

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA**

**FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS,  
BIOQUÍMICAS Y BIOTECNOLÓGICAS**

**ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**



**“Determinación de la actividad cicatrizante de las sumidades  
floridas de *Oenothera rosea* (yawar chonca) en extracto y gel  
aplicados sobre heridas experimentales en *Rattus novergicus*.**

**Arequipa-2014”**

**Tesis presentada por las bachilleres:**

**Ramos Quispe, Cecilia**

**Villegas Morales, Brenda del Carmen**

**Para obtener el Título Profesional de Químico-  
Farmacéutica**

**Asesora:**

**Mgter. María Elena Guillén Núñez**

**AREQUIPA – PERÚ**

**2015**

## AGRADECIMIENTOS

*Mgter. María Elena Guillén Núñez*

*A una gran persona y gran asesora*

*Gracias por el apoyo brindado*

*En el presente trabajo.*

*Doctores del Programa Profesional*

*De Farmacia y Bioquímica por*

*Todo el conocimiento y ejemplo*

*Que nos sirvieron en toda nuestra*

*Formación profesional.*

*Dr. Alberto Briceño Ortega*

*PhD José Villanueva Salas*

*Dra. Mocita de la Fuente Torres*

*Nuestro afectuoso agradecimiento*

*Por todos los consejos que nos*

*Sirvieron para culminar este trabajo.*

*Sr. Justo, Sra. Ada y Sra. Norma*

*De laboratorio quienes nos apoyaron*

*En la ejecución de este trabajo de*

*Investigación.*

*Brenda y Cecilia*

## DEDICADO A:

*A Dios quién supo guiarme  
Por el buen camino, darme fuerzas  
Para seguir adelante y así poder  
Cumplir esta meta.*

*A mis padres Victor y Natividad  
Quienes me formaron con su ejemplo  
De constancia y tenacidad para alcanzar  
Los objetivos propuestos.*

*A mi esposo y a mis hijos Briset y Sebastian  
Por su apoyo incondicional en todo  
Momento y ser la razón de mí vivir y  
El impulso para seguir adelante.*

*A la persona que me motivo a seguir  
Esta carrera a la cual amo de todo  
Corazón y desde el cielo me guía  
Y me protege (Yaneth Isabel)*

*Cecilia*

## DEDICADO A:

*A Dios quien me dio el apoyo*

*Para terminar mi tesis y me dio*

*La sabiduría para sustentarla.*

*A mi madre que en todo momento estuvo  
conmigo en las buenas y malas , supo  
guiarme para terminar mi carrera.*

*A mi abuela que fue la persona que  
en los momentos mas difíciles que tuve  
en la universidad siempre me apoyo con  
sus consejos.*

*A mi Mama Rosita quien ya no esta aquí  
conmigo pero antes de terminar dicho trabajo  
ella sabia y siempre quizo que sea  
profesional.*

*Brenda*

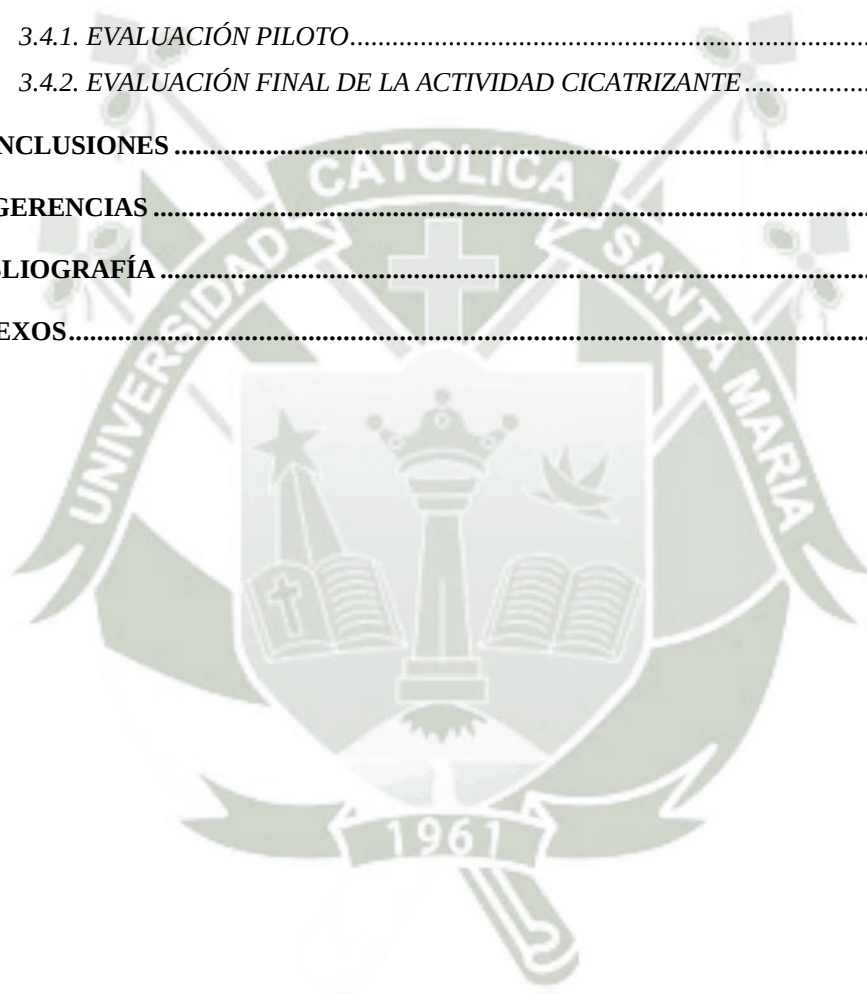


## ÍNDICE

|                                                                   |          |
|-------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>RESUMEN.....</b>                                               | <b>1</b> |
| <b>ABSTRACT .....</b>                                             | <b>3</b> |
| <b>INTRODUCCIÓN .....</b>                                         | <b>5</b> |
| <b>OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN .....</b>                        | <b>7</b> |
| <b>HIPÓTESIS .....</b>                                            | <b>8</b> |
| <b>CAPÍTULO I.....</b>                                            | <b>9</b> |
| <b>MARCO TEÓRICO .....</b>                                        | <b>9</b> |
| 1.1.    YAWAR CHONCA .....                                        | 9        |
| 1.1.1. NOMBRE CIENTÍFICO.....                                     | 9        |
| 1.1.2. NOMBRES COMUNES.....                                       | 9        |
| 1.1.3. TAXONOMÍA VEGETAL .....                                    | 9        |
| 1.1.4. DESCRIPCIÓN BOTÁNICA.....                                  | 10       |
| 1.1.5. DISTRIBUCIÓN .....                                         | 10       |
| 1.1.6. USOS MEDICINALES .....                                     | 111      |
| 1.1.7. OTROS USOS .....                                           | 11       |
| 1.2.    CICATRIZACIÓN NORMAL DE LA HERIDA .....                   | 11       |
| 1.2.1. RESPUESTA INMEDIATA A LA LESIÓN: HEMOSTASIA.....           | 12       |
| 1.2.2. FASE INFLAMATORIA.....                                     | 12       |
| 1.2.3. EPITELIZACIÓN.....                                         | 13       |
| 1.2.4. NEOVASCULARIZACIÓN .....                                   | 14       |
| 1.2.5. SÍNTESIS DE COLÁGENO .....                                 | 14       |
| 1.2.6. CONTRACCIÓN Y REMODELACIÓN DE LA HERIDA.....               | 15       |
| 1.2.7. TRATAMIENTO Y REVISIÓN DE LA CICATRIZ .....                | 15       |
| 1.2.8. TIPOS DE CICATRIZACIÓN DE LA HERIDA .....                  | 16       |
| 1.2.8.1    CIERRE PRIMARIO (PRIMERA INTENCIÓN) .....              | 16       |
| 1.2.8.2    CIERRE SECUNDARIO (SEGUNDA INTENCIÓN) .....            | 16       |
| 1.2.8.3    CIERRE TERCIARIO (CIERRE PRIMARIO DIFERIDO).....       | 17       |
| 1.2.9. FACTORES QUE COMPLICAN LA CICATRIZACIÓN DE LA HERIDA ..... | 17       |
| 1.2.9.1    CARACTERÍSTICAS DE LA HERIDA .....                     | 17       |
| 1.2.9.2    INFECCIÓN DE LA HERIDA .....                           | 18       |
| 1.2.9.3    FACTORES ANATÓMICOS .....                              | 19       |
| 1.2.9.4    CIRCUNSTANCIAS Y TRASTORNOS ASOCIADOS .....            | 19       |
| 1.2.9.5    MEDICAMENTOS QUE AFECTAN LA CICATRIZACIÓN .....        | 20       |
| 1.3.    GELES.....                                                | 20       |
| 1.3.1. TIPOS DE GELES .....                                       | 20       |

|                                     |                                                               |           |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------|
| 1.3.1.1                             | LIPOGELES .....                                               | 21        |
| 1.3.1.2                             | HIDROGELES.....                                               | 21        |
| <b>CAPÍTULO II.....</b>             |                                                               | <b>23</b> |
| <b>MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>   |                                                               | <b>23</b> |
| 2.1.                                | MATERIALES .....                                              | 23        |
| 2.1.1.                              | MATERIALES DE ESTUDIO .....                                   | 23        |
| 2.1.1.1                             | MATERIAL VEGETAL.....                                         | 23        |
| 2.1.1.2                             | MATERIAL ANIMAL .....                                         | 23        |
| 2.1.2.                              | AMBIENTES DE ESTUDIO .....                                    | 23        |
| 2.1.3.                              | EQUIPOS Y MATERIALES DE LABORATORIO.....                      | 24        |
| 2.1.3.1                             | MATERIAL DE LABORATORIO .....                                 | 24        |
| 2.1.3.2                             | EQUIPOS Y APARATOS .....                                      | 24        |
| 2.1.3.3                             | REACTIVOS .....                                               | 25        |
| 2.1.3.4                             | MATERIAL ACCESORIO.....                                       | 25        |
| 2.2.                                | MÉTODOS .....                                                 | 26        |
| 2.2.1.                              | PREPARACIÓN DEL MATERIAL VEGETAL.....                         | 26        |
| 2.2.1.1                             | RECOLECCIÓN Y SELECCIÓN .....                                 | 26        |
| 2.2.1.2                             | PROCESOS PREVIOS A LA EXTRACCIÓN .....                        | 27        |
| 2.2.1.3                             | MÉTODO PARA LA OBTENCIÓN DEL EXTRACTO.....                    | 27        |
| 2.2.2.                              | ANÁLISIS FITOQUÍMICO PRELIMINAR.....                          | 29        |
| 2.2.2.1                             | APLICACIÓN DE LA MUESTRA.....                                 | 30        |
| 2.2.2.2                             | DESARROLLO CROMATOGRÁFICO .....                               | 30        |
| 2.2.2.3                             | REVELADO .....                                                | 30        |
| 2.2.2.4                             | SISTEMAS DE FASES MÓVILES Y REVELADORES.....                  | 30        |
| 2.2.3.                              | ELABORACIÓN DE LOS GELES.....                                 | 32        |
| 2.2.4.                              | TÉCNICA PARA LA EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD CICATRIZANTE ..... | 33        |
| 2.2.4.1                             | DISEÑO EXPERIMENTAL .....                                     | 33        |
| 2.2.4.2                             | ALEATORIZACIÓN Y CONTROL DE VARIABLES .....                   | 34        |
| 2.2.4.3                             | GRUPOS DE EVALUACIÓN .....                                    | 34        |
| 2.2.4.4                             | PRODUCCIÓN EXPERIMENTAL DE LAS HERIDAS INCISAS.....           | 35        |
| 2.2.4.5                             | APLICACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS.....                           | 36        |
| 2.2.4.6                             | MEDICIÓN DE LA RESISTENCIA DE LA CICATRIZ.....                | 36        |
| 2.2.5.                              | ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....                                    | 37        |
| 2.2.5.1                             | MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL.....                             | 37        |
| 2.2.5.2                             | PRUEBA T .....                                                | 37        |
| 2.2.5.3                             | ANÁLISIS DE VARIANZA (ANOVA).....                             | 37        |
| 2.2.5.4                             | PRUEBA TUKEY .....                                            | 38        |
| <b>CAPÍTULO III .....</b>           |                                                               | <b>39</b> |
| <b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b> |                                                               | <b>39</b> |

|                           |                                                                              |           |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.1.                      | OBTENCIÓN DE LOS EXTRACTOS DE <i>OENOTHERA ROSEA</i> (YAWAR CHONCA). . . .   | 39        |
| 3.2.                      | IDENTIFICACIÓN DE METABOLITOS POR CROMATOGRAFIA.....                         | 40        |
| 3.2.1.                    | IDENTIFICACIÓN GENERAL.....                                                  | 41        |
| 3.2.2.                    | IDENTIFICACIÓN DE TERPENOS.....                                              | 42        |
| 3.2.3.                    | IDENTIFICACIÓN DE FLAVONOIDES .....                                          | 43        |
| 3.2.1.                    | IDENTIFICACIÓN DE TANINOS.....                                               | 43        |
| 3.2.2.                    | IDENTIFICACIÓN DE ALCALOIDES .....                                           | 44        |
| 3.3.                      | OBTENCIÓN DEL GEL CON EXTRACTO DE <i>OENOTHERA ROSEA</i> (YAWAR CHONCA)..... | 45        |
| 3.4.                      | ESTUDIO FARMACOLÓGICO .....                                                  | 46        |
| 3.4.1.                    | EVALUACIÓN PILOTO.....                                                       | 46        |
| 3.4.2.                    | EVALUACIÓN FINAL DE LA ACTIVIDAD CICATRIZANTE .....                          | 50        |
| <b>CONCLUSIONES .....</b> |                                                                              | <b>59</b> |
| <b>SUGERENCIAS .....</b>  |                                                                              | <b>61</b> |
| <b>BIBLIOGRAFÍA .....</b> |                                                                              | <b>62</b> |
| <b>ANEXOS.....</b>        |                                                                              | <b>67</b> |





## RESUMEN

El presente trabajo de investigación tuvo como objetivo principal determinar la actividad cicatrizante de las sumidades floridas de *Oenothera rosea* (yawar chonca) en extracto y gel, aplicados en heridas producidas experimentalmente en animales de laboratorio pertenecientes a la especie *Rattus norvegicus*.

Se obtuvieron tres extractos mediante el método de extracción con equipo Soxhlet, utilizando como disolventes éter de petróleo, cloroformo y alcohol etílico, ello con la finalidad de determinar cuál de estos extractos tiene mayor eficacia bajo una evaluación preliminar. Todos estos extractos se incorporaron en una base de gel de carbopol en una proporción del 20%. El análisis estadístico de esta evaluación señaló al gel con extracto con alcohol etílico como grupo con mayor eficacia cicatrizante, ya que presentó diferencias significativas respecto a su control.

El extracto etanólico fue sometido a un análisis cromatográfico en capa fina, detectando la presencia de terpenos, flavonoides y taninos.

Para la prueba final se trabajó con tres grupos, cada uno de ellos conformados por cinco animales de experimentación, a los que se les practicó dos cortes, uno de ellos fue utilizado para aplicar los tratamientos y el otro como control, esto es, cada tratamiento tuvo su control. Los tratamientos consistieron en un grupo tratado con extracto de *Oenothera rosea* (yawar chonca) solamente, otro tratado con gel con extracto de *Oenothera rosea* (yawar chonca) y finalmente uno tratado con un preparado comercial con actividad cicatrizante. Estos tratamientos fueron aplicados



dos veces al día durante 10 días, al término de las cuales se procedió a determinar la resistencia de la cicatriz por el método tensiométrico, que mide la resistencia que opone la cicatriz a la rotura experimental.

Para el análisis estadístico en primer lugar se consideró que bajo el diseño experimental realizado, cada una de las heridas que recibió el tratamiento respectivo, disponía de una herida adyacente que sirvió de control, y los gramos de resistencia de cada uno de estos controles constituyó el 100%; por lo que para el análisis final se relacionó cada una de las mediciones experimentales en gramos de arena con relación a los gramos de su control. En este sentido el análisis estadístico (prueba “t” y análisis de varianza) de estos resultados revelaron que tanto el extracto con 130.77% y gel de las sumidades floridas de *Oenothera rosea* (yawar chonca) con 111.54%, tienen eficacia cicatrizante significativa respecto al grupo control. Y luego de la comparación entre grupos (test de Tukey), se concluyó que el extracto de *Oenothera rosea* (yawar chonca) aplicado sobre heridas incisas es el que presenta mayor eficacia cicatrizante, ya que muestra diferencias significativas respecto del gel con extracto y de la forma farmacéutica comercial con actividad cicatrizante.

## ABSTRACT

The present research had as main objective to determine the healing activity of the flowering tops of *Oenothera rosea* (yawar chonca) extract and gel, applied to wounds produced experimentally in laboratory animals belonging to the species *Rattus norvegicus*.

Three extracts were obtained by Soxhlet extraction method equipment, using petroleum ether solvents, chloroform and ethyl alcohol, this in order to determine which of these extracts is most effective under a preliminary pilot evaluation. All these extracts were incorporated into a gel base carbopol in final formula such extracts are incorporated in a proportion of 20%. Statistical analysis of this evaluation pointed to extract gel with ethyl alcohol as a group more effectively healing, because it presented significant differences from control.

The ethanolic extract was subjected to chromatographic analysis by the method of thin layer chromatography, in which the presence of terpenes, flavonoids and tannins was detected.

For the final test, we worked with three groups, each comprised of five experimental animals, which are practical two cuts, one of which was used to apply treatments and the other as control, that is, each treatment had its control. Treatments consisted of a treaty yawar chonca extract only group, another treaty with gel extract chonca yawar and finally one treated with a commercial preparation with healing activity. These treatments were applied twice daily for 10 days, after which we

proceeded to determine the resistance of the scar by tensiometric method, which measures the resistance to experimental scar rupture. Opening the wound by adding grams of sand are forced.

Statistical analysis was first considered that under the experimental design made, each of the wounds he received the respective treatment, had a wound that served adjacent control and resistance grams of each of these controls constituted the 100%; so for the final analysis it was associated each of the experimental measurements in grams of sand in relation to its control grams. In this sense the statistical analysis ("t" test and analysis of variance) of these results revealed that both the extract and gel 130.77% of the flowering tops of *Oenothera rosea* (yawar chonca) with 111.54%, have significant healing efficiency compared to control group. And then the comparison between groups (Tukey test), it was concluded that the extract of *Oenothera rosea* (yawar chonca) is applied on incised wound healing which has greater efficiency, as it shows significant differences from the gel to extract and commercial pharmaceutical form with healing activity.



## INTRODUCCIÓN

La Fitoterapia es la ciencia encargada de utilizar las plantas con fines preventivos y curativos, sin embargo, en nuestra actualidad ocurre un uso indiscriminado de plantas medicinales y productos naturales basados en la propaganda, el mito e incluso la superstición, estableciéndose por este motivo el término de Fitoterapia racional que requiere evidencias sólidas de seguridad y eficacia de los medicamentos a base de plantas o de las propias plantas medicinales. En este sentido la experiencia de los profesionales de la salud es un elemento de indudable valía, si bien son la experimentación farmacológica y clínica y la farmacovigilancia las que van a dar los elementos de seguridad y eficacia de mayor valor para construir esa Fitoterapia basada en la evidencia.

El interés por la investigación científica de las plantas medicinales ha sido una constante en los últimos 20 años en universidades, algunos institutos, en menor proporción, en empresas de los países que conforman la región Iberoamericana: España, Portugal y toda Latinoamérica.

Una fecunda y larga tradición en el uso de las plantas medicinales caracteriza los pueblos de nuestro país, en este sentido disponemos de muchos vegetales utilizados con fines curativos, pero que a nivel científico han sido poco estudiados. Precisamente el objetivo principal del presente trabajo de investigación es evaluar una planta que crece en nuestra localidad y que es conocida como yawar chonca (chupasangre o flor de manzanilla) cuyo nombre científico es *Oenothera rosea* la que es utilizada como cicatrizante aplicando el zumo proveniente del machacado de las sumidades floridas fresca, con gran éxito a decir de las personas, y

al no haber estudios disponibles, en esta investigación se evaluó esta supuesta actividad mediante un estudio experimental que involucró el uso de animales de experimentación a los que se les practicó heridas incisas para posteriormente aplicar los tratamientos experimentales .



## OBJETIVOS

1. Obtener los extractos y preparar con estos un gel en base a las sumidades floridas de *Oenothera rosea* (yawar chonca).
2. Realizar una prueba piloto a fin de determinar que extracto según la naturaleza de disolvente presenta una mayor eficacia cicatrizante inicial.
3. Realizar el análisis fitoquímico preliminar a los extractos de *Oenothera rosea* (yawar chonca) por cromatografía en capa fina.
4. Describir la fórmula adecuada de un gel que incorpore al extracto de las sumidades floridas de *Oenothera rosea* (yawar chonca).
5. Evaluar la eficacia cicatrizante del extracto y gel de las sumidades floridas de *Oenothera rosea* (yawar chonca) en comparación a un preparado farmacéutico en el tratamiento de heridas incisas en *Rattus novergicus*.



## HIPÓTESIS

Dado que en el saber popular señala propiedades cicatrizantes a la aplicación del zumo de *Oenothera rosea* (yawar chonca), es probable que el extracto y el gel de sus sumidades floridas muestren efectos cicatrizantes sobre heridas incisas en *Rattus novergicus*.

## CAPÍTULO I

### MARCO TEÓRICO

#### 1.1. YAWAR CHONCA

##### 1.1.1. Nombre científico

*Oenothera rosea* Aiton <sup>(39)</sup>

##### 1.1.2. Nombres comunes

Yawar chonca, yawarchunka, chupa sangre. <sup>(39)</sup>

Yawar, chchungu, sanguinaria. <sup>(7)</sup>

##### 1.1.3. Taxonomía vegetal

- Tipo: Fanerógamas
- Subtipo: Angiospermas
- Clase: Dicotiledónea

- Orden: Myrtiflorales
- Familia: Onagraceae
- Género: *Oenothera*
- Especie: *rosea* <sup>(32)</sup>

#### 1.1.4. Descripción botánica

Hierba perenne, erecta o ascendente, de 10-15 cm de alto, ramificada en la base. Hojas oblongo-ovadas o elípticas, atenuadas en la base sobre el peciolo, enteras o sinuado-denticuladas, con frecuencia con un par de dientes hacia la base, de 2-5 cm de largo. Flores dispuestas en la axila de las hojas formando grupos racemiformes. Hipanto estriguloso, de 4-8 mm de longitud. Sépalos de 5-8 mm de largo. Pétalos rosados o lilacinos, anchamente obovados, de 5-10 mm de longitud. Estigma con lóbulos lineares. Cápsula pedicelada, obovoidea. Semillas numerosas, oblongo-ovoideas asimétricas, parduzcas de 0.6mm de longitud. <sup>(39)</sup>



**FIGURA N°1 : *Oenothera rosea* (yawar chonca)**

*Fuente: Elaboración propia*

#### 1.1.5. Distribución

Hierba que crece en lugares húmedos, cerca de escorrentías de agua, canales de regadío y campos de cultivo. Desde los 900-2600 m de altitud. <sup>(39)</sup>



### 1.1.6. Usos medicinales

Para el tratamiento de la inflamación se utilizan las hojas, moliéndolas con sal y aplicar como emplasto. <sup>(39)</sup>

Para el tratamiento de golpes hematosos en cataplasma, para el reumatismo frotar con la maceración alcohólica de las flores. Como vermífugo la cocción de las hojas en bebida. <sup>(7)</sup>

### 1.1.7. Otros usos

No descrito.



**FIGURA N°2: *Oenothera rosea* (yawar chonca)**

*Fuente: Elaboración propia*

## 1.2. CICATRIZACIÓN NORMAL DE LA HERIDA

Cuando se ha producido la lesión, cualquiera que sea el mecanismo, comienza la cicatrización normal de la herida a menos que haya interferencias por infección, desvitalización de los tejidos, técnica de reparación inadecuada o circunstancias subyacentes como diabetes o medicación inhibidora de la

cicatrización. En los últimos años ha aumentado mucho la investigación y el conocimiento de los aspectos bioquímicos de la cicatrización de la herida, específicamente de los factores de crecimiento. Virtualmente todos los procesos de cicatrización – como la inflamación, angiogenia, epitelización, crecimiento fibroblástico y remodelación de la cicatriz – están bajo control de mediadores específicos procedentes de las plaquetas, macrófagos y linfocitos. Estos mediadores, en particular los factores de crecimiento, ya han sido aplicados con intención terapéutica en las heridas crónicas. <sup>(43)</sup>

Aunque la cicatrización de la herida se describe por lo general como una sucesión de fenómenos independientes, en realidad se trata de un continuo de fases solapadas. Para entenderlas mejor, estas fases se describen por separado. <sup>(43)</sup>

#### **1.2.1. Respuesta inmediata a la lesión: hemostasia**

En el momento de la lesión tienen lugar varios fenómenos que culminan en una hemostasia rápida. La agresión traumática provoca cambios en la arquitectura de la piel que conducen a la retracción de los bordes de la herida y a la contracción tisular, que ocasionan una compresión de las vénulas y arteriolas pequeñas. Los vasos presentan también una vasoconstricción refleja intensa durante 10 minutos. Las plaquetas comienzan a agregarse en la luz de los vasos lesionados y en las superficies expuestas de la herida. Los factores tisulares de la coagulación activan la cascada de la coagulación y en pocos minutos la herida presenta un coágulo hemostático. Una vez lograda la hemostasia, se liberan aminas vasoactivas en la región de la herida, que producen la dilatación de los capilares no lesionados y el inicio de la exudación en la herida. <sup>(9)</sup>

#### **1.2.2. Fase inflamatoria**

Cuando se ha logrado la hemostasia y comienza la exudación, se inicia de inmediato la respuesta inflamatoria. Se activa el sistema del complemento y se liberan factores quimiotácticos que atraen a los granulocitos a la región de la herida. Estas células van seguidas en poco tiempo de linfocitos. El número máximo de granulocitos se alcanza entre las 12 y 24 horas siguientes a la producción de la

herida. La función principal de los granulocitos y linfocitos parece ser el control de la proliferación bacteriana y la eliminación de la infección. Estas células reciben la ayuda de las inmunoglobulinas presentes en el exudado de la herida. En las heridas más simples la cifra de granulocitos disminuye mucho después de 3 días. <sup>(9)</sup>

Después de 24 a 48 horas hay un número elevado de macrófagos y hacia el quinto día son las células inflamatorias predominantes en la región de la herida. Estas células desempeñan una función relevante en las respuestas inflamatorias y en la formación inicial de fibroblastos y colágeno. Parece que su primera responsabilidad es la fagocitosis y la ingestión de residuos en la herida. Como parte de este proceso, estas células devuelven sustratos aprovechables (aminoácidos y azúcares simples) al exudado de la herida. También parece que los macrófagos son importantes para estimular la producción de fibroblastos y la neovascularización. Por último, estas importantes células producen y liberan un factor quimiotáctico que atrae a más macrófagos a la región de la herida. <sup>(9)</sup>

### **1.2.3. Epitelización**

Mientras tiene lugar la respuesta inflamatoria, las células epiteliales del estrato germinativo o capa basal de la epidermis surgen cambios morfológicos y funcionales. En 12 horas las células intactas en el borde de la herida comienzan a formar estructuras similares a pseudópodos que facilitan la movilidad celular. Se activa la replicación y las células comienzan a desplazarse sobre la superficie de la herida. Puede verse una capa de avance sobre la dermis dañada y bajo el coágulo hemostático. Cuando estas células alcanzan la zona interna de la herida, comienzan a encontrarse con otras extensiones de avance epitelial. Recuperan la forma cúbica original de las células epiteliales y se forman dermosomas de unión con otras células. La replicación continua restablece finalmente las capas normales de la epidermis. Tras la reparación de heridas causadas por fuerzas de corte, la epitelización inicial puede tener lugar en el plazo de 24 a 48 horas, pero la arquitectura y grosor de esta capa cambia continuamente durante los meses que dura el proceso de maduración de la herida. <sup>(9)</sup>



#### 1.2.4. Neovascularización

El fenómeno de formación de vasos nuevos es crucial para la reparación de la herida. Estos vasos sustituyen a la red vascular previa dañada y llevan oxígeno y nutrientes a la herida en proceso de cicatrización. La neovascularización o neoangiogénesis es evidente hacia el tercer día y es más activa hacia el séptimo día, lo que explica el aspecto notablemente eritematoso de la herida en el momento de la retirada de la sutura. La vascularización disminuye con rapidez hacia el día 21, con una regresión continua conforme madura la herida. Los vasos nuevos forman asas de capilares rodeadas por fibroblastos en proceso activo de crecimiento. Estos dos elementos de la superficie de la herida son responsables del aspecto clásico denominado *granulación*. El tejido de granulación se ve con más frecuencia en las heridas abiertas que cicatrizan por segunda intención. <sup>(43, 9)</sup>

#### 1.2.5. Síntesis de colágeno

Con la recuperación del suministro de sangre y la estimulación por los macrófagos, los fibroblastos entran rápidamente en mitosis. Comienzan a producir nuevas fibrillas de colágeno hacia el día 2. La síntesis máxima se produce entre el día 5 y 7, y la herida presenta mayor masa de colágeno hacia las 3 semanas. Para entonces, la herida carece de infiltrado inflamatorio y edema.

El colágeno nuevo se deposita con un patrón aleatorio y amorfo. Es un gel con escasa resistencia a la tracción. Sin embargo, en unos meses este gel continúa remodelándose a sí mismo, adoptando un patrón organizado en cesta trenzada que se consigue por entrecruzamiento de las fibras de colágeno. Para que esto ocurra sin un exceso de colágeno, se produce una lisis de colágeno. La hidrólisis y la actividad colagenasa descomponen el colágeno viejo y dañado, permitiendo su ingestión por los macrófagos. Es reemplazado por colágeno nuevo. El equilibrio entre síntesis y lisis abarca un periodo vulnerable entre los días 7 y 10 tras la lesión, en que la herida es más propensa a la dehiscencia. La herida tiene solo el 5% de su resistencia a la tracción original a las 2 semanas y el 35% un mes después. La resistencia a la tracción definitiva no se alcanza hasta pasados varios meses. <sup>(43, 9)</sup>

### 1.2.6. Contracción y remodelación de la herida

Toda herida presenta una remodelación de la cicatriz durante varios meses. Esta remodelación se acompaña de cierto grado de contracción de la herida. Es más pronunciada en las pérdidas cutáneas de grosor total. La cicatriz que se forma se contrae de forma gradual en dirección centrípeta desde el defecto de la herida por la acción de fibroblastos especializados denominados *miofibroblastos*. La contracción tira de la piel normal circundante sobre el defecto. Una sutura bien evertida se contrae y forma una cicatriz estéticamente aceptable, mientras que una herida cerrada con los bordes invertidos forma un hundimiento de aspecto desagradable en la epidermis que se revela por la formación de sombra al aplicar una fuente de luz.

Conforme la cicatriz se remodela, también cambia su aspecto. En un estudio sobre el aspecto de la cicatriz en el momento de la retirada de la sutura comparado con su aspecto 6 a 9 meses más tarde, se encontró una correlación escasa. Los determinantes biológicos como tensión cutánea, remodelación de la herida y región corporal son los factores principales que determinan el aspecto definitivo de la cicatriz. Hay que informar a los pacientes de que el aspecto definitivo puede alcanzarse entre los 6 meses y 1 año. Solo entonces puede valorarse la indicación de revisión de la cicatriz. <sup>(43, 9)</sup>

### 1.2.7. Tratamiento y revisión de la cicatriz

En un número escaso pero significativo de pacientes, el resultado final de la cicatriz es desagradable e inaceptable para el paciente. Existen numerosas técnicas quirúrgicas y no quirúrgicas para modificar este resultado. La zetaplasia y la dermoabrasión son intervenciones quirúrgicas que han demostrado que consiguen alterar de forma efectiva y favorable el aspecto de la cicatriz. Las técnicas no quirúrgicas son la crioterapia, apósitos de presión, radioterapia e inyección intralesional de corticoides y antimetabólicos.

En el momento de producirse la herida es importante identificar a los pacientes con antecedentes de formación de queloides o de cicatriz hipertrófica. En estos pacientes hay que tomar medidas inmediatamente después de la reparación

inicial. Las técnicas que han demostrado su eficacia en estos casos son la terapia laser, apósitos de presión y corticoides intralesionales. Estos pacientes pueden ser enviados al especialista experto en estos tratamientos durante la fase inicial de la cicatrización de la herida. <sup>(9)</sup>

### **1.2.8. Tipos de cicatrización de la herida**

Por motivos clínicos, la cicatrización de la herida se caracteriza a menudo en tres tipos de cierre e intenciones de cierre, primario, secundario y terciario. Según el tiempo transcurrido desde la lesión, grado de contaminación y de desvitalización tisular, esta clasificación dirige la elección del método de cierre. <sup>(9)</sup>

#### **1.2.8.1 Cierre primario (primera intención)**

El cierre primario solo es aconsejable en los cortes relativamente limpios con mínima contaminación y mínima pérdida o desvitalización tisular. Estas heridas están causadas con más frecuencia por fuerzas de corte. Pueden cerrarse con suturas, cintas adhesivas o grapas. La reparación de las heridas es óptima cuando se lleva a cabo en el plazo de 6 horas a 8 horas (denominado con frecuencia el “periodo de oro”) desde la lesión. En la práctica este periodo puede variar entre 6 horas y 24 horas según la región corporal, grado de contaminación y grado de desvitalización tisular. El riesgo de infección en la mano o el pie aumenta significativamente después de 4 horas a 6 horas. Algunos médicos no dudan en cerrar cortes faciales o complicados hasta 24 horas a 36 horas después de la lesión.

Ya que no hay normas definitivas que abarquen todas las situaciones, conviene recordar la siguiente recomendación: toda herida que pueda convertirse en una herida con aspecto reciente, hemorragia leve, no desvitalizada, sin contaminación o restos visibles tras una limpieza, lavado y desbridamiento agresivos es candidata al cierre primario. <sup>(9)</sup>

#### **1.2.8.2 Cierre secundario (segunda intención)**

Los infartos y úlceras cutáneas, cavidades de abscesos, punciones, mordeduras de animales pequeñas sin relevancia estética y abrasiones de grosor



parcial (conservación de la base dérmica) cicatrizan mejor por segunda intención. No se cierran con suturas y se permite su cicatrización gradual por granulación y finalmente reepitelización. Después de un programa apropiado de tratamiento de la herida, pueden convertirse en candidatas a cobertura cutánea diferida, si es necesario, con injerto. Estas heridas presentan una respuesta inflamatoria pronunciada y son propensas a una contracción significativa de la herida con el tiempo. <sup>(43, 9)</sup>

### **1.2.8.3 Cierre terciario (cierre primario diferido)**

Ciertas heridas son candidatas al cierre tras limpieza, desbridamiento y observación durante 4 a 5 días. Se trata de heridas demasiado contaminadas para un cierre primario, pero que no presentan una pérdida o desvitalización tisular relevante. Las heridas de este tipo suelen ser antiguas, con contaminación excesiva por tierra, saliva o secreciones vaginales, causadas por mordedura animal o humana o como consecuencia de proyectiles de alta velocidad como las balas. Las heridas creadas tras la exploración para localizar y extraer cuerpos extraños también son candidatas. <sup>(9)</sup>

### **1.2.9. Factores que complican la cicatrización de la herida**

Existen muchas causas de interferencia potencial con una cicatrización adecuada de la herida. Sin embargo, tan solo hace poco tiempo se ha efectuado un estudio para determinar las características del paciente y de la herida que se asocian con más probabilidad a un mal resultado estético tras la reparación de un corte o de una incisión. En el análisis multivariante de los factores, las características con mayor probabilidad de asociación fueron el traumatismo tisular, el uso de bisturí eléctrico, una aposición incompleta de los bordes de la herida, la localización en una extremidad y la anchura de la herida. <sup>(9)</sup>

#### **1.2.9.1 Características de la herida**

El mecanismo de lesión influye directamente en la formación de la cicatriz. Una herida cortante o incisional produce una cicatriz mínima en comparación con las heridas causadas por avulsión o aplastamiento. Las heridas anchas o aquellas que afectan a una superficie extensa, como las quemaduras,

producen una cicatriz visible. Las heridas profundas que ocasionan una lesión relevante en estructuras por debajo de la piel tienden a crear depresiones o irregularidades cutáneas. Cuando el proceso de cicatrización altera la disposición normal ordenada de la arquitectura epitelial dérmica y subcutánea nunca puede recuperarse su estado o configuración original.

#### **1.2.9.2 Infección de la herida**

La complicación más frecuente y seria de la reparación de cortes y heridas es la infección. Dado que todas las heridas inducidas de forma accidental se producen en condiciones no estériles, deben considerarse contaminadas por bacterias y otros microorganismos a su llegada al servicio de urgencias. En condiciones normales el estrato corneo de la epidermis actúa como barrera eficaz contra la penetración de bacterias en las capas más profundas de la piel y fascia superficial. Toda rotura de la epidermis crea una vía para la invasión bacteriana. No solo pueden entrar bacterias procedentes del exterior, sino también bacterias que forman la microflora cutánea normal. Las regiones del organismo con una concentración alta de bacterias son el cuero cabelludo, perineo, axilas, boca, pies y pliegues ungueales. El tronco y la región proximal de las extremidades tienen menos bacterias.

Un factor fundamental que determina la contaminación bacteriana y la presencia de infección de la herida es el tiempo transcurrido desde la lesión hasta la limpieza y reparación. Se ha señalado que 100000 bacterias por gramo de tejido forman un inóculo infeccioso. Las heridas con una cifra de bacterias más baja cicatrizan sin complicaciones. Si el recuento bacteriano es mayor a esta cifra, el riesgo de infección se multiplica. En una serie de pacientes atendidos en un servicio de urgencias se observó que las heridas de menos de 2.2 horas de evolución tenían 100 bacterias por gramo de tejido. Las heridas con 3 horas de evolución contenían entre 100 y 1000000 de bacterias por gramo de tejido. Las heridas de más de 5 horas de evolución eran portadoras de más de 1000000 bacterias por gramo de tejido. A pesar de este apoyo experimental sobre el crecimiento e invasión bacteriana poco tiempo después de la lesión, no se ha establecido su relevancia en la práctica clínica. No obstante, resulta prudente limpiar y lavar las heridas sin demora. Si se considera usar antibióticos, es mejor hacerlo pronto. <sup>(9)</sup>

### 1.2.9.3 Factores anatómicos

La región corporal y las líneas de tensión cutáneas tienen un efecto relevante en la cicatrización de la herida, sobre todo en la morfología definitiva de la cicatriz. Las heridas en el torso o en las extremidades son las que producen las cicatrices más evidentes, mientras que las heridas en el parpado producen una cicatriz poco llamativa. La piel pigmentada y grasa es propensa a la formación de una cicatriz más llamativa que la piel más clara y menos grasa. <sup>(9)</sup>

### 1.2.9.4 Circunstancias y trastornos asociados

Varias circunstancias y trastornos alteran la cicatrización de la herida. La edad avanzada puede retrasar la cicatrización de la herida. Sin embargo, si el paciente anciano está sano es probablemente que la cicatrización sea normal. La cicatrización de la herida puede retrasarse en el paciente con alcoholismo crónico con hepatopatía avanzada y deterioro de la síntesis de proteínas. Desde hace tiempo se cree que la uremia aguda impide la cicatrización. En pacientes con uremia se produce una inhibición del crecimiento de fibroblastos y un descenso de la resistencia a la tracción durante la cicatrización de la herida. Los pacientes con diabetes también tienen numerosos problemas con la cicatrización de la herida. No solo tienen una mayor probabilidad de infección de la herida, sino que también presentan un retraso en la neovascularización y síntesis de colágeno. El Síndrome de Ehlers-Danlos es una enfermedad poco frecuente que produce problemas para formación de colágeno y cicatrización de la herida.

Todo trastorno que altere el suministro de oxígeno y nutrientes a la herida afecta de manera relevante a la cicatrización de la herida, como el shock, anemia grave, vasculopatía periférica y malnutrición. Los pacientes con enfermedades graves, como cáncer avanzado, insuficiencia hepática y enfermedad cardiovascular, tienen alterada la cicatrización de heridas. Las víctimas de un traumatismo grave, como aquellos en shock prolongado o reanimación complicada, tienen un riesgo mayor de alteración de la cicatrización.



#### 1.2.9.5 Medicamentos que afectan la cicatrización

Numerosos medicamentos y preparados farmacológicos alteran la cicatrización de la herida. Entre los fármacos con efectos negativos están los corticoides, antiinflamatorios no esteroideos (ácido acetilsalicílico, fenilbutazona), penicilamina, colchicina, anticoagulantes y antineoplásicos. Entre estos fármacos, los corticoides son los que ejercen un efecto más pronunciado en la cicatrización e interfieren con este proceso en varios puntos. Alteran de manera adversa la respuesta inflamatoria, actividad de fibroblastos, neovascularización y epitelización. Los antiinflamatorios no esteroideos deprimen la respuesta inflamatoria normal y pueden reducir la resistencia a la tracción global en la herida. Los anticoagulantes y el ácido acetilsalicílico aumentan la probabilidad de formación de hematoma en la herida, con el consiguiente retraso en la cicatrización. Aunque en teoría los antineoplásicos tienen una buena razón para inhibir la cicatrización de la herida, en la práctica clínica no está tan claro que este efecto sea relevante. <sup>(9)</sup>

### 1.3. GELES

Los geles son sistemas coloidales transparentes de dos componentes que presentan una estructura continua que les confiere características propias de los semisólidos.

Este sistema contiene gran proporción de líquido, que gelifica por la adición de sustancias llamadas gelificantes, que pueden incorporarse disueltas o no.

Los geles presentan la ventaja de que son bien tolerados, son refrescantes y fácilmente lavables.

Los inconvenientes derivan del hecho de su incompatibilidad con muchos principios activos y de su tendencia a la desecación.

#### 1.3.1. Tipos de geles

Existen varios tipos de geles, pudiéndose realizar varias clasificaciones atendiendo a diversos criterios. En función de su comportamiento frente al agua existen dos tipos: geles hidrófobos o lipogeles y geles hidrófilos o hidrogeles.

Estas preparaciones contienen líquidos hidrófobos o hidrófilos que han gelificado por acción de un gelificante. El gelificante, en el caso de los geles hidrófilos, puede ser polietileno, sílice coloidal o algunos jabones. En el caso de geles hidrófobos los gelificantes pueden ser derivados de celulosa, gomas, poliacrilamidas, derivados de almidón, silicatos de magnesio y aluminio, etc.

#### **1.3.1.1 Lipogeles**

Son geles que se utilizan para tratar dermatitis crónicas por ser emolientes y lubricantes y aunque, siendo farmacológicamente inertes incluso, pueden originar reacciones alérgicas. Su consistencia permite mayor tiempo de contacto con la zona de aplicación, hecho especialmente relevante en la formulación de preparados oftálmicos, al aumentar el tiempo de permanencia de estos en la superficie del ojo. Su inercia química los hace aptos para la formulación de preparados de principios activos inestables.

#### **1.3.1.2 Hidrogeles**

Los hidrogeles están formulados a base de agua, que constituye el componente mayoritario y es la responsable de la solubilización de los principios activos hidrosolubles, glicerol, propilenglicol u otros líquidos hidrófilos a los que se añade el agente gelificante correspondiente.

##### **1.3.1.2.1 Excipientes de hidrogeles**

###### **Sustancias inorgánicas**

- **Dióxido de silicio:** Es más conocido por su denominación comercial, Aerosil®, y está constituido por partículas coloidales esféricas de  $\text{SiO}_2$ , prácticamente puro. Se obtiene por pirohidrólisis del  $\text{SiCl}_4$ . El diámetro medio de las partículas primarias es aproximadamente de 15nm. La sustancia es muy poco densa: un volumen de un litro solo pesa 40g. La presencia de electrolitos facilita la gelificación. <sup>(45)</sup>

- Bentonita: Es un silicato aluminico hidratado estrechamente relacionado con el caolín. Consiste en un polvo muy fino cuyas partículas poseen la forma de laminillas. Es insoluble en agua pero la absorbe rápidamente con esponjamiento. Para acelerar el tiempo de esponjamiento se puede emplear agua muy caliente (80-90°C). Para la obtención de geles extensibles se requieren concentraciones de 15-20%. La presencia de electrolitos, al igual que el Aerosil®, facilita la gelificación. <sup>(45)</sup>

### **Sustancias orgánicas**

Por lo que se refiere a los hidrogelificantes orgánicos, hasta hace poco tiempo se utilizaban casi exclusivamente carbohidratos de elevado peso molecular obtenidos a partir de productos vegetales, como la acacia, el tragacanto y el alginato sódico. Sin embargo, los mucílagos y geles obtenidos a partir de estos productos constituyen excelentes medios para el desarrollo microbiano, por lo que se requerían conservantes. Además estos productos contienen enzimas que pueden afectar al medicamento que se les incorpora. <sup>(45)</sup>

Estos y otros inconvenientes relacionados con diversos tipos de incompatibilidad han hecho que, progresivamente, estén siendo sustituidos por productos semisintéticos o sintéticos de composición más definida. Los más importantes son los de la celulosa y los derivados del ácido poliacrílico. <sup>(45)</sup>



## CAPÍTULO II

### MATERIALES Y MÉTODOS

#### 2.1. MATERIALES

##### 2.1.1. Materiales de estudio

Los materiales de estudio fueron los siguientes:

##### 2.1.1.1 Material vegetal

Conformado por las hojas de *Oenothera rosea* (yawar chonca) procedente de las zonas altas de Arequipa.

##### 2.1.1.2 Material animal

Se utilizaron animales de experimentación correspondientes a la especie *Rattus norvegicus* (ratas albinas) en un número de 24 con pesos que oscilaban entre 235 a 320 g y con una edad promedio de 3 meses.

##### 2.1.2. Ambientes de estudio

La ejecución del presente trabajo en su parte de campo se realizó en los laboratorios de Farmacognosia y en el Bioterio de la Universidad Católica de Santa María.

### **2.1.3. Equipos y materiales de laboratorio**

#### **2.1.3.1 Material de laboratorio**

- Probetas de 100 mL (PIREX)
- Probetas de 50 mL (PIREX)
- Embudo de vidrio
- Balón de destilación
- Varillas de vidrio
- Matraces Erlenmeyer de 100 mL (PIREX)
- Tubos de ensayo
- Pipetas de 1mL , 2mL , 5mL y 10 mL (PIREX)
- Beakers
- Vaso Precipitado de 100 mL y 250 mL (BOECO)

#### **2.1.3.2 Equipos y aparatos**

- Balanza digital
- Equipo de destilación Soxhlet
- Balanza para pesar ratas
- Cámara de registro fotográfico
- Cocina eléctrica
- Equipo Rotavapor (BUCHI)
- Estufa
- Frigorífico
- Lámpara de luz UV (CAMAG UV 254-366 nm)
- Mechero Bunsen

### 2.1.3.3 Reactivos

- Acetato de etilo ( $C_4H_8O_2$ ) (MALLIN CK RODT)
- Ácido fórmico ( $CH_2O_2$ )
- Ácido sulfúrico ( $H_2SO_4$ ) (MERCK)
- Agua destilada (DELTA)
- Alcohol etílico ( $C_2H_6O$ )
- Alcohol metílico ( $CH_4O$ )
- Carbopol 940 USP(DELTA)
- Cloroformo ( $CHCl_3$ ) (MERCK)
- Cloruro de aluminio ( $AlCl_3$ ) (MERCK)
- Cloruro férrico ( $FeCl_3$ ) (MERCK)
- Éter de petróleo ( $C_6H_6$ )
- Glicerina ( $C_3H_8O_3$ )
- Metilparabeno ( $C_8H_8O_3$ ) (DELTA)
- Propilenglicol ( $C_3H_8O_2$ ) USP(DELTA)
- Propilparabeno ( $C_{10}H_{12}O_3$ ) (DELTA)
- Tolueno ( $C_7H_8$ ) (MERCK)
- Trietanolamina ( $C_6H_{15}NO_3$ ) USP (DELTA)
- Tween 20 ( $C_{58}H_{114}O_{26}$ )

### 2.1.3.4 Material accesorio

- Máquina rasuradora
- Aguja de sutura
- Alcohol yodado



- Algodón
- Bisturí #21
- Cánula orogástrica
- Espátulas de 10 cm
- Frascos de vidrio color ámbar con tapa hermética
- Guantes estériles N° 7
- Hilo de sutura
- Jeringa de 1 mL
- Mascarilla y gorro de laboratorio descartables
- Papel filtro (DELTA)
- Plumón marcador indeleble
- Potes de plástico de 70 g
- Tapers descartables de 250 g
- Contractubex 50 g (MERZ)

## 2.2. MÉTODOS

### 2.2.1. Preparación del material vegetal

Se consideró las influencias internas y externas del vegetal que pueden influir en el resultado final del proceso, es decir, el producto extractivo. Todas las técnicas descritas a continuación, se desarrollaron a fin de evitar material extraño, actividad enzimática, gradiente de concentración, etc.

#### 2.2.1.1 Recolección y selección

El material vegetal se recolectó en la Ciudad de Arequipa específicamente en la zona denominada Alto Cayma, todo este material fue

seleccionado, con la finalidad de tener solo hojas maduras en buen estado de conservación, juzgando por su apariencia sana y limpia.

#### 2.2.1.2 Procesos previos a la extracción

Luego de seleccionar las sumidades floridas como material vegetal de la investigación, se procedió a su estabilización, este procedimiento se realizó con la finalidad de evitar la acción enzimática durante el proceso de desecación, se realizó en una estufa previamente atemperada a 95°C, se introdujo el material y se dejó durante 2 minutos, luego se retira, y se introduce otro lote para la estabilización. Posteriormente se sigue con la desecación, esta tuvo como finalidad retirar el agua de vegetación que impide la conservación del material y entorpece la trituración. Se introdujo también a una estufa y se sometió a una temperatura de 50°C durante 2 días. De este modo se logró al final obtener hojas de *Oenothera rosea* (yawar chonca) debidamente estabilizadas y desecadas.

Con las sumidades secas, y previo a la extracción se trituraron utilizando un mortero de porcelana, hasta un tamaño de grano de moderado a fino.

#### 2.2.1.3 Método para la obtención del extracto

Para la obtención del extracto se utilizó como método la extracción con equipo Soxhlet, cuyo fundamento se describe a continuación:

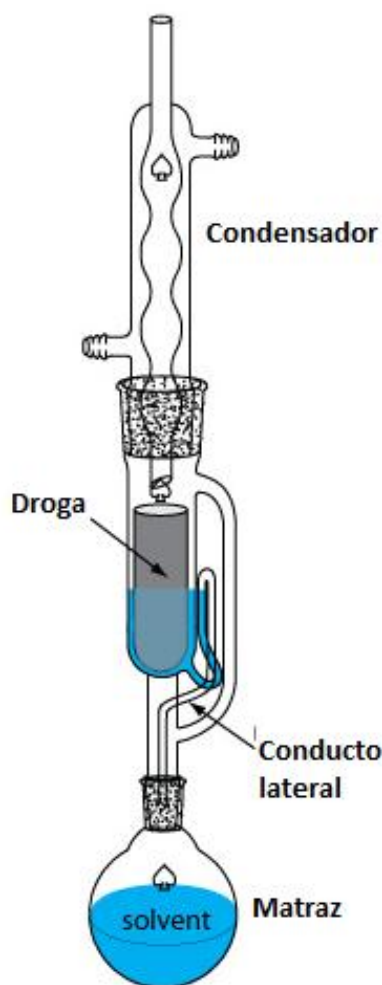
##### Fundamento

Es un método de extracción continua que se basa en un sistema de reflujo que garantiza la provisión de disolvente puro. Para ello se requiere un extractor Soxhlet y una fuente de calor que permita la ebullición del disolvente, ocurriendo los siguientes fenómenos:

- El disolvente contenido en el matraz es calentado para entrar en ebullición
- Los vapores ascienden hasta llegar al condensador refrigerante donde vuelven al estado líquido.

- El disolvente en estado líquido cae desde el condensador hasta el cartucho poroso donde se encuentra la droga.
- El disolvente entra en contacto con la droga y se produce la difusión de principios activos desde la droga al disolvente.
- El cartucho se llena con el disolvente que llega desde el condensador hasta alcanzar el nivel de rebosamiento y por un conducto lateral (sifón) vuelve, cargado de principio activo al matraz.
- El disolvente en el matraz vuelve a estado gaseoso y asciende nuevamente hasta el condensador dejando los principios activos en estado líquido en el matraz al tener mayor punto de ebullición.

(11)



**FIGURA N°3: Equipo de extracción Soxhlet**



### **Procedimiento**

Se colocó en el cartucho de extracción 10 g de material vegetal (hojas de *Oenothera rosea*) acondicionada en un paquete de papel filtro. Luego se añadió el disolvente – se trabajaron con tres disolventes cloroformo, éter de petróleo y etanol – a un volumen de 150 mL procediéndose luego a iniciar la extracción, luego de que el disolvente retenido en el tubo de extracción se aclare culmina la extracción.

### **Concentración del extracto**

El extracto retirado del matraz del equipo Soxhlet fue traspasado al equipo rotavapor en este se procedió a la eliminación del disolvente, hasta que aún el extracto fluía, luego la concentración se continuo mediante baño maría en un beacker previamente tarado.

#### **2.2.2. Análisis fitoquímico preliminar**

El método utilizado para la identificación de compuestos orgánicos vegetales fue la de cromatografía en capa fina (TLC).

### **Fundamento**

La técnica de separación de TLC consta de un sistema de dos fases, una sólida (fase estacionaria) que se aplica en forma de capa delgada, adsorbente, usualmente entre 0.10 a 0.25 mm de grueso para fines analíticos y en los casos que se desea aislar un compuesto el grosor puede varias entre 0.5 y 2.0 mm. Esta capa es fijada a una placa o lamina firme de vidrio, aluminio o plástico que actúa como soporte. A través de la fase estacionaria transita un líquido o solvente (fase móvil o eluyente). De los tres materiales utilizados como soporte el vidrio es el más popular, aunque el aluminio o el plástico ofrecen la ventaja de ser flexibles sin provocar disrupción de la fase estacionaria.

La fase estacionaria es un sólido fijo al soporte. El sorbente debe ser inerte, poroso e insoluble en los solventes usados como fase móvil. Existen diferentes materiales inertes pero los más comunes son la sílica gel y el óxido de

aluminio. Sin embargo, para una separación óptima es conveniente escoger correctamente el material a emplear.

#### **2.2.2.1 Aplicación de la muestra**

Con la ayuda de un capilar la muestra de extracto se colocó sobre una placa cromatográfica en forma de punto. El extracto impregno la capa acercando y retirando la punta del capilar por fracciones de segundos, se hizo hasta obtener una cantidad adecuada de muestra (alcanzar un color verde de intensidad media). Se evitó poner la punta por periodos prolongados pues esto puede afectar el tamaño del punto y el desempeño final de la cromatografía. Tampoco se exageró la cantidad de muestra. Además se tuvo cuidado de no perforar la capa de sorbente.

#### **2.2.2.2 Desarrollo cromatográfico**

Una vez colocada la muestra, la placa se introdujo con mucho cuidado en la cámara cromatográfica. La elución se realiza hasta la separación de componentes de la mezcla sea clara (resolución). Una vez que se alcanza una resolución adecuada la placa se extrae e inmediatamente se marca con la punta de un lápiz el frente del disolvente.

#### **2.2.2.3 Revelado**

Para el revelado se pulveriza sobre la placa los reactivos reveladores según el tipo de compuesto, proceder a su secado y observar a simple vista y bajo luz UV.

#### **2.2.2.4 Sistemas de fases móviles y reveladores**

##### **2.2.2.4.1 Identificación general**

###### **– Fase móvil**

Acetato de etilo: metanol: agua (70:20:10)

– **Revelador**

Solución de ácido sulfúrico al 5% en alcohol etílico absoluto, más solución de vainillina al 1% en alcohol etílico absoluto.

– **Detección**

Bajo luz UV 254 nm, observar manchas de color verde o azul para terpenos, amarillo para flavonoides.

**2.2.2.4.2 Terpenos**

– **Fase móvil**

Tolueno: acetato de etilo (95:5)

– **Revelador**

Reactivo de Liebermann Burchard: 5 mL de ácido acético y 5 mL de ácido sulfúrico concentrado, en 50 mL de etanol en baño de agua fría.

– **Detección**

Bajo luz UV 254 nm, observar para triterpenos y esteroides manchas verdes, para saponinas manchas rosas o rojas oscuras, para esteroides manchas azul verdosas.

**2.2.2.4.3 Flavonoides**

– **Fase móvil**

Acetato de etilo: ácido acético: ácido fórmico: agua (100:11:11:26)

– **Revelador**

Reactivo de cloruro de aluminio: solución de cloruro de aluminio al 1% en etanol absoluto.

– **Detección**

Bajo luz UV 365 nm, observar manchas con fluorescencia amarilla.



#### 2.2.2.4.4 Taninos

- **Fase móvil**

Metanol : agua (70:30)

- **Revelador**

Reactivo de cloruro férrico: solución de cloruro férrico al 1% en etanol absoluto.

- **Detección**

Observar manchas azules, rojas y marrones para taninos.

#### 2.2.2.4.5 Alcaloides

- **Fase móvil**

Acido acético: metanol : agua (70 :10 : 20)

- **Revelador**

Reactivo de Dragendorff: solución de 0.85 g de nitrato básico de bismuto en 10 mL de ácido acético y 40 mL de agua tibia, esta solución debe mezclarse con una solución de 8 g de yoduro de potasio en 30 mL de agua destilada.

- **Detección**

Observar manchas rojo naranjas.

#### 2.2.3. Elaboración de los geles

Para la elaboración de los geles de tipo hidrogeles o geles hidrófilos se partió de la formula correspondiente al gel de carbopol, como se muestra en la tabla N°1 y se utilizó esta, ya que sus componentes están disponibles para ser adquiridos en la localidad donde se realizó el presente estudio.

**Tabla N° 1**

**Formulación del gel de carbopol al 1% y 2% con extracto de *Oenothera rosea*  
(yawar chonca) al 20%**

|                    |       |
|--------------------|-------|
| Carbopol           | 1-2%  |
| Trietanolamina csp | pH 7  |
| Poliol             | 5%    |
| Conservantes       | Cs    |
| Agua destilada csp | 100 g |

*Fuente: Elaboración propia*

### **Procedimiento**

En primer lugar se pesan los ingredientes de la formula porcentual.

Luego en el agua destilada se disuelven todos los componentes hidrosolubles, si es necesario para facilitar la disolución puede calentarse la mezcla hasta 60°C.

Posteriormente se dispersa el carbopol lentamente, la imbibición completa puede realizarse mediante agitación constante o reposo durante 24 horas.

Finalmente se gelifica con la adición de gota a gota de trietanolamina hasta el pH indicado.

## **2.2.4. Técnica para la Evaluación de la actividad cicatrizante**

### **2.2.4.1 Diseño experimental**

La presente investigación corresponde a los experimentos puros, con grupo control y al que cuenta con post prueba únicamente.

#### **2.2.4.2 Aleatorización y control de variables**

Para estar de acuerdo con los requisitos experimentales de experimentación los animales fueron repartidos en distintos grupos – para la evaluación piloto y final – esta selección fue aleatoria y además para controlar las variables se consideró la estandarización de los animales. Estos se escogieron de tal modo que se mantengan en un rango de edad, pertenezcan al mismo sexo, sus pesos similares, y recibir la misma dieta 15 días antes de la experimentación bajo condiciones de cautiverio.

#### **2.2.4.3 Grupos de evaluación**

##### **2.2.4.3.1 Evaluación piloto**

En esta evaluación se utilizaron 9 animales de laboratorio, los que se distribuyeron en tres grupos de tres animales cada uno. A cada animal se les practicó dos heridas incisas una correspondiente al tratamiento experimental y otra al control.

Los tratamientos experimentales consistieron en aplicar gel con extracto clorofórmico al 20%, gel con extracto de éter de petróleo al 20% y gel con alcohol etílico al 20%.

##### **2.2.4.3.2 Evaluación final**

En esta evaluación se utilizaron 15 animales de laboratorio, los que se distribuyeron en tres grupos de cinco animales cada uno. A cada animal se les practicó dos heridas incisas una correspondiente al tratamiento experimental y otra al control.

Los tratamientos experimentales finales consistieron en aplicar gel con el extracto que mostró mayor eficacia en la prueba piloto, este fue evaluado en presencia de una especialidad farmacéutica cicatrizante en gel.





**FIGURA N°4: Estandarización de la muestra animal**

*Fuente: Elaboración propia*

#### 2.2.4.4 Producción experimental de las heridas incisas

Conformados los grupos se produjeron las heridas incisas en el lomo de los animales, para ello en primer lugar se retiró todo el pelo de la zona, luego realizó la asepsia con yodopovidona, posteriormente se delimitó la longitud de la herida. Previo a la incisión se anestesió al animal. La herida se provocó mediante un bisturí tratando de incidir por todo el grosor de la piel. Finalmente se colocó un punto de sutura y se limpió la herida.

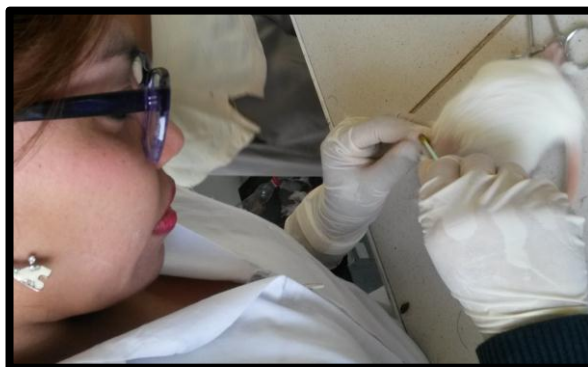


**FIGURA N°5: Herida incisa en el lomo del animal de experimentación**

*Fuente: Elaboración propia*

#### 2.2.4.5 Aplicación de los tratamientos

Los tratamientos fueron aplicados dos veces al día, con la ayuda de un bajalenguas se aplicó cada gel directamente sobre la herida, el tratamiento se prolongó por diez días.



**FIGURA N°6: Aplicación de los tratamientos**

*Fuente: Elaboración propia*

#### 2.2.4.6 Medición de la resistencia de la cicatriz

La medición de la resistencia de la cicatriz se fundamentó en la cantidad de gramos de arena necesaria para romper la cicatriz. Se realizó el método tensiométrico Modelo de Vaisberg et al. Para ello previamente se anestesia al animal y se le coloca un punto de fijación a cada lado de la cicatriz, ello con la finalidad de jalar la piel hasta abrir la herida. La arena se depositaba poco a poco en recipientes previamente pesados. Para la prueba final se calculó el porcentaje de la cicatrización en el que se considera como 100 a la fuerza medida en gramos de arena necesarias para abrir la cicatriz del grupo control.



**FIGURA N°7: Método tensiométrico de resistencia de la cicatriz**

*Fuente: Elaboración propia*



### 2.2.5. Análisis estadístico

#### 2.2.5.1 Medidas de tendencia central

Estas medidas se utilizaron para describir la información recabada para cada uno de los grupos experimentales. Las medidas estadísticas centrales fueron el promedio y la mediana.

#### 2.2.5.2 Prueba t

Esta situación se plantea cuando se están comparando dos grupos (normalmente dos tratamientos) con relación a una variable de eficacia cuantitativa. La prueba de elección es la t de Student. Su cálculo no tiene mayor dificultad, sin embargo, requiere de ciertas asunciones que a menudo no se suelen verificar, pudiendo llegar a conclusiones erróneas.

La prueba t de Student como todos los estadísticos de contraste, se basa en el cálculo de estadísticos descriptivos previos: el número de observaciones, la media y la desviación típica en cada grupo. A través de estos estadísticos previos se calcula el estadístico de contraste experimental. Con la ayuda de unas tablas se obtiene a partir de dicho estadístico el p-valor. Si  $p < 0.05$  se concluye que hay diferencia entre los dos tratamientos.

#### 2.2.5.3 Análisis de varianza (ANOVA)

El análisis de varianza de un criterio (ANOVA de un criterio) es una metodología para analizar la variación entre muestras y la variación al interior de las mismas con varianzas, en lugar de rangos. Como tal, es un método estadístico útil para comparar dos o más medias poblacionales. El ANOVA de un criterio nos permite poner a prueba hipótesis tales como:

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \dots = \mu_k$$

$H_1$ : al menos dos medias poblacionales son diferentes.



#### 2.2.5.4 Prueba Tukey

El Test HSD (Honestly-significant-difference) de Tukey es un test de comparaciones múltiples. Permite comparar las medias de los  $t$  niveles de un factor después de haber rechazado la Hipótesis nula de igualdad de medias mediante la técnica ANOVA. Es, por lo tanto, un test que trata de perfilar, trata de especificar, una Hipótesis alternativa genérica como la de cualquiera de los Test ANOVA.



## CAPÍTULO III

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 3.1. OBTENCIÓN DE LOS EXTRACTOS DE *Oenothera rosea* (Yawar chonca)

Los extractos para la evaluación piloto y final fueron obtenidos mediante el método de extracción con equipo Soxhlet, tal como fue descrito en la sección anterior. Estos extractos fueron rápidamente concentrados hasta un volumen de 20 mL, que fue el que se adicionó a los respectivos geles, y si consideramos que en cada extracción mediante equipo Soxhlet se utilizaron 10 g.

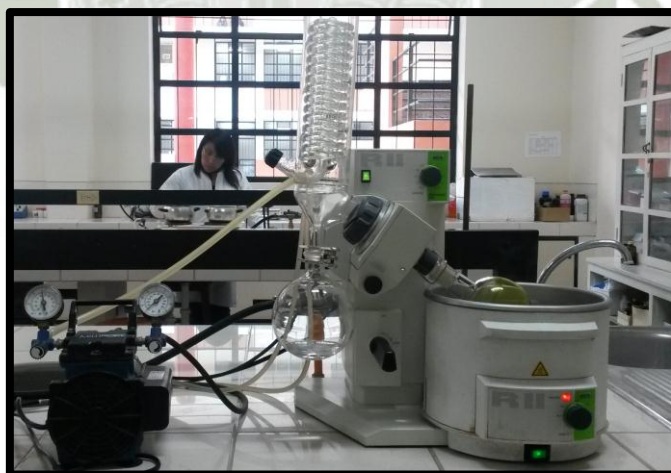


FIGURA N°8: Concentración del extracto de *Oenothera rosea* (yawar chonca)

Fuente: Elaboración Propia

En esta fase de la investigación como se muestra en la Tabla N°2 también se determinó el rendimiento de la extracción con equipo Soxhlet con los distintos disolventes (etanol, éter de petróleo y cloroformo), para ello se obtuvieron extractos secos producto de la evaporación total del disolvente. En todas las extracciones se partió de 10 g de droga estabilizada y seca, por otra parte fue necesario tarar el vaso con la finalidad de hallar el peso final del extracto llevado a sequedad.

**Tabla N°2**

**Porcentaje de rendimiento de extracto seco obtenido de los diferentes solventes de *Oenothera rosea* (yawar chonca)**

| Disolvente       | Droga (g) | Peso vaso inicial (g) | Peso vaso final (g) | Extracto seco (g) | Rendimiento (%) |
|------------------|-----------|-----------------------|---------------------|-------------------|-----------------|
| Etanol           | 10        | 34.00                 | 35.45               | 1.45              | 14.5            |
| Éter de petróleo | 10        | 34.25                 | 35.36               | 1.11              | 11.1            |
| Cloroformo       | 10        | 34.44                 | 35.41               | 0.97              | 9.7             |

**Fuente: Elaboración propia**

Anteriormente se presentó un trabajo donde se evaluó el efecto cicatrizante de las plantas *Lippia nodiflora* (tikil tikil) y *Bidens pilosa* (amor seco) donde se determinó el rendimiento solo con etanol y se obtuvo un 13% para *Lippia nodiflora* (tikil tikil) y 15.6% para *Bidens pilosa* (amor seco) comparando con el presente trabajo el rendimiento obtenido fue de 14.5% con etanol, 11.1% con éter de petróleo y 9.7 con cloroformo. Por lo que se concluye que el porcentaje obtenido de *Oenothera rosea* (yawar chonca) es similar a pesar de que en el presente trabajo se utilizó menos cantidad de droga.

### 3.2. IDENTIFICACIÓN DE METABOLITOS POR CROMATOGRAFIA

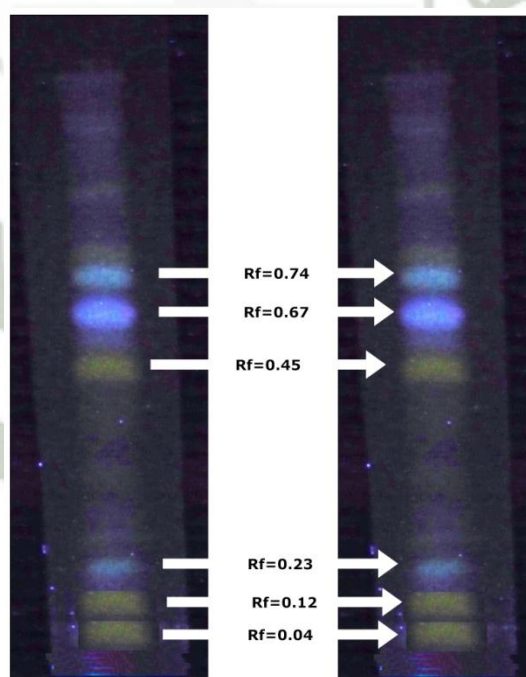
La identificación de metabolitos fue realizada con el extracto que tuvo mayor eficacia terapéutica, que de acuerdo a la prueba piloto fue el etanólico. Este extracto fue obtenido siguiendo los procedimientos descritos. La fase estacionaria estuvo constituida por láminas de sílica gel, las cuales fueron marcadas cuidadosamente con un lápiz delimitando la zona de siembra y frente del disolvente.



Posteriormente se realizó el sembrado teniendo en consideración las recomendaciones de la sección anterior. También con la finalidad de obtener una buena resolución se intentó con varios sistemas de disolventes de diversa polaridad. Los resultados se muestran a continuación.

### 3.2.1. Identificación General

La figura N°9 muestra la identificación general donde se utilizó como revelador una solución de vainillina, sobre la que se aplicó una solución de ácido sulfúrico al 5% en alcohol etílico, como fase móvil un sistema conformado por una mezcla de acetato de etilo, metanol y agua. Luego de secar la placa a temperatura ambiente se observó bajo la luz UV (254 nm). Se observaron manchas de color azul, verde y amarillas; correspondientes las dos primeras a compuestos de naturaleza terpénica y la última a flavonoides.<sup>(29)</sup>



**FIGURA N°9: Placa cromatográfica para componentes generales de *Oenothera rosea* (yawar chonca)**

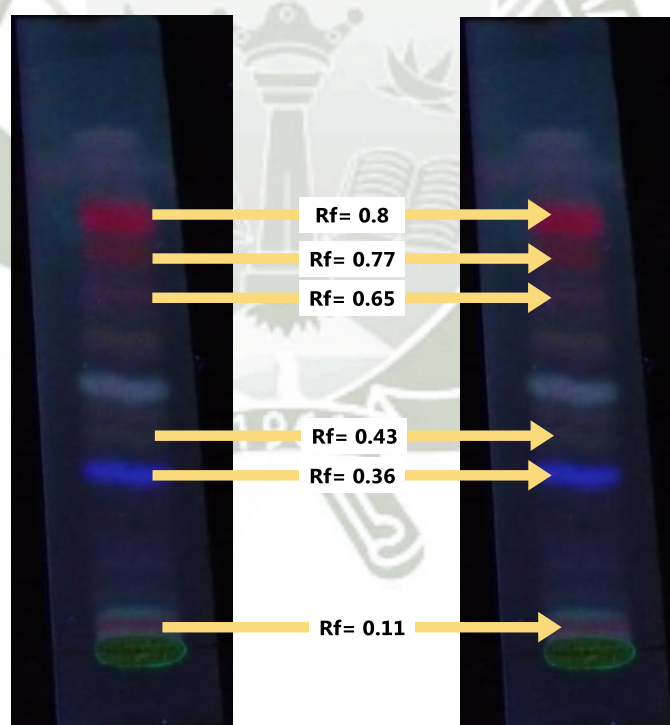
*Fuente: Elaboración propia*

### 3.2.2. Identificación de terpenos

La figura N°10 muestra la identificación de metabolitos tipo terpenos, se utilizó como revelador el reactivo de Liebermann Burchard, como fase móvil un sistema conformado por una mezcla de tolueno y acetato de etilo. Luego de secar la placa a temperatura ambiente se observó bajo la luz UV (254 nm). Se observó manchas verdosas, azules y rosas. Las manchas verdosas corresponderían a compuestos triterpenos, las azules a esteroides y las rosas a saponinas.<sup>(29)</sup>

La identificación de compuestos terpénicos fue positiva ya que se observaron manchas rojas, azules y verdosas correspondientes a este tipo de componentes secundarios.

Estos resultados se apoyan además en el trabajo de investigación denominado: “Efecto anticoagulante in vitro del extracto acuoso de *Oenothera rosea* Aiton (chupasangre)” en el cual la prueba fitoquímica determinó la presencia de grupos fenólicos, flavonoides, taninos y terpenos. En el mencionado trabajo el metabolito responsable del efecto anticoagulante es de naturaleza fenólica.<sup>(47)</sup>



**FIGURA N°10: Placa cromatográfica para Terpenos de *Oenothera rosea* (yawar chonca)**

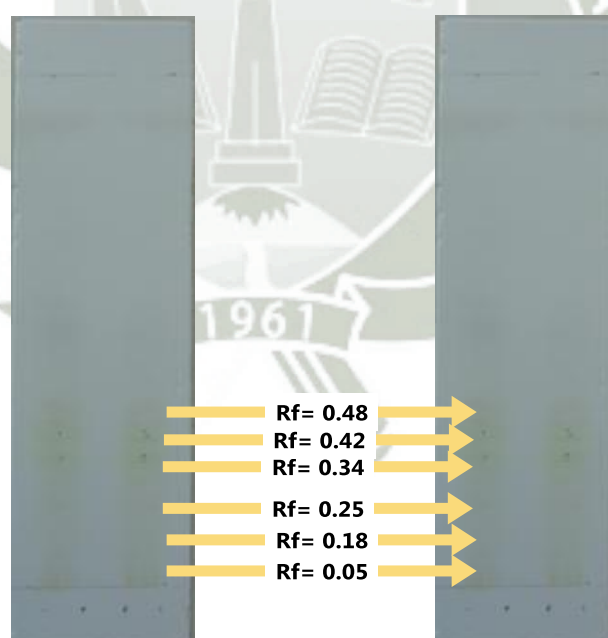
*Fuente: Elaboración propia*

### 3.2.3. Identificación de flavonoides

La figura N°11 muestra la identificación de metabolitos tipo flavonoides, se utilizó como revelador una solución de cloruro de aluminio al 1% en alcohol, como fase móvil un sistema conformado por acetato de etilo, ácido acético, ácido fórmico y agua. Luego de secar la placa a temperatura ambiente se observó bajo la luz UV (365 nm). Se observó manchas amarillas efímeras, que luego de unos minutos no se observaban como al inicio. Inmediatamente se realizó la evidencia fotográfica y se marcó con lápiz el lugar de las manchas para el cálculo del Rf de cada una de ellas.<sup>(29)</sup>

El resultado fue positivo para flavonoides, ya que se observaron varias manchas amarillas cuyos Rfs se señalan en la figura correspondiente.

Estos resultados se apoyan además en el trabajo de investigación denominado “Efecto Antiagregante Plaquetario in vivo y Fibrinolítico in vitro del Extracto Etanólico de las hojas de *Oenothera Rosea Aiton*”, en el cual indica la presencia de flavonoides, taninos y terpenos entre los metabolitos más importantes, siendo al parecer para este trabajo de investigación el metabolito tipo flavonoide el responsable de la actividad fibrinolítica in vitro.<sup>(21)</sup>



**FIGURA N°11: Placa cromatográfica para Flavonoides de *Oenothera rosea* (yawar chonca)**

*Fuente: Elaboración propia*

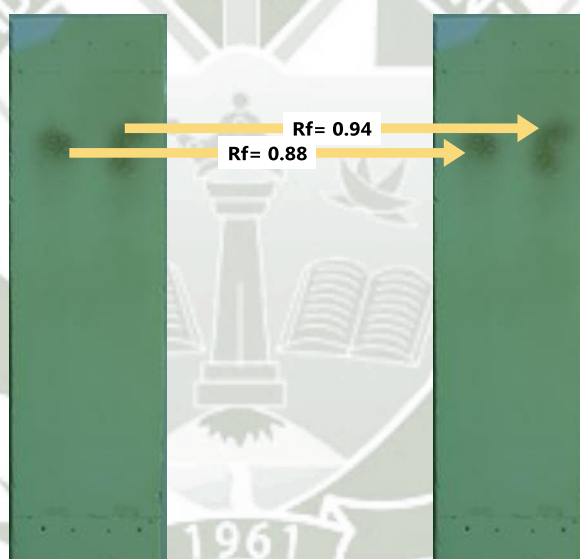


### 3.2.1. Identificación de taninos

La figura N° 12 muestra la identificación de taninos, se utilizó como revelador una solución de cloruro férrico, como fase móvil un sistema conformado por metanol y agua. Luego de secar la placa a temperatura ambiente se observó manchas marrones. <sup>(29)</sup> Inmediatamente se realizó la evidencia fotográfica y se marcó con lápiz el lugar de las manchas para el cálculo del Rf de cada una de ellas.

La reacción para taninos también fue positiva ya que se identificó manchas marrones en las placas y cuyos Rfs se muestran en la figura correspondiente.

Estos resultados se apoyan además en el trabajo de investigación denominado: “Estudio Cualitativo y Cuantitativo de Taninos de la *Oenothera rosea* L’Her. Ex Aiton” en el cual por un análisis fitoquímico se determinó la presencia abundante de taninos hidrolizables y también condensados. <sup>(24)</sup>



**FIGURA N° 12: Placa cromatográfica para Taninos de *Oenothera rosea* (yawar chonca)**

*Fuente: Elaboración propia*

### 3.2.2. Identificación de alcaloides

Para la identificación de alcaloides, se utilizó como revelador el reactivo de Dragendorff, como fase móvil un sistema conformado por ácido acético, metanol y agua. Luego de secar la placa a temperatura ambiente no se observó mancha alguna

solamente toda la superficie de la placa adquirió una coloración amarillo intensa. Para este metabolito secundario no se encontraron referencias en estudios anteriores.

### 3.3. OBTENCIÓN DEL GEL CON EXTRACTO DE *Oenothera rosea* (yawar chonca)

Los extractos obtenidos mediante cloroformo, éter de petróleo y alcohol etílico fueron incorporados a un gel de carbopol al 1%, para la incorporación de los extractos a este gel de naturaleza acuosa fue necesaria la utilización del polisorbato 20, que se utilizó al 5% en el caso del extracto etanólico y al 20% para los otros extractos.

Tabla N°3

Formulación del gel de carbopol al 1% con extracto de droga al 20%

| Sustancias            | %    |
|-----------------------|------|
| Extracto de droga (s) | 20   |
| Carbopol              | 1    |
| Glicerina             | 5    |
| Polisorbato 20        | 5    |
| Nipagin               | 0.08 |
| Nipasol               | 0.02 |
| Trietanolamina        | 0.3  |
| Agua destilada csp    | 100  |

Fuente: Elaboración propia



FIGURA N°13: Gel con extracto de *Oenothera rosea* (yawar chonca)

Fuente: Elaboración Propia

Las características organolépticas del gel con extracto etanólico de *Oenothera rosea* (yawar chonca) son las siguientes:

- Sabor : Característico a planta medicinal.
- Color : Verde oscuro.
- Aspecto externo: Uniforme, con pequeña cámara de aire.
- Consistencia : Semisólido.

### 3.4. ESTUDIO FARMACOLÓGICO

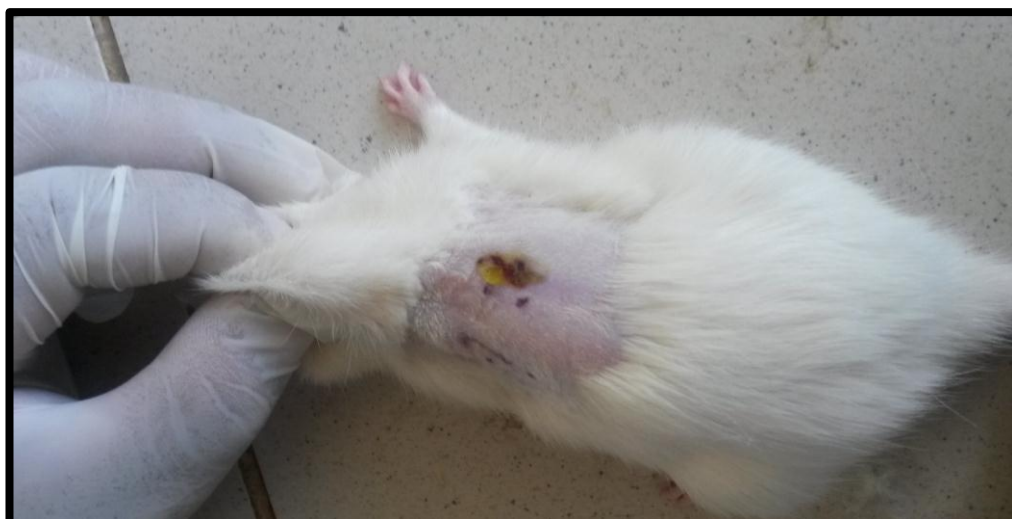
#### 3.4.1. Evaluación piloto

Se realizó una prueba piloto con la finalidad de establecer cuál de los disolventes utilizados (cloroformo, éter de petróleo y alcohol etílico) para la obtención de los extractos de *Oenothera rosea* (yawar chonca), que luego de tomar la forma farmacéutica en gel, muestra mayor eficacia cicatrizante frente a heridas control, a las que no se les dio ningún tratamiento.

Conforme a lo señalado en la parte metodológica para esta prueba piloto se trabajó con 9 animales de experimentación, tres para cada gel elaborado con los tres extractos, por lo que cada grupo quedo con 3 animales de experimentación. A cada uno de estos animales se les provocó dos heridas incisas, de tal modo que a una de ellas se les administró el tratamiento y la otra sirvió como control.

La tabla N° 4 presenta los resultados para la prueba piloto realizado al grupo tratado con gel con extracto clorofórmico y su control. En estos resultados se observa que el grupo con el tratamiento tienen un promedio de 381.13 g y su control un promedio de 351.7 g , la desviación estándar de 71.996 y 59.470 respectivamente. A simple vista se aprecia que el grupo tratamiento muestra un valor de 30 g por encima del control.




**FIGURA N°14: Cicatriz formada**
*Fuente: Elaboración Propia*
**Tabla N°4**
**Grupo tratado con gel de extracto clorofórmico y su control (Evaluación piloto)**

| Descripción | Tratamiento (g) | Control (g) |
|-------------|-----------------|-------------|
| Animal 1    | 375.00          | 346.50      |
| Animal 2    | 456.00          | 413.60      |
| Animal 3    | 312.40          | 295.00      |
| Promedio    | 381.13          | 351.70      |
| Mediana     | 375.00          | 346.50      |
| D. Estándar | 71.996          | 59.470      |

*Fuente: Elaboración propia*

La tabla N°5 presenta los resultados para la prueba piloto realizado al grupo tratado con gel con extracto de éter de petróleo y su control. En estos resultados se observa que el grupo con el tratamiento tienen un promedio de 377.16 g y su control un promedio de 351.33 g, la desviación estándar de 58.697 y 54.073 respectivamente. A simple vista se aprecia que el grupo tratado con el gel experimental muestra un valor de 26 g por encima del control.

**Tabla N°5**
**Grupo tratado con gel de extracto con éter de petróleo y su control (Evaluación piloto)**

| Descripción | Tratamiento (g) | Control (g) |
|-------------|-----------------|-------------|
| Animal 1    | 313.70          | 289.30      |
| Animal 2    | 429.50          | 388.50      |
| Animal 3    | 388.30          | 376.20      |
| Promedio    | 377.16          | 351.33      |
| Mediana     | 388.30          | 376.20      |
| D. Estándar | 58.697          | 54.073      |

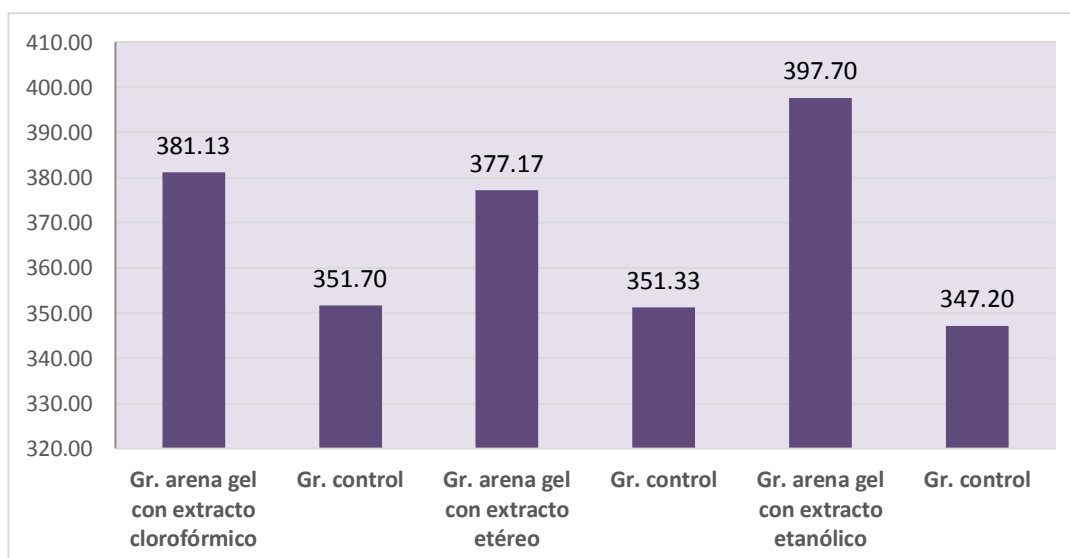
**Fuente:** *Elaboración propia*

La tabla N°6 presenta los resultados para la prueba piloto realizado al grupo tratado con gel de extracto con alcohol etílico y su control. En estos resultados se observa que el grupo con el tratamiento tienen un promedio de 397.70 g y su control un promedio de 347.20 g, la desviación estándar de 3.306 y 9.303 respectivamente. A simple vista se aprecia que el grupo tratado con el gel experimental muestra un valor de 50 g por encima del control.

**Tabla N°6**
**Grupo tratado con gel de extracto con alcohol etílico y su control (Evaluación piloto)**

| Descripción | Tratamiento (g) | Control (g) |
|-------------|-----------------|-------------|
| Animal 1    | 394.80          | 337.20      |
| Animal 2    | 397.00          | 348.80      |
| Animal 3    | 401.30          | 355.60      |
| Promedio    | 397.70          | 347.20      |
| Mediana     | 397.00          | 348.80      |
| D. Estándar | 3.306           | 9.303       |

**Fuente:** *Elaboración propia*



**FIGURA N°15: Promedios de resistencia en gramos para todos los grupos experimentales de la evaluación piloto**

*Fuente: Elaboración propia*

A estos tres grupos y sus controles se les realizó una prueba “t” con la intención de verificar si existen diferencias significativas entre cada uno de los grupos experimentales y su respectivo control.

La tabla N°7 presenta los resultados de las tres pruebas “t” de student realizadas para evaluar a los tres grupos experimentales (gel con extracto clorofórmico, gel con éter de petróleo y gel con alcohol etílico) y sus respectivos controles.

Para el primer par que es la comparación entre los gramos de resistencia de la cicatriz del grupo tratado con gel con extracto clorofórmico y su control se observa una Significancia de 0.055, al ser este valor superior al nivel permitido  $P < (0.05)$  se concluye que no existen diferencias entre ambos grupos

Para el segundo par que es la comparación entre los gramos de resistencia de la cicatriz del grupo tratado con gel con extracto de éter de petróleo y su control se observa una Significancia de 0.091, al ser este valor superior al nivel permitido  $P < (0.05)$  se concluye que no existen diferencias entre ambos grupos

Finalmente para el tercer par que es la comparación entre los gramos de resistencia de la cicatriz del grupo tratado con gel de extracto con alcohol etílico y su control se observa una Significancia de 0.049, al ser este valor inferior al nivel



permitido  $P < (0.05)$  se concluye que existen diferencias entre ambos grupos. Por lo que como conclusión podemos afirmar que el grupo tratado con gel con extracto etílico es el que muestra eficacia ya que existe diferencia en comparación de su grupo control, y es este tratamiento el que va ser utilizado para la prueba definitiva o final.

**Tabla N°7**

**Prueba “t” para la prueba piloto de los geles con distintos extractos**

| Comparaciones |                                                     | Diferencias relacionadas |                    |                              | T      | gl | Sig.<br>(bilateral) |
|---------------|-----------------------------------------------------|--------------------------|--------------------|------------------------------|--------|----|---------------------|
|               |                                                     | Media                    | Desviación<br>típ. | Error<br>típ. de la<br>media |        |    |                     |
| Par<br>1      | G. arena gel con extracto clorofórmico - G. control | 29.433                   | 12.52611           | 7.23195                      | 4,070  | 2  | 0,055               |
| Par<br>2      | G. arena gel con extracto etéreo - G. control       | 25.833                   | 14.50322           | 8.37344                      | 3,085  | 2  | 0,091               |
| Par<br>3      | G. arena gel con extracto etanólico - G. control    | 50.500                   | 6.27455            | 3.62261                      | 13,940 | 2  | 0,049               |

*Fuente: Elaboración propia*

### 3.4.2. Evaluación Final de la actividad cicatrizante

La evaluación final de la actividad cicatrizante de *Oenothera rosea* (yawar chonca) se realizó no solo utilizando el gel con el extracto etílico de esta droga, sino también se utilizó el extracto puro, así como una forma farmacéutica comercial con actividad cicatrizante. Todos estos tratamientos tuvieron su control, esto con el fin de descartar la variabilidad biológica interindividual de los animales de experimentación. La evaluación final a diferencia de la anterior utilizó cinco animales de experimentación por grupo, a los que se les provocó dos heridas incisas, en una de ellas se aplicó el tratamiento respectivo y la otra fue el control.

La tabla N°8 presenta los resultados para la prueba final correspondiente al grupo tratado con gel de extracto con alcohol etílico y su control. En este cuadro se observa que el grupo con el tratamiento tienen un promedio de 320.32 g y su control un promedio de 287.52 g, la desviación estándar de 24.560 y 24.546 respectivamente. Se aprecia que el grupo tratado con gel experimental muestra un valor de 43 g por encima del control.

**Tabla N°8**

**Grupo tratado con gel de extracto etanólico y su control (Evaluación Final)**

| Descripción | Tratamiento (g) | Control (g) |
|-------------|-----------------|-------------|
| Animal 1    | 321.00          | 306.50      |
| Animal 2    | 285.60          | 255.60      |
| Animal 3    | 309.00          | 266.50      |
| Animal 4    | 338.00          | 307.00      |
| Animal 5    | 348.00          | 302.00      |
| Promedio    | 320.32          | 287.52      |
| Mediana     | 321.00          | 302.00      |
| D. Estándar | 24.560          | 24.546      |

**Fuente:** *Elaboración propia*



**FIGURA N°16: Cicatriz formada para el grupo tratado con *Oenothera rosea* (yawar chonca)**

**Fuente:** *Elaboración Propia*

La tabla N°9 presenta los resultados para de la prueba final correspondiente al grupo tratado sólo con el extracto etanólico y su control. En este cuadro se observa que el grupo con el tratamiento tienen un promedio de 359.26 g y su control un promedio de 274.62 g, la desviación estándar de 47.988 y 34.377 respectivamente. Se aprecia en cuanto al promedio que el grupo tratado con el extracto muestra un valor de 85 g por encima del control.

**Tabla N°9**

**Grupo tratado sólo con el extracto etanólico y su control (Evaluación Final)**

| Descripción | Tratamiento (g) | Control (g) |
|-------------|-----------------|-------------|
| Animal 1    | 320.00          | 245.60      |
| Animal 2    | 335.00          | 248.50      |
| Animal 3    | 323.30          | 255.30      |
| Animal 4    | 429.50          | 317.20      |
| Animal 5    | 388.50          | 306.50      |
| Promedio    | 359.26          | 274.62      |
| Mediana     | 335.00          | 255.30      |
| D. Estándar | 47.988          | 34.377      |

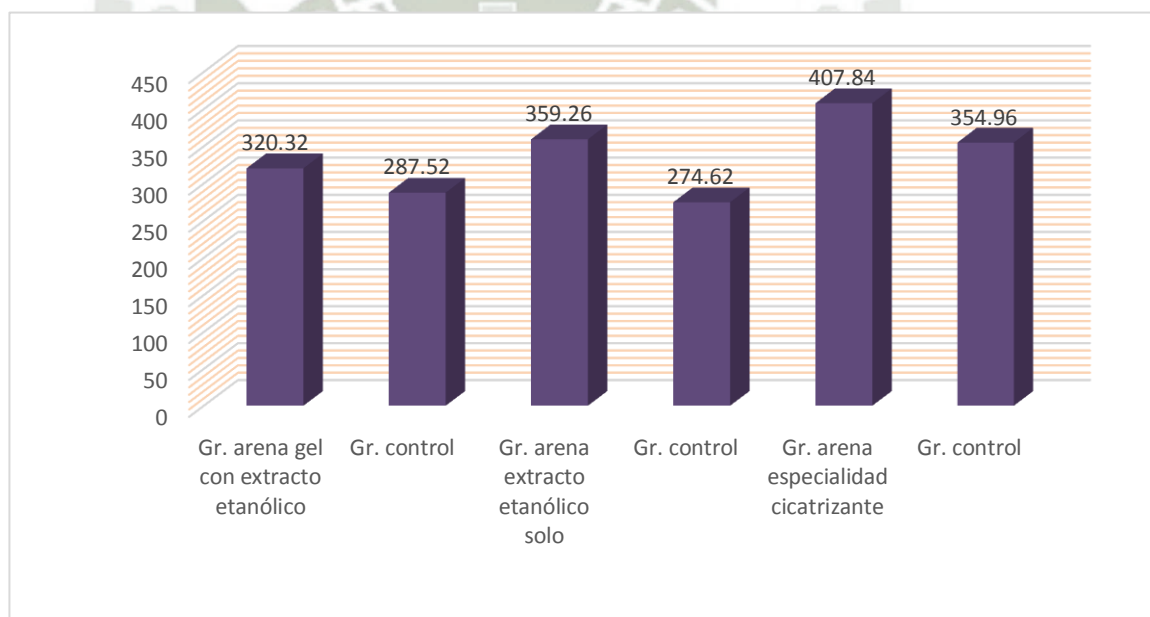
**Fuente:** *Elaboración propia*

La tabla N°10 presenta los resultados para de la prueba final correspondiente al grupo tratado con la especialidad farmacéutica cicatrizante en gel y su control. En este cuadro se observa que el grupo con el tratamiento tienen un promedio de 407.84 g y su control un promedio de 354.96 g, la desviación estándar de 32.784 y 53.019 respectivamente. Se aprecia que el grupo tratado con el extracto muestra un valor de 50 g por encima del control.



**Tabla N°10**
**Grupo tratado con la especialidad cicatrizante y su control (Evaluación Final)**

| Descripción | Tratamiento (g) | Control (g) |
|-------------|-----------------|-------------|
| Animal 1    | 384.80          | 310.40      |
| Animal 2    | 435.30          | 401.20      |
| Animal 3    | 363.90          | 314.60      |
| Animal 4    | 439.90          | 423.00      |
| Animal 5    | 415.30          | 325.60      |
| Promedio    | 407.84          | 354.96      |
| Mediana     | 415.30          | 325.60      |
| D. Estándar | 32.784          | 53.019      |

**Fuente: Elaboración propia**

**FIGURA N°17: Promedios de resistencia en gramos para todos los grupos experimentales de la evaluación final**
**Fuente: Elaboración propia**

Al igual que en la evaluación piloto, a estos resultados de estos tres grupos y sus controles se les realizó una prueba “t” con la finalidad de verificar si existen diferencias significativas entre cada uno de los grupos experimentales y su respectivo control.

La tabla N°11 presenta los resultados de las tres pruebas “t” de student practicadas con la intención de evaluar a los tres grupos experimentales de la evaluación final (gel con extracto etílico, grupo sólo con extracto y especialidad cicatrizante en gel) y sus respectivos controles.

El primer par conformado por el grupo tratado con gel con extracto etanólico y su control, presenta como resultados de la resistencia de la cicatriz medida en gramos de arena, una Significancia de 0.04 al ser este valor inferior al nivel permitido (0.05) se concluye que existen diferencias entre ambos grupos

El segundo par conformado por el grupo tratado sólo con el extracto etanólico y su control, presenta como resultados de la resistencia de la cicatriz medida en gramos de arena, una Significancia de 0.000 al ser este valor inferior al nivel permitido (0.05) se concluye que existen diferencias entre ambos grupos

Finalmente el tercer par conformado por el grupo tratado la especialidad cicatrizante y su control, presenta como resultados de la resistencia de la cicatriz medida en gramos de arena, una Significancia de 0.016 al ser este valor inferior al nivel permitido (0.05) también se concluye que existen diferencias entre ambos grupos

**Tabla N°11**

**Prueba “t” para la evaluación final de los tratamientos experimentales**

| Comparaciones |                                                            | Diferencias relacionadas |                    |                              | t      | Gl | Sig.<br>(bilateral) |
|---------------|------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------|------------------------------|--------|----|---------------------|
|               |                                                            | Media                    | Desviación<br>típ. | Error<br>típ. de la<br>media |        |    |                     |
| Par<br>1      | G. arena gel con<br>extracto<br>etanólico - Gr.<br>control | 32.800                   | 12.39254           | 5.54211                      | 5,918  | 4  | ,004                |
| Par<br>2      | G. arena extracto<br>etanólico solo -<br>Gr. control       | 84.640                   | 17.00920           | 7.60675                      | 11,127 | 4  | ,000                |
| Par<br>3      | G. arena<br>especialidad<br>cicatrizante - Gr.<br>control  | 52.880                   | 29.49105           | 13.18880                     | 4,009  | 4  | ,016                |

**Fuente: Elaboración propia**

Considerando estos resultados podemos concluir que todos los tratamientos resultan eficaces comparados con sus controles. Para ver las diferencias comparando las eficacias de estos tratamientos entre cada uno de ellos, fue necesario determinar el porcentaje de eficacia cicatrizante. Para determinar este valor se consideró como eficacia cicatrizante del 100% al grupo control, a partir de ello se determinó el porcentaje de eficacia cicatrizante del tratamiento experimental respectivo. A continuación estos resultados:

**Tabla N°12**

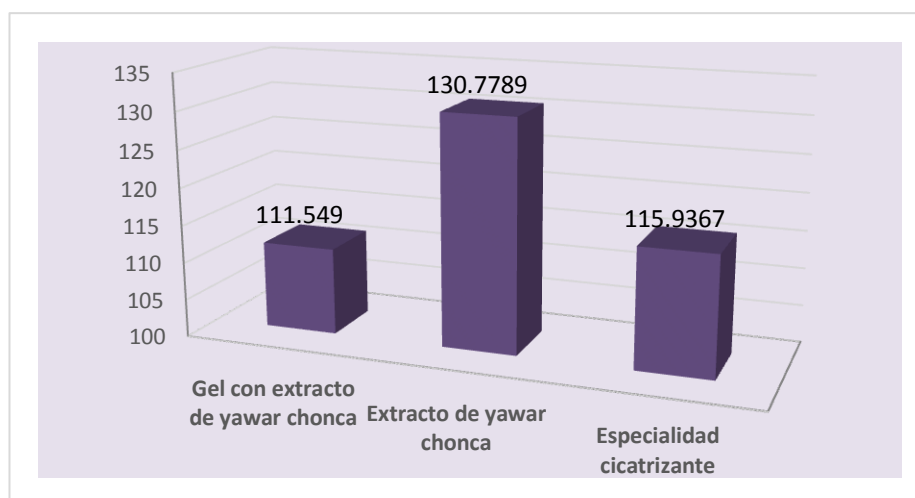
**Porcentaje de la eficacia cicatrizante de los tres grupos experimentales de la evaluación final**

| Descripción | Gel con extracto de yawar chonca | Extracto de yawar chonca | Especialidad cicatrizante en gel |
|-------------|----------------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| Animal 1    | 104.73                           | 130.29                   | 123.97                           |
| Animal 2    | 111.74                           | 134.81                   | 108.50                           |
| Animal 3    | 115.95                           | 126.64                   | 115.67                           |
| Animal 4    | 110.10                           | 135.40                   | 104.00                           |
| Animal 5    | 115.23                           | 126.75                   | 127.55                           |
| Promedio    | 111.55                           | 130.78                   | 115.94                           |
| Mediana     | 111.74                           | 130.29                   | 115.67                           |
| D. Estándar | 4.51                             | 4.22                     | 9.97                             |

**Fuente: Elaboración propia**

La figura N°16 presenta los resultados para la eficacia cicatrizante de los grupos experimentales de la evaluación final. Se observa que el mayor porcentaje promedio de esta eficacia corresponde al grupo tratado solo con extracto etanólico de *Oenothera rosea* (yawar chonca) con 130.78%, seguido del grupo tratado con la especialidad cicatrizante en gel con un promedio de porcentaje de eficacia de 115.94%, finalmente el grupo tratado con el gel con extracto de *Oenothera rosea* (yawar chonca) con 111.55%.





**FIGURA N°18: Porcentaje de eficacia cicatrizante para todos los grupos experimentales de la evaluación final**

*Fuente: Elaboración Propia*

A la evaluación final se consideró importante realizar un análisis de varianza con la intención de verificar las diferencias o semejanzas significativas entre los grupos experimentales. La tabla N°13 muestra estos resultados.

**Tabla N°13**

**Análisis de varianza del Porcentaje de la eficacia cicatrizante de los tres grupos experimentales de la evaluación final**

| Fuente       | GL | SC Ajust | MC Ajust | Valor F | Valor p. |
|--------------|----|----------|----------|---------|----------|
| Inter-grupos | 2  | 0,10153  | 0,050766 | 11,08   | 0,002    |
| Error        | 12 | 0,05500  | 0,004584 |         |          |
| Total        | 14 | 0,15653  |          |         |          |

*Fuente: Elaboración propia*

El análisis de varianza del porcentaje de cicatrización da como resultado un valor P de 0.002 y considerando que se trabajó a un P de 0.05, se concluye que existen diferencias significativas entre los grupos de la evaluación final.

La prueba de Tukey cuyos resultados se exponen en la tabla N°14, fue realizada con la intención de ver específicamente entre que grupos se presentan las diferencias o semejanzas significativas a un nivel de confianza del 0.05.

Según esta prueba estadística posterior al análisis de varianza, el grupo tratado solo con el extracto etanólico de *Oenothera rosea* (yawar chonca) (grupo A) presenta diferencias con relación al grupo tratado con la especialidad cicatrizante en gel y el gel con extracto etanólico de *Oenothera rosea* (yawar chonca) (grupo B). Considerando los valores promedios vistos anteriormente se podría concluir que de los tres grupos experimentales, el grupo que presenta mayor eficacia cicatrizante sería el tratado solamente con el extracto seguido por la especialidad farmacéutica cicatrizante y finalmente el gel con extracto etanólico de *Oenothera rosea* (yawar chonca).

**Tabla N°14**

**Prueba de Tukey del Porcentaje de la eficacia cicatrizante de los tres grupos experimentales de la evaluación final**

| Fuente                     | N | Media  | Agrupación |   |
|----------------------------|---|--------|------------|---|
| Extracto solo              | 5 | 1,3078 | A          |   |
| Especialidad Cicatrizante  | 5 | 1,1594 |            | B |
| Gel con extracto etanólico | 5 | 1,1155 |            | B |

**Fuente: Elaboración propia**

Las heridas crónicas y no cicatrizadas representan una elevada incidencia en la población a nivel mundial. La cicatrización es un proceso de restauración de la integridad física de las estructuras internas y externas del cuerpo e involucra interacciones complejas entre la célula y otros variados factores. La cicatrización consiste en la superposición de eventos que involucran la respuesta inflamatoria, regeneración de la epidermis, contracción de la herida y, finalmente, formación del tejido conectivo y remodelación. El tratamiento apropiado de la herida acelera el proceso de cicatrización y previene la infección y cronicidad de esta. La cicatrización de heridas es un problema de salud de gran relevancia en la práctica

médica actual. Diversos tratamientos en su curación se proponen, entre ellos la aplicación de plantas medicinales.

La población de Alto Cayma en la ciudad de Arequipa utiliza un recurso vegetal conocido como yawar chonca, cuyo nombre científico es *Oenothera rosea* <sup>(21)</sup>, la población utiliza esta planta curativa para que sus heridas cicatricen rápidamente también para el tratamiento de la inflamación, para el reumatismo y como vermífugo. A partir de esta utilización como cicatrizante se realizó la presente investigación. Dando como resultado que el tratamiento que involucra el extracto puro de *Oenothera rosea* (yawar chonca) es el que presenta mejor eficacia cicatrizante.

Anteriormente se presentaron trabajos en los que se evaluó el efecto cicatrizante de otras plantas tales como *Bidens pilosa* (amor seco) sola y en asociación a *Lippia nodiflora* (tikil tikil) <sup>(49)</sup> y *Caléndula officinalis* L. (Caléndula) <sup>(50)</sup>. En ambos se trabajaron en las mismas condiciones que se realizaron en este trabajo como el tamaño, profundidad del corte, la dosis aplicada y los horarios de tratamiento.

Para el primer trabajo de investigación de *Bidens pilosa* (amor seco) sola y en asociación a *Lippia nodiflora* (tikil tikil) <sup>(49)</sup> el que obtuvo mayor eficacia cicatrizante fue el correspondiente al grupo tratado con gel de extracto de amor seco al 20%.

En el segundo trabajo de investigación de *Caléndula officinalis* L <sup>(50)</sup> el que obtuvo mayor eficacia cicatrizante fue el grupo tratado con gel de extracto al 10%.

Por lo que se concluye que en los trabajos anteriores el gel que obtuvieron tuvo mayor eficacia cicatrizante y en el presente trabajo fue el extracto puro de *Oenothera rosea* (yawar chonca) el que presenta mayor eficacia cicatrizante, ya que muestra diferencia significativa respecto del gel con extracto y de la forma farmacéutica comercial con actividad cicatrizante.



## CONCLUSIONES

### PRIMERA

Mediante el método de extracción con equipo Soxhlet se obtuvieron extractos de *Oenothera rosea* (yawar chonca), utilizando tres disolventes diferentes: cloroformo, éter de petróleo y alcohol etílico. La concentración final del extracto fue de (1:2). El rendimiento obtenido fue de 14.5% con etanol, 11.1% con éter de petróleo y 9.7 con cloroformo. Con estos extractos se prepararon geles conteniendo el 20% del material extractivo.

### SEGUNDA

Se realizó una prueba piloto con tres geles conteniendo tres extractos obtenidos con tres disolventes de diferente polaridad: extracto clorofórmico, etéreo y etanólico. Los gramos de resistencia para estos geles fueron de 381.13 g, 377.17 g y 397.7 g respectivamente. La prueba t realizada para comparar los resultados de estos tratamientos con sus respectivos controles, señaló con diferencia significativa al grupo tratado con gel de extracto etanólico de sumidades floridas de *Oenothera rosea* (yawar chonca).

### TERCERA

La cromatografía en capa fina reveló en el extracto de las sumidades floridas de *Oenothera rosea* (yawar chonca) la presencia de sustancias tipo terpenos, flavonoides y taninos.

#### CUARTA

Se elaboró un gel con extracto de las sumidades floridas de *Oenothera rosea* (yawar chonca), para la aplicación tópica sobre heridas incisas cuya descripción es la siguiente :

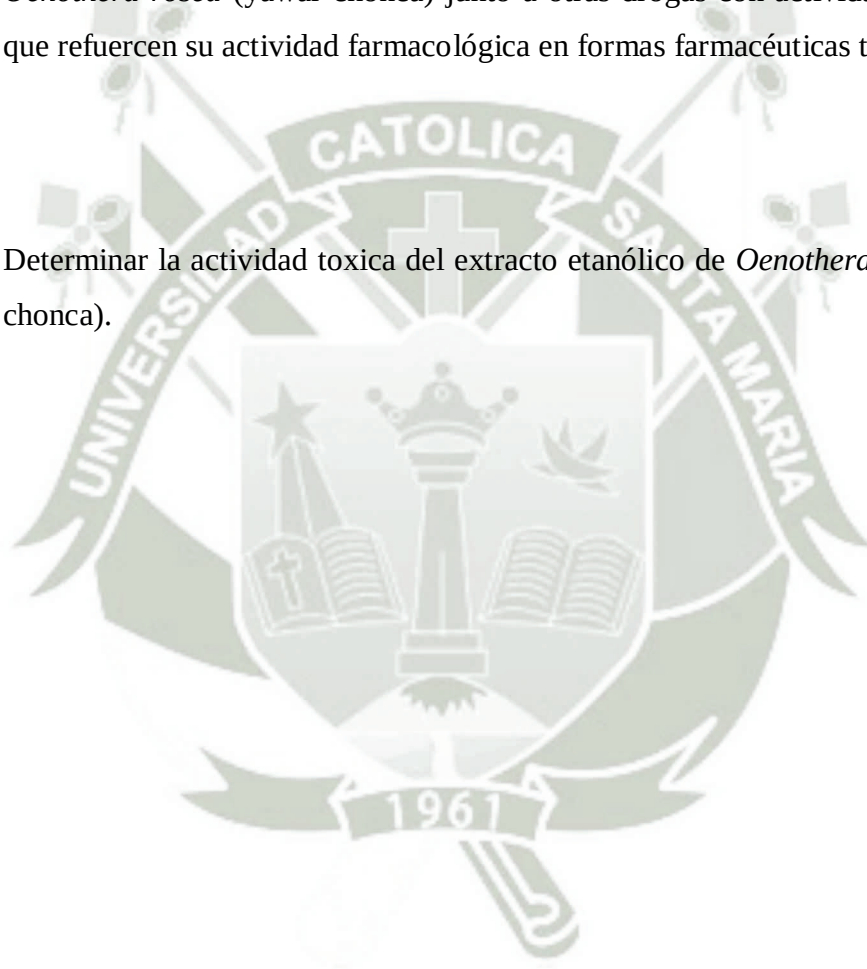
|                       |      |
|-----------------------|------|
| Extracto de droga (s) | 20   |
| Carbopol              | 1    |
| Glicerina             | 5    |
| Polisorbato 20        | 5    |
| Nipagin               | 0.08 |
| Nipasol               | 0.02 |
| Trietanolamina        | 0.3  |
| Agua destilada csp    | 100  |

#### QUINTA

Se evaluó la actividad cicatrizante mediante el método tensiométrico en gramos de arena, del extracto y gel de las sumidades floridas de *Oenothera rosea* (yawar chonca) y se observó que ambos tienen eficacia cicatrizante significativa respecto al grupo control. Y luego de la comparación entre grupos (test de Tukey), es el extracto aplicado sobre heridas incisas el que presenta mayor eficacia cicatrizante ya que muestra diferencias significativas respecto del gel con extracto y de la forma farmacéutica comercial con actividad cicatrizante.

## SUGERENCIAS

1. Se sugiere realizar mayores estudios del extracto etanólico de *Oenothera rosea* (yawar chonca) en diversas formulaciones de aplicación tópica.
2. Se sugiere realizar estudios de la actividad cicatrizante del extracto etanólico de *Oenothera rosea* (yawar chonca) junto a otras drogas con actividad cicatrizante que refuercen su actividad farmacológica en formas farmacéuticas tópicas.
3. Determinar la actividad toxica del extracto etanólico de *Oenothera rosea* (yawar chonca).





## BIBLIOGRAFÍA

1. Ahmad and owais: Modern Phytomedicine, First Edition. Wiley-vch Press. 2006.
2. Aldave Pajares Augusto; Mostacero León José: Botánica Farmacéutica. 1ª edición. 1988. Editorial libertad. Lima, Perú.
3. Almonacid Moscoso, Antonio. Efecto Antiinflamatorio y Cicatrizante del extracto liofilizado de Aloe Vera (aloe Vera (L) burm. F.) presentado en forma de gel farmacéutico. Universidad Mayor de San Marcos. 2012. Lima, Perú.
4. Bertrand p., Agostinucci j., Aimeur a.: Atención primaria en la oficina de farmacia. 1ª edición. 2002. Editorial stm. España.
5. Betty Mancebo Dorvigny, Luz María Sánchez Perera, Susana Díaz Aguirre, Carlos Bulnes Goucohea, Ada Ivis Regalado, Arturo Escobar Medina, Elena Cordero Machado Efecto Cicatrizante de la Pasta de Clorofila-Caroteno de *Pinus Caribaea* Var. *Caribaea* sobre heridas abiertas asépticas Rev. Cubana Plant Med v.16 n.1 Ciudad de la Habana ene.-mar. 2011.
6. Bonilla Pablo y otros: Efecto Cicatrizante del Tallo Subterráneo de *Peperonia Scutellaefolia* r. en geles aplicados a *ratus novergicus*. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2005. Lima, Perú.
7. Brack Egg Antonio: Diccionario Enciclopédico de Plantas útiles del Perú. 1ª edición. 1999.
8. Bruneton j.: Farmacognosia Fitoquímica plantas medicinales. 2ª edición. 2001. Editorial Acribia s.a.
9. Brunicardi Charles (editor): Schwartz Principios de Cirugía. 8ª Edición. 2005. Editorial Mcgraw Hill.
10. C. Rozman: compendio de medicina interna, 2ª edición. 2002. Ediciones Harcourt s.a.
11. Casado Eva María y otros: Operaciones Básicas de laboratorio. 1ª edición. 2012. Ediciones paraninfo s.a. Madrid, España.
12. Castillo García e., Martínez Solís i.: Manual de fitoterapia. 1ª edición. 2007. Editorial Elsevier Masson.

13. Cuba Jhon, Villanueva Carol, Mendoza Jackelyn. Efecto Cicatrizante de la Savia de ‘plátano’ *musa balbisiana* colla, en ratas albinas Holtzman inducidas a úlcera gástrica. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
14. Fabiola Guillermo; Pablo Bonilla; Jorge Arroyo Efecto Cicatrizante del tallo subterráneo de *Peperomia Scutellaefolia* r. et p. en geles aplicados a ratos *norvergicus*. Folia Dermatológica Peruana.
15. Farreras Rozman: Medicina Interna, 13ª edición. 2003. Editorial elservier.
16. Ferraina pedro, Oría Alejandro: cirugía de michans, 4ta edición. 2003. Editorial el ateneo. Buenos aires, argentina.
17. Flórez Jesús: Farmacología Humana, 5ª edición. 2008. Editorial Elsevier España.
18. Guyton Arthur: texbook of medical physiology. 11ª Edición. 2006. Editorial Elservier.
19. Heimy Franceline Martínez Sánchez, Amada Yerén Escobedo Lozano, Evaristo Méndez-Gómez, Alfredo Emmanuel Vázquez, Manuel de Jesús Sol Hernández, Anahí Elizabeth Osuna Lizárraga. Evaluación In Vivo del Efecto Cicatrizante de un Gel a base de Quitosano obtenido de exoesqueleto de camarón blanco *litopenaeus vannamei*. Rev. Colomb. Biotecnol . Vol.. XVI No. 1 Julio 2014.
20. Hernández Sampieri r., Fernández collado c.: Metodología de la investigación, 5ª edición, 2010. Mcgraw hill interamericana editores.
21. Hilda Díaz, Fuertes Cesar, Whu Delia, Jurado Bertha, Roque Mirtha y Arroyo Jorge: “Antiagregante Plaquetario in vivo Y Fibrinolítico in vitro del Extracto Etanólico de las hojas de *Oenothera Rosea Aiton* (chupasangre)”
22. Jorge Arroyo-Acevedo ,Mariano Quino-Florentini ,Jaime Martínez-Heredia , Yuan Almora-Pinedo , Alex Alba-González , Martín Condorhuamán-Figueroa. efecto cicatrizante del aceite de *copaifera officinalis* (copaiba), en pacientes con úlcera péptica. revista: anales de la facultad de medicina 2011 72(2).
23. Juro Susy y otros: Efecto Cicatrizante de las diferentes formas farmacéuticas topicas elaboradas con el extracto hidroalcohólico de *Juglans Neotropivs* diels “nogal” en ratones albinos. Universidad Nacional de San Antonio abad. 2010. Cusco, Perú.

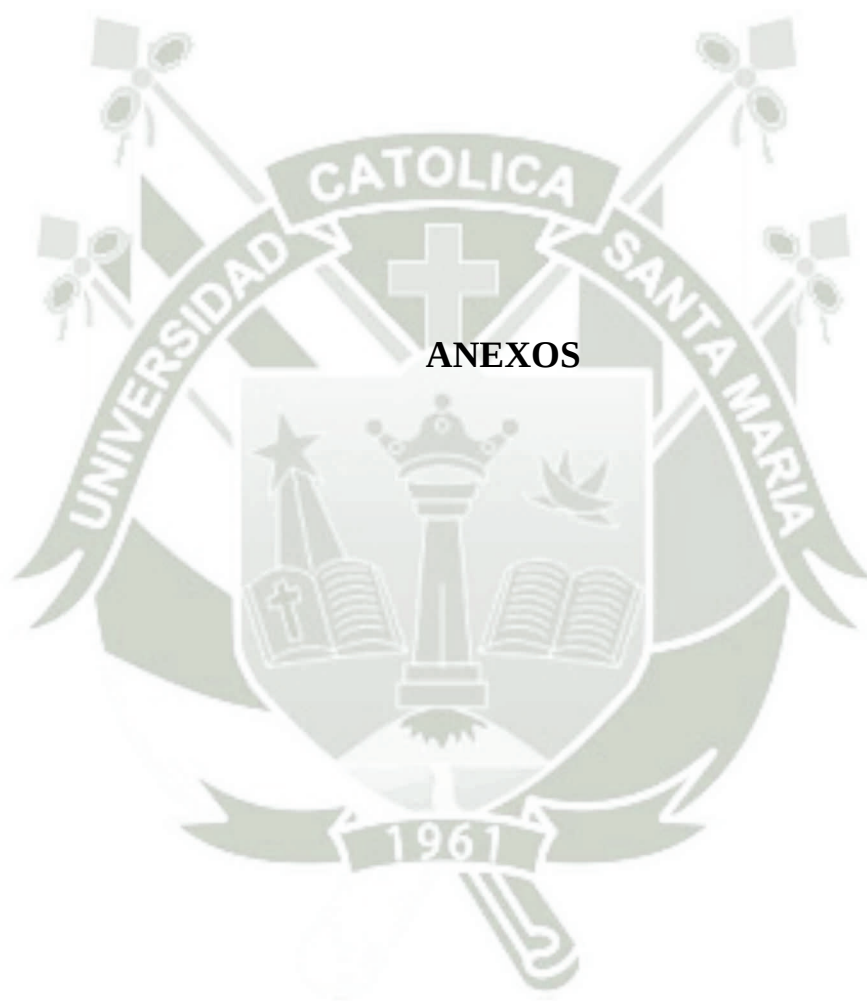
24. Kasay m.i., Huamán j., guerrero m.: “Estudio Cualitativo y Cuantitativo de la *Oenothera Rosea l’her. ex aiton*”
25. Kukllinski c.: Farmacognosia, Estudio de las drogas y sustancias medicamentosas de origen natural, 1ª edición, 2000. Ediciones omega s.a.
26. Lamarque Alicia (coord.): Fundamentos Teórico Prácticos de Química Orgánica. 1ª Edición. Editorial brujas. 2008.
27. Lic. Amalia Domínguez Suárez, Dra. Lissette acosta Ulloa y téc. Diana cuello Efecto Cicatrizante de extracto fluido de hojas de siempreviva. rev. Cubana Plant med 2001; (1):16-8.
28. Lic. Edgar Hernández Sosa. Evaluación de la Actividad Pro-Apoptótica de extractos de *Trichilia Hirta* l. sobre células tumorales humanas in vitro. universidad de oriente Facultad de Ciencias Naturales Departamento de Biología. Santiago de Cuba. 2012.
29. Lock de ugaz o.: Investigación Fitoquímica métodos en el estudio de productos naturales. 1ª edición. 1988. Fondo Editorial Pontificia Universidad Católica del Perú.
30. Ministerio de sanidad y consumo de España: Formulario nacional, 1ª edición. 2003. Editorial Ministerio de Sanidad y Consumo de España.
31. Mónica Gabriela Méndez Martínez, Eduardo e. Montalvo-Javé, Enrique Wintergerst Toledo, Mariotéllez Sánchez. Efecto Cicatrizante de la pomada preparada con *Dorstenia Drakena* l. (moraceae) en heridas cutáneas. cirujano general vol. 30 núm 4 2008.
32. Mostacero j.; Mejía f.; gamarra o.: Taxonomía de las fanerógamas útiles del Perú. 1ª edición. 2002. editorial normas legales s.a.c. Perú.
33. Redrobán Vargas k.: Comprobación del Efecto Cicatrizante de los extractos hidroalcohólicos de berro (*nasturtium officinale*) y llantén (*plantago major*) en ratones (*mus musculus*). escuela superior politécnica de Chimborazo. 2012. Riobamba, Ecuador.
34. Robalino López cristina Elizabeth (2014) “Evaluación del Efecto Antidiarréico y cicatrizante de la infusión y del extracto Etanólico de *Cyclospermum Leptophyllum* (pers.) Sprague en ratones (*mus musculus*) y conejos (*oryctologus*)



- cuniculus)” Facultad de ciencias, Escuela de bioquímica y farmacia. Riobamba-Ecuador.
35. Sharapin Nikolai: fundamentos de tecnología de productos Fitoterapéuticos. 1ª edición. 2000. cyted.
  36. Soriano m, Bonilla p, arroyo j, Pereyra s. Actividad Cicatrizante tópica de los metabolitos secundarios en el extracto Etanólico de hojas de Senecio Culcitoides Weed. Folia Dermatol Perú. 2004; 15(3): 155-59.
  37. Sotta Apaza Norma: Plantas Medicinales y aromáticas de la región Arequipa. 1ª edición 2000. Ediciones Cordaid.
  38. Swarbrick j.: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 3ª edición. 2007. editorial advisory board.
  39. Tejada Cano m. (director): Estudio de la Biodiversidad cuenta del Cotahuasi: La unión Arequipa flora medicinal. 1ª edición. 1998. asociación especializada para el desarrollo.
  40. Thompson Judith: Práctica Contemporánea en Farmacia, 2ª edición. 2006. Editorial Mc Graw-Hill interamericana.
  41. Tillán Capo, Juana i et al. Efecto Cicatrizante de la Crema de Extracto Etanólico de cera de caña. *Rev Cubana plant med*, ago 2004, vol.9, no.2, p.0-0. issn 1028-4796.
  42. Vargas Carbajal c.: “Estudio de la Actividad Cicatrizante y Antiinflamatoria del Extracto alcohólico de las hojas de Senna Reticulata (willd) h. Irwin & Barneby (“retama”). Universidad Nacional Mayor de San Marcos 2007.
  43. Varios Autores.: Manual cto de Medicina y cirugía, 6ª edición. 2005. editorial Mcgraw-hill.
  44. Velandia Pardo d.: Evaluación de la Actividad Cicatrizante y Caracterización Fitoquímica de *Dracontium Croatii*. Universidad Nacional de Colombia. 2009. Bogotá, Colombia.
  45. Vila Jato José Luis (editor): Tecnología Farmacéutica. 1ª edición 2001. editorial síntesis s.a.

46. Voig Rudolf: Tratado de Tecnología Farmacéutica. 3ª edición. 1982. editorial Acribia, España.
47. Yarlequé Mirtha, Yarlequé Liliana, rueda luis: “Efecto Anticoagulante in vitro del extracto acuoso de *Oenothera Rosea aiton* (chupa sangre)”
48. Zuluaga Gutiérrez Claudia Liliana. , corredor Wagner Angela maría, duque iza diana carolina. Evaluación del Efecto cicatrizante de la alantoína y ácido rosmarínico, presentes en el extracto de comfrey (*symphytum officinalis* L.), en una formulación semisólida. Universidad Nacional de Colombia 2010 – Palmira (valle), Colombia.
49. Efecto Cicatrizante de *bidens pilosa* (amor seco) sola y en asociación a *Lippia nodiflora* (tikil tikil) en animales de experimentación.
50. Determinación del Efecto Cicatrizante de un gel estandarizado de *Calendula officinalis* L. (caléndula) en animales de experimentación.









**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN AGUSTÍN**  
**FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS**  
**DEPARTAMENTO ACADÉMICO DE BIOLOGÍA**  
**HERBARIUM AREQVIPENSE (HUSA)**



**AÑO DE LA INVERSIÓN PARA EL DESARROLLO RURAL Y SEGURIDAD ALIMENTARIA"**

**CONSTANCIA Nº 024-2013-HUSA**

El Director del *Herbarium Areqvipense* (HUSA) de la Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa.

HACE CONSTAR:

Que la muestra fresca presentada por las Señoritas Brenda Villegas y Cecilia Ramos Quispe Bachilleres de la Universidad Católica de Santa María Facultad de Farmacia y Bioquímica para la ejecución de su Tesis: **"Efecto Cicatrizante del extracto y gel de las flores de "Chupa Sangre" en heridas inducidas en animales de experimentación"**. Las muestras fueron traídas al Laboratorio de Botánica al estado fenológico fresco, de la localidad de Cayma para su determinación en el *Herbarium Areqvipense* (HUSA) y corresponde a la especie:

***Oenothera rosea* Ait**

Se expide la presente a solicitud del interesado para los fines que se estimen convenientes.

Arequipa 15 de Octubre del 2013.

  
Blgo. Leoncio Mariño Herrera  
DIRECTOR  
*Herbarium Areqvipense* (HUSA)



Avenida Daniel Alcides Carrión s/n cercado  
Teléfono: (054) 237755 / 984248674  
Apartado Postal: 0028  
AREQUIPA – PERÚ



*Universidad Católica de Santa María*

☎ (51 54) 251210 Fax: (51 54) 251213 ✉ [ucsm@ucsm.edu.pe](mailto:ucsm@ucsm.edu.pe) 🌐 <http://www.ucsm.edu.pe> Apartado:

AREQUIPA - PERÚ

## INFORME N° 0315 -CB- 2015

**A** : Doctora ROXANA GUTIÉRREZ ARANIBAR  
DIRECTOR DE LA ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

**De** : COORDINACIÓN DE BIBLIOTECAS. SECCIÓN PROCESOS TÉCNICOS

**Asunto** : Evaluación de la Producción Intelectual

**Expediente** : 2015-0315

**Fecha** : 20 de julio de 2015

De acuerdo a lo dispuesto, informo a usted que la tesis:

"DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD CICATRIZANTE DE LAS SUMIDADES FLORIDAS DE OENOTHERA ROSEA (YAWAR CHONCA) EN EXTRACTO Y GEL APLICADOS SOBRE HERIDAS EXPERIMENTALES EN RATTUS NOVERGICUS. AREQUIPA-2014"

Autor(es):

**VILLEGAS MORALES BRENDA DEL CARMEN/RAMOS QUISPE CECILIA**

Ha sido sometida a la plataforma de originalidad Turnitin obteniendo **8 %** en el sumario de coincidencias en el marco teórico pero las citas y referencias, se han hecho correctamente

Es cuanto informo para conocimiento y fines consiguientes



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

*[Firma manuscrita]*  
PROF. AMÉRICO HERRERA VERA

Coordinación de Bibliotecas, Hemeroteca y Videoteca



## EXCIPIENTES UTILIZADO

### CARBOPOL

#### Nombre genérico

Formulario Británico, Farmacopea Europea, Formulario Nacional y Farmacopea de los Estados Unidos: Carbomer

#### Sinónimos

Acrytamer, Polímero del ácido acrílico, Carbopol, carboxivinil polímero, Ultrez, Ácido poliacrílico, Pemulen.

#### Nombre químico y número de registro CAS:

Carbomer [9003-01-4]

Los carbómeros 910, 934, 934P, 940, 941, 971P y las resinas del 974P comparten el número CAS [9003-01-4] común. Carbomer 1342 es un copolímero y tiene a un CAS diferente.

#### Fórmula empírica y peso molecular

Los carbómeros son polímeros de alto peso molecular del ácido acrílico unidos con alilsucrosa o alil éteres del pentaeritrol, contienen entre 56 a 68% de grupos de ácidos carboxílicos (COOH), calculado como base seca, existen diferentes tipos de carbómeros éstos clasificados según su peso molecular aproximado, el cual también variará su viscosidad en medio acuoso.

#### Fórmula estructural

Los polímeros de carbómero están formados por unidades repetidas del ácido acrílico – la que se muestra arriba – las cadenas del polímero forma enlaces cruzados con sucrosa o pentaeritrol de alilo.



### **Categoría funcional**

Agente emulsificante, agente para suspensiones, agente ligante para tabletas, agente incrementador de la viscosidad.

### **Aplicaciones en tecnología farmacéutica.**

Los carbómeros son usados en la formulación de líquidos y semisólidos es usado en la formulación de cremas, geles y pomadas y puede ser usado en preparaciones oftálmicas tópicas y rectales.

Algunos grados de carbómeros con bajo contenido de benceno residual como carbomer 934P o 974P pueden ser usados en formulaciones de administración oral (suspensiones, tabletas o formulaciones de tabletas de liberación prolongada), en formulaciones de tabletas los carbómeros pueden ser usados como ligante en el proceso de compresión directa o granulación húmeda (aquí el agua es usada como líquido granulante).

### **Descripción**

Polvo blanco, de aspecto esponjoso, ácido, higroscópico con un leve olor a característico.

### **Propiedades físicas**

- *Acidez alcalinidad:*
  - 2,7-3,5 para dispersión acuosa al 0.5% p/v
  - 2,5-3,0 para dispersión acuosa al 1% p/v
- *Punto de fusión:* 260°C.
- *Contenido de humedad:* El contenido de humedad normal es superior al 2% p/p, sin embargo, los carbómeros son higroscópicos y el típico equilibrio de humedad a 25°C y 50% de humedad relativa ambiental es 10%; el contenido de humedad no afecta su acción y eficiencia, pero en incremento del porcentaje de humedad dificulta mucho su manipulación y es más difícil de dispersar.

- *Distribución del tamaño de partícula*: El tamaño de partícula promedio es 2 a 7  $\mu\text{m}$ .
- *Solubilidad*: Soluble en agua y después de ser neutralizado en etanol 95% y glicerina.
- *Gravedad específica*: 1,41g/ml
- *Viscosidad (dinámica)*: Carbomer disperso en agua forma soluciones coloidales ácidas con poca viscosidad, la cual es incrementada enormemente cuando es neutralizada. El carbomer polvo debe ser dispersado en agua con agitación vigorosa, teniendo cuidado con la formación de grupos no dispersables, luego debe ser neutralizado con adición de una base, los agentes que pueden ser usados para la neutralización del carbomer incluyen: aminoácidos, bórax, hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio, aminas orgánicas polares como trietanolamina y lauril o estearil aminas los cuales son usados como agentes gelificantes en sistemas no polares.

### **Estabilidad**

Los carbómeros son estables, es un material higroscópico puede ser calentado a temperaturas menores a 104°C por dos horas sin que se afecte su eficiencia espesante, sin embargo la exposición a excesivas temperaturas pueden resultar en decoloración y reducir su estabilidad, la completa descomposición ocurre a 260°C por 30 minutos.

Los polvos secos de carbomer no promueven el crecimiento de hongos y levaduras, sin embargo los microorganismos crecen bien en dispersiones acuosas de carbomer sin preservantes, algunos preservantes pueden añadirse como clorocresol 0,1% p/v, metilparabeno 0,1% p/v o timerosal 0,1% p/v, también se añaden otros conservadores como cloruro de benzalconio, ácido benzoico, y benzoato de sodio; concentraciones altas de conservadores en general pueden causar la disminución de la viscosidad, geles acuosos pueden esterilizarse por autoclavado.

A temperatura ambiente, las dispersiones de carbomer mantienen su viscosidad durante el almacenado por prolongados periodos, de la misma forma la viscosidad se mantiene o se ve ligeramente disminuida a elevadas temperaturas ambientales, si hay un antioxidante en la formulación y si la formulación está protegida de la luz. La exposición a la luz causa oxidación la cual se ve reflejada en la disminución de la viscosidad, sin embargo la sensibilidad a la luz puede ser mejorada con la adición de 0,05 a 0,1% de algún protector UV soluble en agua como 2-benzofenona o 4-benzofenona en combinación de 0,05 a 0,1% de EDTA. La estabilidad a los rayos UV en los geles puede ser mejorada en los geles con el uso de trietanolamina como base neutralizante.

### **Incompatibilidades**

Los carbómeros decoloran el resorcinol y son incompatibles con fenol, polímeros catiónicos, ácidos fuertes y por altas concentraciones de electrolitos, trazas de hierro y otros metales de transición pueden degradar catalíticamente dispersiones de carbomer. Calor intenso puede ser generado si el carbomer está en contacto con materiales fuertemente básicos como amoníaco, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio o aminas fuertemente básicas.

### **Método de manufactura**

Carbómeros son polímeros sintéticos de alto peso molecular del ácido acrílico copolimerizados con aproximadamente 0,75-2% w/w de alilsucrosa, el solvente usado para la polimerización es normalmente benceno, sin embargo algunos nuevos grados de carbomer comercializados son manufacturados usando acetato de etilo o una mezcla de ciclohexano/ acetato de etilo como solvente.

### **Seguridad**

Los carbómeros son usados ampliamente en formulaciones no parenterales, particularmente líquidos tópicos y preparaciones semisólidas, algunos carbómeros pueden ser utilizados en formulaciones pero de ciertos tipos y con bajo



contenido de benceno; no hay evidencia de hipersensibilidad o de reacciones alérgicas para formulaciones tópicas en humanos ( $DL_{50}$  oral en ratas de carbomer 910 es de 10,25 g/kg).

## GLICERINA

### a. Nombre genérico

- BP: Glicerol
- JP: Concentrated Glycerin
- PhEur: Glicerol
- USPNF: 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

$C_3H_8O_3$  92.09

### 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/cm<sup>3</sup>

#### **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.

#### **NIPASOL**

##### **k. Nombre genérico**

- BP: Metil hidroxibenzoato
- JP: Metil parahidroxibenzoato
- PhEur: Methilis parahidroxibenzoas
- USPNF: Methilparabeno

##### **l. 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 seguido usadas 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/cm<sup>3</sup>

**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 (DL<sub>50</sub> ratón 8g/kg).

**NIPASOL****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 seguido 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/cm<sup>3</sup>

### i. Incompatibilidades

La actividad antimicrobiana de propilparabeno se ve considerablemente reducida en presencia de surfactantes no iónicos como resultado de la micelización, 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<sub>50</sub> ratón 9g/kg).

## POLISORBATO

### Nombres genéricos

- BP: Polysorbate 20, Polysorbate 40, Polysorbate 60, and Polysorbate 80
- JP: Polysorbate 80
- PhEur: Polysorbatum 20, Polysorbatum 40, Polysorbatum 60, and Polysorbatum 80
- USPNF: Polysorbate 20, Polysorbate 40, Polysorbate 60, and Polysorbate 80

### Sinónimos

Armotan PML 20; Capmul POE-L; Campul POE-L Low PV; Crillet 1; Drewmulse; E432; Durfax 20; E432; Eumulgin SML; Glycosperse L-20; Hodag PSML-20; Lamesorb SML-20; Liposorb L-20; Liposorb L-20K; Montanox 20; Nissan Nonion LT-221; Norfox Sorbo T-20; POE-SML; Ritabate 20; Sorbax PML-20; sorbitan monododecanoate; Sorgen TW-20; T-Maz 20; T-Maz 20K; poly(oxy-1,2-ethanediyl) derivatives; polyoxyethylene 20 laurate; Protasorb L-20; Tego SML 20; Tween 20.

### Nombre químico y número de registro CAS:

Polioxiétilen 20 sorbitan monolaurato [9005-64-5]

### Fórmula empírica y peso molecular

$C_{58}H_{114}O_{26}$  1128

### Categoría funcional

Agente emulsificante, surfactante no iónico, agente solubilizante, humectante, agente emulsificante/suspensor.

### **Aplicaciones en tecnología farmacéutica.**

Los ésteres de ácidos grasos con polioxietilen sorbitán (polisorbatos) son una serie de ácidos grasos parcialmente esterificados con sorbitol y sus anhidros copolimerizados con aproximadamente 20, 5 o 4 moles de óxido de etileno por cada mol de sorbitol y sus anhidros.

El producto resultante es por consiguiente una mezcla de moléculas de diferentes tamaños en vez de un solo compuesto uniforme. Los polisorbatos que contienen 20 unidades de oxietileno son agentes tensoactivos poco iónicos hidrófilos que son usados ampliamente como agentes emulsificantes en la preparación de emulsiones farmacéuticas estables aceite en agua. También pueden ser usados como agentes solubilizantes para una serie de sustancias incluyendo aceites esenciales y las vitaminas liposolubles, y como agentes humectantes en la formulación de suspensiones orales y parenterales. Se ha encontrado que son útiles mejorando la biodisponibilidad oral de moléculas de fármacos que son sustratos de p-paraglicoproteínas. Los polisorbatos son también ampliamente usados en cosméticos y productos alimenticios.

### **Descripción**

Líquido aceitoso amarillo.

### **Propiedades físicas**

- *Porcentaje de acidez:* 2%
- *Solubilidad:* miscible con agua y etanol, insoluble en aceite mineral y aceites vegetales.

### **Incompatibilidades**

La decoloración y/o la precipitación cursa con sustancias diversas, especialmente fenoles, taninos, alquitranes, y materiales tarlike. La actividad



antimicrobiana de preservantes tipo parabenos disminuye en presencia de polisorbatos.

### **Método de manufactura**

Los polisorbatos se preparan a partir de sorbitol en un proceso de tres pasos. El agua es inicialmente removido del sorbitol para formar un sorbitan (un anhídrido cíclico de sorbitol). El sorbitan es entonces parcialmente esterificado con un ácido graso, como oleico o ácido esteárico, para producir un éster del hexitan. Finalmente, el óxido de etileno es químicamente adicionado en presencia de un catalizador para producir el polisorbato.

### **Seguridad**

El Tween 20, es moderadamente tóxico por vía oral, IP y EV. Es irritante en piel humana.

- LD50 (hamster, oral): 18 g/kg
- LD50 (ratón, IV): 1.42 g/kg
- LD50 (rata, oral): 37 g/kg

### **TRIETANOLAMINA**

#### **Nombre genérico**

- BP: Triethanolamine
- PhEur: Trolaminum
- USP NF: Trolamine

#### **Sinónimos**

TEA; *Tealan*; trietilolamina; trihidroxitrietilamina; tris (hidroxietil) amina.

**Nombre químico y número de registro CAS:**

2,2',2''-Nitrilotrietanol [102-71-6]

**Fórmula empírica y peso molecular** $C_6H_{15}NO_3$  149.19**Categoría funcional**

Agente alcalinizante y emulsificante.

**Aplicaciones en tecnología farmacéutica.**

Ampliamente usado en formulaciones farmacéuticas tópicas para la formación de emulsiones, cuando es mezclado en proporciones equimoleculares con ácidos grasos como esteárico u oleico, trietanolamina forma jabones aniónicos los cuales son usados como agentes emulsificantes para producir partículas finas y estables en emulsiones aceite/agua con un pH alrededor de 8. Los jabones de trietanolamina producen emulsiones más estables que las producidas con un jabón alcalino, sin embargo, ambos se descomponen en presencia de ácidos y altas concentraciones de sales ionizadas.

Las concentraciones que se usan típicamente para la emulsificación de aceites fijos es 2-4% y 2 a 5 veces la cantidad de ácido graso, para aceites minerales la cantidad de trietanolamina debe ser incrementada en un 5% con el apropiado incremento del ácido graso usado. Las preparaciones que contienen jabones de trietanolamina tienden a obscurecerse cuando están almacenadas. Sin embargo, la coloración puede reducirse cuidando de no ser expuesto el producto a la luz y evitando el contacto del mismo con metales e iones metálicos. También es utilizada en la formación de sales para inyecciones, en preparaciones analgésicas tópicas. Otros usos generales son como agente tampón, solvente, plastificante de polímeros y humectante.

## Descripción

Líquido ligeramente amarillento, viscoso, olor amoniacal poco pronunciado.

## Propiedades físicas

- *Acidez/alcalinidad:* pH=10.5
- *Punto de ebullición:* 335°C.
- *Punto de fusión:* 20-21°C
- *Solubilidad:* miscible con agua, acetona, metanol y tetracloruro de carbono. Soluble en benceno (1:24), éter etílico (1:63).

## Incompatibilidades

Trietanolamina es una amina terciaria la cual contiene grupos hidroxilo así que es capaz de sufrir reacciones típicas de las aminas terciarias y alcoholes. El grupo amino usualmente exhibe una gran actividad cada vez que es posible una reacción con el grupo amino e hidroxilo. Trietanolamina puede reaccionar con el cobre formando sales complejas, decoloración y precipitación puede suceder en presencia de sales de metales pesados, también puede reaccionar con reactivos como cloruro de tionilo por el reemplazo de los grupos hidroxilo con halógenos, los productos de esta reacción son muy tóxicos, pueden parecerse a mostazas nitrogenadas.

## Método de manufactura

Trietanolamina se prepara comercialmente por la amonólisis de óxido de etileno, la reacción produce monoetanolamina, dietanolamina y trietanolamina, los que son separados para obtener los productos puros.



## Seguridad

Considerado como material no tóxico, puede causar hipersensibilidad o ser irritante a la piel ( $DL_{50}$  piel de conejo  $>20g/kg$ ).

