mismo antígeno en forma diferente al primer contacto.<sup>(41)</sup>

Los anticuerpos actúan fijando los antígenos, concentrándolos y desintegrándolos en el lugar de la inflamación, sin producirse la limpieza tisular fisiológica normal, originando una concentración anormal de productos secundarios.<sup>(41)</sup>

### **5.3 CLASES DE LA INFLAMACIÓN**

#### **5.3.1. INFLAMACIÓN AGUDA**

La inflamación aguda es una respuesta rápida ante un agente agresor que sirve para liberar mediadores de defensa del huésped (leucocitos y proteínas plasmáticas) en el sitio de la lesión, normalmente dura menos de 15 días.<sup>(36)</sup>

La inflamación aguda tiene tres componentes mayores: alteraciones en el calibre vascular, que dan lugar a un aumento en el flujo sanguíneo, cambios estructurales en la microvasculatura que permiten que las proteínas plasmáticas y los leucocitos abandonen la circulación y migren y se acumulen en el foco de la lesión y su posterior activación para eliminar el agente agresor.

Estas alteraciones producen los signos clínicos clásicos de la inflamación. Existen cuatro signos cardinales de la inflamación:

- Enrojecimiento o rubor: se debe principalmente a la vasodilatación que se produce en la zona inflamada.
- Edema o tumor: aumento del líquido intersticial y formación de edema.
- Calor: aumento de la temperatura en la zona inflamada. Se debe a la vasodilatación y al incremento del consumo local de oxígeno.
- Dolor: aparece como la consecuencia de la liberación de sustancias capaces de provocar la activación de los nociceptores.

La pérdida de la función y el dolor ocurren como consecuencia de la síntesis de mediadores y de la lesión mediada por leucocitos.(36)

Los elementos que intervienen en la inflamación aguda son:

- Componentes microvasculares - Componente celular

### 5.3.2. INFLAMACIÓN CRÓNICA

Inflamación de duración prolongada (semanas, meses o años) en la que se observan, de manera simultánea, signos de inflamación activa, destrucción tisular e intentos de reparación, y tiene dos características importantes:<sup>(19)</sup>

1. El infiltrado celular está compuesto sobre todo por macrófagos, linfocitos y células plasmáticas
2. La reacción inflamatoria es más productiva que exudativa, es decir, que la formación de tejido fibroso prevalece sobre el exudado de líquidos.

La inflamación crónica puede producirse por diversas causas: a) progresión de una inflamación aguda; b) episodios recurrentes de inflamación aguda y c) inflamación crónica desde el comienzo asociada

frecuentemente a infecciones intracelulares (tuberculosis, lepra, etc). Microscópicamente la inflamación crónica se caracteriza por la presencia de macrófagos y sus derivados (células epitelioides y gigantes), linfocitos, células plasmáticas, neutrófilos, eosinófilos y fibroblastos.<sup>(19)</sup>

## 5.4 MEDIADORES QUIMICOS DE LA INFLAMACION

En todo proceso inflamatorio, se originan alteraciones importantes que se caracterizan por la liberación de diversas sustancias biológicamente activas que provocan y mantienen la inflamación.<sup>(41)</sup>

Los mediadores químicos de la inflamación pueden provenir del plasma, de las células (plaquetas, neutrófilos, monocitos-macrófagos y células cebadas) y del tejido lesionado. Pueden dividirse en los siguientes grupos:<sup>(41)</sup>

### 5.4.1 AMINAS VASOACTIVAS

#### a) **Histamina:**

La histamina es un compuesto que actúa en el organismo como hormona y como neurotransmisor. Tiene un papel fundamental en las reacciones alérgicas y el sistema inmunitario, es decir, en aspectos relacionados con cuerpos extraños que se introducen en el organismo.<sup>(41)</sup>

La histamina proviene de la descarboxilación del aminoácido histidina, una reacción catalizada por la enzima L-histidina descarboxilasa. Es una amina hidrofílica vasoactiva. Una vez formada la histamina, se almacena o se inactiva rápidamente. La histamina liberada en las sinapsis de las neuronas es degradada por la enzima acetaldehído deshidrogenasa.

La deficiencia de esta enzima dispara una reacción alérgica cuando la histamina fluye en las sinapsis. Además, la histamina es degradada por la histamina-N-metiltransferasa y la diamina oxidasa.

Esta ampliamente distribuida en los tejidos, especialmente en los mastocitos, presentes en el tejido conectivo junto a los vasos sanguíneos. También se encuentran en los basófilos y las plaquetas sanguíneas.<sup>(41)</sup>

Su importancia es mayor en la reacción inflamatoria inicial y en las reacciones de hipersensibilidad mediadas por la inmunoglobulina E.

#### **b) Serotonina:**

Amina vasoactiva se encuentra en las plaquetas y células enterocromafines, que participa en la fase inmediata de aumento de la permeabilidad, es considerada como un mediador de la inflamación. Químicamente es un derivado del indol denominado 5-hidroxitriptamina.<sup>(19)</sup>

La liberación de la serotonina (e histamina) de las plaquetas se estimula cuando las plaquetas se agregan tras su contacto con el colágeno, la trombina, la adenosina difosfato y los complejos antígeno – anticuerpo.<sup>(19)</sup>

La agregación plaquetaria y, por tanto, la liberación de serotonina e histamina también son estimuladas por el factor activador de plaquetas derivados de los mastocitos durante las reacciones mediadas por IgE.<sup>(19)</sup>

El triptófano es un aminoácido que se encuentra en las proteínas que ingerimos con la alimentación. Una vez en nuestro organismo, se transforma en 5-HTP que, a su vez, se convierte en serotonina, un neurotransmisor que controla el estado de ánimo, el sueño (la serotonina es precursora de la hormona del sueño, la melatonina), el impulso sexual, el apetito y el umbral del dolor, entre otras funciones. Tanto el triptófano como el 5-HTP pueden comprarse en cualquier herbolario.<sup>(19)</sup>

#### 5.4.2 PROTEASAS PLASMÁTICAS

##### a) Sistema del Complemento:

Este sistema actúa en los procesos inmunitarios innatos y adaptivos de defensa frente a microorganismos, y su objetivo final es la lisis de los mismos a través del denominado complejo de ataque de membrana (MAC).<sup>(33)</sup>

En el proceso, se elaboran diversos componentes del complemento, que producen aumento de la permeabilidad vascular, quimiotaxis y opsonización.

Formado por 20 proteínas y sus productos metabólicos, cuyas mayores concentraciones se dan en el plasma y están enumeradas desde el C1 a C9. Este sistema actúa en los procesos inmunitarios de defensa antimicrobiana.<sup>(33)</sup>

Estas reacciones biológicas comprenden: incremento de la permeabilidad vascular, quimiotactismo, opsonización antes de la fagocitosis y lisis de los microorganismos a través del complejo de ataque de membrana (MAC).

Los factores del complemento que ejercen su acción en la inflamación aguda son:

- C3a, C4a y C5a: Producen aumento de permeabilidad vascular y vasodilatación debido a que liberan la histamina de las células cebadas y activación de la vía de la lipoxigenasa. <sup>(33)</sup>
- C5a: Produce adhesión quimiotaxis y activación leucocitaria. <sup>(33)</sup>
- C3b y C3b1: Inducen el fenómeno de fagocitosis. <sup>(33)</sup>

#### **b) Sistema de la Kininas:**

El sistema de Kininas genera péptidos vasoactivos a partir de proteínas plasmáticas denominadas kininógenos y mediante proteasas específicas llamadas calicreínas.

Son dos Kininas las que tienen importancia en todo proceso inflamatorio: La bradikinina o calidina I y la calidina II. Se forma a partir de una 2-globulina del plasma, la bradikinina es un mon péptido, vasoactivo potente que aumenta la permeabilidad vascular, además origina contracción en el músculo liso, dilatación en los vasos sanguíneos y dolor al inyectarse en piel. No es quimiotáctica, su acción es breve pues la enzima Kininasa la inactiva rápidamente. <sup>(19,41)</sup>

#### **c) Sistema de Coagulación:**

El sistema de coagulación y la inflamación son sistemas íntimamente conectados. El sistema de coagulación se divide en dos vías que confluyen, culminando en la activación de la trombina y en la formación de fibrina.

Está constituido por una serie de proteínas plasmáticas que también puede ser activadas por el factor de Hageman. El paso final de la

cascada es la conversión del fibrinógeno en fibrina por acción de la trombina.

Durante esta conversión se forman los fibrinopéptidos que inducen el aumento de la permeabilidad vascular y la actividad quimiotáctica para los leucocitos y la proliferación de los fibroblastos.<sup>(33)</sup>

El objetivo final del sistema de coagulación es la formación de un coágulo o red de fibrina, para evitar el sangrado en el sitio de la lesión. Es un proceso dinámico y complejo donde participan numerosas proteínas plasmáticas: los factores de la coagulación (representados en números romanos); éstos circulan en sangre como zimógenos (inactivos). Cuando se desencadena el mecanismo de la coagulación, estas proteínas se activan adquiriendo actividad enzimática, mientras que otros (FV y FVIII) actúan como cofactores y su función consiste en potenciar la acción de los otros factores.<sup>(33)</sup>

#### **5.4.3 METABOLITOS DEL ACIDO ARAQUIDÓNICO:**

##### **PROSTAGLANDINAS Y LEUCOTRIENOS.**

Son mediadores celulares; los antagonistas tienen poca actividad clínica pero hay análogos que sí se usan clínicamente.

Aparecen y desaparecen con el estímulo adecuado. Están relacionados con muchos procesos fisiológicos y tienen un papel fundamental en la inflamación. Al principio de siglo (1930) se vio que en el semen humano había una sustancia capaz de contraer la musculatura uterina.<sup>(32)</sup>

Se creía que lo sintetizaba la próstata (prostaglandinas). Se vio que la prostaglandina era una familia importante compuesta por diferentes compuestos que tienen en común una estructura química con 20 carbonos que venía de la transformación enzimática de los ácidos grasos y, además, era poliinsaturada. Las prostaglandinas procedían de la transformación enzimática de ácidos grasos poliinsaturados de 20 C (fundamentalmente del ácido araquidónico).<sup>(32)</sup>

Cuando el enzima que actúa es la ciclooxigenasa, forma prostaglandinas.

Cuando el enzima que actúa es la lipooxigenasa, forma leucotrienos.

Para formar prostaglandinas debe actuar la ciclooxigenasa que da una ciclación en un extremo dando un anillo ciclopentano y el resto de la molécula es oxidada. Una prostaglandina tiene un anillo ciclopentano y unas cadenas más o menos largas. Según la sustitución del anillo ciclopentano, dará una prostaglandina u otra.

El AA debe liberarse de los fosfolípidos por la activación de las fosfolipasas celulares. La síntesis de metabolitos se puede llevar a cabo por una de las dos vías principales.<sup>(32)</sup>

**a) Vía de la Ciclooxigenasa:**

Una ciclooxigenasa de los ácidos grasos transforma el ácido araquidónico en la prostaglandina endoperoxido PGG<sub>2</sub> que por peroxidación enzimática se convierte en PGH<sub>2</sub> produciendo un radical libre de oxígeno y la contracción de la fibra muscular lisa. La aspirina y la indometacina inhiben esta vía.<sup>(32)</sup>

El tromboxano es un potente agregante plaquetario y vasoconstrictor, y entre las prostaglandinas tienen funciones como vasodilatadores, inhibidores de la agregación plaquetaria y también participan en la patogenia del dolor y la fiebre de la inflamación.<sup>(32)</sup>



**b) Vía de la Lipooxigenasa:**

Esta vía da lugar a varios productos denominados leucotrienos. Éstos son sintetizados como resultado de una reacción anafiláctica y se consideran los principales agonistas en la producción del broncoespasmo durante el ataque de asma, así como la inducción de vasoconstricción.<sup>(32)</sup>

La inhibición de la enzima COX-1 desvía el metabolismo lejos de la producción de prostanoïdes protectores y hacia la vía de la lipooxigenasa y la producción de cinteinil leucotrienos. Además, se plantea que la estructura de la COX-2 es modificada por el ácido acetilsalicílico, dando como resultado la generación de productos de la vía de la lipooxigenasa, con aumento en la actividad de cinteinil-leucotrienos.<sup>(32)</sup>

En el organismo, depende de la batería celular de cada tejido la vía y metabolito que se va a expresar, ya que no existe la misma expresión de las enzimas que catalizan el ácido araquidónico.

**5.4.4 FACTOR ACTIVADOR DE LAS PLAQUETAS (FAP)**

El factor activador de plaquetas (PAF) es un derivado de fosfolípidos de membrana y su liberación puede ser inducida por un estímulo inmune que involucra a la IgE.

Puede ser producido por una gran variedad de células, incluyendo plaquetas, basófilos, eosinófilos y neutrófilos. Aunque inicialmente se describió como un potente estimulador de la agregación plaquetaria, tiene múltiples efectos entre los cuales destaca su papel en la inflamación y en la respuesta alérgica.<sup>(21)</sup>

Parece participar también en la hiperreactividad bronquial a través del reclutamiento de eosinófilos, los cuales liberan mediadores tóxicos para el epitelio bronquial como la proteína básica principal, la proteína catiónica del eosinófilo y la neurotoxina derivada del eosinófilo.<sup>(21)</sup>

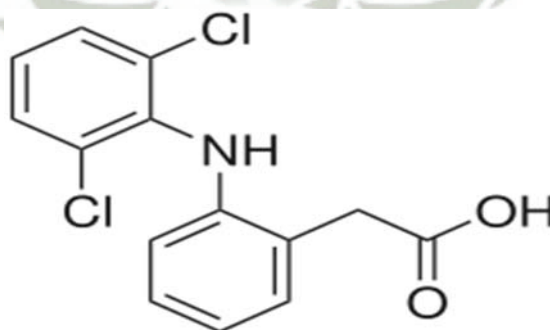
### 5.4.5 CITOQUINONAS

Las citoquinas son un conjunto de proteínas que regulan interacciones de las células del sistema inmune. Su función inmunoreguladora es clave en la respuesta inmune, en la inflamación y en la hematopoyesis de distintos tipos celulares. Las citoquinas son un conjunto de proteínas de pequeño peso molecular sintetizadas por multitud de células especialmente las células del sistema inmune. Su función es inmunoreguladora siendo fundamentales en la comunicación y en las interacciones que establecen las células del sistema inmune entre sí y con otras células.<sup>(33)</sup>

Para ello activan a macrófagos, eosinófilos, células NK y neutrófilos, inducen la producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno por parte de los macrófagos y participan en los procesos hematopoyéticos. Participan en procesos tan importantes como la inflamación, la regulación de la expresión del MHC (Major Histocompatibility Complex) de clase I y de clase II, las respuestas inmunosupresoras, la regulación del cambio de isotipo de inmunoglobulinas, la quimiotaxis y la función efectora, normalmente citotoxicidad.<sup>(33)</sup>

## 6.- TRATAMIENTOS DE INFLAMACIÓN:

### 6.1 DICLOFENACO SÓDICO



**FIGURA N° 5: Estructura de Diclofenaco Sódico**

**Composición.-** Cada 100g de crema contiene: Diclofenaco Sódico 1g.

**Acción farmacológica.-** Actúa en el tejido inflamado a nivel periférico por bloqueo de la síntesis y disminución de la actividad de las prostaglandinas.

**Indicaciones:** Es un antiinflamatorio que posee actividades analgésicas y antipiréticas y está indicado por vía oral e intramuscular para el tratamiento de enfermedades reumáticas agudas, artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante, artrosis, lumbalgia, gota en fase aguda, inflamación postraumática y postoperatoria, cólico renal y biliar, migraña aguda, y como profilaxis para dolor postoperatorio y dismenorrea. <sup>(19)</sup>

**Dosis:** A nivel tópico en adultos y niños mayores de 12 años; según la extensión del área afectada, aplique, frotando suavemente de 3 a 4 veces al día. Siga correctamente el modo. <sup>(19)</sup>

**Efectos Adversos:** A nivel de piel se produce prurito, rash, púrpura alérgica, urticaria, fotosensibilidad, necrolisis epidérmica tóxica, alopecia. <sup>(19)</sup>

**Contraindicaciones:** Está contraindicado en pacientes que han tenido asma, urticaria o rinitis aguda después de la administración de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que inhiben la prostaglandina sintetasa. En presencia de hipertensión arterial severa, insuficiencia cardíaca, renal y hepática, citopenias. <sup>(19)</sup>

Hipersensibilidad al Diclofenaco Sódico y/o excipientes de la formulación, insuficiencia hepática o renal severas, úlceras gastrointestinales. También en pacientes con antecedentes de urticaria angioedema, anafilaxia, bronco espasmo o rinitis aguda inducida por ácido salicílico u otro AINE. <sup>(19)</sup>

## 6.2 ANTIINFLAMATORIOS NATURALES O ALTERNATIVOS

Diversas condiciones y dolencias como la artritis, el asma, los problemas renales, los golpes, las alergias, las enfermedades cardíacas e incluso el cáncer pueden causar una inflamación en una determinada parte del organismo. <sup>(33)</sup>

El dolor agudo o crónico usualmente acompaña las inflamaciones. Por lo general, para evitar el dolor producido por la inflamación, las personas consumen medicamentos que presentan efectos secundarios serios; siendo uno de ellos las úlceras en el estómago.

Afortunadamente, existen muchas hierbas, especias y plantas que poseen propiedades antiinflamatorias (generalmente debido a los fitoquímicos que contienen) y analgésicas las cuales constituyen excelentes alternativas naturales. <sup>(33)</sup>

## 7.- INFLAMACIÓN EXPERIMENTAL

### 7.1 EDEMA SUBPLANTAR INDUCIDO POR CARRAGENINA EN RATAS

Se produce por la administración subcutánea de una solución de carragenina, a nivel de la aponeurosis plantar de la rata provocando una reacción de carácter inflamatorio. <sup>(10,40)</sup>

La carragenina al 1% se disuelve en suero fisiológico, luego se administra en la región subplantar. El producto a ensayar se puede administrar por diferentes vías: intraperitoneal, oral, etc.

La respuesta vascular máxima ocurre aproximadamente a las 2 a 4 horas de la administración de la carragenina y coincide con la fase medida por las prostaglandinas. <sup>(10,40)</sup>

La medida del volumen de la pata inyectada y la de la pata control, se realizara por inmersión de la solución de cloruro de sodio que contiene el recipiente del pletismómetro (Pletismómetro Digital 7500) hasta el maléolo lateral.

Estas mediciones se realizaran cada cuatro horas, después de la administración del agente flogogeno (Carragenina).<sup>(40)</sup>

## 8.- MÉTODOS DE EXTRACCIÓN DE PLANTAS MEDICINALES

### 8.1 Fundamento:

En el proceso de extracción se distinguen fundamentalmente dos fases:

**FASE DE LAVADO:** Al resumir el líquido de extracción con el material de la droga, las células liberadas por las operaciones de trituración, más o menos destruidas entran en contacto directo con el disolvente. Los componentes celulares existentes podrán ser fácilmente tomados por los disolventes o arrastrados por él.<sup>(6)</sup>

Se deduce, pues, que una parte de las sustancias activas pasa casi instantáneamente al disolvente en esta primera fase de la extracción. Cuanto más fino sea el polvo de la droga más fácilmente cursa este proceso de lavado.

**FASE DE EXTRACCION:** Los restantes fenómenos son más complicados, pues para disolver los componentes de las células intactas, el disolvente tiene que penetrar primero en ellas. Las membranas celulares arrugadas y secas existentes en la droga deben de pasar en primer lugar a un estado tal que permita el paso del disolvente al interior de las células. Esto se consigue por esponjamiento, que produce un aumento del volumen de la membrana por incorporación de moléculas del disolvente.<sup>(12)</sup>

La capacidad que tienen las sustancias que constituyen el esqueleto de celulosa para ligar moléculas de líquido, da lugar a que esta estructura celulósica se esponje, produciéndose espacios intermicelares que permiten el paso del líquido extractivo

hasta el interior de las células. Estos fenómenos son favorables en gran medida por el agua.

La fuerza motriz es la gradiente de concentración existente entre la solución situada en el interior de la célula y el líquido extractivo, toda libre de sustancias activas, situado en el exterior. Las sustancias endocelulares pasan a líquido extractivo por difusión a través de la membrana, hasta alcanzar el equilibrio de concentración entre las soluciones situadas en el interior y al exterior de la célula.<sup>(12)</sup>

## 8.2 LIXIVIACION:

La lixiviación es un proceso que se realiza en recipientes cilíndricos o cónicos, que poseen dispositivos adecuados de carga y descarga. El líquido de extracción se introduce de forma continua por la parte superior y circula lentamente a través de la droga que, por lo general, esta groseramente pulverizada renovando constantemente el líquido, se consigue prácticamente una maceración progresiva.<sup>(12)</sup>

En tanto que en el caso de la maceración simple no puede conseguir el agotamiento total de la droga, puesto que llega a alcanzarse un equilibrio de concentración entre la solución endocelular y el líquido extracelular, en el caso de la lixiviación es teóricamente posible la extracción total (prácticamente se obtiene hasta el 95% de sustancias extraíbles) gracias al aporte constante de disolvente nuevo y al continuo descenso de concentración que ello implica.<sup>(12)</sup>

Antes de llenar el lixiviado debe humedecerse la droga con el disolvente permitiendo su esponjamiento a fin de facilitar la penetración del disolvente en las membranas celulares durante la lixiviación. El llenado del lixiviado requiere ejercer una cierta comprensión con la punta de los dedos, no debiendo quedar espacios libres en el interior de la masa del material pues dificulta la regularidad del flujo del líquido extractivo, disminuyendo el rendimiento de la extracción, por otra parte, un llenado excesivamente compacto lentifica el paso del líquido o lo impide.<sup>(12)</sup>

## 9.- CREMA

Las cremas son preparaciones homogéneas y semisólidas consistentes en sistemas de emulsión opacos. Su consistencia y sus propiedades dependen del tipo de emulsión, bien sea agua /aceite (hidrófobas) o aceite/agua (hidrófilas) y la naturaleza de los sólidos de la fase interna. Los emulsificantes de cremas acuosasson ceras emulsificadoras y jabones de tritanolamina, amonio y potasio, los de cremas oleosas, son alcoholes grasos, lanolina, cera, ésteres de sorbitán, etc. <sup>(34,42)</sup>

Son formas farmacéuticas semisólidas emulsionadas que contienen uno o varios principios activos y hasta un 80% de agua. Este término se ha aplicado tradicionalmente a los semisólidos que poseen una consistencia relativamente fluida formulada ya sea como una emulsión agua en aceite o aceite en agua. Sin embargo, más recientemente el término ha estado restringido a los productos que consisten en emulsiones aceite en agua o dispersiones acuosas microcristalinas de ácidos grasos o alcoholes de cadena larga que son fácilmente lavables, cosmética y estéticamente más aceptables. <sup>(42)</sup>

### 9.1- Características:

- ✓ Efectos emolientes, refrescantes y humectantes
- ✓ La viscosidad y flujo varía de acuerdo al grado en que los sistemas son homogenizados o por la fuerza aplicada.
- ✓ La rigidez se puede incrementar por la inclusión de cantidades elevadas de emulsificante.
- ✓ La viscosidad se aumenta: aumenta la viscosidad de la fase continua, aumentando el contenido de emulsificante.

Las cremas están destinadas para su aplicación en la piel o ciertas mucosas con efecto protector, terapéutico o profiláctico, en particular cuando no se necesita un efecto oclusivo.

La preparación de una crema que contiene sólidos grasos se realiza fundiendo éstos a  $70^{\circ}$  -  $75^{\circ}$ ; se agrega luego el agente emulsificante si es oleosoluble, Los ingredientes acuoso-solubles o miscibles con el agua se incorporan en la fase acuosa calentada a temperatura similar a la anterior, luego se mezcla las dos fases. <sup>(34,42)</sup>

Las cremas son medios aparentemente para el desarrollo de microorganismos, por lo cual debe emplearse preservativo, bien seleccionado y en cantidad precisa, su exceso puede dar lugar a efectos colaterales indeseables. Se envasan en potes de vidrio o de plástico con tapa bien asegurada que prevenga la evaporación y contaminación. <sup>(34,42)</sup>

## 9.2.- CLASIFICACION: <sup>(16,19)</sup>

Las cremas pueden ser:

- ❖ **Hidrófobas:** Fase externa es **lipófila**.
- ❖ **Hidrófilas:** Fase externa es **acuosa**.

### A. Cremas Hidrófilas:

- Contienen bases miscibles en agua
- La fase externa es acuosa debido a emulgentes tipo O/W como jabones sódicos, trietanolamina, alcoholes grasos sulfatados.
- Desaparecen con facilidad
- Se mezclan con secreciones serosas.
- Es lavable
- Cosméticamente aceptable
- Vehículo para sustancias hidrosolubles.

### B. Cremas Hidrófobas:

- Son habitualmente anhidras y absorben solo pequeñas cantidades de agua.
- Fase externa oleosas: W/O



- Actúan como los aceites ( contribuyen a la hidratación de la piel)
- No es lavable
- Pueden aplicarse sobre aéreas pilosas
- Son vehículos de sustancias liposolubles

Diversas condiciones y dolencias como la artritis, el asma, los problemas renales, los golpes, las alergias, las enfermedades cardiacas e incluso el cáncer pueden causar una inflamación en una determinada parte del organismo.<sup>(6,19)</sup>

El dolor agudo o crónico usualmente acompaña las inflamaciones. Por lo general, para evitar el dolor producido por la inflamación, las personas consumen medicamentos que presentan efectos secundarios serios; siendo uno de ellos las úlceras en el estómago

Afortunadamente, existen muchas hierbas, especias y plantas que poseen propiedades antiinflamatorias (generalmente debido a los fitoquímicos que contienen) y analgésicas las cuales constituyen excelentes alternativas naturales.

## 10. EVALUACION ESTADISTICA DE DATOS

La estadística nos permitió evaluar y comparar cuantitativamente los efectos de la droga, teniendo en cuenta la variabilidad. Para el ordenamiento, interpretación y análisis de datos se usaron los siguientes instrumentos estadísticos.

### a) Parámetros de distribución

#### ✓ PROMEDIO:

Definiremos promedio de estas observaciones al valor dado por:

$$\bar{x} = \frac{x_1 + \dots + x_n}{n} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

En esta expresión, puede verse que el promedio de un conjunto de números se calcula sumándolos y luego dividiendo la suma por el número de sumandos.

Entendemos aquí por casos 'normales' aquellos conjuntos de datos que no contienen valores muy extremos, valores muy alejados de los demás.

Debido a que en muchas situaciones experimentales, el comportamiento de los datos es relativamente 'normal', el promedio es muy usado, convirtiéndose en la primera estadística calculada para representar el 'centro' de la población en estudio.

#### **b) Parámetros de dispersión**

##### **✓ DESVIACION ESTANDAR**

La desviación estándar es una medida del grado de dispersión de los datos con respecto al valor promedio. Dicho de otra manera, la desviación estándar es simplemente el "promedio" o variación esperada con respecto a la media aritmética.

Este indicador, comúnmente empleado, permite describir la variabilidad de los valores de un conjunto de datos. La desviación típica se utiliza generalmente para completar los indicadores de tendencia central como la media o la mediana.

El objetivo es ver si los valores de un conjunto de datos están más o menos reagrupados alrededor de la tendencia central. A mayor dispersión, mayor valor tomará la desviación típica.

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n}}$$

### ✓ PRUEBA T-PAREADO

Si estamos comparando un resultado cuantitativo en dos grupos de datos, a partir de muestras extraídas de forma aleatoria de una población normal, siendo  $n_A$  el tamaño de la primera muestra y  $n_B$  el de la segunda, la cantidad:

$$t = \frac{(\bar{y}_B - \bar{y}_A) - (\mu_B - \mu_A)}{s \sqrt{1/n_A + 1/n_B}}$$

(donde  $\bar{y}_A$ ,  $\bar{y}_B$  son las medias muestrales,  $\mu_A$ ,  $\mu_B$  las correspondientes medias poblacionales,  $s$  la desviación típica muestral conjunta), se distribuye como una *t de Student* con  $n_A + n_B - 2$  grados de libertad, proporcionándonos una referencia probabilística con la que juzgar si el valor observado de diferencia de medias nos permite mantener la hipótesis planteada, que será habitualmente la hipótesis de igualdad de las medias (por ejemplo igualdad de efecto de los tratamientos), o lo que es lo mismo nos permite verificar si es razonable admitir que  $\mu_B - \mu_A = 0$  a la luz de los datos obtenidos en nuestro experimento.

### c) ANALISIS DE VARIANZA

#### ✓ ANOVA

El análisis de la varianza (ANOVA) es una técnica estadística de contraste de hipótesis. Tradicionalmente estas técnicas, conjuntamente con las técnicas de regresión lineal múltiple, de las que prácticamente son una extensión natural, marcan el comienzo de las técnicas multivariantes. Con estas técnicas se manejan simultáneamente más de dos variables, y la complejidad del aparato matemático se incrementa proporcionalmente con el número de variables en juego. El análisis de la varianza (o Anova: Analysis of variance) es un método para comparar dos o más medias, que es necesario cuando se quiere comparar más de dos medias es incorrecto utilizar repetidamente el contraste basado en la *t de Student*.

Esta es una prueba de significancia, la cual tiene como objetivo demostrar estadísticamente si el efecto hallado al aplicar los tratamientos es debido a los mismos o a causas fuera de los tratamientos.

#### d) Prueba de Significación

##### ✓ TEST DE TUKEY

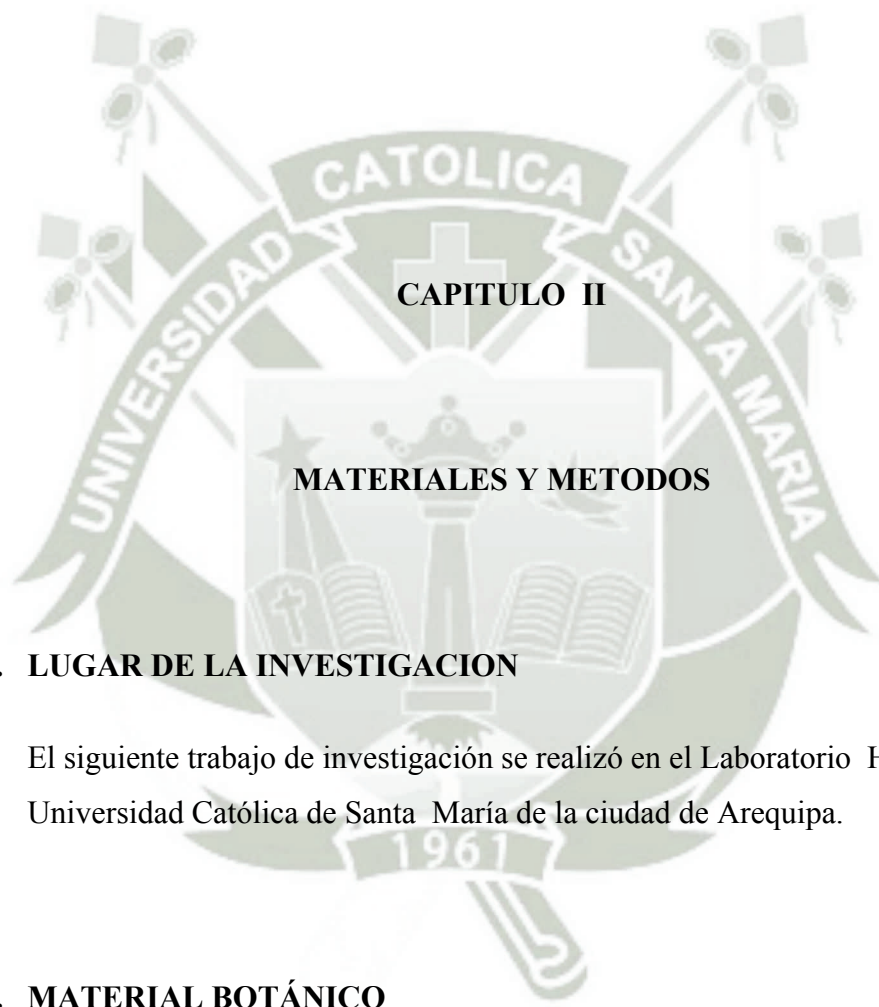
Esta es una prueba de comparación múltiple, utilizada media graduadas, se basa en el análisis de varianza y asegura que la probabilidad de una o más comparaciones que se juzgue significativamente solamente por azar no sea mayor de 5 % es decir, si al análisis de varianza los resultados obtenidos fueran significativos a los diferentes tratamientos, se procederá a averiguar estadísticamente cuál de ellos fue más eficiente o más específico, de no hallarse significancia a la prueba del ANOVA no será necesario realizar ningún test de especificidad. Esta prueba se calcula con un  $p = 0.05$  y se aplica a cualquier número de tratamientos, se usa la siguiente formula:

$$\text{Tukey} = q\alpha (p, v) \times \frac{s}{\sqrt{n}}$$

DONDE:

- $q\alpha$  = Valor en tablas al 95%
- $p$  = Números de grupos
- $v$  = Número de grados de libertad asociado a CMD
- $s$  = Raíz cuadrada de CMD
- $n$  = Número de experimentos por grupo.

Este valor hallado es la diferencia mínima entre resultados de los tratamientos que puede ser considerada significativa



## **CAPITULO II**

### **MATERIALES Y METODOS**

#### **1. LUGAR DE LA INVESTIGACION**

El siguiente trabajo de investigación se realizó en el Laboratorio H – 103 de la Universidad Católica de Santa María de la ciudad de Arequipa.

#### **2. MATERIAL BOTÁNICO**

- Hojas de Aloysia Triphylla (Cedron):

Para el presente trabajo de investigación se utilizó 20 g de hojas secas de Aloysia Triphylla.

### 3. MATERIAL DE LABORATORIO

#### 3.1.- Material de Vidrio

- Vasos de precipitado (250 ml, 600ml,1000ml)
- Varilla
- Tubos de ensayo
- Probeta 100 ml
- Matraces
- Pipetas (1ml, 5ml, 10 ml)

#### 3.2.- Material Biológico

El total de unidades experimentales fue de 30 ratas de la especie *Rattus rattus* de la variedad Albina Swiss.

#### 3.3.- Equipos de Laboratorio

- Balanza Analítica Unimatic CL 41
- Equipo de Lixiviación
- Pletismometro Digital LE 7500

#### 3.4.- Otros materiales

- Jeringa hipodérmica / aguja N° 22 x ½
- Jeringa de Tuberculina / aguja N° 27 x ½
- Espatula
- Diclofenaco al 1% en gel

### 4. REACTIVOS

- Carragenina 1% PA.
- Etanol

- Propilenglicol PA.
- Propilparabeno Sander
- Suero fisiológico al 0.9%
- Cloruro de sodio

#### 5.- METODO DE OBTENCION DE LOS EXTRACTOS DE *Aloysia Triphylla*.

Se procedió a pesar 20g de las hojas trituradas de *Aloysia Triphylla*, se sometio a extracción por lixiviación, con los solventes etanol y propilenglicol, la velocidad de goteo fue de 20 gotas / minuto, obteniendo así el extracto etanolito y con propilenglicol al 20 % de dicha planta, el proceso de extracción se realizó hasta obtener la cantidad de extracto requerida (20 mg en 100 ml), el periodo de lixiviación duro 48 horas.

#### 6.- FORMULACION DE LA CREMA TOPICA

Para el desarrollo de la formulación se tomó en cuenta las propiedades farmacotecnicas de sus componentes, los que se muestran en el CUADRO N°1.

CUADRO N° 1

#### COMPONENTES DE LA FORMULACION Y FUNCIÓN QUE CUMPLEN DENTRO DEL PREPARADO

COMPONENTES	FUNCION FARMACOTECNICA
Lauril sulfato de sodio	Agente humectante
Alcohol Cetílico	Confiere estabilidad, textura y aumenta su consistencia
Metilparabeno	Preservante
Extracto Propilenglicol de <i>Aloysia Triphylla</i>	Complejo Activo
Acido Esteárico	Hidratacion
Trietanolamina	Base neutralizante
Agua desionizada	Vehículo

## 7.- MÉTODO PARA LA EVALUACIÓN BIOLÓGICA DEL EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE LA FORMULACION DE ALOYSIA TRIPHYLLA (Cedrón)

### 7.1. Diseño Experimental Edema subplantar inducido por Carragenina en ratas para la evaluación del efecto antiinflamatorio tópico de la crema del extracto de *Aloysia Triphylla* (Cedron)

#### a. Diseño

Al azar.

#### b. Formulación evaluada

Crema del extracto de *Aloysia Triphylla* al 1%.

Crema del extracto de *Aloysia Triphylla* al 2%

Crema del extracto de *Aloysia Triphylla* al 5%

Crema del extracto de *Aloysia Triphylla* al 10%

#### c. Tratamientos

Se procedió a realizar los tratamientos denominadas T1, T2, T3, T4, T5, T6 y T7, donde:

**T1:** Formulación de la crema de *Aloysia Triphylla* al 1%.

**T2:** Formulación de la crema de *Aloysia Triphylla* al 2%.

**T3:** Formulación de la crema de *Aloysia Triphylla* al 5%.



**T4:** Formulación de la crema de *Aloysia triphylla* al 10 %.

**T5:** Formulación base crema sin agregados.

**T6:** Formulación comercial de Diclofenaco

**T7:** Grupo control tratado con carragenina al 1%.

#### **d. Unidad experimental**

Rata de la especie *Rattus rattus* variedad Albina Swiss con un peso de 200 g y sus edades alrededor de los tres meses. Durante el lapso que duró el experimento, todos los animales fueron sometidos a las mismas condiciones dietéticas.

#### **e. Procedimiento**

A la unidad de experimentación se le provocó el edema con una solución de carragenina al 1% a nivel de la aponeurosis plantar de la rata realizado por infiltración subcutánea, provocando una reacción de carácter inflamatorio (el volumen inyectado en cada sitio es de 0.1 ml administrados a través de una jeringa hipodérmica/aguja N° 27 x ½). La respuesta vascular máxima ocurre aproximadamente de tres a cuatro horas de la administración de la carragenina.

#### **f. Total de unidades experimentales**

El total de unidades experimentales para este diseño será de 30.

#### **g. Croquis del experimento ( ver ANEXO N°1)**

#### **h. Evaluación y registro**

Transcurrida una hora a la infiltración de la carragenina 1% se procederá a aplicar los tratamientos cada 4 horas, luego de 24 horas se realizará la última medición en el Pletismómetro Digital LE 7500.

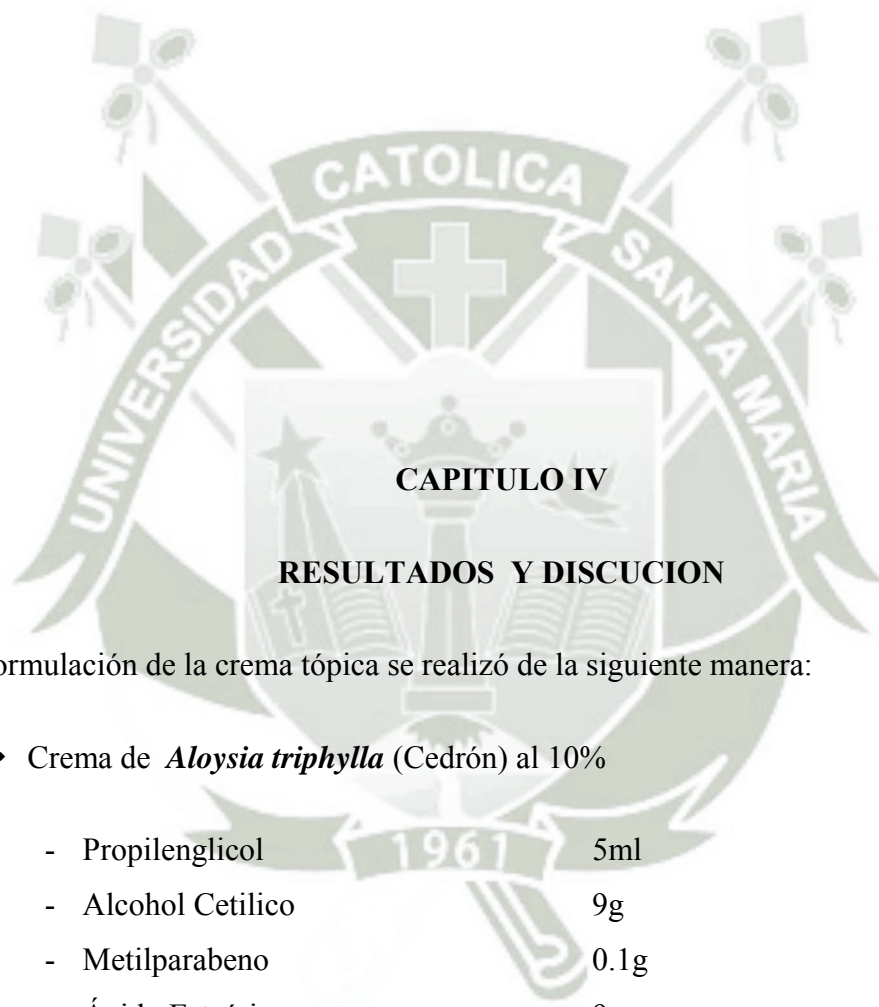
#### **i. Transformación de los datos**

$$\% \text{ Inhibición} = \frac{(C - T)}{T} \times 100$$

**DONDE:**

**C** = Incremento en volumen de la pata del grupo control.

**T** = Incremento en volumen de la pata del grupo tratado con la droga en estudio.



## CAPITULO IV

### RESULTADOS Y DISCUCION

La formulación de la crema tópica se realizó de la siguiente manera:

- ❖ Crema de *Aloysia triphylla* (Cedrón) al 10%
  - Propilenglicol 5ml
  - Alcohol Cetilico 9g
  - Metilparabeno 0.1g
  - Ácido Esteárico 9g
  - Extracto de *Aloysia triphylla* 10 ml
  - Trietanolamina 1ml
  - Agua destilada o desionizada c.s.p. 100.0 g de crema

❖ Crema de *Aloysia triphylla* (Cedrón) al 5%

- Propilenglicol 5ml
- Alcohol Cetílico 9g
- Metilparabeno 0.1g
- Ácido Esteárico 9g
- Extracto de *Aloysia triphylla* 5 ml
- Trietanolamina 1ml
- Agua destilada o desionizada c.s.p. 100.0 g de crema

❖ Crema de *Aloysia triphylla* (Cedrón) al 2%

- Propilenglicol 5 ml
- Alcohol Cetílico 9g
- Metilparabeno 0.1g
- Ácido Esteárico 9g
- Extracto de *Aloysia triphylla* 2 ml
- Trietanolamina 1ml
- Agua destilada o desionizada c.s.p. 100.0 g de crema

❖ Crema de *Aloysia triphylla* (Cedrón) al 1%

- Propilenglicol 5 ml
- Alcohol Cetílico 9g
- Metilparabeno 0.1g
- Ácido Esteárico 9g
- Extracto de *Aloysia triphylla* 1 ml
- Trietanolamina 1ml
- Agua destilada o desionizada c.s.p. 100.0 g de crema

### 1) Técnica de preparación:

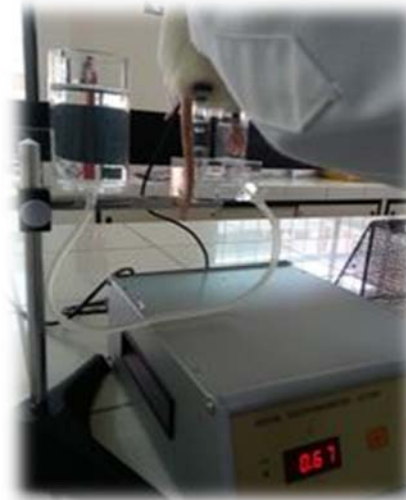
1. Se pesó todos los componentes de dicha formulación
2. Se revisó el procedimiento de preparación antes de realizar toda operación.
3. Se verificó la limpieza de los enseres y materiales necesarios para la fabricación.
4. Se disolvió el parabenos, luego los extractos etanólico de Crema de *Aloysia triphylla* se añadió el Propilenglicol; luego se agregó el alcohol cetílico, agitando constantemente y evitando la formación de grumos, se procedió a mezclar en una recipiente limpio y adecuado, se agitó a baja velocidad para evitar la formación de burbujas.
5. Se procedió a disolver el ácido esteárico en la solución agitando constantemente y evitando la formación de grumos, para la humectación de la crema.
6. Luego se incorporó la trietanolamina (TEA) y por último se añadió el agua.
7. Luego se procedió a la limpieza del material y equipo según los procedimientos de limpieza correspondientes.
8. Una vez llenado, se procede al acondicionamiento de la crema, según las especificaciones particulares, el tipo de envase utilizado debe ser adecuado y compatible con la crema que contiene.

La descripción de la formulación de la crema se muestra en el **ANEXO N° 1**

Finalmente se procedió a la evaluación biológica de la actividad antiinflamatoria, que consistió en la formación de edemas experimentales inducidos por infiltración de carragenina subcutánea en ratas, sobre los cuales se les administro los diferentes cremas. Para lo que se sometieron a estudio los siguientes tratamientos:

Grupo T1: Tratamiento con la crema de *Aloysia triphylla* (Cedrón) al 1%; Grupo T2: Tratamiento con la crema de *Aloysia triphylla* (Cedrón) al 2%; Grupo T3: Tratamiento con la crema de *Aloysia triphylla* (Cedrón) al 5%; Grupo T4: Tratamiento con la crema de *Aloysia triphylla* (Cedrón) al 10%; Grupo T5: Tratamiento con la crema base; Grupo T6: Tratamiento con la crema Diclofenaco; obteniéndose resultados a la 1,2,3,4,5,6 y 7 horas por medio de la determinación del volumen promedio del tejido inflamado.

Estos volúmenes provienen de las cuatro patas inflamadas provenientes de cada grupo de tratamiento a los diferentes tiempos.



**FIGURA N° 6: Procedimiento del experimento con el Pletismómetro**



**FIGURA N° 7: Tratamientos evaluados del Experimento**



**FIGURA N° 8: Aplicación de los Tratamientos**

En el **CUADRO N° 2** observamos los volúmenes promedios de los distintos tratamientos a diferentes horas, el cual nos muestra el descenso del volumen de inflamación y su respectiva desviación estándar a la 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 horas. En la **FIGURA N° 8**, observamos que el tratamiento más efectivo dentro de las formulaciones a base del extracto vegetal es *Aloysia triphylla* al 10%, tiene una mejor actividad antiinflamatoria tópica.

## **2) EVALUACIÓN ESTADÍSTICA DEL PROCESO INFLAMATORIO CON CARRAGENINA**

De acuerdo al tratamiento experimental se tiene 6 grupos experimentales haciendo un total de 24 ratas las que recibieron una dosis de carragenina con el fin de producir inflamación experimental. La tabla No. 4 muestra los datos experimentales de inflamación para las 24 ratas divididas en 6 grupos experimentales.

**Tabla No. 4: Datos experimentales del proceso de inflamación utilizando carragenina**

CREMA %	INICIO (Volumen)	CARRAGENINA (Volumen)
<b>1%</b>	0.96	1.24
	0.85	1.24
	0.91	1.11
	0.83	1.12
<b>2%</b>	0.98	1.52
	0.86	1.5
	0.93	1.56
	0.88	1.33
<b>5%</b>	0.89	1.63
	0.95	1.56
	0.89	1.56
	0.85	1.45
<b>10%</b>	0.89	1.45
	0.98	1.58
	0.89	1.35
	0.93	1.35
<b>BLANCO</b>	0.85	1.21
	0.93	1.42
	0.85	1.30
	0.8	0.87
<b>DICLOFENACO</b>	0.88	1.52
	0.93	1.96
	0.87	1.42
	0.98	1.83

Estos datos fueron evaluados estadísticamente para determinar si el tratamiento con carragenina fue el adecuado. Esto se evalúa con un test t-pareado y las hipótesis son:

Hipótesis nula,  $H_0$ : Valor antes del tratamiento = Valor después del tratamiento, y

Hipótesis alternativa,  $H_1$ : Valor antes del tratamiento  $\neq$  Valor después del tratamiento.



Haciendo uso del software Excel de los datos de la tabla No. 2 se obtiene el siguiente resultado:

**Tabla No. 5: Prueba t para medias de dos muestras emparejadas**

	<i>INICIO</i>	<i>CARRAGENINA</i>
Media	0.90	1.42
Varianza	0.0025	0.0542
Observaciones	24	24
Coefficiente de correlación de Pearson	0.59	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	23	
Estadístico t	-12.34	
P(T<=t) una cola	6.33E-12	
Valor crítico de t (una cola)	1.71	
P(T<=t) dos colas	1.27E-11	
Valor crítico de t (dos colas)	2.07	

Dado de que el valor experimental ( $t = -12.34$ ) es menor al valor t crítico ( $t = 2.07$ ) y por lo tanto el valor p ( $1.27 \times 10^{-11}$ ) es mucho menor que 0.05 se acepta la hipótesis alternativa.

**Conclusión:** El tratamiento con carragenina a la dosis especificada para las 24 ratas ha hecho efecto y se ha obtenido inflamación de tipo experimental.

Como se mencionó anteriormente fueron 6 grupos experimentales con los siguientes tratamientos:

- 1) Tratamiento con crema al 1%

- 2) Tratamiento con crema al 2%
- 3) Tratamiento con crema al 5%
- 4) Tratamiento con crema al 10%
- 5) Tratamiento: Crema de diclofenaco (Control)
- 6) Tratamiento: Blanco

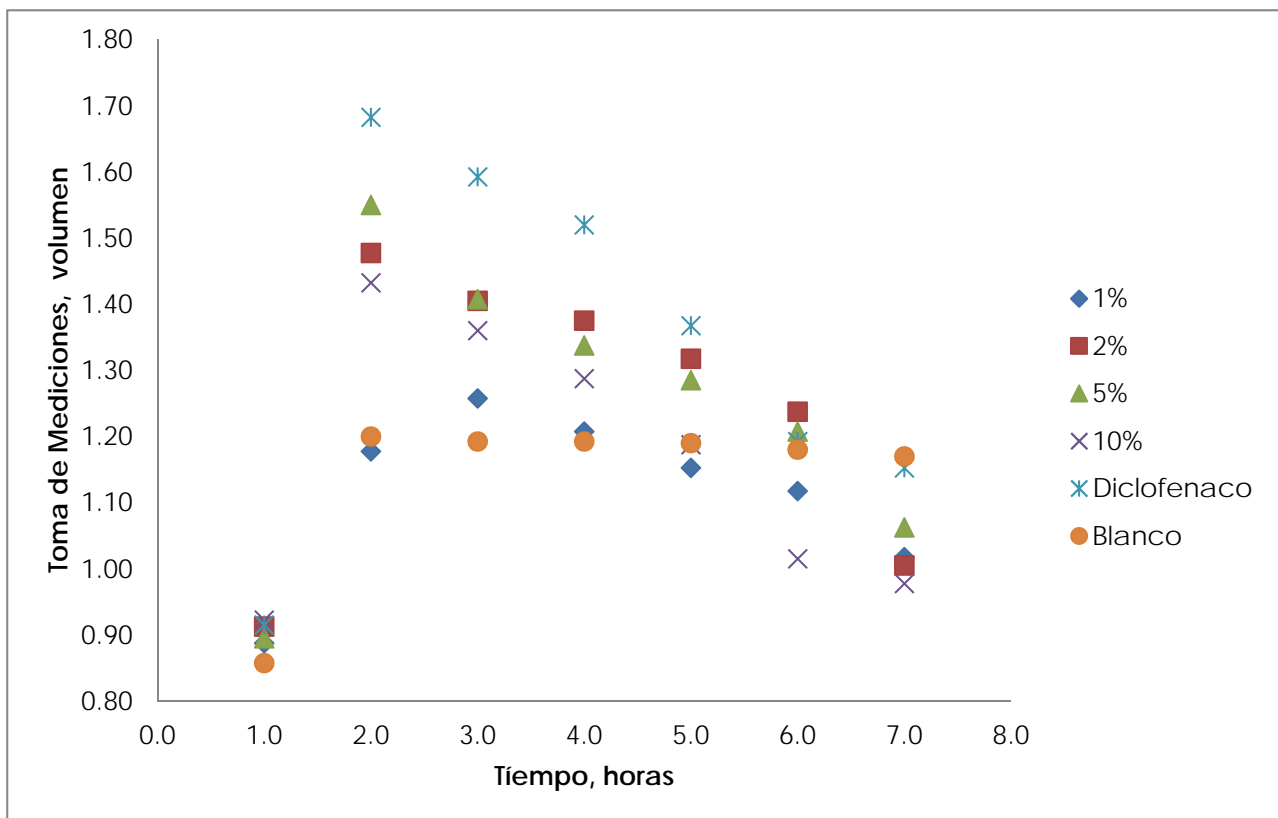
En la siguiente tabla se observa los datos obtenidos durante el experimento:



**Tabla No.6:** Datos experimentales obtenidos durante el proceso de inflamación-desinflamación

CREMA %	# RATAS	Medicion	A las 3 horas	A la hora	A la hora	A la hora	A la hora	A la hora	A la hora	A la hora
		INICIO	CARRAGENINA	MEDICION 1	MEDICION 2	MEDICION 3	MEDICION 4	MEDICION 5	MEDICION 6	MEDICION 7
1%	1	0.96	1.24	1.31	1.3	1.12	1.07	1.04		
	2	0.85	1.24	1.26	1.2	1.18	1.17	1.01		
	3	0.91	1.11	1.16	1.16	1.15	1.11	0.96		
	4	0.83	1.12	1.3	1.17	1.16	1.12	1.06		
2%	5	0.98	1.52	1.43	1.41	1.35	1.25	1		
	6	0.86	1.5	1.46	1.45	1.44	1.37	1.13		
	7	0.93	1.56	1.38	1.35	1.26	1.18	0.98		
	8	0.88	1.33	1.35	1.29	1.22	1.15	0.91		
5%	9	0.89	1.63	1.51	1.47	1.38	1.27	1.1		
	10	0.95	1.56	1.46	1.36	1.4	1.36	1.16		
	11	0.89	1.56	1.4	1.35	1.2	1.11	0.96		
	12	0.85	1.45	1.26	1.17	1.16	1.09	1.03		
10%	13	0.89	1.45	1.27	1.21	1.1	1.05	1.03		
	14	0.98	1.58	1.58	1.48	1.32	1.1	1.01		
	15	0.89	1.35	1.3	1.24	1.2	0.94	0.92		
	16	0.93	1.35	1.29	1.22	1.13	0.97	0.95		
BLANCO	17	0.85	1.21	1.2	1.2	1.2	1.19	1.18		
	18	0.93	1.42	1.41	1.41	1.4	1.4	1.4		
	19	0.85	1.3	1.3	1.3	1.3	1.28	1.26		
	20	0.8	0.87	0.86	0.86	0.86	0.85	0.84		
DICLOFENACO	21	0.88	1.52	1.48	1.37	1.23	1.05	1.03		
	22	0.93	1.96	1.85	1.81	1.5	1.1	1		
	23	0.87	1.42	1.33	1.28	1.2	1.15	1.13		
	24	0.98	1.83	1.71	1.62	1.54	1.47	1.45		

Haciendo una gráfica de estos datos se obtiene la figura No: 9

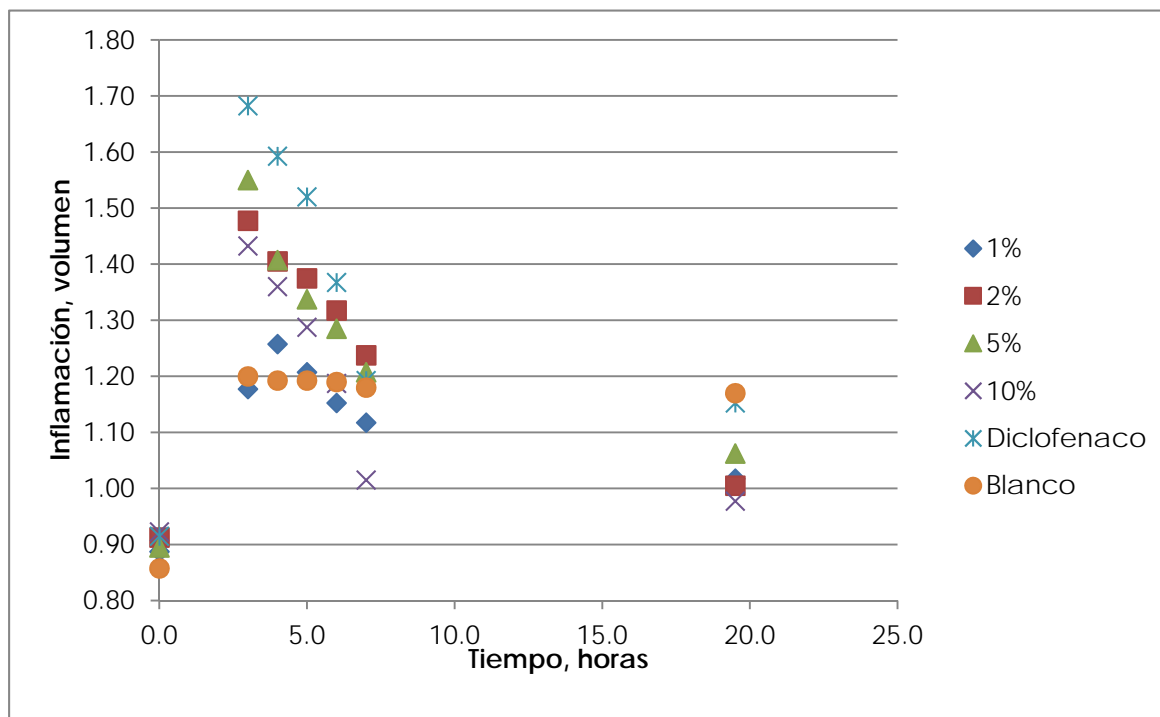


**FIGURA N° 9: Evaluación del proceso de inflamación y desinflamación.**

Se puede observar como después del proceso de inflamación se procede a tratarlas con la crema a diferentes concentraciones y el tejido se va desinflamando.

Se observa que la crema a diferentes concentraciones y el control (diclofenaco) comienzan a hacer efecto y después de 7 horas se observa una marcada desinflamación. Sin embargo el blanco se mantiene y el proceso de inflamación parece mantenerse constante.

Haciendo un diagrama real, es decir donde el eje “x” es el tiempo expresado en horas y el eje “y” es la inflamación expresada en volumen se obtiene la siguiente figura:



Se observa que el proceso experimental de inflamación no ha sido uniforme por lo que no podemos hacer comparaciones entre todos los grupos. De allí que se ha escogido la prueba t-pareada a fin de evaluar cada grupo experimental. Se evaluó el tiempo al cual se observó una máxima inflamación y se comparó con los resultados después de 7 horas haciéndose el correspondiente test estadístico.

Se plantea las siguientes hipótesis:

Ho: El proceso de inflamación en el tiempo t es igual después de 7 horas

H1: El proceso de inflamación en el tiempo t es menor después de 7 horas

- 1) Para el grupo que se le aplicó la crema al 1%.

El proceso máximo de inflamación se logró después de 4 horas obteniéndose los siguientes datos:

4 horas	7 horas
1.31	1.07
1.26	1.17
1.16	1.11
1.30	1.12

Haciendo la evaluación estadística se obtiene una  $t = 3.25$  que resulta mayor que el valor  $t$  tablas = 3.18, lo que es una evidencia para rechazar la hipótesis nula y aceptar la hipótesis alternativa.

**Conclusión:** Una crema al 1% produce un efecto desinflamatorio.

- 2) Para el grupo que se le aplicó la crema al 2%.

El proceso máximo de inflamación se logró después de 3 horas obteniéndose los siguientes datos:

3 horas	7 horas
1.52	1.25
1.50	1.37
1.56	1.18
1.33	1.15

Haciendo la evaluación estadística se obtiene una  $t = 4.37$  que resulta mayor que el valor  $t$  tablas = 3.18, lo que es una evidencia para rechazar la hipótesis nula y aceptar la hipótesis alternativa.

**Conclusión:** Una crema al 2% produce un efecto desinflamatorio.

- 3) Para el grupo que se le aplicó la crema al 5%.

El proceso máximo de inflamación se logró después de 3 horas obteniéndose los siguientes datos:

3 horas	7 horas
1.63	1.27
1.56	1.36
1.56	1.11
1.45	1.09

Haciendo la evaluación estadística se obtiene una  $t = 6.58$  que resulta mayor que el valor  $t$  tablas = 3.18, lo que es una evidencia para rechazar la hipótesis nula y aceptar la hipótesis alternativa.

**Conclusión:** Una crema al 5% produce un efecto desinflamatorio.

- 4) Para el grupo que se le aplicó la crema al 10%.

El proceso máximo de inflamación se logró después de 3 horas obteniéndose los siguientes datos:

3 horas	7 horas
1.45	1.05
1.58	1.10
1.35	0.94
1.35	0.97

Haciendo la evaluación estadística se obtiene una  $t = 19.19$  que resulta mayor que el valor  $t$  tablas = 3.18, lo que es una evidencia para rechazar la hipótesis nula y aceptar la hipótesis alternativa.

**Conclusión:** Una crema al 10% produce un efecto desinflamatorio.

- 5) Para el grupo que se le aplicó diclofenaco.

El proceso máximo de inflamación se logró después de 3 horas obteniéndose los siguientes datos:

3 horas	7 horas
1.52	1.05
1.96	1.10
1.42	1.15
1.83	1.47

Haciendo la evaluación estadística se obtiene una  $t = 3.77$  que resulta mayor que el valor  $t_{tablas} = 3.18$ , lo que es una evidencia para rechazar la hipótesis nula y aceptar la hipótesis alternativa.

**Conclusión:** La crema de diclofenaco produce un efecto desinflamatorio.

- 6) Para el grupo que no se le sometió a tratamiento (Blanco).

El proceso máximo de inflamación se logró después de 3 horas obteniéndose los siguientes datos:

3 horas	7 horas
1.21	1.20
1.42	1.42
1.30	1.28
0.87	0.85

Haciendo la evaluación estadística se obtiene una  $t = 2.61$  que resulta menor que el valor  $t_{tablas} = 3.18$ , lo que es una evidencia para aceptar la hipótesis nula y rechazar la hipótesis alternativa.

**Conclusión:** No hay proceso desinflamatorio en los animales de experimentación.



### 3) EVALUACION DEL PROCESO DE INFLAMACION ENTRE GRUPOS

Con el fin de evaluar si los 6 grupos experimentales son homogéneos se hizo un análisis de varianza de una sola vía con las siguientes hipótesis:

**Hipótesis nula,  $H_0$ :** El promedio del área de inflamación en los seis grupos experimentales es equivalente, lo que se expresa de manera matemática con la siguiente expresión:

$$\bar{x}_1 = \bar{x}_2 = \bar{x}_3 = \bar{x}_4 = \bar{x}_5 = \bar{x}_6$$

**Hipótesis alternativa,  $H_1$ :** El promedio del área de inflamación en los seis grupos experimentales es diferente o al menos un grupo difiere de los otros, cuya expresión matemática es la siguiente:

$$\bar{x}_1 \neq \bar{x}_2 \neq \bar{x}_3 \neq \bar{x}_4 \neq \bar{x}_5 \neq \bar{x}_6$$

O si tan sólo un grupo experimental es diferente, la expresión matemática sería:

$$\bar{x}_1 \neq \bar{x}_2 = \bar{x}_3 = \bar{x}_4 = \bar{x}_5 = \bar{x}_6$$

Se evalúan los datos de la tabla donde se muestra los resultados del proceso de inflamación y que son:

**TABLA N° 7:**

1%	2%	5%	10%	Diclofenaco	Blanco
1.31	1.52	1.63	1.45	1.52	1.21
1.26	1.50	1.56	1.58	1.96	1.42
1.16	1.56	1.56	1.35	1.42	1.3
1.30	1.33	1.45	1.35	1.83	0.87

Los datos del grupo al 1% se tomaron a las 4 horas que es cuando se logra el valor máximo del proceso de inflamación.

Luego se hace el análisis de varianza y usando el software EXCEL se obtiene la siguiente tabla

Análisis de varianza de un factor

RESUMEN

<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
1%	4	5.03	1.2575	0.004692
2%	4	5.91	1.4775	0.010292
5%	4	6.2	1.5500	0.005533
10%	4	5.73	1.4325	0.011892
Diclofenaco	4	6.73	1.6825	0.064692
Blanco	4	4.8	1.2	0.055800

Haciendo el correspondiente ANOVA usando EXCEL o Statgraphics se obtienen los datos:

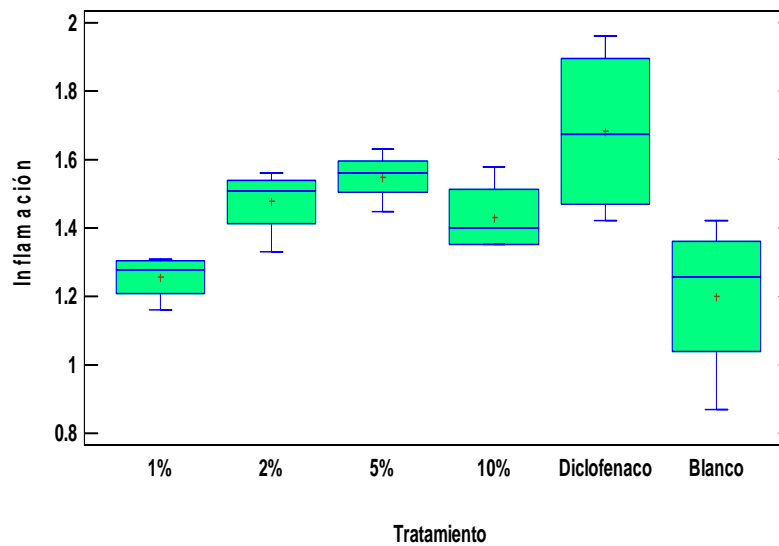
**TABLA N° 8:** ANOVA de los datos de Inflamación de los 6 grupos experimentales

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	0.6520	5	0.1304	5.12	0.0043	2.77
Dentro de los grupos	0.4587	18	0.0255			
Total	1.1107	23				

Puesto que  $F_{exp} = 5.12$  es mayor que el  $F_{tablas} = 2.77$ , se descarta la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alternativa.

Efectuando una gráfica Box-Whisker se observa lo siguiente:



**Conclusión:** Los 6 grupos experimentales no son homogéneos, lo que es típico de muestras biológicas. Esto indica que se debe de utilizar estadística no-paramétrica con el fin de evaluar estos datos no homogéneos, o en todo caso, con el fin de uniformizar los resultados de los datos experimentales se evaluarán en función de porcentaje de mejoría, lo que se explicará más adelante.

4) **EVALUACIÓN FINAL DEL PROCESO DESINFLAMATORIO DESPUÉS DE 7 HORAS**

Después de 7 horas se evalúa el proceso de desinflamación y con el fin de evaluar el mejor tratamiento se hizo el siguiente planteamiento: Puesto que las medidas dadas por el pletismómetro no son homogéneas en los grupos experimentales se transformarán los datos en función de porcentaje de mejoría. Es decir la diferencia entre el volumen final y el volumen inicial se considerará como un 100%, obteniéndose la siguiente formula y los siguientes resultados:

$$\% \text{ Mejoria} = (Vf - V0) \times \frac{100 \%}{V_{max} - V0}$$

**TABLA N° 9:** Porcentaje de mejoría establecida para cada tratamiento

1%	2%	5%	10%	Diclofenaco	Blanco
31.43	50.00	48.65	71.43	73.44	5.56
78.05	20.31	32.79	80.00	83.50	4.08
80.00	60.32	67.16	89.13	49.09	4.44
61.70	40.00	60.00	90.48	42.35	28.57

Análisis de varianza de un factor

RESUMEN

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
1%	4	148.8205	37.2051	504.5790
2%	4	170.6300	42.6575	290.7159
5%	4	208.5997	52.1499	224.7459
10%	4	331.0352	82.7588	78.7136
Diclofenaco	4	248.3765	62.0941	381.8246
Blanco	4	42.6531	10.6633	142.9275

Se procede a hacer un ANOVA obteniéndose los siguientes resultados:

ANÁLISIS DE  
VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>		<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	11852.4269	5		2370.4854	8.76	0.00023587	2.77
Dentro de los grupos	4870.51998	18		270.5844			
Total	16722.9469	23					

Dado de que el valor de  $F_{exp} = 8.76$  es menor que el  $F$  crítico = 2.77 se descarta la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alternativa.

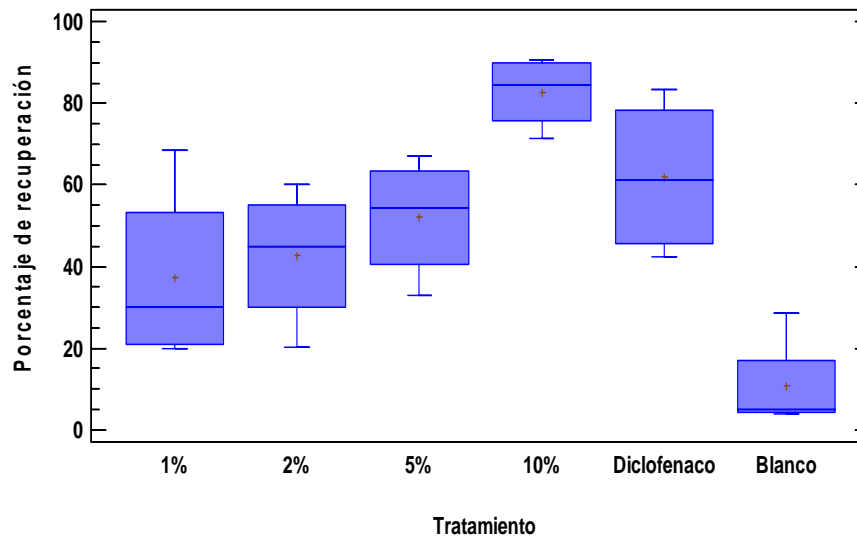
**Conclusión:** Hay diferencias estadísticamente significativas entre los 6 grupos .Por lo que se hace un análisis más detallado utilizando el software STATGRAPHICS.

**Tabla de medias con intervalos ciento Tukey HSD 95,0**

	<i>Count</i>	<i>Mean</i>	<i>Std. error (pooled s)</i>	<i>Lower limit</i>	<i>Upper limit</i>
1%	4	37.205	8.22498	18.7154	55.6946
2%	4	42.6575	8.22498	24.1679	61.1471
5%	4	52.15	8.22498	33.6604	70.6396
10%	4	82.76	8.22498	64.2704	101.25
Diclofenaco	4	62.095	8.22498	43.6054	80.5846
Blanco	4	10.6625	8.22498	-7.82711	29.1521
Total	24	47.9217			

El valor expresado en Mean es indicativo del porcentaje de mejoría de cada grupo y se muestra el intervalo HSD de Tukey.

A continuación se muestra la Figura de Box and Whisker obtenida por el software STATGRAPHICS



Gráficamente se puede determinar que el tratamiento utilizando la crema al 10% tiene el mejor porcentaje de mejoría incluso se puede decir mejor que la crema de diclofenaco.

El porcentaje de mejoría con el grupo Blanco es mínimo lo que sugiere la efectividad del producto en experimentación. Asimismo, se observa que a medida que se aumenta la concentración del aceite en la crema, se mejora el porcentaje de recuperación y esto sugiere que una concentración óptima puede ser del 10% y que a esta concentración se supera incluso a la droga desinflamatoria de referencia.

5) Test de rangos múltiples.

Esto se hace con el fin de determinar la similitud o diferencia entre los diferentes grupos de tratamiento y haciendo uso del software STATGRAPHICS se obtiene:

**Multiple Range Tests**

Method: 95.0 percent Tukey HSD

	<i>Count</i>	<i>Mean</i>	<i>Homogeneous Groups</i>
Blanco	4	10.66	X
1%	4	37.20	XX
2%	4	42.65	XX
5%	4	52.15	XX
Diclofenaco	4	62.09	XX
10%	4	82.76	X

<i>Contrast</i>	<i>Sig.</i>	<i>Difference</i>	<i>+/- Limits</i>
1% - 2%		-5.4525	36.9792
1% - 5%		-14.945	36.9792
1% - 10%	*	-45.555	36.9792
1% - Diclofenaco		-24.89	36.9792
1% - Blanco		26.5425	36.9792
2% - 5%		-9.4925	36.9792
2% - 10%	*	-40.1025	36.9792
2% - Diclofenaco		-19.4375	36.9792
2% - Blanco		31.995	36.9792
5% - 10%		-30.61	36.9792
5% - Diclofenaco		-9.945	36.9792
5% - Blanco	*	41.4875	36.9792
10% - Diclofenaco		20.665	36.9792
10% - Blanco	*	72.0975	36.9792
Diclofenaco - Blanco	*	51.4325	36.9792

\* Indica una diferencia estadísticamente significativa.

**Comentario:**

El grupo blanco, el grupo al 1% es igual al grupo al 2% pero observamos que el grupo al 5% no es igual al grupo blanco pero se parece mucho al grupo del 1% y al 2% pero también podemos observar que el grupo al 5% son casi iguales al grupo del diclofenaco, en cambio con el grupo al 10% no se parece con el grupo blanco ni con el grupo al 1% , 2% ni al 5%, pero si tiene una similitud con el grupo diclofenaco.

El proceso inflamatorio es una respuesta fisiológica ante la injuria, sin embargo, su continuidad puede generar daño tisular, es por ello que muchas veces el objetivo es inhibir dicho proceso mediante técnicas que incluyen el uso de antiinflamatorios no esteroides (AINES) y corticoides. Además de ello existen en el reino vegetal plantas medicinales que tienen actividad antiinflamatoria y que la comunidad utiliza. La ortiga colorada es una planta medicinal que crece en la ciudad de Arequipa en zonas como los alrededores del distrito de Chiguata y que los pobladores indican que tiene acción antiinflamatoria, siendo usada para tratar dolores de “reumatismo”.

El presente estudio evaluó la supuesta actividad antiinflamatoria de *Aloysia triphylla* (cedrón) mediante la inducción de un edema plantar en animales de experimentación. Para la obtención del extracto se utilizó el método extractivo del Soxhlet, ya que al ser un método continuo favorece la extracción casi completa de las sustancias disueltas en el vegetal. (Kukllinski C. 2000) Este método es muy probable que no afecte los resultados sobre el efecto antiinflamatorio ya que la población utiliza también la ortiga colorada mediante la aplicación de compresas calientes.

El análisis fitoquímica preliminar señala la presencia de sustancias terpénicas, esteroides, esteroides, saponinas y alcaloides. Las sustancias térpénicas que comprende una gran familia provenientes de la ruta de condensación isoprénica (Bruneton J. 2001) incluyen a los aceites esenciales, saponinas, y sesquiterpenos. Todos ellos muestran efecto antiinflamatorio, más aún si se sabe que las saponinas son utilizadas para la hemisíntesis de algunos corticoides (Villar del Fresno A. 2000), los



aceites esenciales tienen un efecto ligeramente irritante que origina una vasodilatación con analgesia subsecuente (Kukllinski C. 2000), además es conocida su acción inhibidora de la síntesis de prostaglandinas aunque por mecanismos no del todo esclarecidos.

La actividad antiinflamatoria de los tratamientos fue observada mediante el cálculo del área bajo la curva, opción que permite una visión general del proceso inflamatorio, evitando un análisis parcial (hora a hora de tratamiento) de los tratamientos, tal como sucedió en todas las investigaciones realizadas en nuestro medio para corroborar el efecto antiinflamatorio, sin embargo se puede hacer una comparación con esta área ya que el origen de este dato es precisamente los ml de inflamación.

Comparando resultados de una tesis de efecto antiinflamatorio de la Uña de gato con asociación con la Caléndula en el que se utiliza el mismo método (García Gutiérrez, 2008), se encontró valores de volumen de 0.7 ml que son inferiores a los encontrados en esta investigación.

Este resultado se puede atribuir a la composición química de cada planta de Uña de gato y la Caléndula que mayormente estas contienen alcaloides, flavonoides, aceites esenciales a diferencia del *Aloysia triphylla* (cedrón) que contiene aceites esenciales, monoterpenos, aldehídos y sustancias furanocumarinas.

La forma farmacéutica contribuyó de modo importante sobre el extracto ya que la crema de las partes aéreas de *Aloysia triphylla*, se mantiene en el lugar de la inflamación, dichos extractos fueron almacenados en frascos de vidrio, rotulados y bien tapados.

## CAPITULO IV

### CONCLUSIONES

1. La Formulación de la preparación farmacéutica tópica para la crema de *Aloysia triphylla* (Cedrón) al 10%
  - ❖ Crema de *Aloysia triphylla* (Cedrón) al 10%

- Propilenglicol	5 ml
- Alcohol Cetilico	9g
- Metilparabeno	0.1g
- Ácido Esteárico	9g
- Extracto de <i>Aloysia triphylla</i>	10 ml
- Propilenglicol	5 ml
- Glicerina	5 ml
- Trietanolamina	1ml
- Agua destilada o desionizada c.s.p.	100.0 g de crema

2. Luego de haber evaluado el efecto antiinflamatorio de la crema de *Aloysia triphylla* (Cedrón), en diferentes concentraciones (1%, 2%, 5% y 10%) se concluyó que el mejor resultado lo tiene la crema al 10%.
3. En comparación con el preparado comercial (Diclofenaco al 1%) se obtuvo un resultado similar.





## SUGERENCIAS

Luego de haber realizado el presente trabajo de investigación y habiendo demostrado la actividad antiinflamatoria surge una variedad de temas de investigación para completar el estudio, por lo tanto se sugiere:

1. Repetir esta investigación en otras especies de animales para poder reafirmar el efecto antiinflamatorio y luego realizar programas de estudios clínicos en humanos voluntarios para probar su efecto antiinflamatorio.
2. Hacer una investigación en otras formas farmacéuticas, en asociaciones y con otras vías de administración distintas a la tópica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ainley Wade, Paul J. Weller: Handbook of Pharmaceutical Excipients Second Edition 1994.
2. Aldave Pajares, Augusto; Mortacero León, José: “Botánica Farmacéutica”. Editorial Libertad E.I.R.L. Trujillo 1998.
3. Aquino Cruzado, Evert Leonidas: “Efecto de la presión de vapor y tiempo de extracción en el rendimiento y características fisicoquímicas de aceite esencial del cedrón ( *Aloysia triphylla*)” - Tesis para obtener Título Profesional
4. Bandoni, A. 2000. Los recursos vegetales aromáticos en Latinoamérica. Su aprovechamiento industrial para la producción de aromas y sabores. 1ª Ed, Editorial U. Nacional de la Plata, La Plata. p.p. 13 – 42.
5. Biocormecio Sostenible. 2003. Estudio del mercado nacional de aceites esenciales. Instituto de Investigación de Recursos Biológicos “Alexander von Humboldt”. Bogotá, Colombia, 85 p.
6. Bruneton, Jean: “Farmacognosia Fotoquímica y Plantas Medicinales” Segunda Edición Editorial Acribia S.A., ZARAGOZA ESPAÑA 2002
7. Caceres, Armado: “Plantas de uso Medicinal en Guatemala”. Edicion Universitaria. Universidad De San Carlos Guatemala 1999.
8. Chavez Giraldez, Rafael J., Loo Kuo, Maria R.: “Evaluación de la actividad antiinflamatoria de los extractos del *Desmodium molliculum* (H.B.K) D.C. Arequipa.1998” – Tesis para obtener Título Profesional
9. Condo Huilca, Muro: “Evaluacion de las Plantas Medicinales y Aromáticas a las condiciones de Clima, Agua y Suelo de Huasacache 2000”
10. Craknaborty A; Devir K. B; Sharatchandra K. H; Singhthi: “Preliminary studies on anti – inflammatory and analgesic activities of *spilanthes acmella* in experimental animal models”.
11. Díaz, O. 2007. Estudio comparativo de la composición química y evaluación de la actividad antioxidante del aceite esencial de *Aloysia triphylla* cultivada en 3 regiones de Colombia.

12. Domingues, Xorge Alejandro : “Métodos de Investigación Fitoquímica” Editorial Limusa México 1973.
13. Dorland: “Nuevo Diccionario de Ciencias Médicas” Editorial Libro novena Edición México D.F. 1992.
14. Ediciones Culturales: “Atlas de las plantas Medicinales Curativas La Salud a través de las Plantas” Madrid ediciones cultural, 2004.
15. Fernandez, C.; Catrinescu, C.; Castillo , P.; Russo, P. y Carrot, M. 2006 Catalytic conversion of limonene over acid activated serra de Dentro (SD) bentonite. Appl. Catal, A. 318, p.p. 108-120.- Tesis para obtener Título Profesional
16. Fond Quer, Pio: “Plantas Medicinales” Editorial Labor, Barcelona 1998.
17. G. Millauskas, P.R. Venskutonis, and T.A. VAN BEEK: “Screening of radical scavenging activity of some medicinal and aromatic plants extract” a Kaunas University of Technology. Laboratory of Organic Chemistry, Natural Products Chemistry Group, Wageningen University, the Netherlands 2003.
18. Garcia Gutierrez Nataly “Efecto Antiinflamatorio Tópico de la Asociación de *Uncaria tomentosa* y *Calendula officinalis* L. en el edema inducido experimentalmete en ratas”. - Tesis para obtener Título Profesional
19. Goodman & Gilman “Las bases Farmacológicas de la Terapéutica” Décima Edition Mexico Mcgraw Hill. 1995.
20. Guyton, Arthur. “Tratado de Filosofia Medica” Editorial Interamericana Mc Graw Hill. Octava Edición Madrid 1992.
21. Heilmeyer, H. C.L.; Haler M.J.: La Inflamación, Versión Española, de F. Cervantes Barcelona, Editorial Toray, 1964.
22. Hick Gomez, Juan José: Bioquímica. Editorial Mc Graw Hill. Mexico 2000.
23. Huanqui Guerra, Carlos: Inmunología básica. Universidad Católica de Santa María. Tercera Edicion. Arequipa 2012.
24. Katzung, Bertrán: “Farmacología Básica y Clínica”. Novena Edición. México manual moderno.2005.
25. Kuklinski, Claudia. “Estudio de las drogas y sustancias medicamentosas de origen natural”. Editorial Omega S.A. Barcelona España 2000.

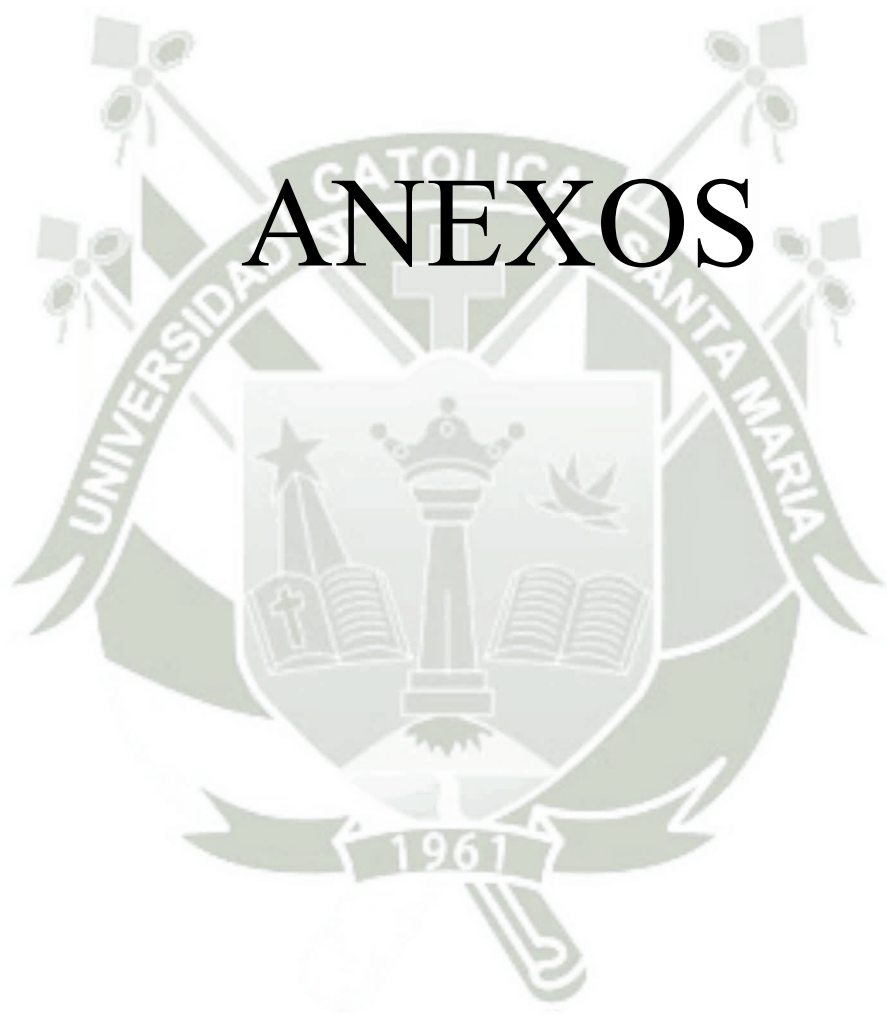
26. Kumar Vinay; Cotran Ramzi; Robbins Stanley: "Patología Humana". Quinta Edición México Mc Graw Hill.1995.
27. Le Hir, A.: Farmacia Galénica, Másson, S.A. Barcelona; 1995
28. Litter, Manuel: "Compenio de Farmacología" Editorial El Ateneo. Cuarta Edición Buenos Aires 1998.
29. Look de Ugaz, Olga: "Investigación Fitoquímica: Métodos de estudio de productos Naturales" Fondo Editorial de la Pontificia Universidad Católica del Perú. Lima 1994.
30. Martínez Flores, S.; Gonzales Gallejo, J.; Culebras J. M.; Tuñon M.: Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. Nutrición hospitalaria. 2002.
31. Martínez M., Alejandro: Notas del curso de Farmacognosia y Fitoquímica. Facultad de Química farmacéutica. Universidad de Antioquia. Colombia.
32. Murray, Robert; Mayes, Peter Granner, Daryl; Rodwell, Victor: Haper Bioquímica ilustrada. Editorial Manual Moderno. México.
33. Nuñez M., Carolina; Rodriguez A. Roxana: "Evaluación del Efecto antiinflamatorio de la asociación de Uncaria tomentosa, Plantago Major y Heterotheca inuloides C. Arequipa 2002". - Tesis para obtener Título Profesional
34. Profesor Dr. Rer. Nat. Habil. Rudolf Voigt, Dr. RER NAT. Manfred Bornschein: Tratado de Tecnología Farmacéutica, Editorial Acribia Zaragoza (España), 1979.
35. Remington Farmacia: Tomo II, Diecisieteava Edicion Editorial Médica Panamericana S.A.; Buenos Aires, Argentina 1987.
36. Robbins, Stanley L. y Colaboradores: "Patología Estructural y Funcional". Editorial Mc Graw Hill Interamericano Quinta Edición Madrid 1996.
37. Roersch, C.: "Plantas Medicinales en el Sur de Perú". Editorial Koeltz Scientific Books. Konrgstein, 1994.
38. Rosas Portugal, Juan: "Determinación del efecto antioxidante in Vitro del Lepidium peruvianun chacón sp. "Maca". 2003". - Tesis para obtener Título Profesional
39. Rubin, E., Farber, J.: "Patología Estructural y Funcional" Editorial Panamericana Tercera Edición. México 1995.

40. Sang Cheol Chi, H Won Jun: “Anty-Inflammatory activy of Ketoprofen gel on carrgeenan-induced paw edema in rats”.
41. Stanley, L. Robbins, Ramzi S. Cotran, vina y Kumar: “Patología Estructural y Funcional”. Quinta Edición Editorial Interamericana, España. 1995.
42. Vila jato, José Luis: “Tecnología Farmacéutica” Editorial España.
43. Villar López, Martha; Villavicencio Vargas Oscar: “Uso de plantas medicinales en el tratamiento del asma bronquial” 1992.
44. Z. cacereS, Armando: Planta Medicinales editorial universitaria; Guatemala 1994





# ANEXOS



**ANEXO N° 1: CROQUIS DEL EXPERIMENTO EN LOS GRUPOS DE TRABAJO**

Tiempo Horas	Grupo T1 Crema Aloysia Triphylla al 10%	Grupo T2 Crema Aloysia Triphylla al 5%	Grupo T3 Crema Aloysia Triphylla al 2%	Grupo T4 Crema Aloysia Triphylla al 1%	Grupo T5 Crema Gel Diclofenaco	Grupo T1 Crema Base	Grupo T1 Crema Carragenina 1%
0	Medir el volumen de la zona subplantar de las ratas	Medir el volumen de la zona subplantar de las ratas	Medir el volumen de la zona subplantar de las ratas	Medir el volumen de la zona subplantar de las ratas	Medir el volumen de la zona subplantar de las ratas	Medir el volumen de la zona subplantar de las ratas	Medir el volumen de la zona subplantar de las ratas
1	Medición del edema y aplicación de la crema	Medición del edema y aplicación de la crema	Medición del edema y aplicación de la crema	Medición del edema y aplicación de la crema	Medición del edema y aplicación de la crema	Medición del edema y aplicación de la crema	Medición del edema
2	Medición del edema y aplicación de la crema	Medición del edema y aplicación de la crema	Medición del edema y aplicación de la crema	Medición del edema y aplicación de la crema	Medición del edema y aplicación de la crema	Medición del edema y aplicación de la crema	Medición del edema
3	Medición del edema y aplicación de la crema	Medición del edema y aplicación de la crema	Medición del edema y aplicación de la crema	Medición del edema y aplicación de la crema	Medición del edema y aplicación de la crema	Medición del edema y aplicación de la crema	Medición del edema
4	Medición del edema y aplicación de la crema	Medición del edema y aplicación de la crema	Medición del edema y aplicación de la crema	Medición del edema y aplicación de la crema	Medición del edema y aplicación de la crema	Medición del edema y aplicación de la crema	Medición del edema
5	Medición del edema y aplicación de la crema	Medición del edema y aplicación de la crema	Medición del edema y aplicación de la crema	Medición del edema y aplicación de la crema	Medición del edema y aplicación de la crema	Medición del edema y aplicación de la crema	Medición del edema
6	Medición del edema y aplicación de la crema	Medición del edema y aplicación de la crema	Medición del edema y aplicación de la crema	Medición del edema y aplicación de la crema	Medición del edema y aplicación de la crema	Medición del edema y aplicación de la crema	Medición del edema
7	Medir el volumen de la zona subplantar de las ratas	Medir el volumen de la zona subplantar de las ratas	Medir el volumen de la zona subplantar de las ratas	Medir el volumen de la zona subplantar de las ratas	Medir el volumen de la zona subplantar de las ratas	Medir el volumen de la zona subplantar de las ratas	Medir el volumen de la zona subplantar de las ratas

Fuente: Elaboración Propia

**ANEXO N° 2: DISTRIBUCION ALEATORIA DE LAS UNIDADES EXPERIMENTALES**

N° DE RATAS	Grupo T1 Crema Aloysia Triphylla al 1%	Grupo T2 Crema Aloysia Triphylla al 2%	Grupo T3 Crema Aloysia Triphylla al 5%	Grupo T4 Crema Aloysia Triphylla al 10%	Grupo T5 Crema Gel Diclofenaco	Grupo T6 Crema Base	Grupo T7 Crema Carragenina 1%
1	Rata 4 Izquierda	Rata 1 Derecha	Rata 9 Derecha	Rata 8 Izquierda	Rata 19 Derecha	Rata 5 Izquierda	Rata 9 Izquierda
2	Rata 14 Izquierda	Rata 21 Derecha	Rata 19 Izquierda	Rata 15 Derecha	Rata 6 Izquierda	Rata 13 Derecha	Rata 12 Izquierda
3	Rata 7 Izquierda	Rata 5 Derecha	Rata 3 Izquierda	Rata 10 Derecha	Rata 23 Izquierda	Rata 11 Izquierda	Rata 20 Izquierda
4	Rata 15 Izquierda	Rata 13 Izquierda	Rata 12 Derecha	Rata 17 Derecha	Rata 18 Derecha	Rata 16 Izquierda	Rata 11 Derecha
5	Rata 14 Izquierda	Rata 21 Izquierda	Rata 6 Derecha	Rata 2 Derecha	Rata 1 Izquierda	Rata 8 Derecha	Rata 18 Izquierda
6	Rata 10 Izquierda	Rata 24 Izquierda	Rata 17 Izquierda	Rata 22 Derecha	Rata 7 Izquierda	Rata 20 Derecha	Rata 16 Izquierda

**Fuente:** Elaboración Propia

Elaboración Propia

## ANEXO N°3: DESCRIPCIÓN DE LOS INGREDIENTES USADOS EN LA FORMULACION DE LA CREMA

### 1.- LAURIL SULFATO DE SODIO

**a. Denominación:**

Sodio Dodecilo Sulfato

**b. Sinónimo:**

Dodecilo Sulfato sal Sódica, Laurilsulfato Sal Sódica, SDS,  
Sodio Laurilsulfato.

**c. Fórmula:**  $C_{12}H_{25}NaO_3S$

**d. Masa molecular:** 272.38 g/mol

**e. N° CAS:** 9004-82-4, 68891-38-3, 68585-34-2, 91648-56-5 <sup>2</sup>

**f. Otros nombres:** SLES, lauril éter sulfato de sodio, Genapol LRO,  
Texapon 5.

**g. Propiedades generales**

Este producto varía en cuanto a su número de grupos etoxil. En usos comerciales, es común  $n=3$ . SLES es preparado por etoxilación del alcohol dodecil, el resultado es convertido en la mitad en un éster del ácido sulfúrico, el cual es neutralizado por conversión de la sal de sodio. Su similar surfactante, el SLS o lauril sulfato de sodio, es producido de la misma manera. SLS y lauril sulfato de amonio (ALS) es comúnmente usado con el SLES en productos de consumo masivo. Este producto es capaz, incluso a bajas temperaturas, de desarrollar todo su poder.

**h. Aplicaciones**

Su alta compatibilidad con la piel y su capacidad humectante y emulsionante, hacen que sea una de las materias primas más usadas en la

industria cosmética. A estas propiedades hay que sumarle su ligero olor que permite que sea perfumado sin inconvenientes.

Se suele combinar con alcanolamidas de ácidos grasos para sobreengrasar y espesar el producto. Una manera de aumentar la viscosidad de estos compuestos es mediante la adición de sal común (cloruro sódico) El lauril éter sulfato sódico se puede mezclar con un gran número de sustancias detergentes, en cualquier proporción, y también con otros principios activos y aditivos especiales

## 2.- PROPILENGLICOL

- a) **Nombres genéricos:** **BP:** propilen glicol; **PhEur:** Propilenglicolum; **USP:** propilenglicol.
- b) **Sinonimos:** 1,2-dihidroxiopropano, 2-hidroxiopropanol, metilenglicol, propano-1,2-diol, metiletilenglicol
- c) **Nombre químico:** 1,2 – Propnodiol {7-58-6 }
- d) **Fórmula empírica:**  $C_3H_8O_2$  ( peso molecular 76,09)
- e) **Fórmula estructural:**  $CH_3CHOHCH_2OH$
- f) **Categoría Funcional:** Preservante antimicrobiano, desinfectante, humectante, plastificante, solvente, estabilizante de vitaminas, codisolvente miscible en agua.
- g) **Aplicaciones en Tecnología farmacéutica:** Propilenglicol es comúnmente usado como solvente, liquido extractante y preservante en una variedad de formulaciones parenterales y no parenterales. En general es mejor solvente que la glicerina y se disuelve una gran variedad de materiales como corticoesteriodes, fenoles, sulfas, barbitúricos, vitaminas A y D, la mayoría de los alcaloides y muchos anestésicos locales. Es un antiséptico semejante al etanol, también es usado en

cosméticos y en industria alimentaria como transporte de emulsificantes y como vehículo de esencias teniendo como ventaja sobre el etanol que su falta de volatilidad produce un sabor más uniforme.

**h) Descripción:** Líquido claro viscoso, inodoro, completamente soluble en el agua.

**i) Incompatibilidad:** Propilenglicol es incompatible con agentes oxidantes como permanganato de potasio.

**j) Margen de seguridad:** Este ingrediente se utiliza en alimentos y en formulaciones farmacéuticas, es considerado como material no tóxico. (DL 50 oral, ratas 21 – 33.7 g/kg)

#### PRINCIPALES USOS Y CONCENTRACIONES DE PROPILENGLICOL

USOS	FORMAS FARMACEUTICAS	CONCENTRACION (%)
Humectante	Tópicas	Aprox 15
Preservante	Soluciones, semisólidas	15 a 30
Solvente o cosolvente	Aerosoles	10 – 30
	Soluciones orales	10 – 25
	Parenterales	10 – 60
	Tópicos	5 – 8

**Fuente:** Handbook of Pharmaceutical Excipients.

### 3.- METILPARABENO:

**a) Nombre genérico:** BP: metilhidroxibenzoato; Ph Eur; Methilis parahidroxibenzoas; USP/NF metilparabeno.

- b) Sinónimos:** E218, ácido 4-hidroxibenzoico metil éster, Metil chemosept, metilparahidroxibenzoato, Metilparasept, Solbro M, tegosept M, Nipagin M,
- c) Nombre químico:** Metil 4-hidroxibenzoato [ 99-76-3 ].
- d) Fórmula empírica:**  $C_8H_8O_3$  ( peso molecular 152,15)
- e) Fórmula química:**  $HOC_6H_4 COOCH_3$
- f) Categoría Funcional:** Preservantes Antimicrobiano.
- g) Aplicaciones en Tecnología farmacéutica:** Su eficacia se ve incrementada por la adición de 2 a 5% de Propilenglicol o con la combinación con otros agentes antimicrobianos como propilparabeno.

USOS	CONCENTRACION
Inyectables IM, IV, SC	0.065 – 0.25
Preparaciones Oftálmicas	0.015 – 0.05
Suspensiones y Soluciones Orales	0.015 – 0.2
Preparaciones Tópicas	0.02 – 0.3
Preparaciones Vaginales	0.1 – 0.18

**Fuente:** Handbook of Pharmaceutical Excipients.

- h) Características físicas:** Polvo blanco inodoro, de sabor amargo, Ligeramente soluble en agua (0.17% a 20 C y 0.25% a 25 C), soluble en Propilenglicol 1 en 5 a 25°C.
- i) Incompatibilidad:** Similares a propilparabeno, presenta incompatibilidad con Polisorbato 80, la cual se ve disminuida con la adición de 10% de Propilenglicol para evitar la micelación. Se han reportado incompatibilidades con bentonita, trisilicato de magnesio, talco, goma tragacanto, alginato de sodio, aceites esenciales, sorbitol y atropina, se recomienda el uso de polietileno de alta

densidad en los envases que sirvan para contener formulaciones que contengan metilparabeno, el rango de pH donde es estable metilparabeno es de 4 a 8.

**j) Margen de seguridad:** Prácticamente no es tóxico, no es irritante de la piel (DL 50, ratón 8g/kg).

#### 4.-TRIETANOLAMINA:

**a) Nombre genérico:** Trietanolamina

**b) Sinónimos:** 2,2',2"-Nitrilo-3-Trietanol, Trilamina; Trihidroxitrietilamina; Trietilolamina; Tris(hidroxietil)amina.

**c) Nombre químico:** Trihidroxietilamina, frecuentemente abreviada como TEA.

**d) Formula empírica:**  $(\text{CH}_2\text{OHCH}_2)_3\text{N}$

**e) Formula química:**  $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{NO}_3$

**f) Características:** Compuesto orgánico derivado del amoníaco. Líquido higroscópico viscoso, incoloro o ligeramente amarillento, o cristales, de olor característico. Masa molecular: 149.2. Punto de ebullición: 335.4°C. Punto de fusión: 21.6°C. Densidad relativa (agua = 1): 1.1. Solubilidad en agua: miscible. Presión de vapor, Pa a 25°C: <1. Densidad relativa de vapor (aire = 1): 5.1. Densidad relativa de la mezcla vapor/aire a 20°C (aire = 1): 1.0. Punto de inflamación: 179°C. Temperatura de autoignición: 324°C. Límites de explosividad, % en volumen en el aire: 3.6 - 7.2. Soluble en agua, etanol y cloroformo. Base débil.



**ANEXO 5: EVIDENCIA FOTOGRAFICA DEL EXPERIMENTO**

