

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS,
BIOQUÍMICAS Y BIOTECNOLÓGICAS

PROGRAMA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



**“Determinación del efecto analgésico tópico del extracto y crema de
hojas de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) en animales de
experimentación. Arequipa, 2013”**

**Trabajo de Tesis presentado por las
Bachilleres en Farmacia y Bioquímica.**

COAGUILA HUANCOLLO, Roxana Diana

YAURI QUISPE, Nancy Benny

**Para optar el Título Profesional de
Químico Farmacéutico**

Asesora:

Mgter. María Elena Guillén Núñez

Arequipa – 2014

DEDICATORIA

La realización de esta tesis está dedicada a nuestros queridos padres, quienes son pilares fundamentales en nuestras vidas, que a lo largo de nuestra vida han velado por nuestro bienestar y educación siendo nuestro apoyo en todo momento y depositando su entera confianza en cada reto que se nos presentaba sin dudar ni un solo momento de nuestra inteligencia y capacidad, mil palabras no bastarían para agradecerles su apoyo, su comprensión y sus consejos en los momentos difíciles. espero no defraudarlos y contar siempre con su valioso apoyo, sincero e incondicional.

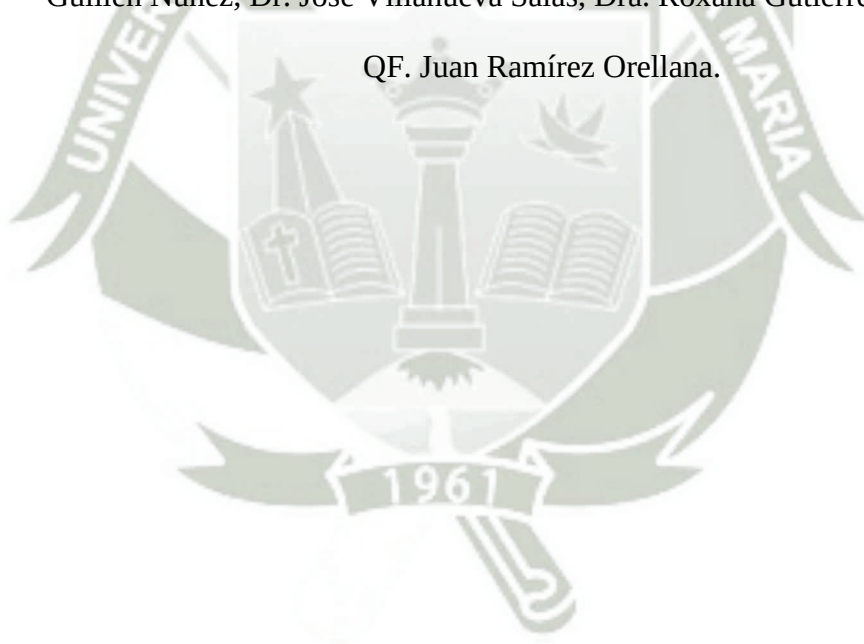


AGRADECIMIENTOS

El agradecimiento de nuestra tesis es principalmente a Dios, quien nos ha guiado a lo largo de nuestra vida y nos ha dado los conocimientos y fortaleza para poder lograr nuestro tan anhelado título profesional.

A nuestros catedráticos que a lo largo de nuestra carrera universitaria influyeron con sus lecciones y experiencias en formarnos como personas de bien preparadas para los retos que pone la vida profesional, a todos y cada uno de ellos, de manera especial a las siguientes personas; Mgter. María Elena Guillén Núñez, Dr. José Villanueva Salas, Dra. Roxana Gutiérrez Aranibar y

QF. Juan Ramírez Orellana.



ÍNDICE

DEDICATORIAS	I
AGRADECIMIENTOS	II
INTRODUCCIÓN.....	1
RESUMEN.....	2
ABSTRACT	4
HIPÓTESIS	6
OBJETIVOS	7
CAPÍTULO I.....	8
MARCO TEÓRICO	8
1.1. DESCRIPCIÓN DE LA <i>MUTISIA ACUMINATA</i> (CHINCHIRCUMA).....	8
1.1.1. <i>Nombre científico</i>	8
1.1.2. <i>Nombres vulgares</i>	8
1.1.3. <i>Farmacobotánica</i>	8
1.1.4. <i>Hábitat</i>	9
1.1.5. <i>Distribución</i>	9
1.1.6. <i>Taxonomía vegetal</i>	9
1.1.7. <i>Usos Medicinales tradicionales</i>	10
1.1.8. <i>Otros Usos</i>	10
1.2. EMULSIONES	10
1.2.1. <i>Definiciones</i>	10
1.2.1.1 Emulsiones.....	10
1.2.1.2 Emulsificación	10
1.2.1.3 Agentes emulsificantes	11
1.2.1.4 Formación de crema	11
1.2.1.5 Coalescencia	11
1.2.2. <i>Usos de las emulsiones</i>	11
1.2.2.1 Productos orales	11
1.2.2.2 Productos tópicos	12
1.2.3. <i>Tipos de emulsiones</i>	12
1.2.3.1 Aceite en agua	12

1.2.3.2	Agua en aceite	12
1.2.3.3	Factores que determinan el tipo de emulsión	12
1.2.4.	<i>Usos de las cremas</i>	13
1.2.5.	<i>Características de los excipientes</i>	13
1.2.5.1	Preparación de emulsiones (cremas).....	14
1.3.	FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR.....	16
1.3.1.	<i>Conceptos Generales</i>	16
1.3.2.	<i>Etapas del evento doloroso</i>	17
1.3.2.1	Transducción y Transmisión.....	18
1.3.2.2	Modulación.....	20
1.3.2.3	Percepción	21
1.3.3.	<i>Mecanismos fisiopatológicos en la generación del dolor</i>	22
1.3.3.1	Excitabilidad ectópica	22
1.3.3.2	Reorganización estructural.....	22
1.3.3.3	Pérdida de la inhibición central	22
1.3.4.	<i>Clasificación fisiopatológica del dolor</i>	22
1.3.5.	<i>Tipos de dolor</i>	24
1.4.	IBUPROFENO	24
1.4.1.	<i>Fórmula estructural</i>	25
	<i>En la siguiente figura Nro. 18 se muestra la estructura del ibuprofeno.</i>	25
1.4.2.	<i>Presentaciones</i>	26
1.4.3.	<i>Farmacocinética</i>	26
1.4.4.	<i>Farmacodinamia</i>	26
1.4.5.	<i>Indicaciones</i>	26
1.4.6.	<i>Posología</i>	26
1.4.7.	<i>Reacciones Adversas Medicamentosas</i>	27
1.4.8.	<i>Precauciones y advertencias</i>	27
1.4.9.	<i>Interacciones</i>	27
1.4.10.	<i>Contraindicaciones</i>	28
CAPÍTULO II		29
MATERIALES Y MÉTODOS		29
2.1.	TIPO DE ESTUDIO	29
2.2.	ÁMBITOS GEOGRÁFICOS.....	29
2.3.	MATERIALES Y REACTIVOS.....	30
2.3.1.	<i>Material vegetal</i>	30
2.3.2.	<i>Material biológico</i>	30

2.3.3. Materiales de laboratorio	30
2.3.4. Equipos de Laboratorio	31
2.3.5. Reactivos.....	31
2.3.6. Otros materiales	32
2.4. MÉTODOS	32
2.4.1. Métodos fitoquímicos	32
2.4.1.1 Recolección del material vegetal	32
2.4.1.2 Estabilización y Dsecación.....	33
2.4.1.3 Obtención del extracto	34
2.4.1.4 Cromatografía de Capa Fina	36
2.4.2. Métodos farmacotécnicos	42
2.4.3. Formulación de la emulsión semisólida	42
2.4.4. Métodos biológicos.....	43
2.4.4.1 Preparación de los animales de experimentación	43
2.4.4.2 Prueba piloto	43
2.4.4.3 Analgesia local ante injuria térmica.....	43
2.4.4.4 Analgesia local ante injuria eléctrica.....	44
2.4.5. Métodos estadísticos	46
CAPÍTULO III	48
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	48
3.1. OBTENCIÓN DEL EXTRACTO DE <i>MUTISIA ACUMINATA</i> (CHINCHIRCUMA).....	48
3.2. CROMATOGRFÍA EN CAPA FINA	49
3.3. FORMULACIÓN DE LA CREMA	52
3.4. EVALUACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO LOCAL.....	55
3.4.1. PRUEBA PILOTO	56
3.4.2. ANALGESIA LOCAL E INJURIA TÉRMICA	57
3.4.2.1 Grupo tratado con crema al 20% de extracto fluido de hojas de <i>Mutisia acuminata</i> (equivalente a 4 g de droga seca)	57
3.4.2.2 Grupo tratado sólo con extracto de Hojas de <i>Mutisia acuminata</i> (Chinchircuma).....	60
3.4.2.3 Grupo tratado con la crema de Ibuprofeno al 5%	62
3.4.3. ANALGESIA LOCAL E INJURIA ELECTRICA	65
3.4.3.1 Grupo tratado con crema a base de extracto	65
3.4.3.2 Grupo tratado sólo con extracto.....	67
3.4.3.3 Grupo tratado con crema de Ibuprofeno al 5%	69
CONCLUSIONES	73
SUGERENCIAS	75

INTRODUCCIÓN

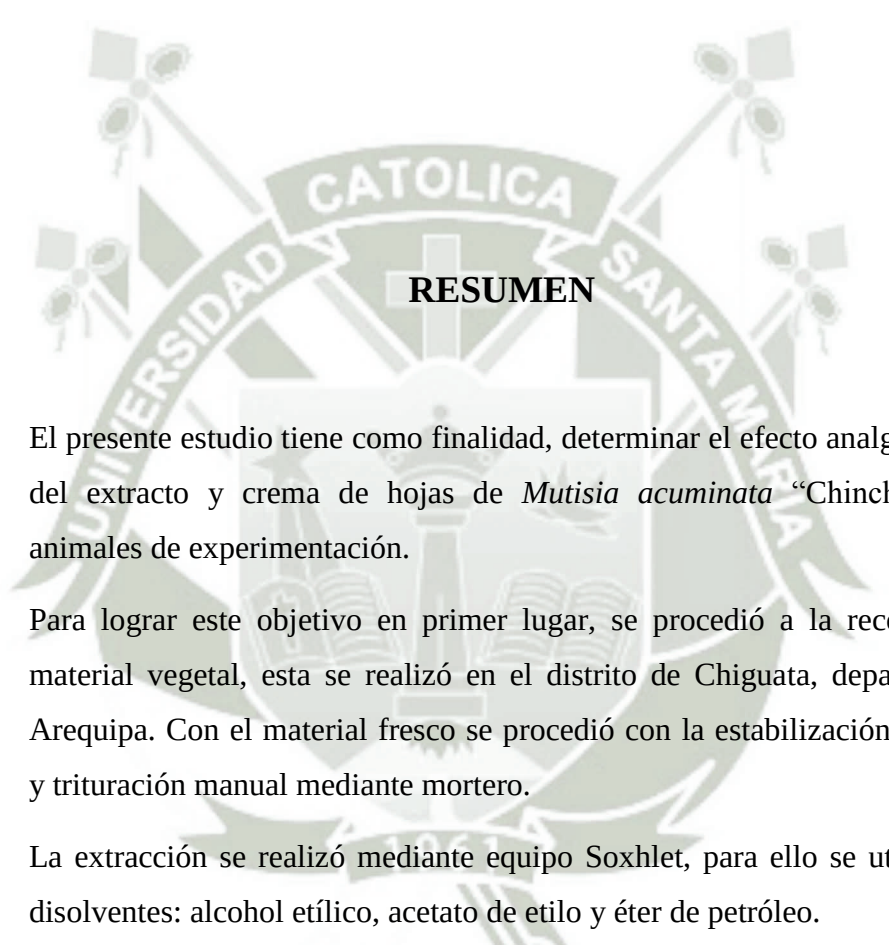
El dolor es la primera manifestación de un daño real o potencial, y alerta al ser vivo para que evita al agente causal de dicho daño. La medicina convencional brinda un abanico de posibilidades para su tratamiento, sin embargo, existen muchas plantas medicinales que la población utiliza con fines paliativos del dolor.

Mutisia acuminata conocida vulgarmente como chinchircuma es un arbusto perteneciente a la familia de las Asteráceas, que entre otros usos es utilizada por los campesinos para el tratamiento del dolor, siendo aplicada en forma de compresas, sin embargo, no existen antecedentes o investigaciones que avalen esta probable actividad analgésica. La presente investigación a través de un estudio científico evaluó esta actividad analgésica a través de la experimentación en ratas de laboratorio, midiendo su tiempo de reacción a un estímulo tipo térmico y otro eléctrico.

El presente trabajo fue estructurado en primer lugar a través del primer capítulo en una revisión del marco teórico que permita revisar todas las propiedades descritas en la bibliografía referente a nuestra droga, así como también a aspectos referidos a la neurofisiología del dolor.

En el segundo capítulo se revisan los aspectos metodológicos utilizados en el presente estudio se detallan aspectos referentes a los procesos extractivos, el análisis cualitativo cromatográfico y sobre todo la evaluación biológica en animales de experimentación.

En el capítulo tercero se muestran los resultados de la investigación a través de cuadros elaborados para tal efecto. Al final de este capítulo se exponen las conclusiones y sugerencias a la luz de nuestros resultados.



RESUMEN

El presente estudio tiene como finalidad, determinar el efecto analgésico tópico del extracto y crema de hojas de *Mutisia acuminata* “Chinchircuma” en animales de experimentación.

Para lograr este objetivo en primer lugar, se procedió a la recolección del material vegetal, esta se realizó en el distrito de Chiguata, departamento de Arequipa. Con el material fresco se procedió con la estabilización, desecación y trituración manual mediante mortero.

La extracción se realizó mediante equipo Soxhlet, para ello se utilizaron tres disolventes: alcohol etílico, acetato de etilo y éter de petróleo.

Con los tres extractos se realizó una prueba piloto con tres animales de experimentación, a fin de determinar cuál de los tres extractos mostraba mayor eficacia analgésica inicial. De este modo se determinó que el extracto con alcohol etílico era el que mayor eficacia analgésica inicial presentó en comparación con los otros extractos.

Se procedió posteriormente a realizar una nueva extracción con alcohol etílico, este extracto fue utilizado para realizar la cromatografía en capa fina, para la evaluación de la actividad analgésica y para incorporarlo en una base de crema.

El análisis mediante cromatografía en capa fina del extracto de las hojas de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) reveló la presencia de compuestos terpénicos, saponinas, flavonoides y taninos.

La actividad analgésica del extracto de las hojas de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) y la crema con dicho extracto, se realizó mediante dos procedimientos de analgesia local, el primero frente a un estímulo doloroso térmico y el segundo ante un estímulo doloroso eléctrico. En ambos procedimientos se trabajó con 5 animales de experimentación por grupo, siendo 3 los grupos experimentales, el primer grupo fue tratado con extracto, el segundo grupo con crema a base de extracto, finalmente el tercer grupo con Ibuprofeno al 5% en crema. El grupo control estuvo constituido por la medición basal (sin tratamiento) de cada grupo experimental.

Mediante el análisis estadístico se comparó cada grupo experimental con su control (Prueba de Dunnett) y los únicos grupos experimentales que eran diferentes del grupo control y superiores en cuanto promedio fueron los grupos tratados con crema a base de extracto de hojas de *Mutisia acuminata* y el grupo con crema de ibuprofeno al 5%. Al realizar un análisis de varianza a ambos grupos no se encontraron diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos, por lo que pudimos deducir, que la crema a base de extracto de hojas de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) presenta una eficacia comparable al grupo tratado con crema de Ibuprofeno al 5%.

ABSTRACT

The present study aims to evaluate the analgesic effect of the extract and cream leaves *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) applied topically in experimental animals.

To achieve this goal first, we proceeded to the collection of plant material, this took place in the district of Chiguata, department of Arequipa. With fresh material proceeded with stabilization, drying and manual grinding using mortar.

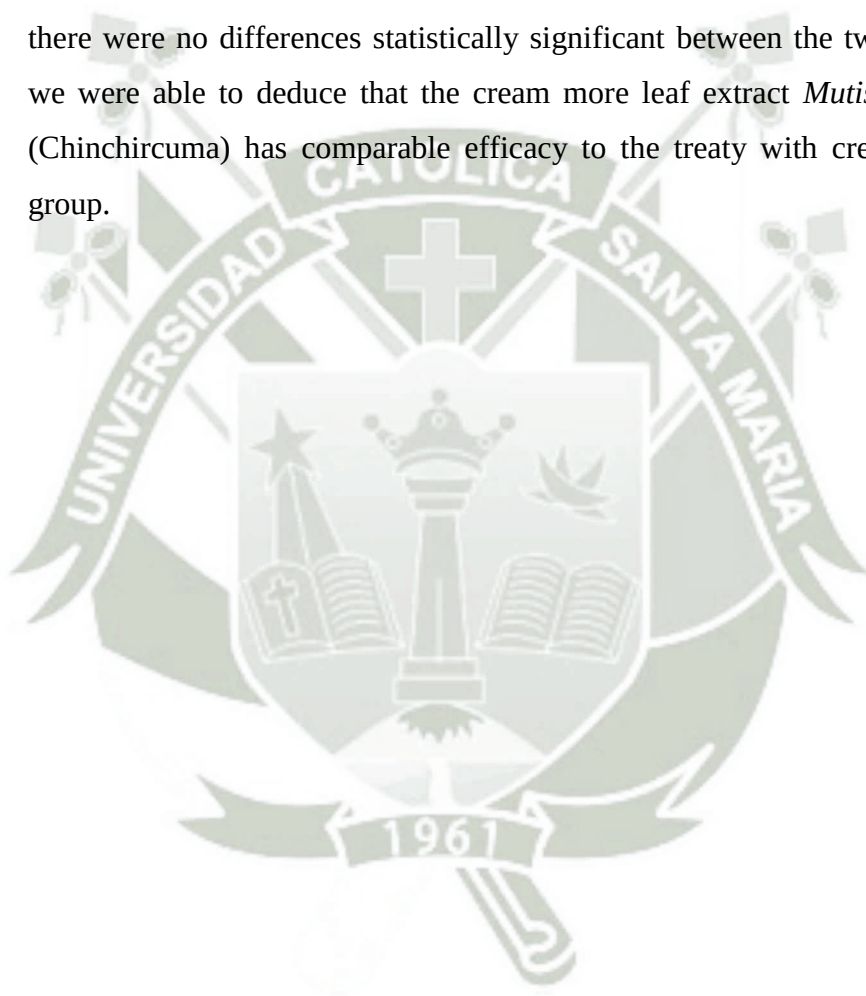
Extraction was performed using Soxhlet equipment, for it is used as the solvent to ethyl alcohol, once achieved the extract proceeded to the concentration, up to a third of the initial volume, thus obtaining a extract.

Analysis by thin layer chromatography of the extract leaves *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) revealed the presence of terpene compounds, saponins, flavonoids and tannins.

The analgesic activity of the extract leaves *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) and cream with the extract, is performed by two methods of local analgesia, the first face heat pain stimulus and the second to a stimulus electric painful. In both procedures are worked with 5 animals per experimental group, with 3

being the experimental groups , the first treated group more abstract cream , extract and another one with ibuprofen cream . The control group consisted of measuring the basal (untreated) of each experimental group.

Through statistical analysis each experimental group was compared with control (Dunnett test) and experimental groups were only different from the control group (and superior in average) were the groups treated with more cream leaf extract *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) and the group with ibuprofen cream . When performing an analysis of variance to both groups there were no differences statistically significant between the two groups , so we were able to deduce that the cream more leaf extract *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) has comparable efficacy to the treaty with cream ibuprofen group.



HIPÓTESIS

Dado que en nuestro medio la población atribuye efectos analgésicos a las hojas de *Mutisia acuminata* conocida vulgarmente como Chinchircuma; es probable que el extracto y la crema con extracto de hojas de *Mutisia acuminata* muestren efecto analgésico al ser aplicados tópicamente en animales de experimentación.

OBJETIVOS

- ✚ Preparar y evaluar el efecto analgésico de extractos de hojas de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) con disolventes de diferente polaridad.
- ✚ Realizar el estudio en cromatografía en capa fina del extracto de las hojas de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma).
- ✚ Formular y elaborar una crema con extracto de hojas de *Mutisia acuminata*.
- ✚ Evaluar el efecto analgésico del extracto y la crema a base de hojas de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) sobre el dolor inducido en animales de laboratorio a través de dos métodos experimentales.
- ✚ Comparar el efecto analgésico de los grupos experimentales tratados con extracto y la crema con extracto de hojas de *Mutisia acuminata* con el grupo experimental sometido a un tratamiento consistente en una especialidad farmacéutica analgésica en crema (Ibuprofeno 5%).

CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

1.1. DESCRIPCIÓN DE LA *Mutisia acuminata* (Chinchircuma)

1.1.1.Nombre científico

Mutisia acuminata

1.1.2.Nombres vulgares

Chinchircuma.

1.1.3.Farmacobotánica

Arbusto muy ramoso y achaparrado, hasta 1,5 m de alto, ramas levemente flexuosas. Hojas alternas pinnaticompuestas de 9 a 12 pares de folíolos lanceolados, glabros en ambas caras, terminan en un zarcillo bífido de hasta 2 cm de largo. Capítulos solitarios, largamente pedunculados, provistos de una bráctea lineal; involucro cilíndrico de 6cm de longitud, brácteas involucradas pardo-rojizas, tomentosas en el dorso, imbricadas en 6 series. Flores dimorfas; las marginales rojo anaranjadas, liguladas; del disco amarillo anaranjadas, hermafroditas, con estambres singinésicos, ovario ínfero y estigma bífido.⁽³⁹⁾

En la siguiente figura (FIGURA Nro. 1) se puede observar la planta de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) con características descritas.



FIGURA Nro. 1: *Mutisia acuminata* (Chinchircuma)

1.1.4.Hábitat

En bordes de caminos, carreteras o cultivos, en suelos arenosos y arcillosos, entre los 3000 y 3600 m de altitud. ⁽³⁹⁾

1.1.5.Distribución

Alca, Cotahuasi, Charcana, Huaynacotas, Pampamarca, Puyca, Quechualla, Sayla, Tauría, Tomepampa y Toro. ⁽³⁹⁾

1.1.6.Taxonomía vegetal

✚ Reino: Vegetal

✚ Tipo: Fanerógamas

- ✚ Subtipo: Angiospermas
- ✚ Clase: Dicotiledónea
- ✚ Subclase: Astéridas
- ✚ Orden: Asterales
- ✚ Familia: Asteraceae
- ✚ Género: Mutisia
- ✚ Especie: acuminata^(2, 6, 32)

1.1.7. Usos Medicinales tradicionales

Se le atribuyen propiedades antirreumáticas y vulnerarias, preparando emplastos de sus hojas y yemas florales con aplicaciones locales.⁽³⁹⁾

Por otro lado, la infusión de los botones florales es usada como un buen antigripal.⁽³⁹⁾

1.1.8. Otros Usos

De las cenizas de esta planta se hace la “llypta”, cenizas de restos vegetales con que algunos pobladores andinos mastican coca, es por ello que era considerada una de los favoritos de los incas.⁽³⁹⁾

También es consumida por animales.⁽³⁹⁾

1.2. EMULSIONES

1.2.1. Definiciones

1.2.1.1 Emulsiones

Una emulsión es un sistema bifásico en el cual un líquido se dispersa en otro perfectamente, en forma de pequeñas gotitas.⁽⁴⁶⁾

1.2.1.2 Emulsificación

La emulsificación de dos fases invisibles se logra cuando se aplica energía al sistema (por ejemplo, por trituración u homogenización) para formar pequeñas gotas y producir una barrera física o electrostática, o de ambos tipos, en torno a

éstas, para impedir su coalescencia. Esto se logra con agentes emulsificantes. El conjunto de gotitas dispersadas se denomina fase interna y el líquido en el que se dispersan, fase externa.⁽⁴⁶⁾

1.2.1.3 Agentes emulsificantes

Son tensioactivos que se concentran en la interfase de dos fases inmiscibles y reducen la tensión interfacial entre ambas, generando una barrera en torno a las gotitas formadas y evitando la coalescencia de las mismas. Algunos emulsificantes también aumentan la viscosidad del sistema y hacen más lenta la agregación de gotas pequeñas, lo que retarda la formación de crema (en inglés *creaming*).⁽⁴⁶⁾

1.2.1.4 Formación de crema

Es la migración de gotitas (fase interna) hacia la parte superior o inferior de la emulsión, ocasionada por diferencias de densidad entre las dos fases; el sentido de movimiento depende de si la fase interna es más densa o menos que la externa.⁽⁴⁶⁾

1.2.1.5 Coalescencia

Es la fusión de pequeñas gotas para formar otras más grandes con posterior separación total de fases, de modo que las gotitas no se reemulsifican por simple agitación del producto. En la coalescencia, la barrera producida por el (los) agente (s) emulsificante(s) se rompe y destruyen. Esto también se denomina *formación de grietas*.⁽⁴⁶⁾

1.2.2. Usos de las emulsiones

1.2.2.1 Productos orales

Las emulsiones líquidas orales son menos aceptadas por los pacientes que las soluciones o suspensiones, por la sensación aceitosa objetable que dejan en la

boca. Por lo tanto, una emulsión oral sólo se formula cuando se solicita un preparado líquido a partir de un aceite, o cuando las características de solubilidad o biodisponibilidad del fármaco indican que esta forma es evidentemente superior.⁽⁴⁶⁾

1.2.2.2 Productos tópicos

Las emulsiones tópicas son más comunes. A menudo son deseables las propiedades emolientes (que calman la irritación o prurito en la piel) o protectoras en las preparaciones tópicas y los aceites pueden servir para estas funciones. Cuando los aceites se emulsifican, se sienten menos grasosos al tacto y, desde el punto de vista estético, resultan más agradables para los pacientes.⁽⁴⁶⁾

1.2.3. Tipos de emulsiones

1.2.3.1 Aceite en agua

En este tipo de emulsión, el aceite se dispersa como gotitas en una solución acuosa. Es la clase más común y siempre se prefiere para productos orales, en los cuales la sensación aceitosa en la boca es objetable. También se usa para productos externos, a los cuales se requiere eliminar fácilmente o se desea una preparación sin sensación grasosa.⁽⁴⁶⁾

1.2.3.2 Agua en aceite

En este tipo de emulsión, el agua se dispersa como gotas en un aceite o material oleaginoso; se usa para impartir propiedades emolientes, lubricantes o protectoras a los productos tópicos. Muchos ungüentos tipo emulsión son sistemas de agua en aceite.⁽⁴⁶⁾

1.2.3.3 Factores que determinan el tipo de emulsión

- ✚ Emulsionante: Algunos emulsionantes forman emulsiones de agua en aceite o de aceite en agua; otros sólo forman un tipo de ellas.⁽⁴⁶⁾

- ✚ Proporción de fases (o cantidades relativas de aceite y agua): Cuando todos los demás factores son iguales, la fase en mayor concentración tiende a ser la externa, pero un agente emulsionante favorece fuertemente un tipo particular de emulsión y forma una buena barrera en la interfase, la cual puede vencer una proporción favorable de fases. ⁽⁴⁶⁾
- ✚ Orden de mezclado: Como la fase en mayor concentración tiende a ser la externa, la que se agrega generalmente en porciones es la interna. La fase externa continuará acomodando fase interna agregada en forma de pequeñas gotitas, hasta quedar totalmente empacada o que no haya suficiente agente emulsificante que sirva como barrera para la coalescencia. En ese momento, si se agrega más fase interna, es posible que no se logre la emulsificación y permanezca como gotitas separadas, o se produzca la coalescencia; o bien, si el emulsificante lo permite, que ocurra la inversión de fases. La fase externa, que era la continua, se puede transformar en gotitas dispersas o fase interna. ⁽⁴⁶⁾

1.2.4. Usos de las cremas

- ✚ Protegen la piel o las membranas mucosas contra agentes irritantes químicos y físicos del entorno y permiten el rejuvenecimiento del tejido.
- ✚ Conservan la hidratación de la piel o ejercen un efecto emoliente.
- ✚ Suministran un vehículo para la aplicación del medicamento, ya sea para efecto tópico o interno (por ejemplo, local: un antibiótico tópico). ⁽⁴⁶⁾

1.2.5. Características de los excipientes

Las características que de modo general deben reunir los excipientes de pomadas pueden resumirse en las siguientes: ⁽⁴⁶⁾

- ✚ Deben ser bien tolerados y no manifestar acciones que impidan su uso (irritantes, sensibilizantes).

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

1.2.5.1 Preparación de emulsiones (cremas)

La preparación de pomadas emulsión se realiza generalmente a temperatura superior a la ambiente. La fase grasa se calienta a la temperatura de fusión de sus componentes, generalmente de 70-72°C. La fase acuosa se calienta a la misma temperatura. De este modo, la operación de mezcla íntima de las fases se consigue con más facilidad.

A continuación en el siguiente cuadro se esquematizan los procedimientos para el mezclado de las fases en la elaboración de pomadas emulsión:⁽⁴⁶⁾

Método	Proceso	Observaciones
Continuo-simple	Adición simultánea en el mezclador de las dos fases, externa e interna para dar lugar a la emulsión.	Requiere la utilización de bombas dosificadoras para la adición simultánea y proporcional de ambas fases.
Directo	Adición de la fase interna sobre la externa	Útil para emulsiones con una proporción baja de fase interna (W/O)
Indirecto o por	Adición de la fase continua o	El sistema sufre una inversión de

inversión de fase	externa sobre la fase interna	signo de la emulsión durante la adición de la fase continua, lo que conduce a un tamaño de gota más pequeño.
-------------------	-------------------------------	--

Como se aprecia en la tabla pueden ocurrir los siguientes procesos:

- ✚ *Incorporación simultánea de las fases en el mezclador:* Este método es adecuado para la elaboración de grandes lotes.
- ✚ *Adición de la fase interna sobre la externa:* Puede utilizarse para la obtención de sistemas emulsión en los que el volumen de la fase dispersa o discontinua es bajo. Generalmente se trata de emulsiones W/O.
- ✚ *Adición de la fase externa sobre la interna:* Este método se considera el de elección para una gran mayoría de sistemas de emulsión, ya que durante la adición de la fase externa el sistema sufre una inversión de signo durante la emulsión que conduce a un tamaño de gotícula de la fase dispersa más pequeño.⁽⁴⁶⁾

En una emulsión O/W, la fase acuosa se añade lentamente sobre la fase oleosa bajo agitación. La baja concentración inicial de agua en relación con la concentración de aceite conduce a la formación de una emulsión W/O. A medida que aumenta la cantidad de agua añadida, la viscosidad de la emulsión continua incrementándose y el volumen de la fase oleosa también hasta que alcanza su máxima expresión. A partir de este momento la viscosidad decrece y se produce la inversión de fases espontánea, de modo que la fase interna se dispersa finamente.⁽⁴⁶⁾

Sea cual fuere el método utilizado, la mezcla emulsionada debe mantenerse en agitación hasta su enfriamiento. Esto es particularmente importante cuando la fase grasa está formada por mezclas de hidrocarburos y ácidos o alcoholes grasos, ya que al no ser completamente miscibles los componentes solidificarían por separado durante su enfriamiento.⁽⁴⁶⁾

Las sustancias medicinales pueden incorporarse disueltas en la fase acuosa o en la oleosa (según su solubilidad) o bien se añaden en forma de suspensión de

partículas muy finas. Los aspectos fundamentales que permitan determinar los más convenientes están dados por factores biofarmacéuticos.⁽⁴⁶⁾

Para la elaboración a escala industrial se emplean cubas de doble pared por las que se hace circular fluido caliente al principio, para formar la emulsión; posteriormente se hace circular fluido cada vez menos caliente hasta que se alcanza la temperatura ambiente.⁽⁴⁶⁾

Es bastante frecuente adaptar un equipo de vacío al sistema de fabricación con el fin de evitar que se incorpore aire durante la preparación.

Las esencias siempre se agregan al finalizar la preparación.

Después del mezclado puede practicarse, en ocasiones, una operación de homogeneización.⁽⁴⁶⁾

1.3. FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR

1.3.1. Conceptos Generales

La definición de dolor creada por la Asociación Internacional de Estudio del Dolor (IASP): “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular real o potencial” (Figura Nro. 2), refleja varios hechos:^(15, 17)

- ✚ La sensación abarca los eventos desde la neurofisiología y la nocicepción que explican la generación, transmisión y modulación del dolor.
- ✚ La percepción es la suma de los procesos mentales superiores, los cuales determinan la vivencia del dolor.
- ✚ El dolor es la unión de eventos biofísicos con eventos mentales. El dolor es un fenómeno dual: mental y físico, inseparables y el uno consecuencia del otro.
- ✚ Al anunciar un daño, obligatoriamente su cualidad debe ser displacentera, aversiva. Para que una alarma funcione debe general alerta total; al

comprender su fisiopatología, nos damos cuenta de que el dolor abarca “todo”.^(15, 17)

- El dolor como alarma anuncia un daño actual o potencial. Concepto importante para determinar que la noxa (lesión) aparente no es condición para la generación del dolor.

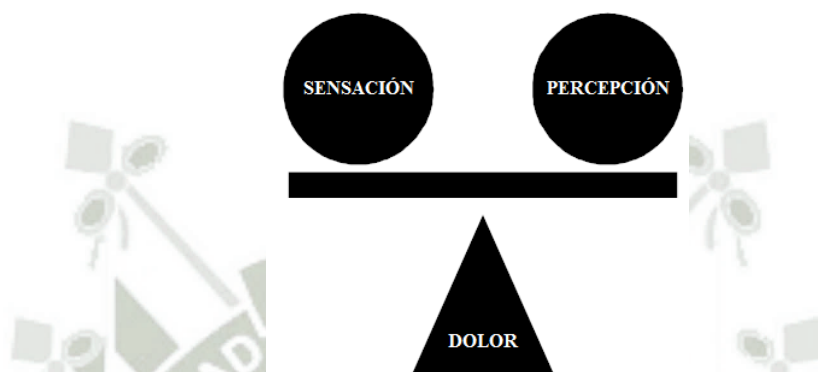


Figura Nro. 2: Equilibrio sensación-percepción

1.3.2. Etapas del evento doloroso

El dolor, desde su origen hasta la producción de una conducta observable, pasa por diferentes etapas:^(15, 17)

- Transducción:** Es la activación de un potencial de acción como resultado de la interacción noxa-receptor del dolor (nociceptor).
- Transmisión:** Es la propagación de ese potencial de acción, en forma de estímulo eléctrico, el cual viaja desde el nociceptor hasta la primera y segunda neurona.
- Modulación:** Proceso neuronal dado en el sistema nervioso central (médula y cerebro) que resulta en la propagación, atenuación o inhibición del estímulo doloroso.
- Percepción:** Dada en estructuras superiores del sistema nervioso central. Determina la conducta, discriminación y cualidad de la respuesta afectiva, motora y cognitiva ante el estímulo doloroso. “Darse cuenta y actuar”.^(15, 17)

En la figura Nro. 3 se observa el proceso doloroso.

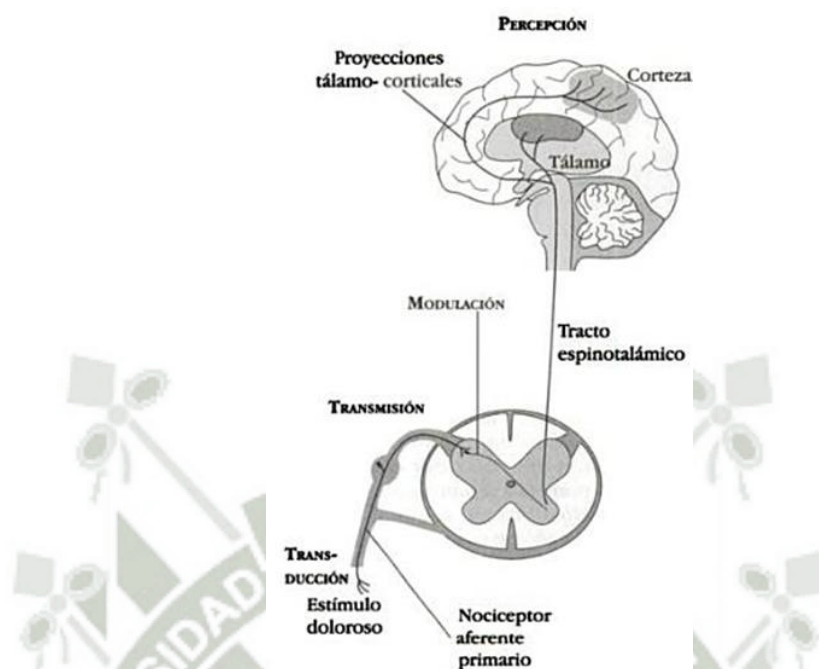


Figura Nro. 3: Procesos del fenómeno doloroso

1.3.2.1 Transducción y Transmisión

Los estímulos dolorosos o noxas provienen de estímulos mecánicos (distensión, contracción, elongación, ruptura...), térmicos (frío o calor en rangos nocivos), químicos (cambios de pH, metabolitos, iones, aminoácidos, polipéptidos, etc.). La noxa desde el punto de vista bioquímico generalmente culmina en la producción de un cuadro inflamatorio que termina en la despolarización del nociceptor (dolor nociceptivo) pero existen cuadros de dolor que no activan la cascada inflamatoria y por ende no despolarizan el nociceptor periférico (dolor neuropático y funcional).⁽¹⁵⁾

Receptores de dolor (nociceptores)

Son estructuras especializadas en captar o sensor el estímulo doloroso (noxa) y a través de la generación de un potencial de acción transformarlo en un estímulo eléctrico para su propagación.⁽¹⁵⁾

Clase de nociceptor	Nivel de umbral	Fibra nerviosa	Tipo de estímulo que lo activa
Mecánicos	Umbral alto	Fibra delta (δ)	Inflamación
Mecano-térmicos	Umbral bajo	Fibra delta (δ)	Inflamación
Silenciosos	Umbral bajo	Fibra C	Posinflamación
Al frío	Umbral alto	Fibra delta (δ)	Estímulo químico
Polimodales	Umbral bajo	Fibra C	Varias clases de estímulos (químicos, físicos, inflamatorios)

La fibra delta (δ) es la fibra miélinica más delgada. Su velocidad de conducción está entre los 5-30 metros/seg.⁽¹⁵⁾

La fibra C es amielínica, por lo tanto su velocidad de conducción comparativamente es menor, entre 0.5-2m/seg. Entre más rápida la fibra la discriminación del dolor por el sistema nervioso central será más definida y menor aversiva. Entre más lenta la fibra, su componente discriminatorio será menor pero el aversivo y afectivo será mayor.⁽¹⁵⁾

Los receptores polimodales son los más numerosos y como su nombre lo indica se despolarizan con diferentes tipos de estímulos. Los otros nociceptores son más específicos en cuanto al tipo de estímulos que los activan. El nociceptor silencioso presenta características diferentes: se activa luego de que la inflamación está en su pico máximo y continúa activado a pesar de que el proceso inflamatorio haya cedido o desaparecido.⁽¹⁵⁾

Fisiología del nociceptor

Al producirse la noxa, la inflamación resultante atrae células de primera línea de defensa como neutrófilos, mastocitos y macrófagos (Figura Nro. 4). La destrucción celular, producto de la noxa más liberación de sustancias químicas desde las células de defensa, genera una sopa inflamatoria cuyo resultado será la activación directa o indirecta de nociceptores.⁽¹⁵⁾

A continuación Figura Nro. 4:

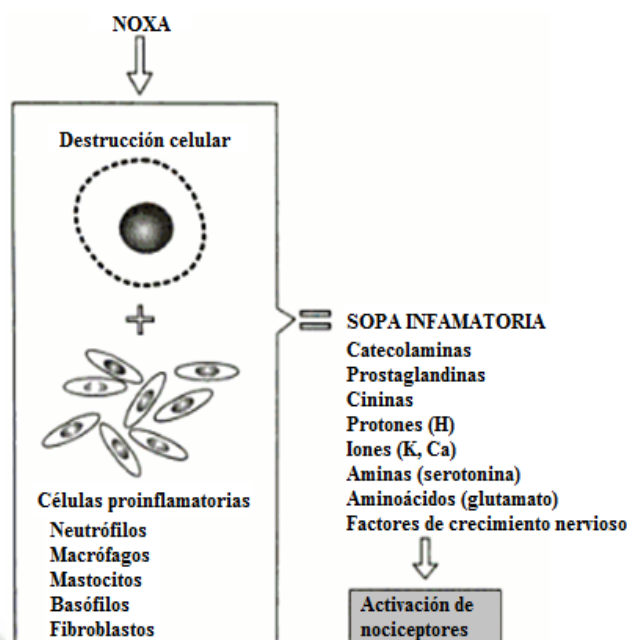


Figura Nro. 4: Sopa inflamatoria-activación de nociceptores

Lograr un equilibrio entre la inflamación como mecanismo de protección y la inflamación como productor de daño es una de las indicaciones del uso juicioso de los AINE.

1.3.2.2 Modulación

Del ganglio de la raíz dorsal, el estímulo doloroso entra a la médula espinal por el cordón posterior o sensitivo. Así se hace la segunda sinapsis en la aferencia del dolor.

La medula espinal está dividida por láminas o capas de Rexed según el tamaño, forma y función de las neuronas que las conforman.

En las láminas I, II y IV (Figura Nro. 5) existen neuronas específicas (NS), las cuales solo captan señales nocivas. En la lámina V existen neuronas de amplio rango dinámico (NWDR, por sus siglas en inglés) las cuales además de recibir fibras aferentes del tipo A δ y C reciben igualmente fibras mielinicas gruesas A α y A β (encargadas de transmitir señales mecánicas y térmicas) y cuyas velocidades están por encima de los 80m/s. recientemente se encontraron neuronas que captan señales nocivas en la lámina X, a las que llegan aferencias

de fibras C originadas en nociceptores viscerales del abdomen inferior y de la pelvis.^(15, 42)

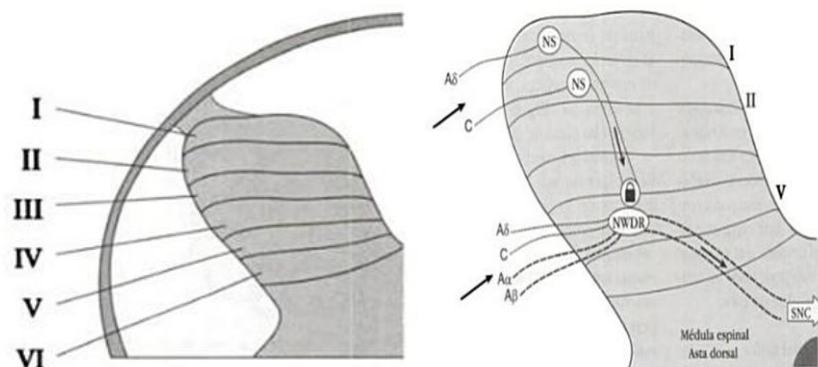


Figura Nro. 5: Lámina de Rexed del asta dorsal

Figura Nro. 6: Mecanismo de compuerta espinal

1.3.2.3 Percepción

Es el darse cuenta, el actuar según lo que se siente. Es según los términos científicos, la conciencia del dolor.^(16, 42)

En estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) y resonancia magnética funcional (fRMN) se ha comprobado la activación de las cuatro cortezas en la percepción del dolor. Esto nos permite comprender que el dolor no es solo un evento electrofisiológico sino que es también un evento emocional, cognitivo y comportamental. La transmisión de los estímulos dolorosos en el SNC se hace en paralelo y no en forma lineal como se creía antes. Esto implica activación y/o inhibición de centros neurales de manera simultánea y variable, aun en zonas diferentes y distantes unas de otras. Esta capacidad se conoce como plasticidad cerebral y el estímulo doloroso es uno de los más poderosos incentivos para que esta plasticidad se propicie.^(16, 42)



Figura Nro. 7: Inhibición por estímulo aferente

1.3.3.Mecanismos fisiopatológicos en la generación del dolor

Luego de comprender los eventos bioquímicos y neurofisiológicos que determinan la génesis de una aferencia nociceptiva se pasa a reunirlos en diferentes mecanismos lo que permite una aproximación clínica a la evaluación y tratamiento de un paciente con dolor. ^(15, 17)

1.3.3.1 Excitabilidad ectópica

Hasta ahora su presencia se ha documentado solo en dolor neuropático. Cuando se da el daño anoxal, estas terminaciones alteradas, aumentan el número de canales iónicos, principalmente de calcio y sodio. Estas terminaciones entonces serán más “sensibles” a despolarizarse sin un control claro, lo que explica el dolor espontáneo que se detecta en casos de neuromas. ^(15, 17)

1.3.3.2 Reorganización estructural

Este mecanismo hasta hoy documentado solo en el dolor neuropático, se da cuando el daño nervioso destruye neuronas (desaferenciación) de las láminas I y II (zona de neuronas nociceptivas específicas). Esta zona deaferentada entonces es reinervada luego de un tiempo, de una manera anormal, por axones de otras neuronas de las láminas III y V, las cuales tienen neuronas no nociceptivas. Así, estímulos no nociceptivos viajarán por neuronas con función aferente nociceptiva. Esta circunstancia también ayuda a explicar la alodinia que se da en ciertos pacientes con dolor neuropático por deaferenciación (neuralgia postherpética). ^(15, 17)

1.3.3.3 Pérdida de la inhibición central

El daño neuropático genera sustancias exotóxicas a las neuronas, llevando a la pérdida de neuronas espinales, integradas al sistema inhibitorio superior (fascículo dorsolateral), lo que implica una disminución en la capacidad de modular el dolor. Este tipo de génesis del dolor solo se ha documentado, como los dos anteriores, en el dolor neuropático. ^(15, 17)

1.3.4.Clasificación fisiopatológica del dolor

Según el mecanismo generador del dolor, este se puede clasificar de diferentes maneras. La utilidad de comprender los mecanismos previamente descritos en la génesis del estímulo aferente nociceptivo y su modulación, permiten que nos estemos acercando a clasificar la etiología del dolor de un paciente desde los fenómenos fisiológicos, lo que determinará una mejor aproximación terapéutica, tal como se especifica en el siguiente cuadro: ^(16, 42)

Tipo de dolor	Etiología	Función	Visión clínica	Ejemplos
Dolor nociceptivo-inflamatorio	Noxa clara. Activa nociceptores Cascada inflamatoria	Adaptativo-fisiológico. Lucha o huida. Alarma. Intenta prevenir el daño.	Dolor somático (óseo, muscular, piel, mucosas). Visceral.	Estímulos físicos, químicos, mecánicos.
Dolor neuropático	Lesión del sistema nervioso central o periférico. No activa nociceptores.	Mal adaptativa respuesta protectora. Cambios neuroplásticos.	Noxa inespecífica. Difícil manejo. Puede o no tener alteraciones neurológicas.	Radiculopatía. Lesión medular. Neuralgia postherpética.
Dolor funcional	Procesamiento anormal de la información a nivel del SNC. Hiperactividad del SNC.	Mal adaptativa. Actualmente se desconoce su función biológica.	No se encuentra lesión clara. “Dolor psicológico” falso.	Síndrome de intestino irritable. Fibromialgia. Cefalea tipo tensional.

Los estados de sensibilización central dan una explicación al hecho de que existen pacientes con dolor, cuya etiología es diferente, como la artritis aguda, las crisis del dolor neuropático, como la neuralgia del trigémino o las peritonitis agudas, y se presentan con síntomas similares, como la hiperalgesia o la alodinia. A los tipos de dolor llamados funcionales, a pesar de no poseer una noxa clara, se les ha demostrado una alteración en el procesamiento de la

información dolorosa por el sistema nervioso central, y el término de dolor psicológico se ha reevaluado.^(16, 42)

La comprensión de la fisiología del dolor es un paso importante en el humano arte de “aliviar el dolor del otro”.^(16, 42)

1.3.5. Tipos de dolor

De acuerdo con el origen, la sintomatología y algunas características generales en su representación, se pueden mencionar los tipos más frecuentes:

- ✚ Nociceptivo: es el tipo de dolor que se produce por la activación polimodal de los diferentes nociceptores tanto a nivel somático como visceral.
- ✚ Neuropático: originado en la lesión del sistema nervioso central, periférico o autónomo. Ej., neuropatía diabética.
- ✚ Desafereciación: dolor crónico que resulta de la pérdida de impulsos aferentes en las vías dolorosas del sistema nervioso central (SNC) o periférico. Ej. Trauma raquimedular.
- ✚ Radiculopatía: es el dolor originado por compresión o disrupción de una raíz nerviosa. Ej. Patologías discales.
- ✚ Central: originado en lesiones del SNC, que, en general, compromete las vías corticales espinotalámicas. Ej. Infarto talámico.
- ✚ Psicógeno: el cuadro doloroso no coincide con la distribución anatómica del sistema nervioso. Se ha evaluado en forma detallada sin encontrar patología orgánica relacionada.^(16, 42)

1.4. IBUPROFENO

El Ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroide (AINE) que químicamente pertenece a la familia de los profenos, (junto al naproxeno y ketoprofeno) cuyas características farmacológicas generales son las siguientes:⁽¹⁴⁾

- ✚ La mayoría son preferenciales para la COX-1 y no selectivos para COX-2.
- ✚ Presentan actividad antiinflamatoria, analgésica, antipirética y antiagregante plaquetaria, aunque se les utiliza sobre todo con fines analgésicos.
- ✚ Se absorben bien por vía oral, se unen a las proteínas plasmáticas sobre todo en elevada proporción, y se distribuyen en todos los tejidos, alcanzando concentraciones importantes en el líquido sinovial. Aparecen en la leche materna y cruzan la barrera placentaria.
- ✚ A diferencia de otros AINE son mejor tolerados.
- ✚ Las diferencias entre los fármacos de este grupo son las relacionadas con su farmacocinética, ya que sus acciones farmacológicas y reacciones adversas son similares.
- ✚ Los derivados propiónicos tienen un carácter quiral; en su mayoría, las formas farmacéuticas contienen mezclas racémicas de los enantiómeros R(-) y S(+); siendo la forma S la farmacológicamente activa, ya que presenta mayor afinidad sobre COX. Además la forma R in vivo es interconvertida hacia la forma S en diferente proporción.
- ✚ No hay una base científica para un uso racional de uno en especial, aunque el naproxeno parece más eficaz como analgésico. ^(3, 14, 23, 24)

El ibuprofeno fue el primer fármaco sintetizado de este grupo, presenta buena potencia antiinflamatoria ya que 2,4 g de ibuprofeno al día equivalen a 4 g diarios de aspirina. ^(3, 14, 23, 24)

1.4.1.Fórmula estructural

En la siguiente figura Nro. 18 se muestra la estructura del ibuprofeno.

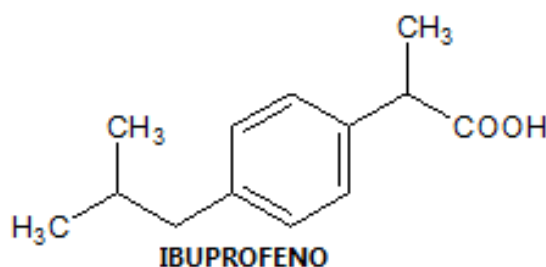


Figura Nro. 8: Estructura del ibuprofeno

1.4.2. Presentaciones

- ✚ Tabletas (también recubiertas y cápsulas blandas) de 200, 400, 600 y 800mg
- ✚ Suspensión oral 100mg/5ml
- ✚ Gel tópico al 5%

1.4.3. Farmacocinética

Después de ingerido el ibuprofeno se absorbe con rapidez, y en 15 a 30 minutos se alcanzan concentraciones máximas en plasma, su vida media es de 2 horas, se distribuye unido ampliamente a proteínas plasmáticas (99%), alcanza una biodisponibilidad de 80%. Se metaboliza en el hígado y se excreta mayormente en la orina en gran parte en forma de metabolitos y solo 1% intacto. ^(3, 14, 23, 24)

1.4.4. Farmacodinamia

Es un AINE preferencial COX-1 y no selectivo para COX-2, con acción analgésica, antipirética, antiinflamatoria y antiagregante plaquetaria. ^(3, 14, 23, 24)

1.4.5. Indicaciones

- ✚ Como analgésico en bursitis, tendinitis, dismenorrea, odontalgias, con sensación de dolor leve a moderado.
- ✚ Enfermedades articulares.
- ✚ Alivio de la fiebre. ^(3, 14, 23, 24)

1.4.6. Posología

Procesos dolorosos no reumáticos y fiebre (<2,4g día). ^(3, 14, 23, 24)

- ✚ Adultos: 200-400 mg 4-6 horas.

Enfermedades reumáticas (>2,4g día)

- ✚ Adultos: 400-800mg 6-8 horas (hasta 3200mg máximo al día).

Fiebre en niños mayores 6 meses

2,5 – 5ml cada 4-6 horas (o 10mg /kg/día).

1.4.7.Reacciones Adversas Medicamentosas

A las dosis más bajas (como analgésico y antipirético) es bien tolerado, sin embargo a dosis más altas (antiinflamatorio. antirreumático) puede producir las mismas reacciones adversas que otros AINE.

Además de las reacciones adversas sobre el estómago – que puede atenuarse administrándolo con los alimentos se han acusado exantema, prurito, retención de líquidos, broncoespasmo y cefalea. ^(3, 14, 23, 24)

1.4.8.Precauciones y advertencias

Se debe administrar con cuidado en pacientes con hemofilia u otros problemas hemorrágicos, ya que aumenta el riesgo de hemorragias por inhibición de la agregación plaquetaria; puede producir ulceración o hemorragias gastrointestinales. Su uso en presencia de úlcera péptica, colitis ulcerosa o enfermedad del tracto gastrointestinal superior activa puede aumentar el riesgo de efectos secundarios gastrointestinales o de efectos ulcerogénicos. Los pacientes geriátricos son más propensos a desarrollar toxicidad gastrointestinal, hepática y renal. En el tratamiento de la artritis la mejoría se puede producir en un plazo de 7 días, pero para conseguir la máxima eficacia pueden ser necesarias 1 a 2 semanas de uso continuo. ^(3, 14, 23, 24)

1.4.9.Interacciones

Al administrar junto con aspirina puede disminuir el efecto antiinflamatorio y antiagregante plaquetario. Puede disminuir el efecto de los antihipertensivos. Administrado junto a quinolonas puede incrementarse el riesgo de convulsiones. ^(3, 14, 23, 24)

El uso simultáneo con paracetamol puede aumentar el riesgo de efectos renales adversos. La administración junto con corticoides o alcohol aumenta el riesgo de efectos gastrointestinales secundarios. El uso junto con hipoglucemiantes orales o insulina puede aumentar el efecto hipoglucémico de éstos, ya que las

prostaglandinas están implicadas de manera directa en los mecanismos de regulación del metabolismo de la glucosa, y posiblemente también debido al desplazamiento de los hipoglucemiantes orales de las proteínas séricas. La asociación con probenecid puede disminuir su excreción y aumentar la concentración sérica potenciando su eficacia o aumentando el potencial de toxicidad. (3, 14, 23, 24)

1.4.10. Contraindicaciones

Crisis de asma, urticaria, hemorragia gastrointestinal. (3, 14, 23, 24)



CAPÍTULO II

MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. TIPO DE ESTUDIO

El presente estudio es de tipo experimental, perteneciente a los experimentos puros, con grupo control.

2.2. ÁMBITOS GEOGRÁFICOS

- ✚ La recolección de la planta medicinal se realizó a las 10:00 hrs del día 08 de Setiembre del 2013 en la zona denominada “La Rinconada” en el distrito de Chiguata Provincia de Arequipa del Departamento de Arequipa que se encuentra ubicada a una altura desde los 2620 hasta los 3770 m.s.n.m.
- ✚ La elaboración de la crema al 20% de extracto fluido de hojas de *Mutisia acuminata* (equivalente a 4 g de droga seca) se realizó en las instalaciones del Laboratorio H-201 de la Universidad Católica de Santa María.
- ✚ La identificación cromatográfica preliminar del extracto de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) se realizó en las instalaciones del Laboratorio H-201 de la Universidad Católica de Santa María.

- ✚ La aplicación de la crema al 20% de extracto fluido de hojas de *Mutisia acuminata* (equivalente a 4 g de droga seca) en los animales de experimentación se realizó en el Bioterio de la Universidad Católica de Santa María.

2.3. MATERIALES Y REACTIVOS

2.3.1. Material vegetal

El material de estudio está constituido por las hojas de *Mutisia acuminata* conocida comúnmente como “Chinchircuma”.

2.3.2. Material biológico

El material biológico esta constituido por 15 animales de experimentación (ratas macho) perteneciente a la especie *Rattus norvegicus* procedentes del bioterio de la Universidad Católica de Santa María. Las que presentaban las siguientes características:

- ✚ Peso promedio: 214.5 gramos.
- ✚ Edad promedio: dos meses y medio aproximadamente.
- ✚ Estado: Saludables.

2.3.3. Materiales de laboratorio

- ✚ Baguetas de agitación
- ✚ Beakers de 50 mL, 100 mL.
- ✚ Capilares sin heparina

- + Pipeta graduada de 1 mL, 2 mL, 5 mL y 10 mL
- + Probeta graduada de 50 y 100 mL
- + Tubos de ensayo

2.3.4. Equipos de Laboratorio

- + Balanza analítica OHAUS PIONNER TM.
- + Bañomaría
- + Equipo estimulador eléctrico
- + Equipo de digestión Soxhlet
- + Estufa esterilizadora 854 Shwabach-Germany
- + Lámpara de Luz UV CAMAG

2.3.5. Reactivos

- + Alcohol etílico comercial.
- + Acetato de etilo, PA, MERCK.
- + Ácido acético, QP, J.T. BAKER.
- + Ácido fórmico, QP, MERCK.
- + Ácido sulfúrico, QP. MERCK.
- + Agua destilada
- + Alcohol cetílico
- + Tolueno, QP, J.T. BAKER.
- + Cera Lanette SX
- + Cloruro de aluminio 3%
- + Cloruro férrico 3%
- + Glicerina USP
- + Metanol, QP, INDUQUIMICA S.R.

- ✚ Metilparabeno NEQUINSA
- ✚ Parafina líquida USP
- ✚ Propilparabeno NEQUINSA.
- ✚ Reactivo de Dragendorff
- ✚ Reactivo de Liebermann Bouchard
- ✚ Vainillina

2.3.6.Otros materiales

- ✚ Placas de Silica Gel para cromatografía
- ✚ Espátulas de acero
- ✚ Guantes de cuero
- ✚ Jaulas metálicas para rata
- ✚ Mechero Bunsen
- ✚ Papel filtro
- ✚ Termómetro de laboratorio
- ✚ Cronómetro

2.4. MÉTODOS

2.4.1.Métodos fitoquímicos

2.4.1.1 Recolección del material vegetal

El proceso de recolección se llevó a cabo a las 10:00 hrs. del día 08 de setiembre del 2013, en la zona conocida como “La Rinconada” en el distrito de Chiguata Provincia y Departamento de Arequipa que se encuentra ubicada a una altura desde los 2620 hasta los 3770 m.s.n.m.

Procedimiento

- ✚ Se identificó la especie a recolectar, para su identificación taxonómica fue realizada en la Facultad de Biología de la Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa por el Mgter. Cs. Blgo. Victor Quispucoa Silvestre.
- ✚ Se procedió a la recolección manual debido a su selectividad, obteniendo aproximadamente 1 Kg de material vegetal. (FIGURA Nro. 9)
- ✚ Se seleccionó solo las hojas de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma).



FIGURA Nro. 9: Recolección de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma)

2.4.1.2 Estabilización y Dsecación

La estabilización y dsecación se realizaron en una estufa. Sin embargo, la estabilización tiene como finalidad la inactivación enzimática, en cambio, la dsecación su finalidad es retirar agua del vegetal para favorecer su almacenamiento y posterior trituración⁽²⁵⁾.

Procedimiento

- ✚ Se introduce 50 g de hojas de *Mutisa acuminata* (Chinchircuma) a una estufa previamente calentada entre 90-100°C, y se mantienen las hojas durante 2 minutos, con la finalidad de inactivar enzimas.

- ✚ Posteriormente se procede con la desecación, para ello se atempera la estufa a una temperatura comprendida entre 50 a 60°C y se procedió al secado durante 5 horas, con la finalidad de retirar agua del vegetal para favorecer su almacenamiento y posterior trituration
- ✚ Una vez secas las hojas se procedió con la trituration, con la finalidad de homogenizar el material vegetal. (FIGURA Nro. 10).



FIGURA Nro. 10: Trituración manual de las hojas de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma).

2.4.1.3 Obtención del extracto

2.4.1.3.1 Método de digestión en equipo Soxhlet

Fundamento

Es un método de extracción continuo que se utiliza para materiales sólidos. Consiste en colocar el material a extraer, previamente molido y pesado, en un cartucho de celulosa que se introduce en la cámara de extracción, conectada por una parte al balón de destilación y por otra a un refrigerante. El disolvente contenido en el balón se calienta a ebullición, el vapor asciende por el tubo

lateral y se condensa en el refrigerante, cayendo sobre el material. Cuando alcanza el nivel conveniente sifona por el tubo regresando al balón. El proceso se repite hasta conseguir el agotamiento deseado del material ⁽²⁵⁾.

Procedimiento

- ✚ Pesar 10 g de hojas trituradas de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma).
- ✚ Colocar la droga dentro de un cartucho de extracción.
- ✚ Verter 150 mL de disolvente (alcohol etílico 96°) en el balón de destilación.
- ✚ Armar el equipo y destilar hasta agotamiento del material vegetal.
- ✚ Retirar el líquido extractivo y proceder a la concentración en Baño María.

En la FIGURA Nro. 11 se observa la obtención del extracto etanólico a través del método de Soxhlet.



FIGURA Nro. 11: Obtención de extracto mediante Equipo Soxhlet

2.4.1.4 Cromatografía de Capa Fina

Fundamento

La cromatografía en capa fina es un tipo de cromatografía plana, en la que la fase estacionaria está extendida sobre la superficie de un plano y la fase móvil fluye a través de ella por capilaridad ⁽³⁴⁾.

En la cromatografía en capa fina, la disolución de la muestra a separar se sitúa sobre el plano que contiene la fase estacionaria en forma de mancha o banda, a corta distancia de uno de los extremos de dicho plano. Una vez seca la mancha o banda el extremo del plano próximo de la misma se pone en contacto con la fase móvil manteniendo el sistema cromatográfico en una cámara cerrada. La separación se produce por migración diferencial de los componentes de la muestra problema en la dirección en que se mueve la fase móvil (Figura Nro. 12). La detección de las manchas o bandas se realizan a través de reveladores específicos y agentes fluorescentes ⁽³⁴⁾.

Las condiciones experimentales óptimas para realizar la separación son difíciles de controlar experimentalmente y es debido a tres causas fundamentales:

- ✚ La fase estacionaria puede modificar sus propiedades antes y durante el proceso cromatográfico adsorbiendo la fase de vapor antes de ser mojada por la fase móvil.
- ✚ Si la fase móvil líquida y su fase vapor no están equilibradas, la evaporación puede producir una alteración en la composición de la fase móvil.
- ✚ La porosidad de la fase estacionaria no es uniforme, por lo que la velocidad de la fase móvil no es constante. Así las fuerzas capilares son más fuertes en las zonas estrechas produciéndose en las mismas un flujo más rápido de la fase móvil.

En este tipo de cromatografía, tanto la fase móvil como la fase estacionaria no están bien definidas y se encuentran en un estado dinámico con la fase vapor que rodea el sistema cromatográfico ⁽³⁴⁾.

El R_f es el factor que caracteriza el comportamiento de un soluto en un sistema cromatográfico plano, los valores de R_f están situados entre 0 y 1. Si $R_f=0$; el soluto no migra (no es soluble en la fase móvil). Si $R_f=1$; el soluto no es retenido por la fase estacionaria y se mueve con el frente del disolvente. Cuanto más diferentes son los valores de R_f de una mezcla de solutos, más factible es la identificación de los mismos. El R_f depende de las circunstancias experimentales tales como el tipo de fase móvil y estacionaria, temperatura, etc. Por tanto, es característico de un soluto en un sistema cromatográfico dado. Para obtener valores reproducibles de R_f es necesario que el sistema cromatográfico formado por la fase estacionario, fase móvil y vapor que rodea a ambas, se encuentren en equilibrio ⁽³⁴⁾.

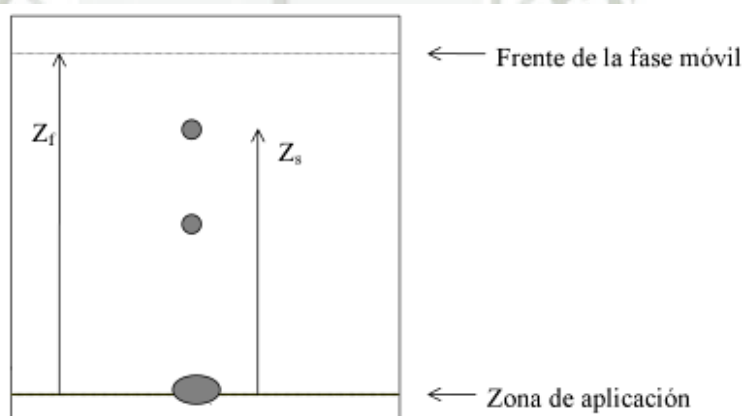


Figura Nro. 12: Cromatografía en capa fina

Procedimiento

- ✚ Cortar las placas cromatográficas de un tamaño de 8 x 11 cm.
- ✚ Sembrar en la zona de aplicación el extracto fluido de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma).
- ✚ Mientras tanto colocar el sistema de disolventes de la fase móvil en la cuba de desarrollo cromatográfico para su saturación con vapores de la fase.

- ✚ Introducir la placa en la cuba de desarrollo, generando una ligera inclinación.
- ✚ Cerrar la cuba de desarrollo
- ✚ Finalmente revelar la placa con la aplicación de los reactivos reveladores.

2.4.1.4.1 *Patrón Cromatográfico General*

Para la caracterización del extracto se realizó un patrón cromatográfico general también llamado patrón dactilar o huella cromatográfica, esto servirá de referencia para posteriores estudios donde se realice cromatografía, para lo cual usaremos una fase móvil utilizada en la separación de monoterpenos, sesquiterpenos, diterpenos, triterpenos con grupos funcionales polares, cuya composición es la siguiente:

a. Fase móvil:

Acetato de etilo	:	Metanol	:	Agua
97	:	20	:	10

Como revelador utilizaremos el reactivo de vainillina – ácido sulfúrico que es un reactivo denominado universal o general ya que tiene amplio uso en la determinación de patrones cromatográficos, cuyos componentes son:

b. Reactivo de vainillina-ácido sulfúrico

Composición

Solución A

Vainillina..... 1 g

Etanol csp..... 100 mL

Solución B

Ácido sulfúrico concentrado..... 5 mL

Etanol csp..... 100 mL

Procedimiento de Revelado

La placa se observa a luz UV 254 nm. Para el revelado pulverizar la placa con la solución A y dejar secar, luego con la solución B someter la placa a 110°C durante 10 minutos.

2.4.1.4.2 Identificación Cromatográfica de Terpenos

Para la determinación cromatográfica de Terpenos usaremos una fase Móvil que es utilizada en la separación de terpenos, saponinas terpenoidales, aceites esenciales; cuya composición es la siguiente:

a. Fase móvil:

Tolueno	:	Acetato de etilo
95	:	5

Para revelar la placa cromatográfica usaremos el Reactivo de Liebermann Burchard:

b. Reactivo de Liebermann Burchard

Composición

Mezclar 5 mL de ácido acético y 5mL de ácido sulfúrico concentrado. Esta mezcla se agrega con cuidado y enfriando a 50 mL de etanol (preparar poco antes de su uso).

Procedimiento de Revelado

La placa se observa a luz UV 254 nm luego es rociada con el reactivo de Liebermann Burchard y es calentada a 110°C por 10 minutos. El reactivo es estable durante un día.

2.4.1.4.3 Identificación Cromatográfica de Flavonoides

Para la determinación cromatográfica de Flavonoides usaremos una fase Móvil que es utilizada en la separación de compuestos polares, especialmente flavonoides y fenoles; cuya composición es la siguiente:

a. Fase móvil:

Acetato de etilo : Ácido acético : Ácido fórmico : Agua
100 : 11 : 11 : 26

Como revelador usaremos el reactivo de Cloruro de Aluminio cuya composición es la siguiente:

b. Reactivo de cloruro de aluminio

Composición

Cloruro de aluminio..... 1 g
Etanol csp..... 100 mL

Procedimiento de Revelado

La placa se observa a la luz UV-254 nm. y luego pulverizar con la solución preparada de cloruro de aluminio, dejar secar la placa a temperatura ambiente.

2.4.1.4.4 Identificación Cromatográfica de Taninos

Para la determinación cromatográfica de Taninos usaremos una fase Móvil que es utilizada en la separación de compuestos polifenólicos (taninos); cuya composición es la siguiente:

a. Fase móvil:

Metanol : Agua
70 : 30

Como revelador usaremos el Reactivo de Cloruro férrico y está compuesto por lo siguiente:

b. Reactivo de cloruro férrico

Composición

Cloruro férrico..... 1 g
Etanol csp..... 100 ml

Procedimiento de Revelado

La placa se observa a la luz UV-254 nm. Luego pulverizar la placa con la solución recientemente preparada y dejar secar, después se somete la placa a 110°C durante 10 minutos.

2.4.1.4.5 Identificación cromatográfica Alcaloides

Para la determinación cromatográfica de Alcaloides usaremos una fase Móvil que es utilizada en la separación de compuestos nitrogenados (alcaloides); cuya composición es la siguiente:

a. Fase móvil:

Ácido acético	:	Metanol	:	Agua
70	:	10	:	20

Como revelador usaremos el reactivo de Dragendorff cuya composición es la siguiente:

b. Reactivo de Dragendorff

Composición

Solución A

Se disuelve 0.85 g de nitrato básico de bismuto en 10 mL de ácido acético y 40 mL de agua tibia, si es necesario filtrar.

Solución B

Se disuelve 8 g de yoduro de potasio en 30 mL de agua destilada.

La Solución Stock está conformada por: Mezcla de Soluciones A y B (1:1).

Posteriormente se procede a preparar un Spray compuesto por 1mL de la solución stock que es mezclado con 2 mL de ácido acético y 10 mL de agua tibia.

Procedimiento de Revelado

El reactivo de Dragendorff recientemente preparado se aplica sobre la placa pulverizándola y luego dejarla secar a temperatura ambiente.

2.4.2.Métodos farmacotécnicos

2.4.3.Formulación de la emulsión semisólida

La emulsión a realizar será de tipo O/W (aceite en agua) y se consideró la siguiente composición:

Fórmula

Extracto etanólico	20%
Fase grasa	10-30%
Fase acuosa	60-85%
Emulgente	cs

Procedimiento

- ✚ Pesar los componentes de la fase oleosa y reunirlos en un recipiente adecuado que soporte en capacidad a la fase acuosa. Calentar esta mezcla en baño maría a 70°C.
- ✚ Pesar los componentes de la fase acuosa y reunirlos en un mismo recipiente y calentar a la misma temperatura que la fase oleosa.
- ✚ Una vez que ambas fases (oleosa y acuosa) hayan alcanzado la misma temperatura añadir la fase acuosa sobre la oleosa, poco a poco, mediante agitación constante.
- ✚ Una vez incorporada toda la fase acuosa, retirar el sistema del baño maría y seguir agitando constantemente hasta su enfriamiento.

- ✚ Finalmente añadir el extracto mediante agitación constante hasta que se encuentre totalmente incorporado.
- ✚ Envasar en potes de capacidad suficiente.

2.4.4. Métodos biológicos

2.4.4.1 Preparación de los animales de experimentación

Antes de iniciar con la evaluación del efecto analgésico del extracto y crema al 20% de extracto fluido de hojas de *Mutisia acuminata* (equivalente a 4 g de droga seca), se registró la edad y peso corporal de los animales de experimentación. El rango de edad de los animales de experimentación fue un promedio de dos meses y medio aproximadamente y su peso promedio entre 214.5 g. Luego fue preciso controlar las condiciones de los animales de experimentación en tanto alimento, bebida y ambientales. Para ello se les dio diez días antes del experimento la misma dieta y agua *ad libitum*, todas se mantuvieron en sus jaulas con las mismas horas de luz natural y oscuridad.

2.4.4.2 Prueba piloto

La obtención del extracto mediante el método con equipo Soxhlet se realizó con tres disolventes, alcohol etílico, acetato de etilo y éter de petróleo, fue necesario realizar una prueba piloto con la finalidad de determinar cuál de estos tres tipos de extractos presentaba mayor eficacia analgésica.

Se utilizó la analgesia local ante el estímulo eléctrico como método de evaluación previa o piloto del efecto analgésico de los extractos de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma).

2.4.4.3 Analgesia local ante injuria térmica

Para la determinación de la analgesia local ante una injuria térmica se procedió conforme al método descrito por Janssen y otros y por Grotto y Sullman. Que

consiste en la introducción de la cola del roedor (ratón o rata) en un recipiente que contiene agua, midiéndose de este modo el tiempo de reacción a este estímulo doloroso de naturaleza térmica.

Procedimiento

- ✚ Se preparó un beacker acondicionando un termómetro de laboratorio.
- ✚ Posteriormente se añadió agua destilada a una temperatura a 55°C.
- ✚ En recipiente aparte se contaba con agua destilada caliente para ajustar la temperatura en caso de enfriamiento.
- ✚ El animal posteriormente fue introducido a un tubo de acrílico con la finalidad de inmovilizarlo, se introdujo su cola hasta un tercio y se registró el tiempo de reacción. Este tiempo así hallado fue considerado como tiempo 0, y constituyó nuestro control.
- ✚ Posteriormente luego de media hora se procedió a aplicar los tratamientos (extracto fluido, crema al 20% de extracto fluido de hojas de *Mutisia acuminata* (equivalente a 4 g de droga seca) e Ibuprofeno crema al 5%).
- ✚ Se registró el tiempo de reacción a los 30, 60, 90, 120, 180 y 240 minutos después de haber aplicado los tratamientos y posteriormente se comparó con el control (tiempo 0).

2.4.4.4 Analgesia local ante injuria eléctrica

Para la determinación de la analgesia local ante una injuria eléctrica se procedió conforme al siguiente procedimiento.

Procedimiento

- ✚ Se preparó la jaula con malla eléctrica para que sean introducidos los animales de experimentación.

- ✚ Se estableció el umbral que fue de 8, para ello se introdujeron los animales de experimentación a distintos umbrales y se escogió el umbral cuyo tiempo promedio de reacción fue a los 5 segundos, ya que tiempos muy breves (con umbrales altos) impiden su medición adecuada.
- ✚ Una vez fijado el umbral del dolor, se introdujeron los animales de experimentación y se sometieron a la injuria eléctrica con un umbral de 8. Se anotó el tiempo de reacción. Este tiempo así hallado fue considerado como tiempo 0, y constituyó nuestro control.
- ✚ Para evitar la sensibilización pasadas dos horas se procedió a aplicar los tratamientos (extracto fluido, crema al 20% de extracto fluido de hojas de *Mutisia acuminata* (equivalente a 4 g de droga seca) e Ibuprofeno crema al 5%).
- ✚ Se registró el tiempo de reacción a los 30, 60, 90, 120, 180 y 240 minutos después de haber aplicado los tratamientos y posteriormente se comparó con el control (tiempo 0). (FIGURA Nro. 13)



FIGURA Nro. 13: Analgesia local ante estímulo eléctrico

2.4.5. Métodos estadísticos

Los tiempos de reacción anotados a los 30, 60, 120, 180 Y 240 minutos para el modelo eléctrico como para el térmico, fueron procesados para su análisis estadístico hallándose las siguientes medidas estadísticas:

- **Media**

Es el resultado de sumar todos los valores que toma la variable en el conjunto y dividir esa cantidad entre el número de elementos del conjunto. Por definición, cada conjunto tiene sólo un promedio.

- **Mediana**

La mediana es una característica cuantitativa en un conjunto, es un valor tal que en el 50% de los elementos de la variable tiene un valor menor o igual a éste, y en el otro 50% el valor de la misma variable es mayor o igual al mismo. En la práctica, si los valores observados de una característica se colocan en orden de magnitud, la mediana, es el valor central del conjunto; si el número de elementos es par, la mediana será el promedio de los dos valores centrales.

- **Desviación típica**

La desviación estándar o típica se basa en todos los elementos y mide la dispersión de estos alrededor del promedio del conjunto.

- **Análisis de varianza**

El análisis de varianza es un procedimiento ideado por Fisher a principios del siglo XX para analizar variaciones de un proceso o experimento en componentes independientes susceptibles de asignarse a causas de variación. Las clases de variación están descritas en la siguiente tabla. (Tabla N°1)

A continuación la Tabla Nro. 1:

Tabla N° 1: Clases de variación en el análisis de varianza

Clases de variación	Grados libertad	Estimación de la varianza
Total	(N-1)	
Entre (G_i)	(K-1)	$\frac{var (entre G_i)}{(K - 1)}$
Intra (G_i)	N-(K-1)	$\frac{var (intra G_i)}{N - (K - 1)}$

▪ **Prueba de Dunnett**

La prueba t de comparación múltiple por parejas de Dunnett compara un conjunto de tratamientos con una media de control simple. La diferencia mínima significativa, DMS, mediante la prueba de Dunnett, se puede calcular mediante la siguiente expresión:



CAPÍTULO III

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. OBTENCIÓN DEL EXTRACTO DE *Mutisia acuminata* (Chinchircuma)

El extracto de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) se obtuvo a partir de las hojas seleccionadas, estabilizadas y secas de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma), estas fueron trituradas y sometidas a un procedimiento de extracción con disolventes en equipo de destilación Soxhlet.

Se partió de 10 gramos de hojas secas y trituradas, sometidas a la acción de 150 mL de disolvente, que luego fue concentrado a 50 mL, obteniéndose de este modo 50 mL de extracto (1:5) de hojas de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma).

Se obtuvieron tres extractos según el disolvente utilizado (alcohol etílico, acetato de etilo y éter de petróleo), ello con la finalidad de determinar mediante

una prueba piloto que extracto –según el disolvente – presentaría mayor eficacia analgésica.

Se observó que el mayor tiempo de reacción es el de alcohol etílico, seguido del grupo tratado con acetato de etilo, luego el de éter de petróleo y finalmente el grupo control (TABLA Nro 4). Para determinar las diferencias significativas frente al grupo control se realizó una prueba de Dunnett, los resultados de la prueba de Dunnett fueron evaluados a un nivel de significancia de 0.05, se apreció que muestran diferencias significativas con respecto al control, sólo el grupo tratado con extracto de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) con alcohol etílico; ya que este grupo la Significancia es menor a 0.05, por el contrario para el grupo tratado con extracto de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) con acetato de etilo y éter de petróleo la significancia es mayor a 0.05 lo significa que estos extractos no tendrían un efecto analgésico distinto al grupo control. (TABLA Nro. 5).

Las características de estos extractos se presentan a continuación:

Organolepsia	Disolvente		
	Alcohol etílico	Acetato de etilo	Éter de petróleo
Color	Verde intenso	Verde claro	Verde claro
Olor	Característico	Característico	Etéreo
Aspecto	Limpido	Lig. Turbio	Lig. Turbio

3.2. CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA

En la cromatografía en capa fina se detectaron compuestos terpénicos, saponinas, flavonoides y taninos, las figuras de las placas y la descripción de las mismas se muestran a continuación:

Patrón Cromatográfico General

La FIGURA Nro. 14 muestra los resultados de la reacción general de identificación, se observan varias manchas azuladas y algunas rosas, haciendo un total de 8 manchas bien definidas con valores de R_f de 0.1, 0.3, 0.35, 0.4, 0.6, 0.7, 0.8 y 0.9 respectivamente, y según Olga Lock de Ugaz el color de estas manchas teniendo como reactivo cromógeno al ácido sulfúrico y vainillina, corresponderían a compuestos terpénicos.

A continuación Figura Nro. 14.

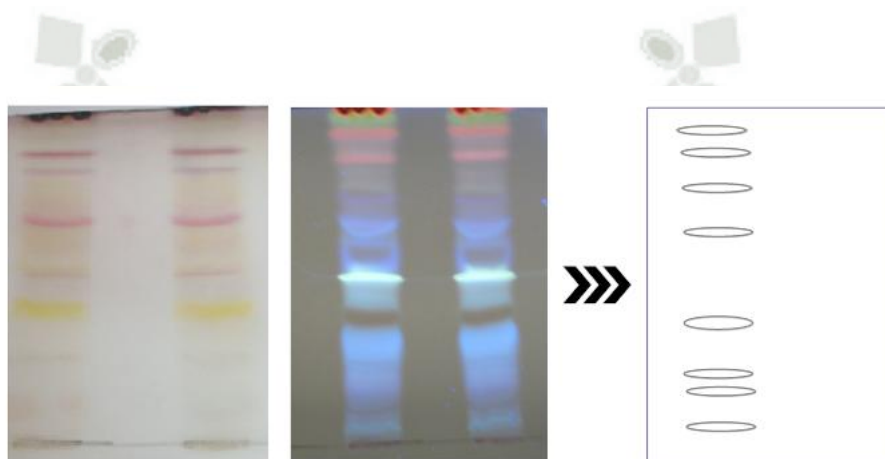


FIGURA Nro. 14: Cromatografía en capa fina: General

Analito: Extracto fluido de hojas de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma).

Fase móvil: Acetato de etilo: Metanol : Agua

Revelador: Vainillina – ácido sulfúrico

Detección: Manchas fluorescente a la luz UV a 366nm

Identificación Cromatográfica de Terpenos

La FIGURA Nro. 15 muestra los resultados de la cromatografía en capa delgada para compuestos terpénicos, se observan varias manchas rosas y algunas azules, haciendo un total de 8 manchas bien definidas con valores de r_f de 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.55, 0.8, 0.9 y 0.95 respectivamente, y según Olga Lock de Ugaz el color de estas manchas teniendo como reactivo cromógeno a la reacción de Liebermann Burchard, corresponderían a compuestos triterpénicos tipo saponinas.

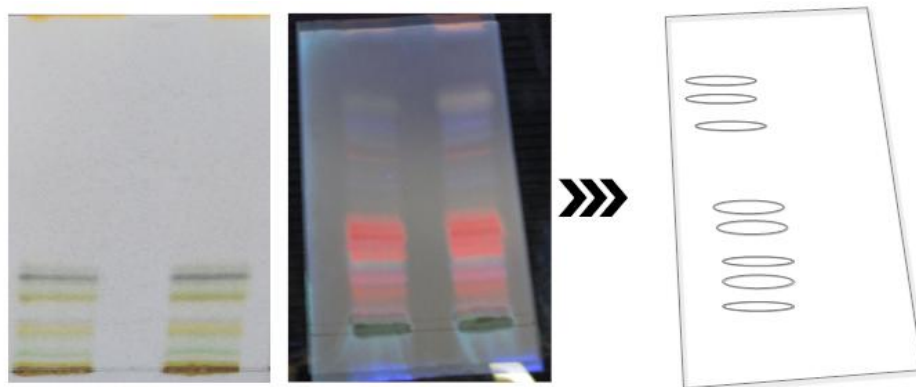


FIGURA Nro. 15: Cromatografía en capa fina: Terpenos

Analito: Extracto fluido de hojas de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma).

Fase móvil: Tolueno : Acetato de etilo

Revelador: Reactivo de Liebermann Burchard

Detección: Manchas fluorescente a la luz UV a 366nm

Identificación Cromatográfica de Flavonoides

La FIGURA Nro. 16 muestra los resultados de la cromatografía en capa delgada para compuestos tipo flavonoides bajo luz UV, se observan varias manchas amarillas, haciendo un total de 4 manchas bien definidas con valores de r_f de 0.5, 0.6, 0.7, y 0.9 respectivamente, y según Olga Lock de Ugaz el color de estas manchas teniendo como reactivo cromógeno al cloruro de aluminio, corresponderían a compuestos flavonoides.

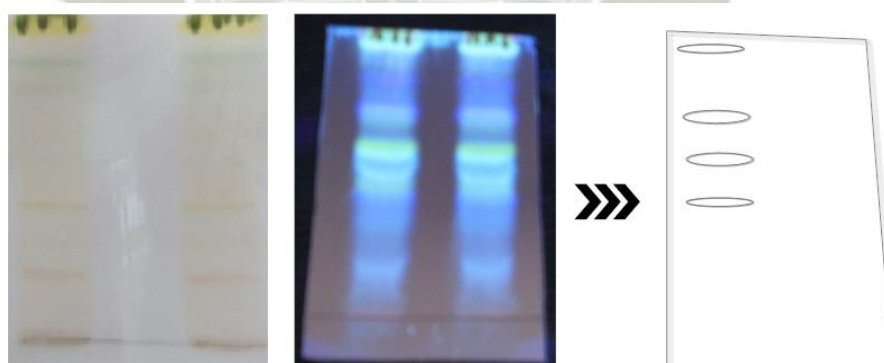


FIGURA Nro. 16: Cromatografía en capa fina: Flavonoides

Analito: Extracto fluido de hojas de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma).

Fase móvil: Acetato de etilo : Ácido acético : Ácido fórmico : Agua

Revelador: Cloruro de aluminio

Detección: Manchas fluorescente a la luz UV a 366nm

Identificación Cromatográfica de Taninos

La FIGURA Nro. 17 muestra los resultados de la cromatografía en capa delgada para compuestos tipo taninos, se observan una mancha marrón bien definida con un R_f de 0.9 que correspondería a los compuestos fenólicos tipo taninos.

A continuación FIGURA Nro. 17.

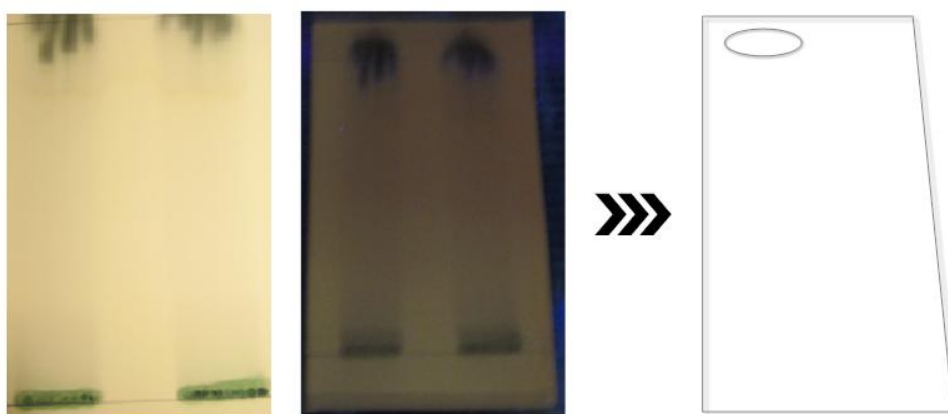


FIGURA Nro. 17: Cromatografía en capa fina: Taninos

Analito: Extracto fluido de hojas de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma).

Fase móvil: Metanol : Agua

Revelador: Cloruro férrico

Detección: Manchas fluorescente a la luz UV a 366nm

3.3. FORMULACIÓN DE LA CREMA

Para la formulación de la crema al 20% de extracto fluido de hojas de *Mutisia acuminata* (equivalente a 4 g de droga seca) se indagó en la literatura sobre algunas fórmulas de emulsiones que presenten los siguientes requisitos:

- ✚ Buena apariencia
- ✚ Emulsión O/W
- ✚ Carácter no iónico

✚ Estable a distintos principios activos.

Con estos requisitos se eligió una fórmula que contenía entre otros componentes a la Cera Lanette SX, que es una base grasa autoemulsionable muy estable. Finalmente, las fases fueron distribuidas de la siguiente manera:

TABLA Nro. 2: Distribución de Fases para la obtención de crema al 20% de extracto fluido de hojas de *Mutisia acuminata* (equivalente a 4 g de droga seca)

Fase oleosa	Cera Lanette SX Alcohol cetílico Parafina líquida
Fase acuosa	Glicerina Agua destilada

Se ensayaron cuatro distintas formulaciones (TABLA Nro. 3) con la finalidad de lograr una crema de consistencia adecuada, siendo las distintas fórmulas las siguientes:

TABLA Nro. 3: Formulaciones elaboradas para la obtención de crema al 20% de extracto fluido de hojas de *Mutisia acuminata* (equivalente a 4 g de droga seca)

Composición	F1	F2	F3	F4
Cera Lanette SX	8 g	10 g	7,5 g	12 g
Alcohol cetílico	2 g	2 g	4 g	6 g
Parafina líquida	3 g	2 g	4 g	5 g
Glicerina	6 g	6 g	6 g	6 g
Extracto de chinchircuma	20 g	20 g	20 g	20 g
Metilparabeno	0.08 g	0.08 g	0.08 g	0.08 g
Propilparabeno	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g
Agua destilada cs	100 g	100 g	100 g	100 g

De estas cuatro formulaciones la que se consideró como la más adecuada fue la formulación Nro. 3, ya que por las características organolépticas resultó más satisfactoria, esto es presentaba una deformabilidad adecuada al ser extendida en la piel, de aspecto homogéneo, estéticamente agradable (no presentaba grumos o “natas”) luego de un periodo de reposición de 1 semana. Cabe señalar que las cuatro formulaciones hasta la culminación del presente estudio se mantuvieron con las mismas características que presentaron cuando fueron elaboradas.

Procedimiento

- ✚ Se pesó los componentes para la elaboración de crema a base de extracto de hojas de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma). Constituido por Cera Lanette SX 7.5 g (Figura Nro. 18), alcohol cetílico 4 g, parafina líquida 4 g, glicerina 6 g, extracto de hojas de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) 20 g, metilparabeno 0.08 g, propilparabeno 0.02 g y agua destilada cs 100 g.
- ✚ Se reúnen los componentes de la fase acuosa y fase oleosa en los beacker y se llevan a baño maría.



FIGURA Nro. 18: Peso de Cera Lanett SX

- ✚ Una vez que ambas fases se encuentran a 70°C se emulsiona añadiendo la fase acuosa sobre la oleosa homogenizando mediante agitación hasta enfriamiento.
- ✚ Una vez fría y obtenida la crema añadir poco a poco el extracto de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) (FIGURA Nro. 19) mediante agitación constante, hasta su incorporación homogénea.
- ✚ Finalmente envasar.



FIGURA Nro. 19: Incorporación del extracto de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma)

3.4. EVALUACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO LOCAL

La evaluación del efecto analgésico del extracto de las hojas de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) se realizó sobre 15 animales de experimentación, 5 tratados con crema al 20% de extracto fluido de hojas de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) (equivalente a 4 g de droga seca), otros 5 con extracto solo; y 5 con una especialidad farmacéutica en crema que contenía como principio activo al ibuprofeno.

La analgesia local del extracto de las hojas de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) se evaluó mediante dos metodologías, la primera que se

expone a continuación fue ante una injuria térmica y la segunda ante una injuria eléctrica.

3.4.1.PRUEBA PILOTO

Con la finalidad de determinar que tipo de extracto según el disolvente utilizaríamos en la evaluación final de la actividad analgésica de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) es que se realizó una prueba piloto con los tres extractos (alcohol etílico, acetato de etilo y éter de petróleo), cada uno de ellos en tres animales de experimentación y un grupo control también con tres animales. Por ser una prueba piloto inicial se realizó sólo con la injuria térmica, a continuación los resultados:

TABLA Nro. 4

RESULTADOS ESTADÍSTICOS DEL TIEMPO DE REACCIÓN EN SEGUNDOS PARA LA PRUEBA PILOTO DE LOS EXTRACTOS DE CHINCHIRCUMA FRENTE A LA INJURIA TÉRMICA

Tratamiento	Nº	Media	Desviación st	Mínimo	Máximo
Alcohol etílico	3	5.23	0.20817	5.00	5.40
Acetato de etilo	3	4.06	0.20817	3.90	4.30
Éter de petróleo	3	3.83	0.15275	3.70	4.00
Control	3	3.43	0.47258	2.90	3.80

Fuente: Elaboración propia

Según la TABLA Nro. 4 se observa que el mayor tiempo de reacción es el de alcohol etílico, seguido del grupo tratado con acetato de etilo, luego el de éter de petróleo y finalmente el grupo control. Para determinar las diferencias significativas frente al grupo control se realizó una prueba de Dunnett.

TABLA Nro. 5

**PRUEBA DE DUNNETT DEL TIEMPO DE REACCIÓN EN SEGUNDOS
PARA LA PRUEBA PILOTO DE LOS EXTRACTOS DE CHINCHIRCUMA
FRENTE A LA INJURIA TÉRMICA**

(I) Tratamiento	(J) Tratamiento	Diferencia de medias (I- J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Alcohol etílico	Control	1.80000*	.23570	,000	1.1213	2.4787
Acetato de etilo	Control	.63333	.23570	,067	-.0454	1.3121
Éter de petróleo	Control	.40000	.23570	,279	-.2787	1.0787

Fuente: *Elaboración propia*

Los resultados de la prueba de Dunnett que se muestran en la TABLA Nro. 5 fueron evaluados a un nivel de significancia de 0.05, se aprecia que muestran diferencias significativas con respecto al control, sólo el grupo tratado con extracto de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) con alcohol etílico; ya que este grupo la Significancia es menor a 0.05, por el contrario para el grupo tratado con extracto de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) con acetato de etilo y éter de petróleo la significancia es mayor a 0.05 por lo que estos extractos no tendrían un efecto analgésico distinto al grupo control. En conclusión, en base a estos resultados el extracto final para la evaluación del efecto analgésico fue el extracto de hojas de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) con alcohol etílico.

3.4.2. ANALGESIA LOCAL E INJURIA TÉRMICA

3.4.2.1 Grupo tratado con crema al 20% de extracto fluido de hojas de *Mutisia acuminata* (equivalente a 4 g de droga seca)

El grupo tratado con crema al 20% de extracto fluido de hojas de *Mutisia acuminata* (equivalente a 4 g de droga seca) consistió en la aplicación de una

forma semisólida tipo crema O/W aplicado tópicamente conforme a la metodología descrita en el capítulo anterior.

A continuación en la TABLA Nro. 6 se presentan los resultados estadísticos correspondientes al tiempo de reacción medido en segundos, en el tiempo 0 (control) y a los 30, 60, 120, 180 y 240 minutos.

Según la información recogida se observa que a los 120 minutos se presentó el mayor promedio de reacción ante la injuria térmica con un promedio de 10 segundos, nótese que el tiempo de reacción en segundos en estado basal o tiempo 0 fue de 6.20 segundos (FIGURA Nro. 20). La mayor amplitud de rango también se observó en el minuto 120 (TABLA Nro. 6) de aplicado el tratamiento. Nótese además que en el minuto 30 el promedio de tiempo de reacción es cercano al observado en el minuto 0, incrementándose a 8.60 en el minuto 60.

TABLA Nro. 6

**RESULTADOS ESTADÍSTICOS DEL TIEMPO DE REACCIÓN EN
SEGUNDOS PARA EL GRUPO TRATADO CON CREMA A BASE DE
EXTRACTO DE *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) FRENTE A LA INJURIA
TÉRMICA**

	Min 0	Min 30	Min 60	Min 120	Min 180	Min 240
1	4	6	9	12	10	10
2	7	7	10	10	9	10
3	8	7	8	9	9	9
4	7	6	7	11	10	10
5	5	7	9	8	10	10
Media	6,20	6,60	8,60	10,00	9,60	9,80
Mediana	7,00	7,00	9,00	10,00	10,00	10,00
Desv. St.	1,643	,548	1,140	1,581	,548	,447
Rango	4	1	3	4	1	1

Fuente: Elaboración propia

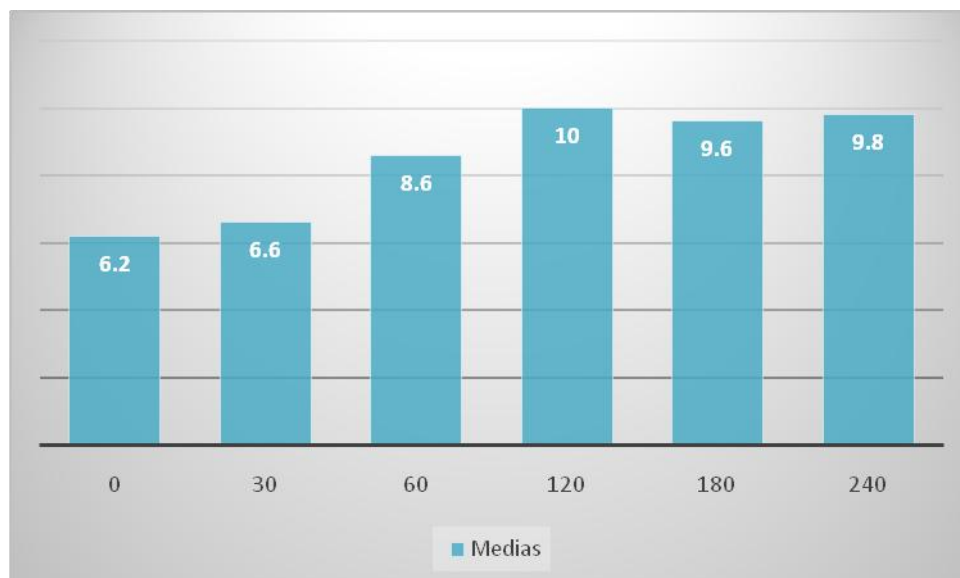


FIGURA Nro. 20: Medias del tiempo de reacción en segundos de los animales de experimentación tratados con crema a base de extracto de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) frente a la injuria térmica.

Con el objeto de verificar si existen diferencias significativas entre el minuto 0 o tiempo basal (control) que fue aquel antes de administrar cualquier tratamiento e injuria alguna; y los tiempos de reacción luego de administrado el tratamiento, se realizó una prueba de Dunnett (TABLA Nro. 7), consistente en comparar todos los tiempos experimentales con el control inicial, que para efectos de la presente investigación estuvo constituida por los tiempos de reacción medidos en el minuto 0.

Los resultados de la prueba de Dunnett que se muestran en la TABLA Nro. 7 fueron evaluados a un nivel de significancia de 0.05, en este orden de ideas se aprecia que muestran diferencias significativas con respecto el control (minuto 0) las mediciones realizadas en el minuto 60, 120, 180 y 240; ya que en estos tiempos la Significancia es menor a 0.05, por el contrario en el minuto 30 la significancia es mayor a 0.05 por lo que a este tiempo no existen diferencias significativas entre el periodo de reacción al minuto 30 con el control o minuto 0.

TABLA Nro. 7

**PRUEBA DE DUNNETT PARA EL GRUPO TRATADO CON CREMA AL
20% DE EXTRACTO FLUIDO DE HOJAS DE *Mutisia acuminata*
(EQUIVALENTE A 4G DE DROGA SECA) ANTE INJURIA TÉRMICA**

(I) Min	(J) Min	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Minuto 30	Minuto 0	,400	,698	0,968	-1,48	2,28
Minuto 60	Minuto 0	2,400*	,698	0,009	,52	4,28
Minuto 120	Minuto 0	3,800*	,698	0,000	1,92	5,68
Minuto 180	Minuto 0	3,400*	,698	0,000	1,52	5,28
Minuto 240	Minuto 0	3,600*	,698	0,000	1,72	5,48

Fuente: Elaboración propia

3.4.2.2 Grupo tratado sólo con extracto de Hojas de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma)

En la TABLA Nro. 8 se observa que el mayor tiempo de reacción fue a los 240 minutos, hay que notar que todos los tiempos de reacción – incluido a los 240 – tienen valores que se encuentran por debajo de los promedios de tiempos para el grupo tratado con crema a base de extracto de hojas de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) que se presentaron en el tabla anterior (TABLA Nro. 7).

Dentro de las medidas estadísticas expuestas la mayor amplitud de rango se observa a los 120 y 180 minutos.

Del mismo modo con el objeto de verificar si existen diferencias significativas entre el minuto 0 o tiempo basal (control) que fue aquel antes de administrar cualquier tratamiento e injuria alguna; y los tiempos de reacción luego de administrado el tratamiento, se realizó una prueba de Dunnett (TABLA Nro. 9), consistente en comparar todos los tiempos experimentales con el control inicial, que para efectos de la presente investigación estuvo constituida por los tiempos de reacción medidos en el minuto 0.

Los resultados de la prueba de Dunnett que se muestran en la TABLA Nro. 9 fueron evaluados a un nivel de significancia de 0.05, se aprecia que en ninguno de los tiempos se muestran diferencias significativas con respecto el control (minuto 0), ya que en todas (30, 60, 120, 180 y 240) el nivel de significancia es mayor que 0.05, por lo que se acepta la hipótesis nula que adopta que los grupos son iguales, esto es, que los valores correspondientes al basal no difieren significativamente a un nivel alfa de 0.05 en cuanto a sus medias y varianzas a las mediciones realizadas en los distintos tiempos.

TABLA Nro. 8
RESULTADOS ESTADÍSTICOS DEL TIEMPO DE REACCIÓN EN
SEGUNDOS PARA EL GRUPO TRATADO CON EXTRACTO DE HOJAS
DE *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) ANTE INJURIA TÉRMICA

	Min 0	Min 30	Min 60	Min 120	Min 180	Min 240
1	4	5	8	10	9	9
2	7	7	7	7	7	7
3	8	5	7	6	5	7
4	5	6	6	6	9	9
5	5	5	9	9	8	7
Media	5,80	5,60	7,40	7,60	7,60	7,80
Mediana	5,00	5,00	7,00	7,00	8,00	7,00
Desv. St.	1,643	,894	1,140	1,817	1,673	1,095
Rango	4	2	3	4	4	2

Fuente: Elaboración propia

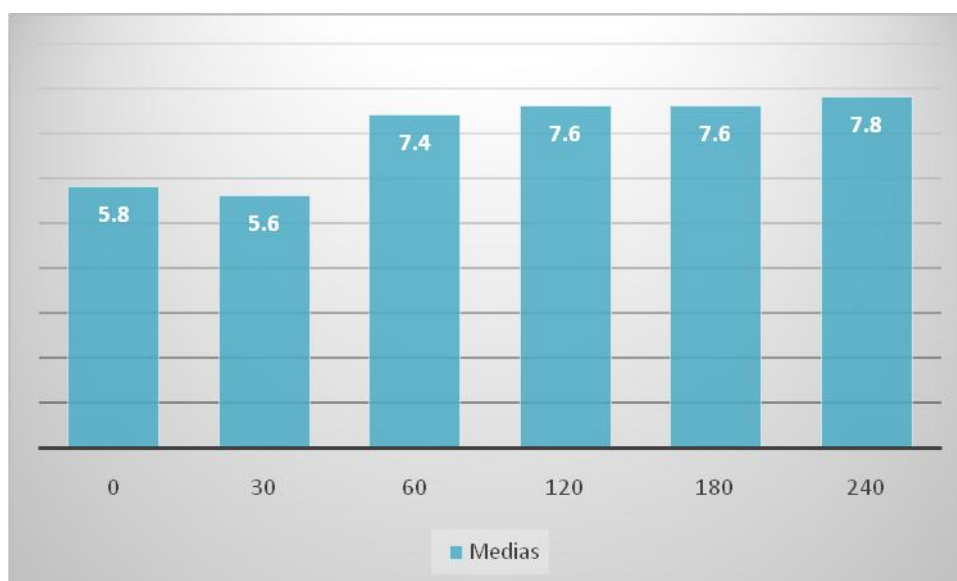


FIGURA Nro. 21: Medias del tiempo de reacción en segundos de los animales de experimentación tratados con extracto de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) frente a la injuria térmica.

TABLA Nro. 9

**PRUEBA DE DUNNETT PARA EL GRUPO TRATADO SÓLO CON
EXTRACTO DE HOJAS DE *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) ANTE
INJURIA TÉRMICA**

(I) Min	(J) Min	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Minuto 30	Minuto 0	-,200	,898	1,000	-2,62	2,22
Minuto 60	Minuto 0	1,600	,898	,288	-,82	4,02
Minuto 120	Minuto 0	1,800	,898	,197	-,62	4,22
Minuto 180	Minuto 0	1,800	,898	,197	-,62	4,22
Minuto 240	Minuto 0	2,000	,898	,130	-,42	4,42

Fuente: Elaboración propia

3.4.2.3 Grupo tratado con la crema de Ibuprofeno al 5%

Según los resultados estadísticos recogidos en la TABLA Nro. 10 correspondientes al grupo tratado con crema de ibuprofeno al 5% se observa que los promedios de los tiempos de reacción desde el minuto 0 (control) van

en ascenso hasta el minuto 120. Por otra parte la amplitud de rango fue mayor en el minuto 0 o control. También es necesario verificar si existen diferencias significativas entre el minuto 0 o tiempo basal (control) que fue aquel antes de administrar cualquier tratamiento e injuria alguna; y los tiempos de reacción luego de administrado el tratamiento, se realizó una prueba de Dunnett (TABLA Nro. 11), consistente en comparar todos los tiempos experimentales con el control inicial, que para efectos de la presente investigación estuvo constituida por los tiempos de reacción medidos en el minuto 0.

Los resultados de la prueba de Dunnett aplicados a los tiempos de reacción del grupo tratado con ibuprofeno en crema y que se muestran en la TABLA Nro. 11 fueron evaluados a un nivel de significancia de 0.05, se observa que existen diferencias significativas con respecto el control (minuto 0) las mediciones realizadas en el minuto 60, 120, 180 y 240; ya que en estos tiempos la Significancia es menor a 0.05, por el contrario en el minuto 30 la significancia es mayor a 0.05 por lo que a este tiempo no existen diferencias significativas entre el periodo de reacción al minuto 30 con el control o minuto 0.

A continuación la TABLA Nro. 10.

TABLA Nro. 10
RESULTADOS ESTADÍSTICOS DEL TIEMPO DE REACCIÓN EN
SEGUNDOS PARA EL GRUPO TRATADO CON CREMA DE
IBUPROFENO AL 5% ANTE INJURIA TÉRMICA

	Min 0	Min 30	Min 60	Min 120	Min 180	Min 240
1	4	6	8	9	9	9
2	7	6	10	9	12	11
3	8	8	10	10	10	12
4	8	8	9	10	10	10
5	5	5	9	9	9	9
Media	6,40	6,60	9,20	9,40	10,00	10,20
Mediana	7,00	6,00	9,00	9,00	10,00	10,00
Desv. St.	1,817	1,342	,837	,548	1,225	1,304
Rango	4	3	2	1	3	3

Fuente: Elaboración propia

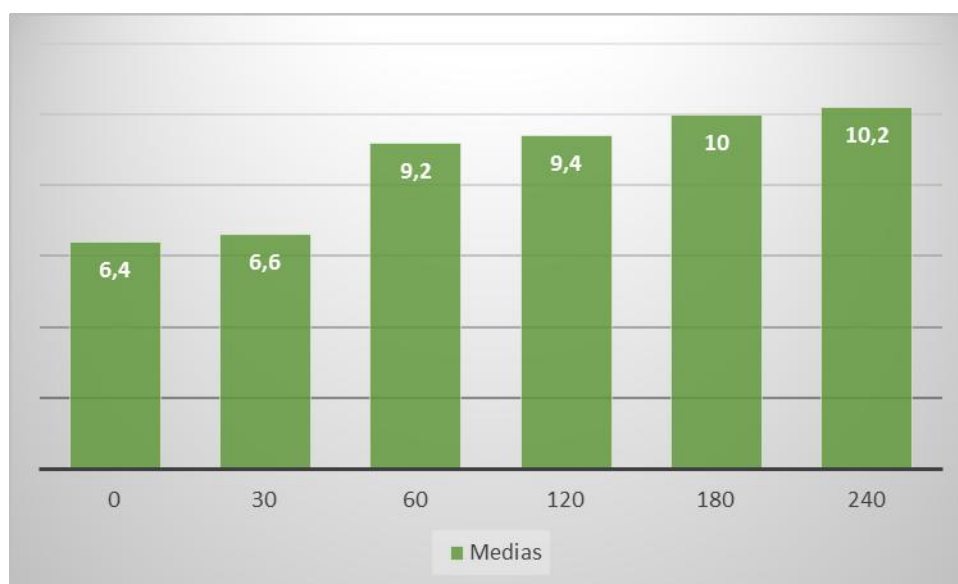


FIGURA Nro. 22: Medias del tiempo de reacción en segundos de los animales de experimentación tratados con crema de Ibuprofeno al 5% frente a la injuria térmica.

TABLA Nro. 11

**PRUEBA DE DUNNETT PARA EL GRUPO TRATADO CON CREMA DE
IBUPROFENO AL 5% FRENTE A LA INJURIA TÉRMICA**

(I) Min	(J) Min	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Minuto 30	Minuto 0	,200	0,787	0,999	-1,92	2,32
Minuto 60	Minuto 0	2,800*	0,787	0,007	0,68	4,92
Minuto 120	Minuto 0	3,000*	0,787	0,004	0,88	5,12
Minuto 180	Minuto 0	3,600*	0,787	0,001	1,48	5,72
Minuto 240	Minuto 0	3,800*	0,787	0,000	1,68	5,92

Fuente: Elaboración propia

Finalmente se realizó una análisis de varianza entre los grupos de tratamiento que mostraron diferencias significativos entre el minuto 0 y los distintos tiempos (a través de la prueba de Dunnett), estos grupos fueron el grupo tratado con crema a base de extracto de hojas de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) y el grupo tratado con crema de ibuprofeno (TABLA Nro. 12) donde se observa que no existen diferencias significativas entre los dos grupos comparados

(grupo con crema a base de extracto de hojas de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) y grupo con crema de ibuprofeno. Ya que el nivel de significancia es mayor a 0.05.

TABLA Nro. 12

**ANOVA PARA EL GRUPO TRATADO CON CREMA A BASE DE
EXTRACTO DE HOJAS DE *Mutisa acuminata* (Chinchircuma) Y LA
CREMA DE IBUPROFENO**

	Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	0,417	1	0,417	0,116	0,735
Intra-grupos	208,433	58	3,594		
Total	208,850	59			

Fuente: Elaboración propia

3.4.3. ANALGESIA LOCAL E INJURIA ELECTRICA

3.4.3.1 Grupo tratado con crema a base de extracto

En la TABLA Nro. 13 se puede apreciar los resultados pertenecientes a la analgesia local de la crema al 20% de extracto fluido de hojas de *Mutisia acuminata* (equivalente a 4g de droga seca) frente a una injuria eléctrica, en esta tabla observamos como promedio máximo a 8.40 segundos en el minuto 120. Se aprecia que desde el minuto 0 ocurre cierto orden ascendente para los promedios de reacción a los distintos tiempos. La mayor amplitud de rango se observa en el minuto 0 o control (FIGURA Nro. 23).

También es necesario verificar si existen diferencias significativas entre el minuto 0 o tiempo basal (control) que fue aquel antes de administrar cualquier tratamiento e injuria alguna; y los tiempos de reacción luego de administrado el tratamiento, se realizó una prueba de Dunnett (TABLA Nro. 14), consistente en comparar todos los tiempos experimentales con el control inicial, que para efectos de la presente investigación estuvo constituida por los tiempos de reacción medidos en el minuto 0.

TABLA Nro. 13

**RESULTADOS ESTADÍSTICOS DEL TIEMPO DE REACCIÓN EN
SEGUNDOS PARA EL GRUPO TRATADO CON CREMA A BASE DE
EXTRACTO DE HOJAS DE *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) ANTE
INJURIA ELÉCTRICA**

	Min 0	Min 30	Min 60	Min 120	Min 180	Min 240
1	4	4	6	8	7	7
2	4	5	6	8	8	8
3	6	6	4	9	8	8
4	2	3	6	9	9	9
5	3	5	5	8	9	9
Media	3,80	4,60	5,40	8,40	8,20	8,20
Mediana	4,00	5,00	6,00	8,00	8,00	8,00
Desv. St.	1,483	1,140	,894	,548	,837	,837
Rango	4	3	2	1	2	2

Fuente: Elaboración propia

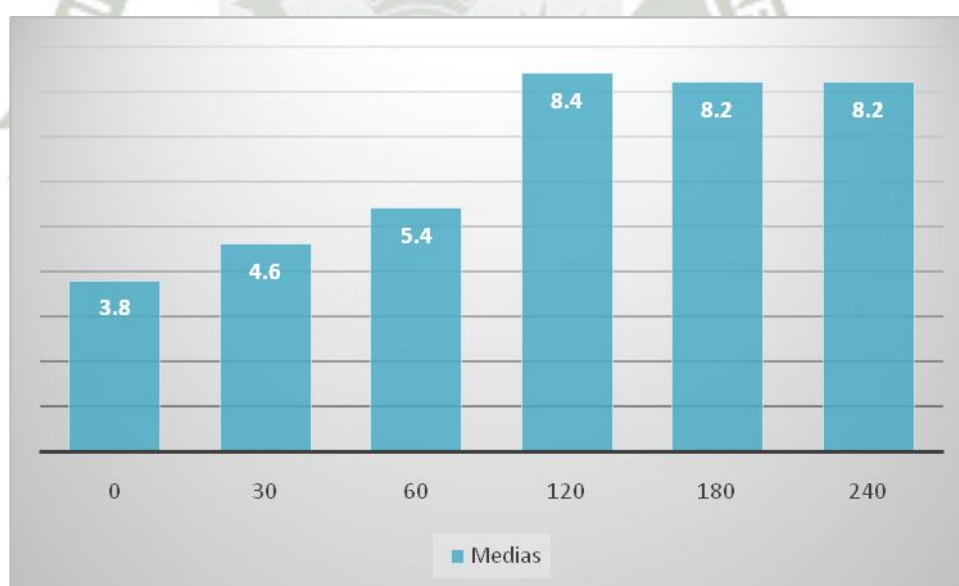


FIGURA Nro. 23: Medias del tiempo de reacción en segundos de los animales de experimentación tratados con crema de a base de extracto de hojas de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) frente a la injuria eléctrica.

Los resultados de la prueba de Dunnett aplicados a los tiempos de reacción del grupo tratado con crema al 20% de extracto fluido de hojas de *Mutisia acuminata* (equivalente a 4g de droga seca) y que se muestran en la tabla Nro. 14, fueron evaluados a un nivel de significancia de 0.05, se observa sólo las mediciones a los 120, 180 y 240 minutos son estadísticamente diferentes a la medición basal o control, ya que en todos ellos Sig es menor a 0.05.

A continuación la TABLA Nro. 14.

TABLA Nro. 14

**PRUEBA DE DUNNETT PARA EL GRUPO TRATADO CON CREMA A
BASE DE EXTRACTO DE HOJAS DE *Mutisia acuminata* (Chinchircuma)
ANTE INJURIA ELÉCTRICA**

(I) Min	(J) Min	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Minuto 30	Minuto 0	,800	,632	,595	-,90	2,50
Minuto 60	Minuto 0	1,600	,632	,071	-,10	3,30
Minuto 120	Minuto 0	4,600*	,632	,000	2,90	6,30
Minuto 180	Minuto 0	4,400*	,632	,000	2,70	6,10
Minuto 240	Minuto 0	4,400*	,632	,000	2,70	6,10

Fuente: Elaboración propia

3.4.3.2 Grupo tratado sólo con extracto

En la TABLA Nro. 15 se puede apreciar los estadísticos del tiempo de reacción para el grupo tratado solo con extracto de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma). Se observa que dichos promedios son menores respecto al grupo analizado anteriormente y que el mayor tiempo de reacción ocurre en el minuto 120 y 240 con 6 segundos en ambos casos (FIGURA Nro. 24). La máxima amplitud de rango fue de 4.

También es necesario verificar si existen diferencias significativas entre el minuto 0 o tiempo basal (control) que fue aquel antes de administrar cualquier tratamiento e injuria alguna; y los tiempos de reacción luego de administrado el

tratamiento, se realizó una prueba de Dunnett (TABLA Nro. 16), consistente en comparar todos los tiempos experimentales con el control inicial, que para efectos de la presente investigación estuvo constituida por los tiempos de reacción medidos en el minuto 0.

Los resultados de la prueba de Dunnett aplicados a los tiempos de reacción del grupo tratado sólo con extracto y que se muestran en la TABLA Nro. 15, fueron evaluados a un nivel de significancia de 0.05, se observa que todas las mediciones a los distintos tiempos son estadísticamente similares a la medición basal o control, ya que en todos ellos Significancia es mayor a 0.05.

TABLA Nro. 14

**RESULTADOS ESTADÍSTICOS DEL TIEMPO DE REACCIÓN EN
SEGUNDOS PARA EL GRUPO TRATADO CON EXTRACTO DE HOJAS
DE *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) ANTE INJURIA ELÉCTRICA**

	Min 0	Min 30	Min 60	Min 120	Min 180	Min 240
1	3	5	3	5	6	4
2	4	5	3	8	5	5
3	6	4	4	5	8	8
4	2	5	4	7	4	8
5	4	3	4	5	4	5
Media	3,80	4,40	3,60	6,00	5,40	6,00
Mediana	4,00	5,00	4,00	5,00	5,00	5,00
Desv. St.	1,483	,894	,548	1,414	1,673	1,871
Rango	4	2	1	3	4	4

Fuente: Elaboración propia

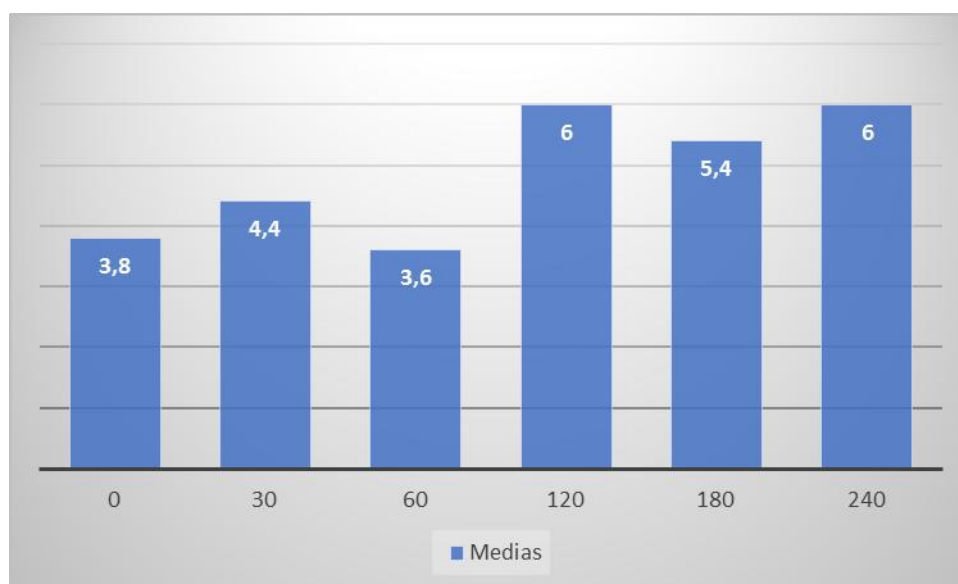


FIGURA Nro. 24: Medias del tiempo de reacción en segundos de los animales de experimentación tratados con extracto de hojas de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) frente a la injuria eléctrica.

TABLA Nro. 15

PRUEBA DE DUNNETT PARA EL GRUPO TRATADO CON EXTRACTO DE HOJAS DE *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) ANTE INJURIA ELÉCTRICA

(I) Min	(J) Min	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Minuto 30	Minuto 0	,600	,879	,936	-1,77	2,97
Minuto 60	Minuto 0	-,200	,879	1,000	-2,57	2,17
Minuto 120	Minuto 0	2,200	,879	,075	-,17	4,57
Minuto 180	Minuto 0	1,600	,879	,270	-,77	3,97
Minuto 240	Minuto 0	2,200	,879	,075	-,17	4,57

Fuente: Elaboración propia

3.4.3.3 Grupo tratado con crema de Ibuprofeno al 5%

En la TABLA Nro. 17 se puede apreciar los resultados estadísticos del tiempo de reacción para el grupo tratado con la crema de ibuprofeno al 5%. Se observa que dichos promedios se encuentran con cierto orden ascetes y que el máximo

promedio ocurre en el minuto 180 (FIGURA Nro. 25). La máxima amplitud de rango fue de 3.

También es necesario verificar si existen diferencias significativas entre el minuto 0 o tiempo basal (control) que fue aquel antes de administrar cualquier tratamiento e injuria alguna; y los tiempos de reacción luego de administrado el tratamiento, se realizó una prueba de Dunnett (TABLA Nro. 18), consistente en comparar todos los tiempos experimentales con el control inicial, que para efectos de la presente investigación estuvo constituida por los tiempos de reacción medidos en el minuto 0.

Los resultados de la prueba de Dunnett aplicados a los tiempos de reacción del grupo tratado con la crema de ibuprofeno y que se muestran en la TABLA Nro. 18, fueron evaluados a un nivel de significancia de 0.05, se observa que todas las mediciones a los distintos tiempos son estadísticamente diferentes a la medición basal o control, ya que en todos ellos Sig es menor a 0.05.

TABLA Nro. 17
RESULTADOS ESTADÍSTICOS DEL TIEMPO DE REACCIÓN EN
SEGUNDOS PARA EL GRUPO TRATADO CON IBUPROFENO AL 5%
FRENTE A LA INJURIA ELÉCTRICA

	Min 0	Min 30	Min 60	Min 120	Min 180	Min 240
1	4	6	6	6	6	6
2	4	6	7	6	8	8
3	5	5	5	7	8	7
4	2	7	4	6	6	6
5	3	5	7	8	9	9
Media	3,60	5,80	5,80	6,60	7,40	7,20
Mediana	4,00	6,00	6,00	6,00	8,00	7,00
Desv. St.	1,140	,837	1,304	,894	1,342	1,304
Rango	3	2	3	2	3	3

***Fuente:** Elaboración propia*

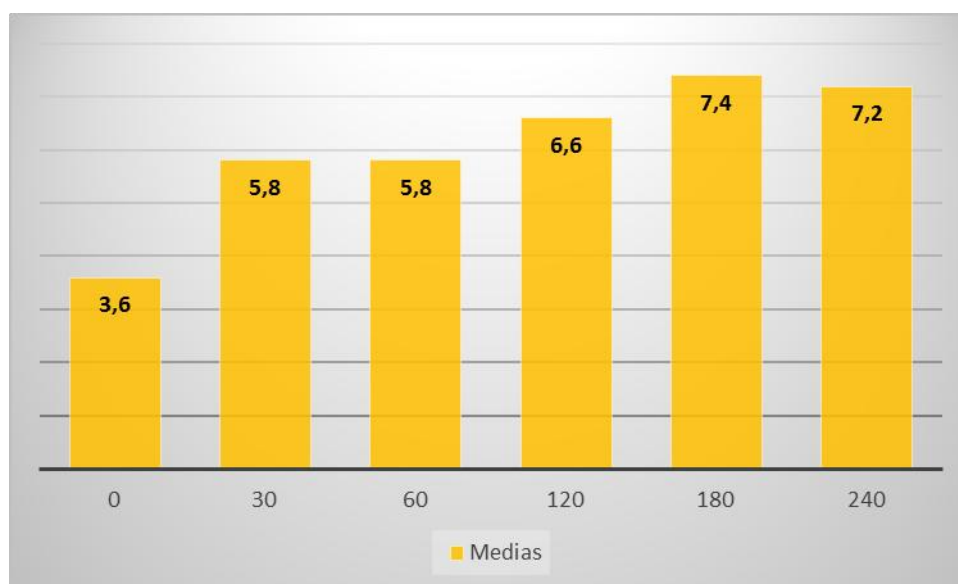


FIGURA Nro. 25: Medias del tiempo de reacción en segundos de los animales de experimentación tratados con crema de Ibuprofeno al 5% frente a la injuria eléctrica.

TABLA Nro. 18

**PRUEBA DE DUNNETT PARA EL GRUPO TRATADO CON CREMA DE
IBUPROFENO AL 5% FRENTE A LA INJURIA ELÉCTRICA**

(I) Min	(J) Min	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Minuto 30	Minuto 0	2,200*	,730	,025	,23	4,17
Minuto 60	Minuto 0	2,200*	,730	,025	,23	4,17
Minuto 120	Minuto 0	3,000*	,730	,002	1,03	4,97
Minuto 180	Minuto 0	3,800*	,730	,000	1,83	5,77
Minuto 240	Minuto 0	3,600*	,730	,000	1,63	5,57

Fuente: Elaboración propia

Finalmente se realizó una análisis de varianza (TABLA Nro. 19) entre los grupos de tratamiento que mostraron diferencias significativos entre el minuto 0 (control) y los distintos tiempos (a través de la prueba de Dunnett), estos grupos fueron el grupo tratado con crema al 20% de extracto fluido de hojas de *Mutisia acuminata* (equivalente a 4g de droga seca) y el grupo tratado con crema de ibuprofeno. A continuación los resultados:

En la TABLA Nro. 19 se observa que no existen diferencias significativas entre los dos grupos comparados (grupo con crema al 20% de extracto fluido

de hojas de *Mutisia acuminata* [equivalente a 4g de droga seca]) y grupo con crema de ibuprofeno al 5%). Ya que el nivel de significancia es mayor a 0.05.

TABLA Nro. 19

**ANOVA PARA EL GRUPO TRATADO CON CREMA A BASE DE
EXTRACTO DE HOJAS DE *Mutisa acuminata* (Chinchircuma) Y LA
CREMA DE IBUPROFENO**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	2,017	1	2,017	,554	,460
Intra-grupos	211,233	58	3,642		
Total	213,250	59			

Fuente: Elaboración propia

Teniendo en cuenta los resultados para la analgesia local ante la injuria térmica y la eléctrica podemos concluir que de los tratamientos experimentales solo la crema al 20% de extracto de hojas de *Mutisia acuminata* (equivalente a 4 g de droga seca) muestra un efecto analgésico similar estadísticamente a un nivel de significancia de 0.05 al grupo tratado con crema de Ibuprofeno.

Por otra parte estudios locales referentes también a plantas que crecen en nuestro medio arrojan resultados alentadores (bajo los mismos tipos de injurias provocadas), por lo que confirmaría la presencia de plantas con mucho potencial terapéutico y farmacológico, siendo una de ellas la chilca, que fue valuada mediante el trabajo de investigación denominado: “Evaluación de la actividad analgésica local del extracto metanólico, etéreo y el gel de las hojas de *Baccharis scandens* (chilca) comparados con gel de diclofenaco en animales de experimentación. Arequipa, 2013”. En esta investigación también se encontraron tiempos de reacción un tanto cercanos, aunque hay que considerar el umbral distinto al nuestro en lo referente a la injuria térmica, a pesar de ello los tiempos de reacción fueron positivos (efecto analgésico) y cercanos a la injuria térmica. Cabe aclarar que en el estudio citado se trabajó con gel de diclofenaco como grupo farmacológico de referencia, mientras que en el presente trabajo de investigación se utilizó con el mismo fin una crema de Ibuprofeno.

CONCLUSIONES

PRIMERA

Se preparó y evaluó extractos mediante método Soxhlet, utilizando tres disolventes: alcohol etílico, acetato de etilo y éter de petróleo. Se determinó que el extracto con alcohol etílico era el que mayor eficacia analgésica inicial presentó en comparación con los otros extractos.

SEGUNDA

Se realizó mediante cromatografía en capa fina la identificación de los compuestos del metabolismo secundario que se encuentran en el extracto de las hojas de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) que fueron los siguientes: terpenos, saponinas, flavonoides y taninos.

TERCERA

Se formuló y elaboró una crema O/W que incorporó al extracto de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) en una proporción del 20%; donde la fase oleosa estuvo constituida por Cera Lanette SX, Alcohol cetílico y Parafina líquida, la fase acuosa estuvo constituida por Glicerina y Agua destilada.

CUARTA

Se evaluó el efecto analgésico local del extracto de hojas de *Mutisia acuminata* (Chinchircuma) y la crema mediante dos métodos que utilizan como estímulos dolorosos la injuria térmica y eléctrica. Hallándose que el extracto incorporado en la forma farmacéutica muestra efecto analgésico ya que estadísticamente mediante la prueba de Dunnett a un nivel de significancia de 0.05 es diferente del grupo control (basal) tanto para la injuria térmica y eléctrica, en cambio, el

grupo tratado solo con extracto fue estadísticamente similar al grupo control o medición en el tiempo 0.

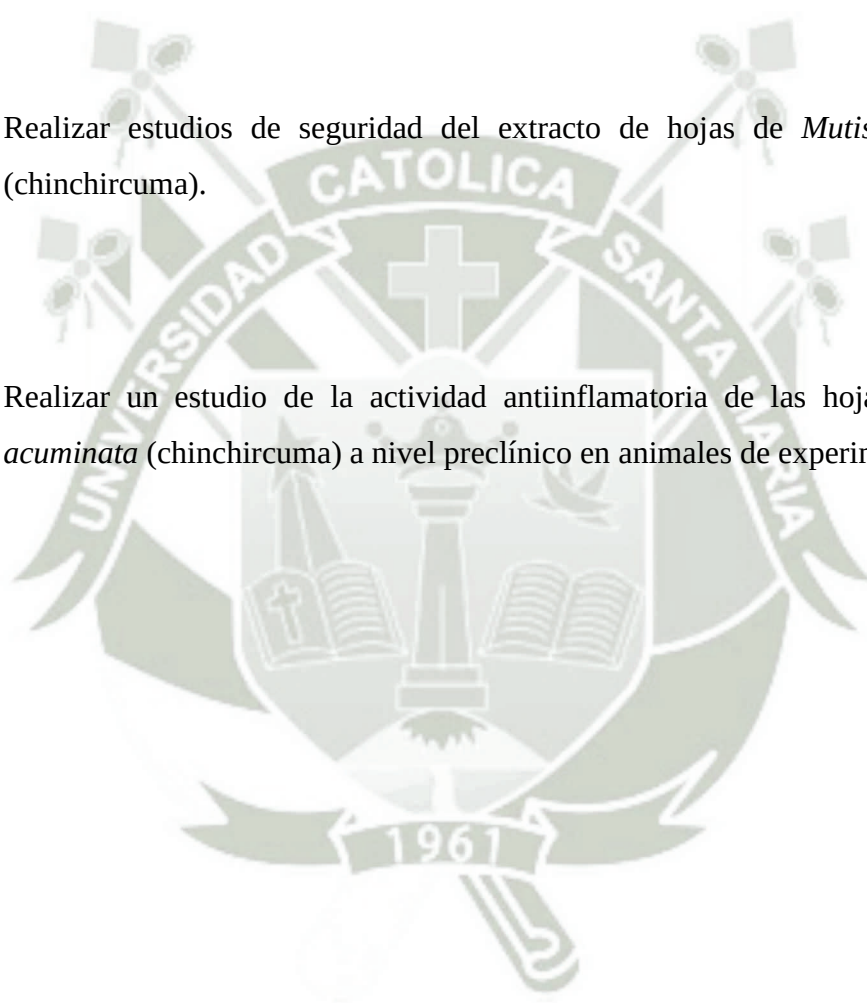
QUINTA

Se comparó mediante un análisis de varianza el efecto analgésico entre los grupos de tratamiento que mostraron diferencias significativas (a través de la prueba de Dunnett), estos grupos fueron el grupo tratado con crema al 20% de extracto de hojas de *Mutisia acuminata* (equivalente a 4 g de droga seca) y el grupo tratado con crema de Ibuprofeno siendo estadísticamente similar tanto en la analgesia local a un estímulo eléctrico y térmico.



SUGERENCIAS

- 1) Realizar un estudio de la actividad analgésica de las hojas de *Mutisia acuminata* (chinchircuma) a nivel preclínico en otros animales de experimentación.
- 2) Realizar estudios de seguridad del extracto de hojas de *Mutisia acuminata* (chinchircuma).
- 3) Realizar un estudio de la actividad antiinflamatoria de las hojas de *Mutisia acuminata* (chinchircuma) a nivel preclínico en animales de experimentación.



BIBLIOGRAFÍA

1. Aiyelero O, *et al.* Analgesic and anti-inflammatory properties of the metanol leaf extract of *Ficus ingens* (Moraceae) in rodents. Journal Pharmacology Science. Vol 8 Nro 2. Nigeria. 2009.
2. Aldave Pajares Augusto; Mostacero León José: Botánica Farmacéutica. 1ª Edición. 1988. Editorial Libertad. Lima, Perú.
3. Alvarado Alva J.: Apuntes De Farmacología. 3ª Edición, 2008. Editorial Apuntes Médicos del Perú, Lima-Perú.
4. Boris Mónica y Toso Ricardo: Comparación de la acción antiinflamatoria y analgésica del polvo de *Salpichora organifolia* con aines utilizados en medicina veterinaria. Revista Sociedad Química del Perú. 2009.
5. Bowman W.C. y Rand M.J.: Farmacología Bases Bioquímicas Y Patológicas Aplicaciones Clínicas, 2ª Edición. 1984. Nueva Editorial Interamericana, México D.F.
6. Brack Egg Antonio: Diccionario Enciclopédico De Plantas Útiles Del Perú. 1ª Edición. 1999.
7. Bravo Díaz Luis: Farmacognosia. 1ª Edición. 2003. Editorial Elsevier. Madrid, España.
8. Carruthers G. & Hoffman B. & Melmon K. & Nierenberg D.: Clinical Pharmacology. 4ª Edition, 2000. Editorial McGraw Hill.
9. Córdoba Palacios, Martinez Tellería A.: Diseño práctico del trabajo de investigación del Dolor. V Reunión Científica de la SED y Jornada de actualización del dolor. 2003.
10. Dagnino Jorge: Definiciones y clasificación del dolor, Boletín de Medicina. Universidad Católica de Chile. Vol 23. 1994.
11. Daniel Wayne: Bioestadística, Base Para El Análisis De Las Ciencias De La Salud. 4ª Edición, 2007. Editorial Limusa S.A. México.

12. Farreras Rozman: Medicina Interna, 13ª Edición. 2003. Editorial Elsevier.
13. Flores Vilca C.: Determinación de la propiedad analgésica de *Grindelia boliviana* rusby “chiri-chiri” y su aplicación como gel en animales de experimentación. Universidad Católica de Santa María. 2011.
14. Flórez Jesús: Farmacología Humana, 5ª Edición. 2008. Editorial Elsevier España.
15. Ganong William: Fisiología Médica. 16ª Edición, 1998. Editorial El Manual Moderno. México.
16. Goodman y Gilman A.: Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica, 11ª Edición. 2008. McGraw-Hill Interamericana.
17. Gutierrez García José Luis: Fisiopatología del Dolor. 2002.
18. Guyton Arthur: Texbook Of Medical Physiology. 11ª Edición. 2006. Editorial Elsevier.
19. Harvey R. & Champe P. (Editors): Pharmacology. 4ª Edition, 2009. Lippincott Edition.
20. Hernández Sampieri R., Fernández Collado C.: Metodología De La Investigación, 5ª Edición, 2010. McGRAW HILL Interamericana Editores.
21. Hildebert Wagner and Sabine Bladt: Plant Drug Analysis, A Thin Layer Chromatography Atlas. 2nd Edition. 1996. Springer.
22. Hildebert Wagner *et al*: Cromatographic Fingerprint Analysis of Herbal Medicines. Volume 1. 2nd Edition. 2011. SpringerWienNewYork.
23. Kalant Harold & Roschlau Walter: Principios Básicos De Farmacología Médica. 6ª Edición, 2002. Editorial Oxford University Press. México.
24. Katzung Bertram G.: Farmacología Básica Y Clínica. 11ª Edición, 2011. Editorial McGraw Hill Interamericana.
25. Kukllinski C.: Farmacognosia, Estudio De Las Drogas Y Sustancias Medicamentosas De Origen Natural, 1ª Edición, 2000. Ediciones Omega S.A.
26. Lamarque Alicia (Coord.): Fundamentos Teórico Prácticos De Química Orgánica. 1ª Edición. Editorial Brujas. 2008.

27. Lock de Ugaz O.: Investigación Fitoquímica Métodos En El Estudio De Productos Naturales. 1ª Edición. 1988. Fondo Editorial Pontificia Universidad Católica del Perú.
28. Lorenzo P., Moreno A., Leza J.C. y Moro M.A.: Velázquez Farmacología Básica Y Clínica, 18ª Edición. 2009. Editorial Médica Panamericana.
29. Miladiyah Isnatin *et al.* Analgesic activity of ethanolic extract of *Manihot esculenta* Crantz leaves in mice. *Universa Medicinal* Vol 30. Nro 1. 2011.
30. Ministerio de Sanidad y Consumo de España: FORMULARIO NACIONAL, 1ª Edición. 2003. Editorial Ministerio de Sanidad y Consumo de España.
31. Moreno Brea María: Inhibidores de la COX-2: Mecanismo de acción. *Revista Sedolor*, Reunión Científica de la Sociedad Española del Dolor. España 2000.
32. Mostacero J.; Mejia F.; Gamarra O.: Taxonomía De Las Fanerógamas Útiles Del Perú. 1ª Edición. 2002. Editorial Normas Legales S.A.C. Perú.
33. Ocampo Rogelio y otros: Curso Práctico De Química Orgánica Enfocado A Biología Y Alimentos. 1ª Edición. 2008. Comité Editorial Universidad de Caldas.
34. Perez Manuel: Manual de Técnicas de Investigación Programa Interamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo. 1993
35. Perez Molina I.: Dolor Neuropático, servicio de Neurología Toledo, España 2010.
36. Pérez Torres Hernán: Farmacología Y Terapéutica Odontológica, 2ª Edición. 2005. Editorial Médica Celsus. Bogotá, Colombia.
37. Rang H. & Dale M.: Pharmacology, 6ª Edition, 2007. Editorial Elsevier.
38. Rowe R.; Sheskey P. & Owen S. (Editores): HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS. 5ª Edición. 2006. Pharmaceutical Press.
39. Sotta Apaza Norma: Plantas Medicinales Y Aromáticas De La Región Arequipa. 1ª Edición 2000. Ediciones CORDAID.
40. Sung Isable: Fitomedicina 1100 Plantas medicinales. Tomo I. Lima Perú.
41. Tejada Cano M. (Director): Estudio De La Biodiversidad Cuenta Del Cotahuasi: La Unión Arequipa Flora Medicinal. 1ª Edición. 1998. Asociación Especializada para el desarrollo.

42. Toro Vega Valentina: Evaluación de la Actividad analgésica aguda y crónica de *Phytolacca dioica*. Tesis Universidad de Chile 2009.
43. Torres Flores V.: “Evaluación de la actividad analgésica local del extracto metanólico, etéreo y el gel de las hojas de *Baccharis scandens* (chilca) comparados con gel de diclofenaco en animales de experimentación. Arequipa, 2013”. Universidad Católica de Santa María. Arequipa 2013.
44. Vélez Hernán y otros: Dolor y cuidados Paliativos. 1ª Edición. 2005. Corporación para Investigaciones Biológicas. Medellín, Colombia.
45. Verlag Stuttgart: Manual De Química Orgánica. 19ª Edición 1988. Editorial Reverté S.A. España.
46. Vila Jato José Luis (Editor): TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA. 1ª Edición 2001. Editorial SINTESIS S.A.





ANEXOS

ALCOHOL CETÍLICO ⁽³⁸⁾

a. Nombre genérico

- BP: Cetyl alcohol
- JP: Cetanol
- PhEur: Cetyl alcohol
- USP NF: Cetyl alcohol

b. Sinónimos

Alcohol cetylicus, Cachalot; Crodacol C70, Tego alkanol 16.

c. Nombre químico y número de registro CAS:

Hexadecan -1-ol [36653-82-4]

d. Fórmula empírica y peso molecular

$C_{36}H_{74}O$ 242.44

e. Categoría funcional

Agente de refuerzo, agente emulsionante, agente de recubrimiento.

f. Aplicaciones en tecnología farmacéutica.

El alcohol cetílico se utiliza ampliamente en productos cosméticos y farmacéuticos formulaciones tales como supositorios, formas sólidas de liberación prolongada o modificada, emulsiones, lociones, ungüentos. En supositorios el alcohol cetílico se utiliza para elevar el punto de fusión de la base, y en formas de liberación prolongada puede ser utilizado para formar un revestimiento de barrera impermeable. En lociones, cremas y ungüentos el alcohol cetílico se utiliza debido a sus propiedades emolientes, absorbente de

agua y propiedades emulsionantes. Las propiedades emolientes son debido a la absorción y la retención del alcohol cetílico en la epidermis, donde lubrica y suaviza la piel al tiempo que imparte una textura aterciopelada.

El alcohol cetílico se utiliza también por sus propiedades de absorción de agua en emulsiones agua-aceite. Por ejemplo, una mezcla de vaselina y alcohol cetílico (19:1) absorberá 40-50% de su peso de agua. El alcohol cetílico actúa como un emulsionante débil del tipo agua-aceite, por lo tanto permite la reducción de otros agentes emulsionantes utilizados en la formulación. El alcohol cetílico también aumenta la consistencia de emulsiones agua-aceite.

En las emulsiones aceite-agua, se informó que el alcohol cetílico mejora la estabilidad mediante la combinación del agente emulsionante soluble en agua.

g. Descripción

Se presenta como cera, copos blancos, gránulos, cubos o lentejas. Tiene un olor característico débil y sabor suave.

h. Propiedades físicas

- *Punto de fusión:* 45-52°C.
- *Densidad:* 0.908g/cm³
- *Solubilidad:* Débilmente soluble en etanol (95°), incrementa su solubilidad a medida que incrementa la temperatura. Miscible con grasas, parafinas sólidas y líquidas y miristato de isopropilo.

i. Incompatibilidades

Incompatible con agentes oxidantes fuertes. El alcohol cetílico es responsable de la disminución del punto de fusión del ibuprofeno, el cual da como resultado de tendencias de pegadura durante el proceso de recubrimiento de película de cristales de ibuprofeno.

j. Seguridad

Se ha asociado con reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado en pacientes con dermatitis por estasis. Sensibilización cruzada con alcohol cetostearílico, lanolina y alcohol estearílico. Se ha sugerido que la hipersensibilidad puede ser causada por impurezas en los grados comerciales de alcohol cetílico ya que el alcohol cetílico altamente refinado (99.5%) no ha sido asociado con reacciones de hipersensibilidad.

PARAFINA LÍQUIDA ⁽³⁸⁾**a. Nombre genérico**

- No presenta.

b. Sinónimos

Aceite mineral, vaselina líquida.

c. Nombre químico y número de registro CAS:

Aceite mineral [8012-95-1]

d. Fórmula empírica y peso molecular

Mezcla de aceite mineral.

e. Categoría funcional

Emoliente, agente emulsificante y plastificante.

f. Aplicaciones en tecnología farmacéutica.

El aceite mineral o parafina líquida es un líquido aceitoso utilizado en formulaciones farmacéuticas y cosméticas tópicas con propiedades emolientes.

g. Descripción

Líquido incoloro límpido de aspecto aceitoso, olor característico.

h. Propiedades físicas

- *HLB*: 8
- *Solubilidad*: Soluble 1 en dos partes de cloroformo, 1 en cuatro partes de aceite de castor, y 1 en 4 partes en aceite de maíz. Prácticamente insoluble en etanol (95°) y agua. La precipitación ocurre en presencia de hexano.

i. Incompatibilidades

Es incompatible con el alquitran de hulla, ictamol, fenol y resorcinol.

j. Seguridad

El aceite mineral en general se considera como un material esencialmente no tóxico y no irritante.

GLICERINA⁽³⁸⁾

a. Nombre genérico

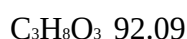
- BP: Glicerol
- JP: Concentrated Glycerin
- PhEur: Glicerol
- USP NF: Glycerin

b. Sinónimos

Croderol, glicerol, glicerina, Glycerin, Glycon G-100.

c. Nombre químico y número de registro CAS:

Propane-1, 2, 3-triol [56-81-5]

d. Fórmula empírica y peso molecular**e. Categoría funcional**

Preservante antimicrobiano, cosolvente, emoliente, humectante, plastificante, disolvente, agente edulcorante, agente de tonicidad.

f. Aplicaciones en tecnología farmacéutica.

La glicerina es utilizada en una amplia variedad de formulaciones farmacéuticas incluyendo preparaciones orales, óticas, oftálmicas, tópicas y parenterales.

En las formulaciones farmacéuticas y cosméticas tópicas, la glicerina es utilizada principalmente por sus propiedades humectantes y emolientes. La glicerina se utiliza como un disolvente o codisolvente en cremas y emulsiones. La glicerina se utiliza adicionalmente en geles acuosos y no acuosos y también como aditivo en aplicaciones de parches. En formulaciones parenterales la glicerina se utiliza principalmente como un disolvente y codisolvente.

En soluciones orales, la glicerina se utiliza como disolvente, edulcorante, agente conservante antimicrobiano, como agente que aumenta la viscosidad, también se utiliza como un plastificante y en recubrimientos de película.

La glicerina se utiliza como un plastificante de gelatina en la producción de cápsulas de gelatina blanda y supositorios de gelatina.

La glicerina se emplea como un agente terapéutico en una variedad de aplicaciones clínicas, y también se utiliza como un aditivo alimentario.

g. Descripción

La glicerina es un líquido claro, incoloro, inodoro, viscoso, hidróscopico, tiene un sabor dulce, aproximadamente 0.6 veces más dulce que la sacarosa.

h. Propiedades físicas

- *Solubilidad:* Prácticamente insoluble en aceites, benceno y cloroformo, soluble en etanol (95%), soluble en metanol y agua.
- *Densidad:* 1.2656 g/cm³

i. Incompatibilidades

La glicerina pueda explotar si se mezclan con agentes oxidantes fuertes, tales como trióxido de cromo, clorato de potasio o permanganato de potasio. En solución diluida, la reacción procede a una velocidad más lenta con varios productos de oxidación que se forman.

Un contaminante de hierro en la glicerina, es responsable del oscurecimiento del color de las mezclas que contienen fenoles, salicilatos y taninos. La glicerina forma un complejo de ácido bórico, ácido glicerobórico, que es un ácido más fuerte que el ácido bórico.

j. Seguridad

La glicerina se produce de forma natural en grasas y aceites animales y vegetales que son consumidos como parte de una dieta normal. La glicerina se absorbe fácilmente desde el intestino y se metaboliza en dióxido de carbono y glucógeno utilizando en la síntesis de grasas del cuerpo.

La glicerina se utiliza en una amplia variedad de formulaciones farmacéuticas incluidas las preparaciones orales, oftálmicas, parenterales y tópicas. Los efectos adversos son principalmente debido a las propiedades deshidratantes de la glicerina.

Las dosis orales son emoliente y laxante suaves, grandes dosis puede producir dolor de cabeza, sed, náuseas, e hiperglicemia. La administración terapéutica parenteral de una gran dosis de glicerina, de 70 a 80 g durante 30 a 60 minutos en adultos para reducir la presión intracraneal, puede inducir hemólisis, hemoglobinuria e insuficiencia renal.

METILPARABENO⁽³⁸⁾

k. Nombre genérico

- BP: Metil hidroxibenzoato
- JP: Metil parahidroxibenzoato

- PhEur: Methilis parahidroxibenzoas
- USP NF: Methilparabeno

I. Sinónimos

E218; ácido 4-hidroxibenzoico metil ester; metil p-hidroxibenzoato; *Nipagin M*; *Uniphen P-23*.

m. Nombre químico y número de registro CAS:

Metil-4-hidroxibenzoato [99-76-3]

n. Fórmula empírica y peso molecular

$C_8H_8O_3$ 152.15

o. Categoría funcional

Preservante antimicrobiano.

p. Aplicaciones en tecnología farmacéutica.

Metilparabeno es ampliamente usado como un preservante antimicrobiano en cosméticos, productos alimenticios, y formulaciones farmacéuticas; ya sea solo o en combinación con otros parabenos o con otros agentes antimicrobianos. En cosméticos, el metilparabeno es el mayor agente antimicrobiano utilizado. Los parabenos son efectivos sobre un amplio margen de pH y tiene un amplio espectro de actividad antimicrobiana, aunque es más efectivo contra levaduras y hongos.

La eficacia preservante es mejorada por la adición de propilenglicol (2--5%), o usando parabenos en combinación con otros agentes antimicrobianos.

A causa de la solubilidad pobre de los parabenos, sus sales (en particular la sal sódica) son más seguidas en formulaciones. El metilparabeno (0.18 %) conjuntamente con propilparabeno (0.02 %) ha servido para la preservación de

diversas formulaciones farmacéuticas parenterales. El rango de pH donde es estable el metilparabeno es de 4 a 8.

q. Descripción

En forma de cristales incoloros o un polvo cristalino blanco. Es inodoro o casi inodoro y tiene un sabor leve a quemado.

r. Propiedades físicas

- *Punto de fusión:* 125-128°C.
- *Constante de disociación:* $pK_a = 8,4$ a 22°C.
- *Solubilidad:* Soluble en agua (1 en 400 a 25°C), propilenglicol (1 en 5 a 25°C); etanol (1 en 2 a 25°C); glicerina (1 en 60 a 25°C)
- *Gravedad específica:* 1,352 g/cm³

s. Incompatibilidades

Similares al propilparabeno, presenta incompatibilidad con polisorbato 80, la cual se ve disminuida con la adición de 10% de propilenglicol para evitar micelización. Se ha 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 4-8.

t. Método de manufactura

Metilparabeno es preparado por esterificación del ácido p-hidroxibenzoico con metanol.

u. Seguridad

Prácticamente no es tóxico, no es irritante de la piel (DL₅₀ ratón 8g/kg).

PROPILPARABENO⁽³⁸⁾

a. Nombre genérico

- BP: Propil hidroxibenzoato
- JP: Propil parahidroxibenzoato
- PhEur: Propilis parahidroxibenzoas
- USPNF: Propilparabeno

b. Sinónimos

E216; Ácido 4-hidroxibenzoicopropil éster; Nipasol M;propagin; propil p-hidroxibenzoato; *Propil parasept*; *Solbrol P*; *Uniphen P-23*.

c. Nombre químico y número de registro CAS:

Propil 4-hidroxibenzoato [94-13-3]

d. Fórmula empírica y peso molecular

$C_{10}H_{12}O_3$ 180.20

e. Categoría funcional

Preservante antimicrobiano.

f. Aplicaciones en tecnología farmacéutica.

Propilparabeno al igual que metilparabeno es ampliamente usado como un preservante antimicrobiano en cosméticos, productos alimenticios, y formulaciones farmacéuticas; ya sea solo o en combinación con otros parabenos o con otros agentes antimicrobianos. En cosméticos, el metilparabeno es el mayor agente antimicrobiano utilizado. Los parabenos son efectivos sobre un amplio margen de pH y tiene un amplio espectro de actividad antimicrobiana, aunque es más efectivo contra levaduras y hongos.

A causa de la solubilidad pobre de los parabenos, sus sales (en particular la sal sódica) son más seguidas usadas en formulaciones. El metilparabeno (0.18 %) conjuntamente con propilparabeno (0.02 %) ha servido para la preservación de diversas formulaciones farmacéuticas parenterales.

g. Descripción

En forma de polvo blanco, cristalino, inodoro e insípido.

h. Propiedades físicas

- *Punto de fusión:* 295°C.
- *Constante de disociación:* $pK_a = 8,4$ a 22°C.
- *Solubilidad:* Soluble en agua (1 en 2500 a 20°C), propilenglicol (1 en 3,9 a 20°C); etanol 95° (1 en 1,1 a 20°C); glicerina (1 en 250 a 20°C)
- *Gravedad específica:* 1,288 g/cm³

i. Incompatibilidades

La actividad antimicrobiana de propilparabeno se ve considerablemente reducida en presencia de surfactantes no iónicos como resultado de la miscelización, la absorción de propilparabeno por los plásticos ha sido reportada, la cual es dependiente del tipo de plástico del envase y de los vehículos. El silicato de magnesio y aluminio, trisilicato de magnesio, óxido de hierro amarillo y azul ultramarino también han sido reportados como absorbentes de propilparabeno reduciendo su eficacia. Propilparabeno es degradado en presencia de hierro y es sujeto a hidrólisis por bases débiles y ácidos fuertes. Es estable a pH 3-6 y puede ser autoclavado, las soluciones a este pH son estables hasta por 4 años a temperatura ambiente, a un pH de 8 es rápidamente hidrolizado en aproximadamente 60 días a temperatura ambiente.

j. Método de manufactura

Propilparabeno es preparado por esterificación del ácido p-hidroxibenzoico con n-propanol.

k. Seguridad

Material no tóxico, no es irritante de la piel (DL_{50} ratón 9g/kg).

CERA LANETTE SX⁽³⁸⁾

a. Nombre genérico

- BP: Emulsifying was
- PhEur: Cetoestearyl Alcohol (Type A), Emulsifying.

b. Sinónimos

Collone HV, Crodex A; Cyclonette Wax, Lanette W.

c. Nombre químico y número de registro CAS:

Cera emulsificante aniónica [8014-38-8]

d. Categoría funcional

Agente emulsificante, agente solubilizante.

e. Aplicaciones en tecnología farmacéutica.

La cera aniónica emulsificantes es utilizada en cosméticos y principalmente en formulaciones farmacéuticas tópicas como un agentes emulsificante. La cera es añadida a bases grasas o de parafina para facilitar la producción de emulsiones no grasosas de tipo aceite en agua. En concentraciones de aproximadamente del 2% las emulsiones son estables y duras, a concentraciones mayores al 10% las emulsiones son mas fluidas.

Las cremas deberían ser suficientemente conservadas y pueden ser por lo general esterilizadas por autoclave. Una emulsión de mejor calidad es producida por la incorporación de un poco de álcali en la fase acuosa, aunque cuidando de no usar en exceso.

La cera aniónica emulsificante (el 3-30 %) también puede ser mezclado con parafina líquida para preparar bases de ungüento anhidras tal como emulsionar

ungüento BP. Una preparación del 80 % de cera emulsificante ha sido utilizada como jabon sustituto en el tratamiento de eczema.

f. Descripción

Tiene un color blanquecino o de color amarillo palido, aspecto sólido ceroso o en copos que cuando se calienta antes de la fusión. Presenta un olor característico y sabor suave.

g. Propiedades físicas

- *Punto de fusión:* 49-54°C.
- *Densidad:* 0.97 g/cm³.
- *Solubilidad:* Soluble en cloroformo, éter y en caliente mezclado con aceites y aceite mineral, parcialmente soluble en etanol, prácticamente insoluble en agua.

h. Incompatibilidades

Las incompatibilidades de la cera emulsionante aniónica son esencialmente las de sulfatos de alquilo de sodio y se incluyen compuestos catiónicos (compuestos de amonio cuaternario, clorhidrato de efedrina, antihistamínicos, y otros compuestos nitrogenados), sales de metales polivalentes (aluminio, zinc, estaño y plomo), y tioglicolatos. Cera emulsionante aniónica es compatible con la mayoría de los ácidos con pH superior a 2,5. También es compatible con álcalis y agua dura. Vasos de hierro no se deben utilizar cuando la se calienta la cera emulsionante aniónica; contenedores de acero inoxidable son satisfactorios.

ANEXO N°1: DATOS PARA LA PRUEBA PILOTO

Descripción				Tiempo30
Tratamiento	Alcohol etílico	1		5.30
		2		5.40
		3		5.00
		Total	N	3
	Acetato de etilo	1		4.00
		2		4.30
		3		3.90
		Total	N	3
	Éter de petróleo	1		3.80
		2		3.70
		3		4.00
		Total	N	3
	Control	1		2.90
		2		3.60
		3		3.80
		Total	N	3
	Total	N		12

ANEXO N°2: DATOS PARA INJURIA TÉRMICA

			Crema más extracto	Extracto solo	Especialidad Farmacéutica
Min	Minuto 0	1	4	4	4
		2	7	7	7
		3	8	8	8
		4	7	5	8
		5	5	5	5
		Total	N	5	5
	Minuto 30	1	6	5	6
		2	7	7	6
		3	7	5	8
		4	6	6	8
		5	7	5	5
		Total	N	5	5
	Minuto 60	1	9	8	8
		2	10	7	10
		3	8	7	10
		4	7	6	9
		5	9	9	9
		Total	N	5	5
	Minuto 120	1	12	10	9
		2	10	7	9
		3	9	6	10
		4	11	6	10
		5	8	9	9
		Total	N	5	5
	Minuto 180	1	10	9	9
		2	9	7	12
		3	9	5	10
		4	10	9	10
		5	10	8	9
		Total	N	5	5
	Minuto 240	1	10	9	9
		2	10	7	11
		3	9	7	12
		4	10	9	10
		5	10	7	9
		Total	N	5	5
	Total	N	30	30	30

ANEXO N°3: DATOS PARA INJURIA ELÉCTRICA

			Crema más extracto	Extracto solo	Especialidad Farmacéutica
Min	Minuto 0	1	4	3	4
		2	4	4	4
		3	6	6	5
		4	2	2	2
		5	3	4	3
		Total	N	5	5
	Minuto 30	1	4	5	6
		2	5	5	6
		3	6	4	5
		4	3	5	7
		5	5	3	5
		Total	N	5	5
	Minuto 60	1	6	3	6
		2	6	3	7
		3	4	4	5
		4	6	4	4
		5	5	4	7
		Total	N	5	5
	Minuto 120	1	8	5	6
		2	8	8	6
		3	9	5	7
		4	9	7	6
		5	8	5	8
		Total	N	5	5
	Minuto 180	1	7	6	6
		2	8	5	8
		3	8	8	8
		4	9	4	6
		5	9	4	9
		Total	N	5	5
	Minuto 240	1	7	4	6
		2	8	5	8
		3	8	8	7
		4	9	8	6
		5	9	5	9
		Total	N	5	5
	Total	N	30	30	30