

UNIVERSIDAD CATOLICA DE SANTA MARIA
**FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS, BIOQUIMICAS
Y BIOTECNOLOGICAS**
PROGRAMA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUIMICA



**“EFECTO CICATRIZANTE DE UN GEL TOPICO A BASE DE *Cketo*
Cketo (Gamochaeta americana) EN ANIMALES DE
EXPERIMENTACIÓN. AREQUIPA -2011**

Tesis presentada por los Bachilleres:

***CORNEJO RODRIGUEZ, CHRISTIAN
PAUL***

PINTO ARRIETA, ANA CECILIA

Para obtener el Título Profesional de
Químico Farmacéutico

Asesor: Q.F. Fernando Torres Vela

**AREQUIPA –PERU
2011**

AGRADECIMIENTOS

Dr. Fernando Torres a un gran
amigo, gran persona y gran asesor.

Muchas gracias por todo su apoyo
en nuestra formación profesional.

Doctores del Programa Profesional
de Farmacia y Bioquímica

Por sus enseñanzas y consejos que
nos sirvieron en toda nuestra
formación profesional.

Dr. Alberto Briceño Ortega; Mgter.
Angélica Corzo Salas y Dra. Gaby Velasco
Lozano

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

Q.F. Stamber Revilla por su
cooperación y apoyo para la
ejecución del presente
trabajo

Ana Cecilia & Christian

Dedicatoria

A Dios, al SR. De los Milagros por
estar siempre a mi lado guiándome
y dándome la fe necesaria para
seguir luchando y así cumplir mis
sueños y metas.

A mi madre por su amor,
carinho, comprensión,
paciencia y sus valiosos
consejos que me dio a lo
largo de mi vida.

A mi padre por su amor, esfuerzo,
carinho y comprensión para la
culminación de mi carrera
profesional.

A mi gran amiga Anita Pinto y demás
compañeros por su gran amistad,
paciencia, comprensión, y por los
grandes momentos que vivimos en estos
6 años.

Christian

*A Dios, al Divino Niño por estar
siempre presente en todos los
momentos, en mis decisiones y en
los retos de mi vida*

*A mis Padres Howard y Eva
por brindarme su apoyo y
comprensión, por todo el
esfuerzo que hicieron para la
culminación de mi carrera.*

*A mis Hermanas Yajayra y
Marita por su apoyo y paciencia y
a mi Sobrina Briannita con todo
mi cariño.*

*En especial a mi gran amigo Christian
y a mis compañeros de Universidad
que hicieron de esta, una etapa difícil
de olvidar.*

Ana Cecilia

INDICE

RESUMEN

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

HIPÓTESIS

CAPITULO I

1. MARCO TEÓRICO

1.1. FORMAS FARMACÉUTICAS	8
1.1.1. POMADAS	8
1.1.2. UNGÜENTOS	8
1.1.3. CREMAS	9
1.1.4. LOCIONES	9
1.1.5. PASTAS	10
1.1.6. GELES	10
A.-MECANISMOS DE FORMACIÓN DE UN GEL	11
B.-TIPOS DE GELES	12
C.-EXCIPIENTES DE GELES	15
D.-FORMULACIÓN DE GELES	17
E.-INCORPORACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO	18
F.-ESTABILIDAD DE GELES	19
1.2. DESCRIPCIÓN DE INGREDIENTES UTILIZADOS EN LA ELABORACIÓN DEL GEL	19
1.2.1. CARBOXIMETILCELULOSA	19
1.2.2. TRIETANOLAMINA	22

1.2.3. PROPILENGLICOL	24
1.2.4. PROPILPARABENO	26
1.2.5. METILPARABENO	28
1.3. COMPONENTES DE LA PIEL Y CICATRIZACIÓN	30
1.3.1. COMPONENTES DE CADA CAPA DE LA PIEL	30
1.3.2. HERIDA Y SU CLASIFICACION	31
1.3.3. PROFUNDIDAD DE LA HERIDA	33
1.3.4. REPARACIÓN	33
1.3.5. CICATRIZACIÓN	34
1.3.6. CICATRIZACIÓN DE INCISIONES QUIRURGICAS	34
1.4. DESCRIPCIÓN DE ESPECIE VEGETAL	39
1.4.1.-UBICACIÓN TAXONOMICA	40
1.4.2.-DESCRIPCIÓN BOTÁNICA	40
1.4.3.-PARTE EMPLEADA	40
1.4.4.-PROPIEDADES MEDICINALES	40
1.4.5.-HABITAD	41
1.4.6.-TOXICOLOGÍA	41
1.5. EXTRACCIÓN DE PRINCIPIOS VEGETALES	41
1.5.1. MÉTODOS EXTRACTIVOS	41
1.5.2. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LAS SOLUCIONES EXTRACTIVAS	48
1.5.3. TIPOS DE EXTRACTOS	48

CAPITULO II

2. MATERIALY MÉTODOS	
2.1.LUGAR DE INVESTIGACIÓN	51
2.2.DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	51
2.3.MATERIALES	52
2.4.MÉTODOS	54
2.4.1. PREPARACIÓN DE LAS PLANTA PARA SU ANÁLISIS	54
A.-RECOLECCIÓN	54
B.-SELECCIÓN	54
C.-ESTABILIZACIÓN	54
D.-DESECACIÓN	54
E.-PULVERIZACIÓN	55
2.4.2. MÉTODO PARA LA OBTENCIÓN DEL EXTRACTO	55
2.4.3. CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA (CCF)	57
2.4.4. ANÁLISIS FITOQUÍMICO EN TUBOS	61
2.4.5. FORMULACIÓN Y PREPARACIÓN DE LA FÓRMULA FARMACÉUTICA	62
2.4.5.1. INGREDIENTES USADAS EN LA FORMULACIÓN DEL GEL	62
2.4.5.2. FORMULACIÓN DEL GEL CON EXTRACTO DE CKETO CKETO	63
2.4.5.3. PREPARACIÓN DEL GEL	64
2.4.6. DETERMINACIÓN DEL EFECTO CICATRIZANTE	64
2.4.6.1. ESTANDARIZACIÓN DE LA MUESTRA	64
2.4.6.2. MUESTREO	64
2.4.6.3. MÉTODOS DE EVALUACIÓN	65
2.4.7. MÉTODOS ESTADÍSTICO PARA LA INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	67
2.4.7.1. ESTADÍSTICAS PARA LA COMPARACIÓN DE MEDIAS	67

CAPITULO III

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. DETERMINACIÓN DEL PORCENTAJE DE RENDIMIENTO DEL EXTRACTO	68
3.2. TRATAMIENTO PREVIO Y OBTENCIÓN DEL EXTRACTO	68
3.3. CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA	69
3.4. ANÁLISIS FITOQUÍMICO	71
3.5. FORMULACIÓN Y PREPARACIÓN	72
3.6. CONTROL MICROBIOLÓGICO	73
3.7. REALIZACIÓN DE HERIDAS	74
3.8. APLICACIÓN DEL TRATAMIENTO	77
3.9. RESULTADOS DE LA PRUEBA DE TENSIÓN	78

CONCLUSIONES	91
--------------	----

SUGERENCIAS	92
-------------	----

BIBLIOGRAFÍA	93
--------------	----

ANEXOS	
--------	--

RESUMEN

El presente trabajo tuvo como objetivo evaluar el efecto cicatrizante del Gel a base de hojas de “Cketo Cketo” (*Gamochaeta americana*) procedente de la ciudad de Puno.

Para obtener el extracto se utilizó el método de extracción continua llamado percolación con disolvente etanólico, obteniendo dos extractos con diferentes concentraciones al 10% y al 15%, estos extractos fueron llevados al equipo de rotavapor para la eliminación del solvente, estos fueron de color verde oscuro, con un olor característico, los cuales fueron guardados en frascos color caramelo para su posterior uso en la elaboración del Gel.

A partir de estos Extractos se elaboró el Gel, para el cual se usó Carboximetilcelulosa (CMC), como agente gelificante, además de otros excipientes para su elaboración, se decidió utilizar la forma farmacéutica de Gel, por su rápido efecto y mayor acción penetrante en la piel, lo que no ocurre con otras formas farmacéuticas de uso tópico. En la evaluación de Cromatografía en Capa fina, se detectó presencia de Flavonoides, Terpenos y Taninos.

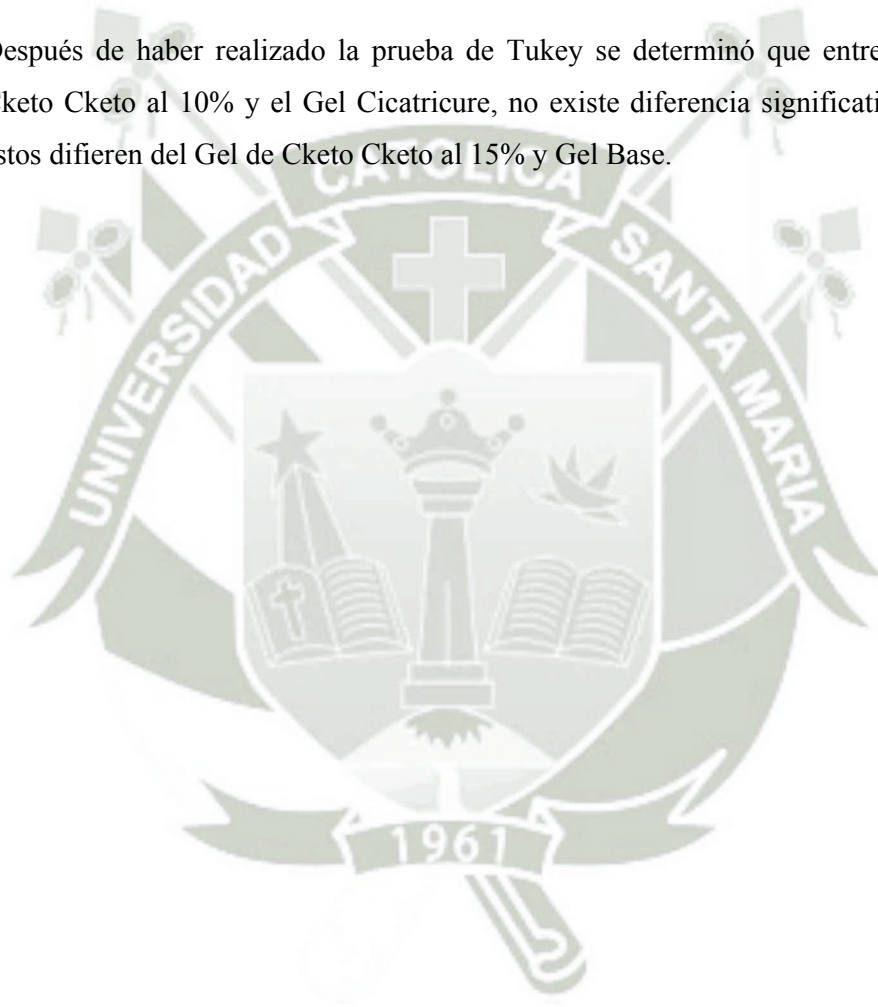
Para evaluar el Efecto Cicatrizante del Gel de Cketo Cketo (*Gamochaeta americana*), se utilizaron 24 ratas albinas hembras de la especie *rattus rattus*, las cuales fueron estandarizadas durante 8 días, las que fueron divididas en cuatro grupos de 6 ratas cada uno denominados: Grupo Base, Grupo Gel 10%, Grupo Gel 15% y Preparado Comercial. Posteriormente se les realizó dos heridas incisas de 1 cm de longitud y 5 mm de profundidad, en la zona dorsal a la altura de la cintura escapular y perpendicular al eje del cuerpo; a través de la capa dérmica.

Se aplicaron los tratamientos sobre la incisión cada doce horas por 5 días. La evaluación del efecto cicatrizante fue por el método tensiométrico al quinto día de haber sido iniciado el tratamiento, para realizar dicho método se aplicó la tensión

sobre la herida para determinar la fuerza que soporta la herida antes de abrirse y haciendo la comparación con los otros grupos de estudio.

Luego de haber realizado el método tensiometrico en los cuatro grupos de estudio, se procedió a realizar un análisis estadístico utilizando la prueba ANOVA y Tukey con el software SPSS y Statgraphics Centurium, concluyéndose que el Gel de Cketo Cketo al 10%, Gel de Cketo Cketo al 15% y el Gel Base comparado frente al Gel Cicatricure, existe diferencia significativa.

Después de haber realizado la prueba de Tukey se determinó que entre el Gel de Cketo Cketo al 10% y el Gel Cicatricure, no existe diferencia significativa; pero sí estos difieren del Gel de Cketo Cketo al 15% y Gel Base.



ABSTRACT

The present work had as aim compare the healing effect of the Gel based on leaves of "Cketo Cketo" (*Gamochaeta americana*) proceeding from Puno's city.

To obtain the extract there was in use the method of constant extraction called percolation with solvent etanólico, obtaining two extracts with different concentrations to 10 % and to 15 %, I take to him for rotavapor the extracts, these were of dark green color, with a typical smell, which were guarded in flasks color candy for his later use in the production of the Gel.

From these Extracts the Gel was elaborated, for which used Carboximetilcelulosa (CMC), as agent gelificante, besides other excipients for his production, was decided the pharmaceutical form of Gel used, for his rapid effect and major penetrating action in the skin, which does not happen with others pharmaceutical forms of hackneyed use. In the evaluation of Chromatography in thin Cap, there was detected presence of Flavonoides, Terpenos and Tannins.

To evaluate the Healing Effect of Cketo Cketo's Gel (*Gamochaeta americana*), females of the species were in use 24 albino rates *rattus rattus*, which were standardized for 8 days, which were divided in four groups of 6 rates each one named: Group Bases, Group Gel 10 %, Group Gel 15 % and Prepared Commercial. Later there were realized two scrappy wounds of 1cm of length and 0.5 mm of depth, in the dorsal zone at a height of the waist escapular and perpendicular to the axis of the body; across the dermal cap.

The treatments were applied on the incision every twelve hours for 5 days. The evaluation of the healing effect went for the method tensiométrico to the fifth day of the treatment having being initiated, to realize the above mentioned method the tension was applied on the wound to determine the force that the wound supports before be opening and doing the comparison with other groups of study.

After having realized the method tensiometrico in four groups of study, one proceeded to realize a statistical analysis using the test ANOVA and Tukey with the software SPSS and Statgraphics Centurium, concluding that Cketo Cketo's Gel to 10 %, Cketo Cketo's Gel 15 % and the Gel Bases compared opposite to the Gel Cicatricure, significant difference exists.

After realized credit Tukey's test decided that between Cketo Cketo's Gel to 10 % and the Gel Cicatricure, significant difference does not exist; but yes these differ from Cketo Cketo's Gel to 15 % and Gel Bases

INTRODUCCION

La medicina tradicional, es utilizada ampliamente y desde tiempos ancestrales en nuestro país. El conocimiento sobre salud, enfermedad, prevención y tratamiento ha sido transmitido de una generación a otra; a través del tiempo. Este saber se basa exclusivamente en la experiencia y en las observaciones.

Actualmente se ha incrementado el consumo de plantas medicinales y es aquí que aparece la necesidad de orientar, regular y normar el uso de estos valiosos recursos naturales.

Hoy en día la medicina tradicional es parte integral de la cultura de nuestro país y es muy especial, ya que tenemos una gran variedad de plantas medicinales, muchas desconocidas aun en sus propiedades curativas o tóxicas. Las investigaciones sobre productos farmacéuticos a partir de recursos naturales cobran gran importancia, ya que los productos actuales sintéticos son muy costosos en su elaboración y presentan a su vez mayores efectos secundarios.

El “Cketo Cketo” (*Gamochaeta americana*), es una planta curativa conocida desde hace mucho tiempo, los pobladores de la zona de Puno refieren que tiene fama de ser un excelente cicatrizante en las heridas, desinflamante del hígado y purificador de la sangre. Actualmente esta planta se comercializa de forma empírica e informalmente en mercadillos de la ciudad, por lo tanto consideramos evaluar sus propiedades experimentalmente y así aportar una nueva alternativa de preparado farmacéutico para la comunidad.⁽²³⁾

Por tal razón y motivados por el impulso que hoy en día se da al empleo de recursos naturales en la terapia de diversas enfermedades nos propusimos estudiar el efecto cicatrizante del Cketo Cketo (*Gamochaeta americana*), por tal motivo esta investigación pretende no solo corroborar la acción cicatrizante de la especie ya mencionada, sino además formular un preparado farmacéutico natural que posea los efectos mencionados a dicha planta.

OBJETIVO GENERAL

1. Evaluar el efecto cicatrizante del gel a base de hojas “*Cketo Cketo*” (*Gamochaeta americana*) sobre heridas procuradas en animales de experimentación (*Rattus Rattus*.)

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Preparar el gel tópico a base de hojas de “*Cketo Cketo*” (*Gamochaeta americana*).
2. Identificación de los componentes del “*Cketo Cketo*” (*Gamochaeta americana*).
3. Comparar el efecto sobre el proceso de cicatrización del Gel de hojas de “*Cketo Cketo*” (*Gamochaeta americana*) frente a un preparado comercial en animales de experimentación.

HIPOTESIS

Dado que al “*Cketo Cketo*” se le atribuyen efectos beneficiosos sobre la cicatrización, es posible que el Gel elaborado a partir de las hojas de “*Cketo Cketo*”, muestre dicho efecto sobre las heridas.



CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

1.1 FORMAS FARMACEUTICAS

1.1.1 POMADAS

Son formas farmacéuticas semisólidas con una sola fase, mezcla de grasas, pudiendo llevar además otros compuestos hidrofóbicos, como las ceras o resinas. Se destinan para su uso sobre la piel o las mucosas. Pueden contener medicamentos suspendidos, disueltos o emulsionados. (20)

1.1.2 UNGUENTOS

Están compuestos por combinaciones de grasas. Si añadimos una parte de agua se obtienen las pomadas, emulsiones con menos del 50 % de agua. Ambos se acumulan en el estrato córneo formando una capa oclusiva que favorece la hidratación de la piel y aumenta la absorción percutánea de los principios activos que transportan. Están especialmente indicados en dermatosis crónicas, de áreas con una capa córnea gruesa como son las palmas, las plantas, los codos y las rodillas. (20)

Sus principales ventajas son la capacidad cubriente y protectora de la piel frente a agentes externos y su carácter oclusivo para favorecer la penetración de los activos, pero su uso en pediatría está muy limitado porque tienen un tacto muy graso, manchan la ropa y se esparcen peor que las cremas.(20)

1.1.3 CREMAS

Son emulsiones semisólidas, es decir mezclas de grasas y agua con un tensioactivo o emulgente. (21)

En general destacan por su buena extensibilidad y sus adecuadas características, sus propiedades son muy diferentes para cada tipo de emulsión y pueden modificarse fácilmente alterando su composición, por lo que es una forma farmacéutica que puede emplearse prácticamente para cualquier edad, afección y localización corporal y una de las mejores aceptadas por los pacientes. (20)

En las Cremas la cantidad de agua es superior al 50 %. Al ser poca grasa deja menos residuo, ya que el componente acuoso se evapora, por lo que son más aceptables cosméticamente. Se usan en el tratamiento de las dermatosis en fase subaguda (escamocostrosa) y en las áreas donde la transpiración es mayor, como la cara o los pliegues, aunque son un excipiente bastante versátil. (20)

1.1.4 LOCIONES

Las lociones pueden ser de varios tipos son preparaciones líquidas o semilíquidas que contienen uno o más componentes activos en un vehículo apropiado. Pueden contener conservadores antimicrobianos y otros excipientes, como estabilizadores, los tipos de lociones más conocidas son las acuosas, las hidroalcohólicas y las lociones en emulsión o leches. Las dos primeras no dejan residuo sobre la piel cuando se evapora el disolvente, por lo que son adecuadas para su uso en zonas pilosas. También son de elección en afecciones que cursan con un exceso de grasa como por ejemplo el acné. Todas las lociones presentan una acción refrescante debido a la evaporación del disolvente, por lo que son adecuadas en procesos inflamatorios. Están destinadas a aplicarse sobre la piel indemne sin fricción.(20)

1.1.5 PASTAS

Las pastas son suspensiones de alta concentración con deformabilidad plástica que se destinan a su uso sobre la piel o las mucosas. Las pastas deben ser de textura uniforme al frotar una muestra sobre el dorso de la mano, no deben de ser perceptibles partículas sólidas. Actúan principalmente en la superficie de la piel pero su capacidad de penetración está limitada. (20)

1.1.6 GELES

Se denominan geles a coloides transparentes, sistema de dos componentes rico en líquido, de naturaleza semisólida que se licuan al calentarse en contacto con la piel, dejando una capa no grasa y no oclusiva. Es un excipiente versátil ya que puede usarse en cualquier parte del tegumento, incluyendo el cuero cabelludo o la cara, aunque pueden ser irritantes si se aplican sobre una piel con fisuras y su costo económico es mayor que el de las cremas.(21)

Por distintos métodos es posible gelificar un sol, especialmente un sol liófilo, obteniendo una masa semirrígida gelatinosa que incluye todo el líquido del sol, este producto se llama Gel. (21)

Por enfriamiento, evaporación, agregado de solventes y acción de grandes cantidades de electrolitos sobre coloides hidrofílicos, bajo determinadas condiciones, se puede lograr gelificación porque se produce una desolvatación.

- Por enfriamiento: es el caso típico de la gelatina, se obtiene por enfriamiento del sol liófilo. (20)
- Por Evaporación: al reducirse la vaina de hidratación de las cadenas poliméricas se produce la gelificación.(20)
- Por agregado de solventes: si se agrega alcohol o acetona a un sol liófilo en el agua, el sistema se hace sensible a los electrolitos, comportándose

como un sol liófilo. Esta acción se atribuye a la eliminación por el alcohol o la acetona de la capa estabilizante de moléculas de agua.⁽²⁰⁾

- Por electrolitos: el agregado de grandes cantidades de electrolitos a sol liófilos provoca la coagulación o precipitación de las sustancias dispersas. Esta coagulación se debe a la deshidratación de las partículas dispersas.

(21)

VENTAJAS

- Sensación de frescura
- Fácilmente lavables
- Son bien tolerados

DESVENTAJAS

- Incompatibilidad con varios principios activos
- Tendencia a la desecación.

A. MECANISMOS DE FORMACIÓN DE UN GEL

Los productos gelificantes se pueden agrupar del siguiente modo:

- Polímeros que dan lugar a un gel dependiente del pH del medio.
- Polímeros que dan lugar a un gel por sí mismo, independiente del pH del medio. ⁽²⁰⁾

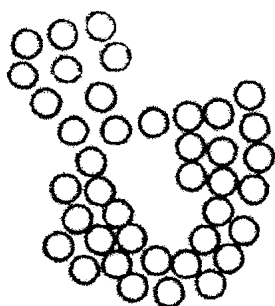
Los primeros dan lugar a soluciones ácidas que al neutralizar con las bases adecuadas, aumentan la viscosidad y disminuyen la turbidez del medio. El mecanismo por el cual se forma el gel es el siguiente: a bajos valores de pH, se disocia una pequeña proporción de grupos carboxílicos del polímero, formando un espiral flexible. ⁽²⁰⁾

B. TIPOS DE GELES

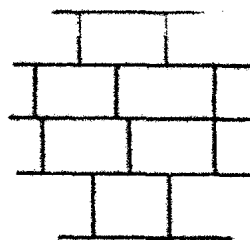
GELACION DE SOLES LIOFOBOS

Los geles pueden ser soles liófilos flocculados en los que puede considerarse que el gel forma un floculo continuo (ver la figura N° 1.1). Como ejemplo podemos citar los geles de Hidróxido de Aluminio e Hidróxido de Magnesio.

Fig. N° 1.1: Tipos de soles liófilos



Floculo continuo
Ej. hidróxido de aluminio



Floculo en "castillo de naipes"
Ej., bentonita

Las arcillas, como la bentonita, el silicato de aluminio magnesio y hasta cierto punto el Caolin, forman geles por flocculación de una manera especial. Son silicatos de aluminio hidratados que poseen una estructura cristalina que les permite existir en forma de placas planas, la parte plana o “cara” de la partícula posee carga negativa debido a los átomos de oxígeno y el borde de la placa tiene carga positiva debido a los átomos de Al^{+3} / Mg^{+2} . Debido a la atracción electrostática entre la cara y el borde de diferentes partículas, se genera una estructura de gel que forma lo que suele conocerse como “floculo en castillo de naipes”.

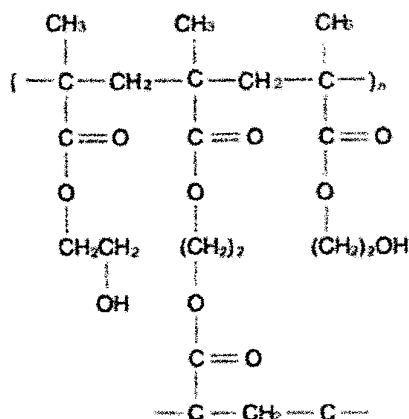
Las fuerzas que mantienen unidas las partículas en este tipo de Gel son relativamente débiles: fuerzas de Vander waals en la floculación mínima secundaria del hidróxido de aluminio, atracción electrostática en el caso de las arcillas, y como estos geles experimentan el fenómeno de la tixotropía, una transformación Gel-Sol-Gel isotérmica no química. Si se deshace un gel tixotrópico mediante agitación simple, se rompen estos enlaces y se forma un sol liófilo. Si se deja reposar las partículas colisionan, se produce la floculación y se restablece el gel. Los geles deben sus propiedades reológicas anormales a la floculación. Este fenómeno de la tixotropía se aprovecha para preparar suspensiones farmacéuticas, como la bentonita en la loción de calamina y en la industria de las pinturas. (14)

GELACION DE SOLES LIOFILICOS

Los geles formados por soles liofilicos pueden dividirse en dos grupos, dependiendo de la naturaleza de los enlaces entre las cadenas de la red.

Los geles de tipo I son sistemas irreversibles con una red tridimensional formada por enlaces covalentes entre las macromoléculas. Como ejemplos típicos podemos citar las redes hinchadas que se forman por la polimerización de monómeros de polímeros hidrosolubles en presencia de un agente polimerizante. Esos polímeros se han empleado para fabricar implantes expansivos que absorben los líquidos corporales y se hinchan alcanzando un volumen predeterminado. Implantados en estado deshidratado, estos polímeros se hinchan y llenan una cavidad corporal o dan forma a los tejidos circulares. También se usan para fabricar implantes que liberan fármacos, como antibióticos, de forma prolongada a las zonas próximas al implante.

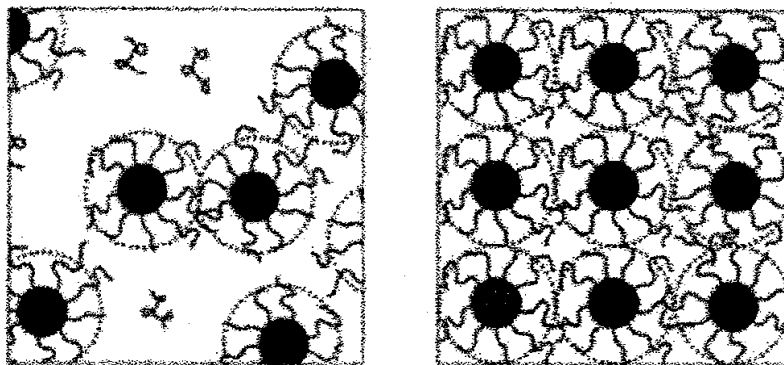
Fig. N° 1.2: Gel liofílico



Enlaces cruzados del poli (HEMA): poli (2-hidroxietilmetacrilato) con el etilenglicol dimetacrilato (EGDMA)

Los geles de tipo II se mantienen unidos por enlaces intermoleculares mucho más débiles, como los enlaces de hidrógeno. Estos geles son termorreversibles y pasan de sol a gel al calentarlos o enfriarlos. Las soluciones de poli (alcohol vinílico), por ejemplo, se gelifican al enfriarlos por debajo de una determinada temperatura, conocida como punto de gel. Debido a sus propiedades gelificantes, los poli (alcoholes vinílicos) se utilizan como gelatinas para aplicar fármacos sobre la piel. Tras la aplicación, el gel se seca rápidamente, dejando una película plástica de fármaco en íntimo contacto con la piel. Estos compuestos son anfifílicos y muchos de ellos forman micelas con un núcleo hidrófobo constituido por los bloques de poli (oxipropileno) rodeados por una cubierta de cadenas de poli(oxietileno) hidrófilas. A veces, el agua disuelve peor estos compuestos a temperaturas superiores y si se calienta una solución micelar crítica, se forman más micelas. Si la solución está suficientemente concentrada, puede producirse la gelificación debido a que las micelas se condensan tanto que no pueden moverse (ver figura N° 1.3). La gelificación es un proceso reversible y los geles vuelven al estado de sol al enfriarse.

Fig. N° 1.3: Copolímeros de bloques



Copolímeros de bloques de poli(oxietileno) -poli(oxipropileno)-poli(oxitetileno)

a) Formación de micelas.

b) Formación de trina base de gel cúbica por condensación de las micelas

C. EXCIPIENTES DE GELES

A continuación se muestran las principales sustancias utilizadas en la elaboración de geles de uso tópico, así como la concentración necesaria para su preparación. (30)

CUADRO N° 1.1
EXCIPIENTES DE GELES

	GELIFICANTE	CONCENTRACION
Sustancias inorgánicas	Bentonita	15-20%
	Dioxido de silicio	15-20%
Sustancias orgánicas	Éteres de celulosa	
	Ácido poliacrílico (Carbopol®)	1-5%
	Alcohol polivinílico	12-15%
	Polivinilpirrolidona	10-15%

Fuente: Vila Jato J. L. (Editor) “Tecnología Farmacéutica” 1° Edición 2011.

Editorial Síntesis S.A. (28)

SUSTANCIAS INORGÁNICAS

1. Dióxido de silicio. Es más conocido por su denominación comercial, Aerosil®, y está constituido por partículas coloidales esféricas de SiO_2 , prácticamente puro.
2. 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.

SUSTANCIAS ORGÁNICAS

Por lo que se refiere a los gelificantes 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.

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.⁽³⁰⁾

Celulosa y derivados. La celulosa es insoluble en agua a pesar de que las cadenas moleculares filiformes están constituidas por unidades básicas, glucopiranosas, que contienen tres grupos -OH por unidad. Ello se atribuye a la formación de enlaces hidrogeno entre las cadenas de moléculas. Sin embargo, estos enlaces pueden romperse introduciendo sustituyentes (metilo, etilo, etc.) que conducen a la formación de éteres, y los productos así obtenidos son solubles en agua. El grado de sustitución (número de grupos - OH sustituidos por cada unidad de glucosa) es una característica crítica que, junto con el grado de polimerización (longitud o unidades de glucosa que contienen la molécula), determinan las propiedades del producto obtenido.

La metilcelulosa corresponde al éter metílico que contienen entre 1.3 y 2 grupos metoxilo por unidad de glucosa.

La etilhidroxietilcelulosa contiene éteres con ambos grupos, etilo e hidroxietilo.

La carboximetilcelulosa sódica es una metilcelulosa con un sustituyente carboxilo ($-\text{OCH}_2\text{COOH}$). El grado de sustitución oscila entre 0.5-0.9.

En resumen, si bien la celulosa (celulosa microcristalina, Avicel®) es esponjable en agua hasta cierto límite, los productos eterificados muestran esponjabilidad ilimitada, o en otras palabras, en presencia de cantidades ilimitadas de agua se puede llegar al estado de "pseudosolución".

Exceptuando la carboximetilcelulosa sódica, todos los éteres de celulosa son de carácter no ionógeno, lo que representa una ventaja por cuanto no dan origen a incompatibilidades con sustancias de carácter iónico. De hecho, el comportamiento tixotrópico de los geles de celulosa microcristalina carboximetilcelulosa sódica sufre modificaciones importantes en presencia de electrolitos.

La preparación de los geles se realiza, en general, agitando el polvo en agua fría o templada y dejándolo reposar a continuación.

Acido poliacrílico

Alcohol polivinílico.

Polivinilpirrolidona.

FORMULACIÓN DE GELES

Se debe tener en cuenta las características fisicoquímicas y farmacológicas del principio activo, a los que estará supeditado el vehículo excipiente.

Los módulos a considerar en la formulación de un gel son:

- Líquido a gelificar
- Polímero gelificante
- Base neutralizante o acidificante en el caso que la gelificación dependa del pH

Fórmula patrón

En general se ajusta a:

- Principio activo x%

EXCIPIENTES

- Gelificante/s x%
- Regulador de pH (si procede) c.s.
- Diluyente c.s.p.

D. INCORPORACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

La incorporación del principio activo por lo general, se efectúa por disolución en el medio líquido, previamente a la incorporación de la base gelificante.⁽⁹⁾

Cuando las características del principio activo no permitan incorporarlo inicialmente, se añade sobre el gel, una vez obtenido, mediante agitación.

ENSAYO DE GELES

Para geles medicamentosos se realiza ensayos de identificación y valoración del principio activo. Los ensayos más importantes en geles son los estudios reológicos (determinación de la viscosidad a distintas fuerzas) es un parámetro muy importante, se evalúa la viscosidad con viscosímetros adecuados y luego se realiza los reogramas."

Reología:

La reología estudia las propiedades de fluidez de las sustancias y de los sistemas de sustancias. No solamente se ocupa de las leyes de fluidez de los líquidos, sino también de aquellos sistemas cuya viscosidad depende preponderantemente de su estructura interna.⁽³⁰⁾

La viscosidad o rozamiento interno es una importante magnitud empleada en la descripción de las propiedades de fluidez de las sustancias. Se define como la fuerza necesaria para vencer la resistencia opuesta por el rozamiento interno.⁽³⁰⁾

E. ESTABILIDAD DE GELES

Los factores desencadenantes de la inestabilidad de un gel son temperatura, cambios de pH, agitación violenta y electrólitos.

Los geles con el tiempo pierden su condición de tal y su estructura puede llegar a romperse. La estabilidad de un gel también depende de su correcta formulación. (28)

1.2. DESCRIPCION DE INGREDIENTES UTILIZADOS EN LA ELABORACION DEL GEL

1.2.1 CARBOXIMETILCELULOSA

a. Nombre Genérico:

BP: carmelosa de sodio, Farmacopea Europea: carmelosa de sodio, USP: Carboximetilcelulosa de sodio.

b. Sinonimos:

Akucell; Aqualon CMC; Aquasorb; Blanose; Carbose D; carmellosum natricum; Cel-O-Brandt, goma de celulosa, Cethylose; CMC de sodio, 466; Finnfix; Glykocellan; Nymcel ZSB; SCMC de sodio carboximetilcelulosa de sodio glicolato de celulos.

c. Nombre Químico y número de registro CAS:

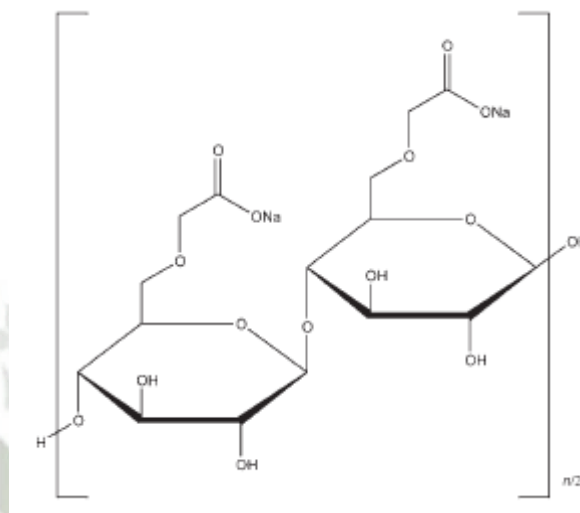
Celulosa, carboximetil éter, sal de sodio [9004-32-4]

d. Formula Empírica y peso molecular:

La USP 32 describe carboximetilcelulosa de sodio, como el sodio sal de un éter de celulosa polycarboxymethyl..(1)

e. Fórmula Estructural:

Figura 1.4: Estructura Química de la carboximetilcelulosa



f. Categoría Funcional:

Agente de recubrimiento, agente estabilizador, agente de suspensión, tabletas y cápsula disgregante, aglutinante de comprimidos, que aumentan la viscosidad del agente; agua-agente absorbente.⁽¹⁾

g. Aplicación en Tecnología Farmacéutica:

Carboximetilcelulosa de sodio se utiliza ampliamente en formulaciones farmacéuticas, tópicos y orales principalmente por su mayor viscosidad en las propiedades. En soluciones acuosas viscosas se usa para suspender los polvos destinados a la aplicación tópica u oral y administración parenteral. Carboximetilcelulosa de sodio también puede ser utilizada como aglutinante de tabletas y disgregante, y estabilizador de emulsiones.

Las concentraciones más altas, generalmente 3-6%, se utilizan para producir geles que se pueden utilizar como base para aplicaciones y pastas; glicoles se incluyen a menudo en este tipo de geles para evitar que se seque. ⁽¹⁾

Carboximetilcelulosa de sodio es también utilizada en la auto-adhesivo de ostomía, cuidado de heridas, y parches dermatológicos, como muco-adhesiva y para absorber exudado de la herida o transepidérmica de agua y el sudor. Esta propiedad muco-adhesiva utilizada en productos diseñados para prevenir las adherencias post-quirúrgicas de tejido; y para localizar y modificar la cinética de liberación de ingredientes activos aplicados a las membranas mucosas, y para la reparación ósea. También ha habido reportes de su uso como agente cito-protector.

Carboximetilcelulosa de sodio también se usa en cosméticos, artículos de tocador, prótesis quirúrgicas, y la incontinencia, higiene personal, y los productos alimenticios.⁽¹⁾

h. Descripción:

Carboximetilcelulosa tiene un color como blanco a casi blanco, sin olor, sin sabor en polvo y granular. Es higroscópico después de secado. ⁽¹⁾

i. Propiedades físicas:

Densidad: 0,52 g/cm³

Constante de disociación pKa = 4,30

Punto de Fusión aproximadamente a 2278C

j. Incompatibilidades:

Carboximetilcelulosa es incompatible con soluciones ácidas y las sales solubles de hierro y algunos otros metales, como aluminio, mercurio y zinc. También es incompatible con la goma xantana. La precipitación puede ocurrir a pH <2.

Carboximetilcelulosa forma complejos con gelatina y pectina. También se forma un complejo con colágeno y es capaz de precipitar una serie de proteínas con carga positiva.

k. Margen de seguridad:

Carboximetilcelulosa se utiliza en la administración oral, tópica, y algunas formulaciones parenterales. También es ampliamente utilizada en los cosméticos,

artículos de tocador y productos alimenticios, y es generalmente considerada como un no tóxico y no irritante de materiales. Sin embargo, el consumo oral de grandes cantidades de carboximetilcelulosa puede tener un efecto laxante, terapéuticamente, 4-10 g diarios en dosis divididas. DL50 (conejillo de indias, oral): 16 g / kg (31) DL50 (rata, oral): 27 g / kg .(1)

1.2.2 TRIETANOLAMINA

a. Nombre Genérico:

BP. Trietanolamina, USPNF: Trolamina, PhEur: Trolamina.

b. Sinonimos:

TEA; Tealan; Trietilolamina; Trihidroxitrietilamina; Tris(hidroxietil)amina.

c. Nombre Químico y número de registro CAS:

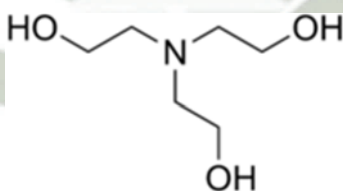
2,2',2"- nitrilotrietanol [102-71-6]

d. Formula Empírica y peso molecular:

$C_6H_{15}NO_3$ 140.19

e. Formula Estructural:

Figura 1.5: Estructura Química de trietanolamina



f. Categoría Funcional:

Agente Alcalinizante y emulsificante

g. Aplicación 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.⁽¹⁾

Las concentraciones que se usan típicamente para la emulsificación de aceites fijos es 2 a 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 oscurecerse 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 o iones metálicos. También es utilizada en la formación de sales para inyecciones, en preparaciones analgésicas tópicas.⁽¹⁾

Otros usos generales son como agente tampón, solvente, plastificante de polímeros y humectante.

h. Descripción:

Líquido ligeramente amarillento, viscoso, olor amoniacal poco pronunciado.

i. 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.

j. 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 u hidroxilo. Trietanolamina puede reaccionar con el cobre formando sales complejas, de coloración 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 esa reacción son muy tóxicos puede parecerse a mostazas nitrogenadas.⁽¹⁾

k. Margen de seguridad:

Considerado como material no tóxico, puede causar hipersensibilidad o ser irritante a la piel (DL50 piel, conejo > 20g/kg).

1.2.3 PROPILENGLICOL**a. Nombre Genérico:**

BP. Propilen glicol, USPNF: Propilenglico, PhEur: Propilenglicolum.⁽¹⁾

b. Sinónimos:

1,2-hidroxipropano, 2-hidroxipropanol, metilenglicol, propano-1,2-diol, metiletilenglicol.

c. Nombre Químico y número de registro CAS:

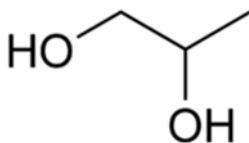
1,2 Propanodiol [57-55-6]

d. Formula Empírica y peso molecular:

$C_3H_8O_2$ 76.09

e. Formula Estructural:

Figura 1.6: Estructura Química de Propilenglicol



f. Categoría Funcional:

Preservante antimicrobiano, desinfectante, humectante, plastificante, solvente, estabilizante de vitaminas, co disolvente, miscible en agua.⁽¹⁾

g. Aplicación en Tecnología Farmacéutica:

Propilenglicol es usado como disolvente, liquido extractante y preservante en una variedad de formulaciones parenterales y no parenterales. En general es mejor solvente que la glicerina y disuelve una gran variedad de materiales como corticoesteroides, fenoles, sulfas, barbitúricos , vitaminas A y D, la mayoría de los alcaloides y muchos anestésicos locales. Es un antiséptico semejante al etanol, también es usado en cosméticos y en industria alimentaria con transporte de emulsificantes y como vehículo de esencias teniendo como ventaja sobre el etanol que su falta de volatilidad produce un sabor más uniforme. ⁽¹⁾

h. Descripción:

Líquido claro viscoso, inodoro, completamente soluble en agua.

i. Propiedades físicas:

- *Punto de ebullición:* 188°C
- *Punto de Fusión:* -59°C
- *Solubilidad:* miscible con agua, cloroformo, etanol y glicerina. No es soluble en aceite mineral u otros aceites, pero puede disolver aceites esenciales.
- *Densidad:* 1,038 g/cm³ a 20°C

j. Incompatibilidades:

Propilenglicol es incompatible con agentes oxidantes como Permanganato de Potasio.

k. Margen de seguridad:

Este ingrediente se utiliza en alimentos y formulaciones farmacéuticas, es considerado como material no tóxico (DL50 oral, ratas 21-33.7 g/kg).

1.2.4 PROPILPARABENO

a. Nombre Genérico:

BP. Propilhidroxibenzoato, USPNF: Propilparabeno, PhEur: Propilparahidroxibenzoato. (1)

b. Sinónimos:

Ácido 4-hidroxibenzoico propil éster, *Nipasol M.*, Chemocide PK, Propil Chemosept, propil p-hidroxibenzoato, propilparahidroxibenzoato, propilparasept, Solbrol P, Tegosept P. (1)

c. Nombre Químico y número de registro CAS:

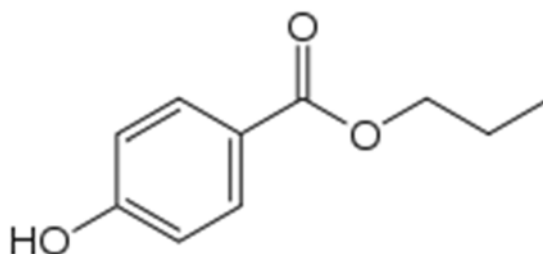
Propil 4-hidroxibenzoato [94-13-3]

d. Fórmula Empírica y peso molecular:

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

e. Fórmula Estructural:

Figura 1.7: Estructura Química de Propilparabeno



f. Categoría Funcional:

Preservante antimicrobiano.

g. Aplicación en Tecnología Farmacéutica:

Propilparabeno es ampliamente usado como preservante antimicrobiano en formulaciones cosméticas, productos alimenticios y formulaciones farmacéuticas. Puede ser usado solo o en combinación con otros esteres de parabenos o con otros agentes antimicrobianos, los parabenos son efectivos en un amplio rango de pH y tiene acción sobre un gran espectro microbiano también se ha observado gran actividad sobre hongos y levaduras, debido a la pobre solubilidad de los parabenos se han usado frecuentemente las sales (particularmente las sódicas) en diferentes formulaciones, pero esto puede causar que formulaciones pobremente tamponadas se tornen alcalinas, propilparabeno (0,02 %) y metilparabeno (0.18%) han sido usados combinadamente para preservar diferentes formulaciones parenterales.⁽¹⁾

h. Descripción:

En forma de polvo blanco, cristalino inodoro e insípido.

i. Propiedades físicas:

- *Punto de Fusión:* 295°C
- *Solubilidad:* Soluble agua (1 en 2500 a 20°C), propilenglicol (1 en 3,9 a 25°C), etanol 95° (1 en 1.1 a 20° C), glicerina (1 en 250 a 20°C).
- *Gravedad Especifica:* 1,288g/cm³

j. Incompatibilidades:

La actividad antimicrobiana de propilparabeno se ve considerablemente reducida en presencia de surfactante no iónicos como resultados de la miscelización, la absorción de propilparabeno por los plásticos ha sido reportada, la cual es dependiente del tipo de plástico del envase y de los vehículos.

El silicato de magnesio y aluminio, tricilicato 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, un pH de 8 es rápidamente hidrolizado en aproximadamente 60 días a temperatura ambiente.⁽¹⁾

k. Margen de seguridad:

Material no tóxico, no es irritante de la piel (DL50 ratón 9 g/kg).

1.2.5 METILPARABENO

a. Nombre Genérico:

BP. Metilhidroxibenzoato, USPNF: Metilparabeno, PhEur: Methilis parahidrobenzoas.

b. Sinónimos:

Ácido 4-hidroxibenzoico metil éster, Metil Chemosept, metilparahidroxibenzoato, metilparasept, Solbrol M, Tegosept M.

c. Nombre Químico y número de registro CAS:

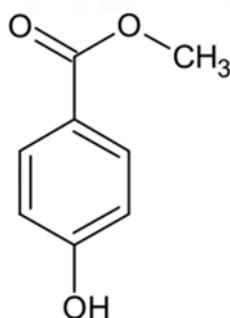
Metil 4-hidroxibenzoato [99-76-3]

d. Fórmula Empírica y peso molecular:

$C_8H_8O_3$ 152.15

e. Fórmula Estructural:

Figura 1.8 Estructura Química de Metilparabeno



f. Categoría Funcional:

Preservante antimicrobiano.

g. Aplicación en Tecnología Farmacéutica:

Metilparabeno es ampliamente usado como un preservante antimicrobiano en formulaciones cosméticas, productos alimenticios y formulaciones farmacéuticas. Pueden ser usados solo o en combinaciones con otros esteres de 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 tienen 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 son usadas mas seguidas en formulaciones. El metilparabeno (0.18%) conjuntamente con propilparabeno (0.02%) ha servido para la preservación de diversas formulaciones farmacéuticas parenterales. El rango de pH donde es estable el metilparabeno es de 4 a 8.⁽¹⁾

h. Descripción:

En forma de polvo blanco, cristalino, incoloro. Es inodoro o casi inodoro y tiene un sabor leve a quemado. ⁽¹⁾

i. Propiedades físicas:

- *Punto de Fusión:* 125-128°C
- *Solubilidad:* Soluble agua (1 en 400 a 25°C), propilenglicol (1 en 5 a 25°C), etanol 95° (1 en 2 a 25° C), glicerina (1 en 60 a 25°C).
- *Gravedad Especifica:* 1,352g/cm³

j. Incompatibilidades:

Similar al propilparabeno, presenta incompatibilidad con polisorbato 80, la cual se ve disminuida con la adición del 10% de propilenglicol, para evitar misceclacion.

Se ha reportado incompatibilidades con bentonita, tricilicato 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. (1)

k. Margen de seguridad:

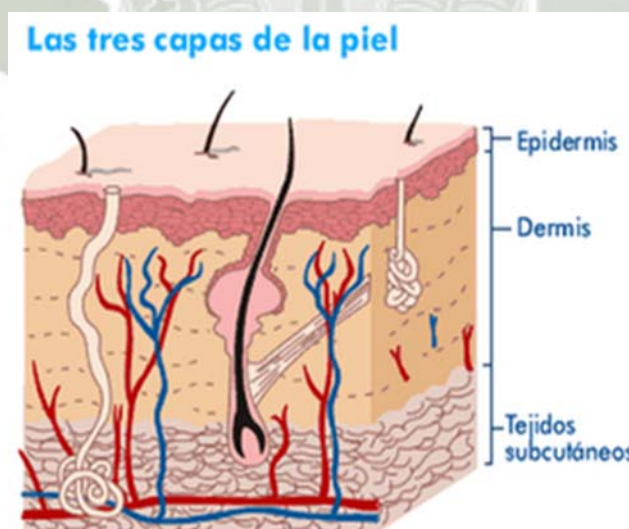
Prácticamente no es toxico, no es irritante de la piel (DL50 ratón 8 g/kg).

1.3.COMPONENTES DE LA PIEL Y CICATRIZACION

1.3.1.-COMPONENTES DE CADA CAPA DE LA PIEL

La piel consiste en tres capas principales, la epidermis, la dermis y tejidos subcutáneos. Las estructuras epidérmicas especializadas como los folículos pilosos y las glándulas sebáceas y sudoríparas se sitúan en la dermis sin interrumpir la unión dermo epidérmica. Bajo la dermis se encuentra el tejido hipodérmico de sostén o tejido graso subcutáneo. Contiene nervios y sus terminales, vasos sanguíneos que irrigan la piel y linfáticos.(7)

Figura 1.9: Capas de la piel



Fuente: Las Fascias: El papel de los tejidos en la mecánica humana

Autor: Serge Paoletti (7)

La epidermis tiene cinco estratos celulares. Las células de la capa basal se reproducen constantemente. Las células más viejas son desplazadas hacia la superficie, donde se depositan. Un proceso de transformación gradual cambia las células redondas y nucleadas de la capa basal en las escamas planas y ricas en queratina, que se encuentran en las capas externas de la epidermis. Estas células están muertas.

La dermis consiste en un tejido hecho de fibras de colágeno y elastina en una matriz de mucopolisacáridos, irrigadas por una trama vascular muy rica. La dermis sostiene la epidermis. La elastina de la dermis le aporta elasticidad y el colágeno su fuerza de tensión. El grosor de la dermis y por tanto, su tensión, varían según cada parte del cuerpo, lo que se comprueba al comparar como ejemplo las características de la piel de la espalda con las de la piel del párpado.

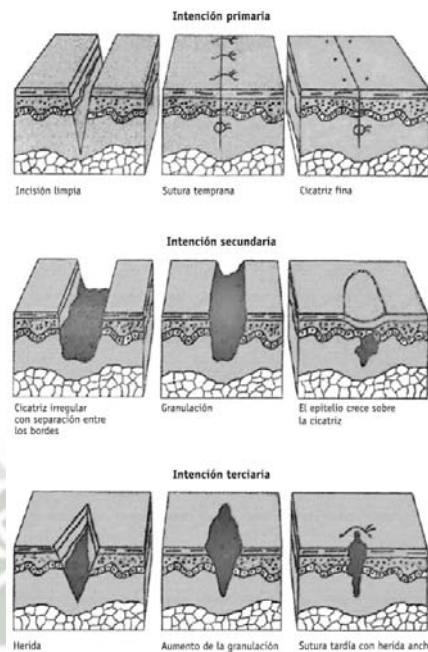
La unión de la dermis y la epidermis forma una serie de ondas llamadas pedículos radiculares o papilas. Los apéndices de la epidermis, como los folículos y las glándulas sudoríparas, están revestidos de células epiteliales y se introducen en la dermis sin interrumpir la unión dermoepidérmica.

1.3.2.-HERIDA Y SU CLASIFICACIÓN

Las heridas se dividen en agudas o crónicas. Las agudas cicatrizan en forma y tiempo corto. El proceso ocurre con pocas horas, si acaso no ocurre algunas complicaciones el resultado es una herida bien cicatrizada. Las heridas quirúrgicas pueden cicatrizar en varias formas.

Se dice que una herida por incisión que es limpia y se cierra con suturas cicatriza por primera intención. Con frecuencia, a causa de la contaminación bacteriana o la pérdida de tejido, la herida se deja abierta para que cicatrice mediante la formación de tejido de granulación y contracción, esto constituye la cicatrización por segunda intención. El cierre primario tardío, o cicatrización por tercera intención, es una combinación de los dos primeros y consiste en colocar suturas, permitir que la herida permanezca unos cuantos días y cerrar después de suturas. (5)

Figura 1.10 Herida y su clasificación



El espectro de cicatrización de las heridas agudas es amplio. Cuando se examina la integridad y la fuerza mecánica durante la cicatrización, el proceso normal se caracteriza por un incremento constante y continuo que alcanza una meseta en cierto punto de la lesión. Las heridas con cicatrización tardía se distinguen por disminución de la fuerza de rotura de la herida en comparación con las heridas que cicatrizan a un ritmo normal; sin embargo al final adquieren la misma integridad y fuerza que las heridas que cicatrizan con normalidad. Alteraciones como las carencias nutricionales, las infecciones o traumatismo grave ocasionan un retraso en la cicatrización, que se revierte cuando la fisiopatología subyacente se corrige.

El deterioro en la cicatrización se distingue por una falla para lograr la fuerza mecánica equivalente a la herida que cicatriza normalmente. Esto genera una cicatriz crónica, en general se conoce como cicatriz crónica una herida que no cicatriza en tres meses, entre otros factores que determinan la cronicidad la herida tenemos: edad, estado nutricional, infecciones, trastornos metabólicos (diabetes), y administración de corticoides.

1.3.3. PROFUNDIDAD DE LA HERIDA

Las heridas de la piel se pueden clasificar según las capas afectadas. Las heridas superficiales afectan solo la epidermis.⁽¹¹⁾

Las de profundidad parcial afectan la dermis. Las heridas de profundidad total llegan hasta el tejido subcutáneo o incluso a mayor profundidad.⁽⁸⁾

La dermis estará intacta si, al examinar una herida, se pueden identificar las marcas normales de la piel como las huellas dactilares. Una lesión que afecte parcialmente el grosor de la piel mostrara una dermis rosada y uniformemente pálida. La lesión dérmica más profunda mostrara islotes de grasa amarillenta que penetraran en la trama dérmica. En heridas de profundidad total, se verán áreas continuas de glóbulos de grasa sin dermis subyacente. El sangrado de una herida superficial se produce a partir de múltiples bocas puntiformes.⁽¹²⁾

En las heridas dérmicas más profundas, se ven puntos de sangrado de mayor tamaño y más separado. Las heridas de profundidad total y penetrante pueden mostrar un sangrado arterial pulsátil o un sangrado continuo de origen venoso.

1.3.4. REPARACIÓN

La reparación de la epidermis lesionada se produce por regeneración, un proceso similar a la producción normal de la epidermis. Las células de la capa basal se multiplican, migran hacia atrás desde las áreas no lesionadas y substituyen las áreas lesionadas. La reparación consiguiente tiene una estructura y aspecto normal y no deja cicatriz visible. La reparación de la dermis se produce por un proceso denominado granulación. La proporción de constituyentes y la arquitectura de la reparación difieren de la dermis normal. La curación de la lesión superficial de la dermis produce la formación de una señal permanente de la reparación, la cicatriz. La tensión que soporta una herida afecta la manera como se depositara el colágeno cuando este en proceso de curación, la tensión de la cicatriz consiguiente y su aspecto.⁽¹²⁾

Las lesiones de profundidad parcial de la piel pueden dejar células viables de la dermis en la base de los pedículos radiculares o en la parte dérmica de los apéndices, que formaran islotes de células epidérmicas en un mar de la dermis. La reparación de la epidermis se realiza a través de la migración y multiplicación de las células de estos islotes, hasta que formen una capa continua que curara la herida. La infección de una herida superficial destruirá los elementos epidérmicos residuales, reduciendo la capacidad de la herida para epitelizarse.⁽²²⁾

1.3.5.-CICATRIZACION

CONCEPTO

La cicatrización es un proceso de reparación tisular que se lleva a cabo mediante la formación de una variedad de tejido conjuntivo, denominado tejido de granulación, el cual está constituido por dos componentes celulares principales: la célula endotelial y el fibroblasto. Estas células migran, proliferan y sintetizan la matriz extracelular. En el caso de las heridas cutáneas, el proceso de cicatrización conduce a la regeneración del epitelio y al reemplazo de la dermis por un tejido fibroso, constituido fundamentalmente por colágeno con características diferente al normal.⁽²⁾

Las nuevas fibras son más cortas y desorganizadas y menos solubles, por lo que la cicatriz nunca llega a tener la fuerza tensil de la piel sana.⁽²⁾

1.3.6.-CICATRIZACION DE INCISIONES QUIRÚRGICAS

Las incisiones producen aquellas heridas en las cuales la arquitectura tisular está rota, pero no hay pérdida de tejido. Se observan y realizan a diario en la acción clínica. El orden y tiempo de los sucesos de la cicatrización en estos casos es el siguiente.⁽¹⁰⁾



EPITELIZACION

- A. Durante las primeras 24 horas, si no hay infección o mal manejo, el primer tejido en cruzar la línea incisional es la epidermis, para ello las plaquetas liberan factores de coagulación y factores de crecimiento para iniciar el proceso. Hay depósito de fibrina y coagulo con eritrocitos. Los neutrofilos se adhieren a las paredes vasculares (marginación) y luego las atraviesan

(diapédesis) y migran (quimiotaxis) al interior de la herida. Inicialmente, migran células epidérmicas pre-existentes por debajo del coagulo superficial en contacto con la dermis, pero en el curso de estas primeras horas empieza también una rápida actividad mitótica en los bordes de la herida y en los conductos sudoríferos y pilo sebáceos.⁽¹⁰⁾

- B. A las 48 horas este epitelio se ha engrosado marcadamente y, aun mas, ha migrado en cierta forma de la línea de incisión dérmica por debajo del coagulo sanguíneo. Al parecer las células epiteliales segregan enzimas proteolíticas, capaces de lisar uniones de fibrina que ligan los coágulos superficiales con los profundos.
- C. Una vez que el epitelio ha formado un “puente” a través de la incisión y separado la dermis del aire, comienzan los cambios dérmicos a lo largo, ancho y profundo de la herida.⁽¹⁰⁾



FASES DE LA CICATRIZACIÓN

La cicatrización de una herida sigue un patrón predecible que puede dividirse en fases superpuestas definidas por las poblaciones celulares y las actividades bioquímicas:

- a) hemostasia e inflamación
- b) proliferación
- c) maduración y remodelación.

La primera fase de la cicatrización es la Hemostasia e inflamación, sucede con agregación plaquetaria y la activación de la cascada de coagulación. Los polimorfos nucleares son las primeras células infiltrantes que penetran en el sitio de la herida y alcanzan su máximo a las 24-48 horas. El incremento de la permeabilidad vascular, la liberación de PG y la presencia de sustancias quimiotacticas, como factores del complemento, IL-1, TNF- α , TGF- β , factor plaquetario 4, o productos bacterianos que estimulan la migración de neutrofilos.⁽⁵⁾

La principal función propuesta para los neutrofilos es la fagocitosis de las bacterias y desechos tisulares. La segunda población de células inflamatorias que invade la herida la constituyen los macrófagos, que se acepta, son esenciales para el éxito en la cicatrización. Los macrófagos, que se derivan de monocitos circulantes, alcanzan cifras importantes en la herida cerca de 48-96 horas después de la lesión y permanecen en la misma hasta que la cicatrización de la herida termina.⁽⁵⁾

Los macrófagos, como los neutrofilos, participan en el desbridamiento de la herida por medio de fagocitosis y contribuyen a estasis microbiana mediante síntesis del radical oxígeno y óxido nítrico. La principal función de los macrófagos es la activación e incorporación de otras células por la vía de mediadores como citocinas y factores de crecimiento, y también en forma directa por interacción entre célula y moléculas de adherencia intercelular.

Los linfocitos T constituyen otra población de células inflamatorias/inmunitarias que invaden de manera rutinaria la herida. Esta variedad de leucocitos, menos numerosos que los macrófagos, alcanzan sus cifras máximas alrededor de una semana después de la lesión y en realidad son un puente en la transición de la fase inflamatoria a la fase proliferativa de la cicatrización. Aunque se sabe que los linfocitos son esenciales para la cicatrización de la herida, su función aun no se define por completo. Un gran cumulo de datos apoya la hipótesis que sostiene que los linfocitos T, tienen una participación activa en la modulación del ambiente de la herida. El agotamiento de la mayor parte de los linfocitos T de la herida disminuye la fuerza y el contenido de colágeno de la misma, en tanto que la supresión selectiva del grupo supresor CD8 de linfocitos T incrementa la cicatrización de la herida.⁽⁵⁾

La segunda fase es conocida como **proliferativa** de la cicatrización de heridas y en general abarca de los días 4 a 12. Durante ella la continuidad del tejido se restablece. Los fibroblastos y las células endoteliales son las últimas poblaciones celulares que infiltran la herida en cicatrización y el factor quimiotactico mas potente para fibroblastos es el PDGF. Tras penetrar en el ambiente de la herida, los fibroblastos reclutados necesitan proliferar primero y luego activarse para realizar su principal función de síntesis y remodelación de matriz. Esta acción es mediada en especial por las citocinas y los factores de crecimiento que los macrófagos de la herida liberan.

Los fibroblastos aislados de las heridas sintetizan más colágeno que los que no provienen de heridas, proliferan menos y efectúan de monoactivo la contracción de la matriz. Aunque es claro que el ambiente de la herida abundante en citocina tiene una función importante en esta alteración y activación fenotípicas, los mediadores exactos solo están caracterizados en parte. Además, el lactato, que se acumula en cantidades importantes en el ambiente de la herida con el tiempo, es un regulador potente de la síntesis de colágeno mediante un mecanismo que incluye ADP-ribosilación.⁽⁵⁾

Las células endoteliales también proliferan en forma extensa durante la fase de cicatrización. Estas células participan en la formación de nuevos capilares, un proceso esencial para el éxito en la cicatrización de la herida. Las células endoteliales migran de vénulas intactas cerca de la herida.

Su migración, replicación y nueva formación de túbulos capilares están influidas por citocinas y factores de crecimiento como TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa), TGF- β (factor beta de transformación del crecimiento) y VEGF, los macrófagos representan una fuente mayor en la herida, en cicatrización y en las células endoteliales se localizan en específico receptores de VEGF.

La tercera fase es la **maduración y remodelación** de la cicatriz se inician durante la fase fibroplástica y se caracterizan por una reorganización del colágeno sintetizado con anterioridad. El colágeno se cataboliza mediante metaloproteinasas de matriz (MPM) y el contenido neto de colágeno de la herida es el resultado de un equilibrio entre la colagenolisis y la síntesis de colágeno. Ocurre un cambio neto hacia la síntesis de colágeno y por último al restablecimiento de la matriz extracelular compuesta por una cicatriz rica en colágeno hasta cierto punto celular.

Tanto la calidad como la cantidad del colágeno recién depositado determinan la fuerza y la integridad mecánica de una herida reciente. El depósito de matriz en el sitio de la herida sigue un patrón característico: la fibronectina y el colágeno tipo III constituyen a la estructura temprana de la matriz; los glucosaminoglucanos y los proteoglucanos representan los siguientes componentes importantes de la matriz, y el colágeno tipo I es la matriz final.

La cantidad de colágeno en la herida llega a una meseta varias semanas después de la lesión, pero la fuerza de tensión continua en aumento durante varios meses más, la formación de fibrillas y el enlace cruzado de las mismas disminuye la solubilidad del colágeno e incrementa la fuerza y la resistencia a la degradación enzimática de la matriz de colágeno. La remodelación de la cicatriz continua durante muchos meses (6-12) después de la lesión y tiene como resultado la formación gradual de una cicatriz madura, avascular y acelular. La fuerza mecánica de la cicatriz nunca iguala la del tejido lesionado.⁽⁵⁾

FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA CICATRIZACIÓN

GENERALES

- Edad: enlentecida en ancianos
- Hipoproteinemia: malnutrición, grandes pérdidas proteicas
- Déficit de factores de coagulación: F.VIII; F.XIII; fibrinógeno
- Déficit vitaminas: C, A
- Déficit oligoelementos: cinc, hierro, cobre
- Hormonas: Aumento corticoides, disminución insulina
- Fármacos: corticoides, citostáticos, etc.
- Enfermedades: anemia, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, diabetes, coagulopatías, etc. ⁽¹⁰⁾

LOCALES

- Infección: estafilococos epidermidis y aureus, estreptococos.
- Hipoxia tisular: alteraciones de la microcirculación, hipoperfusión tisular, anemia.
- Cuerpos extraños
- Tamaño y forma: retraso de cicatrización si la herida es de gran tamaño y de forma irregular.
- Tensión y movilidad excesivas. ⁽¹⁰⁾

1.4. DESCRIPCION DE ESPECIE VEGETAL

CKETO CKETO (GAMOCHAETA AMERICANA)

1.4.1 UBICACIÓN TAXONÓMICA

Reyno	:	Plantae
División	:	Magnoliophyta
Clase	:	Magnolipsidae
Subclase	:	Asteridae
Orden	:	Asterales
Familia	:	Astraceae
Subfamilia	:	Asteroideae
Tribu	:	Inuleae
Género	:	Gamochaéta Wedd
Especie	:	Ganochaéta Americana (Millar) Weddell

Figura 1.11: Planta Cketo-Cketo



Fuente: Elaboración propia.

NOMBRE CIENTÍFICO:

Gamochaeta americana

NOMBRES COMUNES:

Cketo Cketo, Queto Queto, Ajengillo, Algodoncillo, Lengua de Perro ⁽²⁴⁾

1.4.2 DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Planta herbácea anual de hasta 60 cm de alto, tallos simples poco ramificado algo decumbentes o erectos ligeramente piloso con un diámetro de 2 mm aproximadamente. Hojas basales rosuladas oblongo espatuladas de 3-8 cm de largo por 0.8-2 cm de ancho marcescentes, sésiles, obtusa o algo redondeada en el ápice con un mucron central de borde fostoneado, casi glabras en el haz y tomentosa en el envés, enteras de base obtusa. ⁽²⁴⁾

Las hojas caulinares alternas congestas oblongo espatuladas gradualmente más pequeñas.

Capítulos: Dispuestos en espigas axilares y terminales involucran ligeramente acampanada de 3-4 mm de alto x 1.5-2.5 mm de ancho filarias de 3-4 seriadas escariosas imbricadas, las externas ovadas, las internas algo lanceoladas; presentan algunas manchas hacia el ápice de la filaria.

Flores: Son con dimorfismo foliar, las marginales aproximadamente son femeninas con corola filiforme, flores del disco 1-4 mm con corola tubular en forma muy estrecha. Aquenios oblongos de 2,5 mm con papus blanquecino. ⁽³⁾

1.4.3 PARTE EMPLEADA:

Hojas

1.4.4 PROPIEDADES MEDICINALES:

Desinflamante del hígado, cicatrizante, antiinflamatorio.

ANTECEDENTES TERAPÉUTICOS

En la medicina tradicional es usado como desinflamante del hígado.⁽³⁾

1.4.5 HÁBITAT:

Esta planta es una especie que se desarrolla cerca de los cultivos, matorrales, canales de regadío, de preferencia en suelos francos arenosos y arenosos húmedos. Es una hierba de los Andes distribuida altitudinalmente entre 1000 – 4000 metros sobre el nivel del mar.⁽²⁴⁾

1.4.6 TOXICOLOGÍA

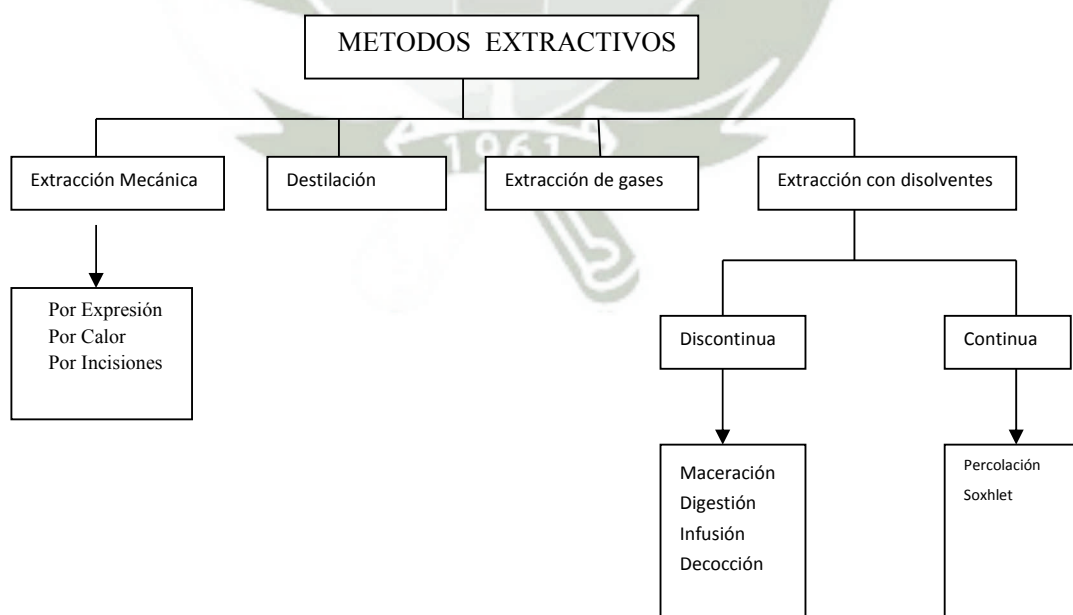
En el uso tradicional de la planta no se han reportado ni mencionado casos de toxicidad debido al consumo de la planta suministrada en infusión.

1.5. EXTRACCION DE PRINCIPIOS ACTIVOS EN VEGETALES

Se parte de la planta y se realiza un proceso extractivo para aislar los distintos principios activos que tenga dicha planta. Hay varios métodos extractivos.

1.5.1 MÉTODOS EXTRACTIVOS

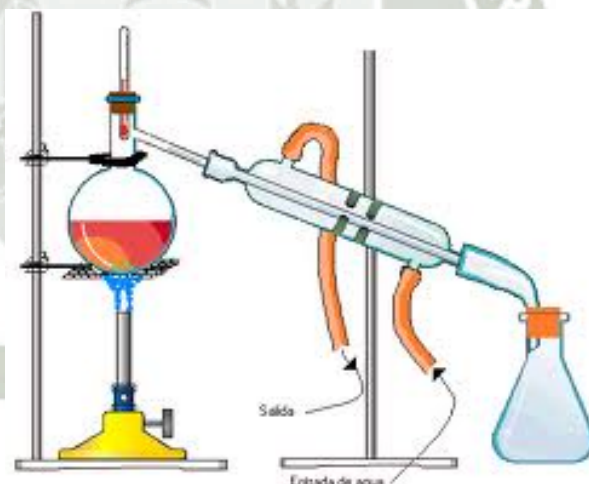
Cuadro 1.2: Diferentes Métodos Extractivos



1. **Extracción Mecánica:** Es una técnica que permite obtener los principios activos disueltos en los fluidos propios de la planta, los cuales una vez extraídos se denominan jugo. La extracción mecánica se puede realizar:
 - a. Por Expresión: Consiste en ejercer una presión sobre la droga
 - b. Por Calor
 - c. Por Incisiones: Mediante la cual fluyen los fluidos de la planta

2. **Destilación:** Es una técnica que se basa en la diferente volatilidad de los componentes de la droga, lo cual permite la separación de componentes volátiles de otros que son menos o nada volátiles. Se suelen hacer destilaciones por arrastre de vapor o hidrodestilaciones que facilitan la extracción de principios activos volátiles. La destilación permite obtener, por ejemplo, la esencias de las drogas. Es un método en el que se utiliza una fuente de calor por lo que solo es aplicable a principios activos termoestables.⁽¹⁴⁾

Figura 1.12: Equipo Destilación



3. **Extracción con Gases en Condiciones Supercríticas:** Se trabaja con dispositivos especiales donde es posible controlar la presión y la temperatura y se trabaja a presión (p) y Temperaturas (t) superiores a la P y T críticas. Los gases más usados son el Dióxido de Carbono y el Butano, si bien la extracción con Butano es

bastante peligrosa ya que es un gas muy inflamable. La extracción con gases suele ser muy selectiva y posteriormente es relativamente sencillo eliminar el gas extractor, pero resulta muy cara y es difícil encontrar las condiciones óptimas de presión y temperatura. (14)

4. **Extracción con Disolventes:** consiste en poner en contacto la droga con un disolvente capaz de solubilizar los principios activos. Los principios activos deben pasar de la droga al disolvente de manera que se obtenga un extracto líquido. Posteriormente dicho extracto se puede concentrar eliminando mayor o menos cantidad de disolvente. La extracción con disolventes es uno de los métodos que se emplea con la frecuencia para la obtención de principios activos. (14)

Para que la extracción con disolvente se lleve a cabo correctamente hay que tener en cuenta diversos factores:

- a) **Características de la Droga:** Se puede trabajar con drogas desecadas y con un grado de división adecuado (mayor en drogas duras como las cortezas y menor en drogas más blandas como flores y hojas), para facilitar el máximo contacto entre los principios activos y el disolvente. (14)
- b) **Naturaleza del Disolvente:** Principalmente se utilizan el agua y las mezclas hidroalcohólicas (agua y alcohol etílico) en proporción variable. También es posible utilizar otros disolventes orgánicos como acetona, éter etílico (poco usado actualmente), hexano, propilenglicol. El agua es un buen disolvente de muchos principios activos de las drogas pero por esta misma razón resulta generalmente poco selectivo. Además muchos principios activos se hidrolizan en agua. (14)

Por otra parte los extractos acuosos tienen una estabilidad poco duradera una vez preparados y deben ser obtenidos para su utilización en un periodo de tiempo relativamente corto. Utilizar mezclas variables de agua y alcohol permite seleccionar las sustancias que se desea extraer. Se pueden hacer extracciones sucesivas variando los disolventes y con ellos se consigue separar los principios

activos de las sustancias sin interés farmacológico, así como separar los principios activos entre sí. (14)

- c) Temperatura: El aumento de la temperatura favorece la extracción de principios activos de las drogas porque aumenta su solubilidad en los disolventes utilizados, pero a su vez puede favorecer la degradación de dichos principios activos, por lo que es necesario controlarla para conseguir una máxima extracción sin consecuencias indeseables para los principios activos. En ningún caso se puede utilizar temperaturas elevadas para extraer principios activos termolábiles. (14)
- d) Tiempo de Contacto entre la droga y el Disolvente: Depende de las características de la droga (dureza, grado de división, etc.), y de la naturaleza de los principios activos (volátiles, hidrolizables, oxidables).

Los diferentes tipos de extractos se pueden englobar en dos grupos: Las extracciones discontinuas y las Extracciones continuas.

- A. **Extracción Discontinua o Simultánea:** Se sumerge la droga en el disolvente, por lo que la totalidad de la droga contacta con el disolvente utilizado para extracción y la difusión de los principios activos se producirá en todas las direcciones hasta alcanzar el equilibrio.

La extracción discontinua incluye varios procedimientos de extracción:

- 1. Maceración: Consiste en poner en contacto la droga seca triturada con el disolvente utilizado para la extracción a temperatura ambiente, manteniéndolo todo en agitación durante un tiempo determinado que depende de las características de la droga y de la naturaleza de los principios activos. (14)

Se utiliza generalmente agua glicerina o mezclas hidroalcoholicas. A continuación se decanta el conjunto obteniéndose por una parte el extracto líquido con los principios activos y por otra un residuo de la droga

denominado marco. Para mejorar el rendimiento de la extracción es habitual volver a realizar otra maceración con el marco.

La maceración se utiliza cuando los principios activos son muy solubles y la estructura de la droga es muy permeable al disolvente (hojas, flores poco compactas).

2. Digestión: Es un método extractivo similar a la maceración, pero en el que se trabaja a temperaturas más elevadas.
3. Infusión: Se trabaja con un disolvente (agua) a temperatura próxima a la ebullición, en el que se introduce la droga que se quiere extraer y a continuación se deja enfriar el conjunto hasta temperatura ambiente.
4. Decocción o Cocimiento: Se pone en contacto la droga con el disolvente (agua) y el conjunto se lleva hasta la temperatura de ebullición, manteniendo dicha ebullición durante 15 a 30 min. Una vez enfriado se filtra y se exprime el residuo, el tiempo de decocción depende de las características de la droga, es menor para drogas vegetales blandas (hojas y flores) y mayor para drogas vegetales duras (corteza y semillas).

Tanto en las infusiones como decocciones se utiliza como disolvente siempre el agua, por lo que no resultan ser métodos adecuados para extraer principios activos hidrolizables. ⁽¹⁴⁾

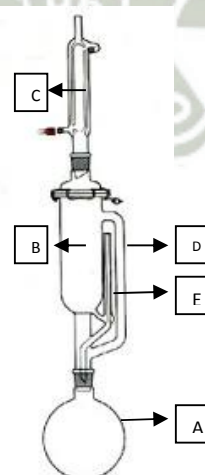
Extracción Continua o Progresiva: El Disolvente utilizado para la extracción se va renovando y actúa en una sola dirección. Son métodos que consisten en poner en contacto la droga con el disolvente adecuado y mantener en todo momento el desequilibrio entre la concentración de principio activo en la droga y en el disolvente para que se produzca la difusión celular. Mediante estos procedimientos se puede llegar a la extracción prácticamente completa de los principios activos de la droga.

Se utilizan varios métodos de extracción continua:

5. Percolación: Es un procedimiento que se realiza a temperatura ambiente. La droga se coloca en una columna y está en contacto permanente con el disolvente que gotea por la parte superior de la columna, atraviesa toda la zona donde se encuentra la droga con los principios activos, los va extrayendo y, por la parte inferior, se recogen los líquidos extractivos que contienen los principios activos, la percolación puede llegar a conseguir extracción prácticamente completa de la droga, pero con un elevado consumo de disolvente. (14)
6. Soxhlet: Es un sistema de extracción sólido-líquido en el que la extracción se realiza en un aparato que consta de un matraz de fondo plano (A), un cuerpo extractor (B) y un refrigerante (C). En el cuerpo extractor se coloca el disolvente orgánico y la droga, generalmente envuelta en un material poroso que permita el contacto con el disolvente. En el matraz de fondo plano se coloca el disolvente orgánico, se lleva a ebullición y los vapores del disolvente ascienden por el tubo lateral (D) y llegan al refrigerante donde condensan y caen sobre la droga situada en el cuerpo extractor cuando el cuerpo extractor se llena de líquido extractivo, este se vacía por el sifón lateral interno (E) y desemboca en el matraz inferior (A).

El disolvente orgánico se va reciclando durante el proceso mientras que los principios activos se van concentrando en el matraz inferior. (14)

Figura 1.13: Equipo soxhet



Fuente: Elaboración Propia

El Siguiende cuadro resume las condiciones de los distintos tipos de extracciones.

Cuadro N °1.4

Extracciones Discontinuas y Continuas

Extracción Discontinua	Temperatura	Tiempo	Disolventes
Maceración	T. Ambiente	Horas- días	Agua,mezclas hidroalcoholicas, glicerina
Digestión	T. > Ambiente	Horas- días	Agua, mezclas hidroalcoholicas, glicerina
Infusión	T. Próxima a Ebullición T. menor	1 -2 min. Hasta 30 min.	Agua
Decocción	T. de Ebullición	15- 3.0 min.	Agua

Extracción Continuas	Temperatura	Tiempo	Disolventes
Percolación	T. Ambiente	Variable	Varios
Soxhlet	T. de Ebullición	Variable	Disolventes Orgánicos

Fuente: Elaboración Propia

1.5.2. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LAS SOLUCIONES EXTRACTIVAS

Ventajas:

- Buena conservación sobre todo aquellas soluciones extractivas en las que el disolvente es antiséptico (alcohol, glicerina, propilenglicol)
- Fácil utilización y prescripción
- Posibilidad de estandarizar los productos obtenidos, es decir posibilidad de ajustar el contenido de principio activo.
- Posibilidad de eliminar los componentes indeseables de las drogas
- Aumento de la biodisponibilidad de sustancias activas, ya que se hayan disueltas.
- Posibilidad de concentrar el contenido por eliminación de los disolventes.

Desventajas:

- Baja estabilidad de las soluciones extractivas acuosas
- Dilución de los principios activos que en ocasiones pueden disminuir su eficacia.
- Variación del "Contexto natural": en la droga natural hay asociaciones de componentes que pueden alterarse al hacer una extracción, (lo cual puede ser un inconveniente o una ventaja).
- Presencia de disolventes indeseables: por ejemplo el alcohol u otros tipos de disolventes orgánicos.

1.5.3. TIPOS DE EXTRACTOS:

Según la concentración de principio activo respecto a la droga original y según su consistencia:

- a) Extractos Fluidos: El disolvente se ha evaporado en el rotavapor hasta conseguir una concentración de principio activo similar a la concentración del principio activo en la droga original. Tienen consistencia líquida y se obtienen generalmente por maceración o percolación. El disolvente suele ser agua o mezclas hidroalcohólicas. También pueden obtenerse por disolución de extractos secos. Los extractos fluidos se alteran fácilmente en contacto con la luz y el aire. Son muy usados para obtener formas líquidas ya que se manipulan y dosifican con facilidad.
- b) Extractos Blandos: Poseen una concentración de principio activo superior a la de la droga original y tienen consistencia semisólida. El disolvente suele ser agua o mezclas hidroalcohólicas. Los extractos blandos son poco estables y resultan difíciles de manipular, por lo que prácticamente no se utilizan.
- c) Extractos Secos: Se obtienen por evaporación total del disolvente y tienen una consistencia de polvo. Presenta una concentración muy superior de principio activo que la droga original. Son preparados bastante estables (aunque en muchas ocasiones resultan higroscópicos) y de fácil manipulación que se pueden utilizar para preparar tinturas, extractos fluidos, etc. (14)
- d) Crioextractos: Se obtienen de la droga fresca congelada de los que se extraen los principios activos mediante nitrógeno líquido, luego se añade alcohol etílico. Los crioextractos resultan muy caros, pero son muy útiles para la obtención de enzimas y proteínas de ciertas especies. (14)

Cuadro N°1.5

Tipos de Extractos

Extracto	Consistencia	Concentración	Estabilidad
Extracto Fluido	Líquida	Similar a la droga	Poco estable a aire y luz
Extracto Blando	Semisólida	Superior a la droga	Muy inestable
Extracto Seco	Pulverulenta	Superior a la droga	Estable, algo higroscópico
Crioextracto	Líquida	Superior a la droga	Estable

Fuente: Elaboración propia



CAPITULO II

MATERIALES Y MÉTODOS

1.1. LUGAR DE LA INVESTIGACIÓN

La elaboración de extractos, formulación del gel y la investigación cromatográfica se realizó en el laboratorio de Farmacognosia (H-206); el estudio en animales de experimentación fue realizado en el Bioterio ubicados en la Universidad Católica de Santa María.

1.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACION

El presente trabajo se realizó con animales de experimentación, con 4 grupos de tratamiento y su respectivo control. El diseño experimental fue de la siguiente manera:

- Grupo 1: Gel base
- Grupo 2: Gel Cketo Cketo al 10%
- Grupo 3: Gel Cketo Cketo al 15%
- Grupo 4: Gel Preparado Comercial (Cicatricure ®)

2.3. MATERIALES

➤ MATERIAL VEGETAL

Las muestras fueron obtenidas en el mercado del altiplano de la ciudad de Arequipa, provenientes de la ciudad de Puno.

➤ MATERIAL BIOLÓGICO

Se utilizó 24 ratas como animales de experimentación; hembras entre 200-250g de raza "holtzman", especie *rattus rattus*, variedad albina, todas ellas con alimentación estándar.

➤ **MATERIAL DE LABORATORIO**

MATERIAL DE VIDRIO

- ❖ Vasos de precipitado: 50, 100, 250ml
- ❖ Bagueta
- ❖ Probetas graduada de 5 y 100ml
- ❖ Termómetros
- ❖ Embudo de vidrio
- ❖ Cubas de desarrollo para C.C.F
- ❖ Capilares sin heparina
- ❖ Fiolas
- ❖ Pipetas volumétricas y gravimétricas

EQUIPOS Y APARATOS

- ❖ Equipo percolador (elaboración propia)
- ❖ Rotavapor BUCHZ Switzerland R-114
- ❖ Baño maría
- ❖ Estufa
- ❖ Balanza analítica
- ❖ Equipo tensiométrico (elaboración propia)
- ❖ Lámpara de luz UV
- ❖ Procesador de alimentos

OTROS

- ❖ Espátulas
- ❖ Potes
- ❖ Papel filtro rápido
- ❖ Algodón estéril
- ❖ Corchos
- ❖ Equipo venoclisis
- ❖ Guantes quirúrgicos
- ❖ Hilo

- ❖ Jeringas hipodérmicas de 1ml
- ❖ Jaulas metálicas
- ❖ Piscetas
- ❖ Láminas de sílica gel
- ❖ Mortero
- ❖ Procesador de alimentos

REACTIVOS

- ❖ Acetato de etilo MERCK
- ❖ Ácido Acético MERCK
- ❖ Ácido Sulfúrico MERCK
- ❖ Agua destilada MERCK
- ❖ Alcohol Etilico MERCK
- ❖ Amoníaco MERCK
- ❖ Butanol MERCK
- ❖ Ácido fórmico MERCK
- ❖ Tricloruro de aluminio 5%
- ❖ Metanol MERCK
- ❖ Acetato de plomo
- ❖ Formol MERCK
- ❖ Metanol MERCK
- ❖ Metilparabeno
- ❖ Propilparabeno
- ❖ Propilenglicol USP
- ❖ Tolueno MERCK
- ❖ Trietanolamina
- ❖ Vainillina
- ❖ Carboximetilcelulosa

2.4 METODOS

2.4.1 PREPARACIÓN DE LA PLANTA PARA SU ANÁLISIS

A. RECOLECCIÓN

La planta de Cketo Cketo (*Gamochaeta americana*) fue recolectada en el Mercado "Del Altiplano" en la ciudad de Arequipa, las muestras fueron procedentes de la ciudad de Puno.

B. SELECCIÓN

Una vez recolectada la planta de Cketo Cketo (*Gamochaeta americana*), se escogió las hojas verdes y en buen estado, dejando de lado aquellas que presentaban insectos, rupturas, manchas y material vegetal extraño.

C. ESTABILIZACION

Mediante el método de calor seco, se atemperó la estufa a 80°C, para lograr la inhibición de la actividad enzimática de forma irreversible, una vez obtenida esta temperatura se colocó las hojas de Cketo Cketo (*Gamochaeta americana*) durante 5 minutos.

D. DESECACION

Se retiró el agua por el método de calor artificial mediante estufa. Las hojas de Cketo Cketo (*Gamochaeta americana*) fueron sometidas a 60°C durante 48 hrs.

E. PULVERIZACION

Se realizó en un procesador de alimentos hasta lograr un grado de trituración moderado y homogéneo.

2.4.2 METODO PARA LA OBTENCION DEL EXTRACTO

METODO

Método: Extracción con equipo Percolador

FUNDAMENTO

La percolación consiste en hacer pasar el solvente a través de la planta, hasta su extracción completa, la percolación se realiza en aparatos, denominados percoladores, de cuerpo cilíndrico o cónico, provistos de un grifo en la parte inferior, para regular el flujo del solvente.

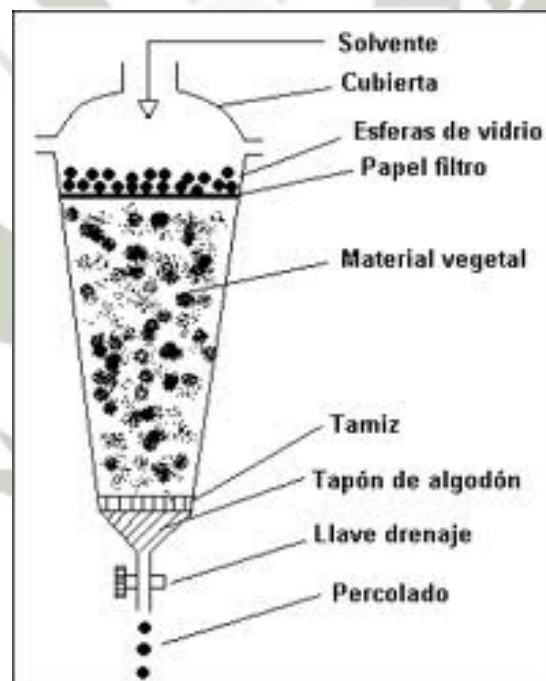
La percolación comprende una etapa preliminar de humedecimiento de la planta, fuera del cuerpo del percolador. Este procedimiento tiene como objetivo aumentar el contacto, facilitando el paso del solvente y no permitiendo la formación de falsas vías, que perjudican la eficiencia del proceso. El humedecimiento de la planta aumenta la porosidad de la pared celular y facilita la difusión de las sustancias extraíbles hacia el exterior de las células, El humedecimiento debe ser realizado fuera del percolador, ya que la droga puede hincharse excesivamente, principalmente cuando el solvente es acuoso, y comprimirse contra las paredes del percolador, no permitiendo el paso del solvente. La percolación simple presenta, como desventaja, el alto consumo de solvente. (14)

En la percolación ocurren procesos de lavado celular y de difusión celular, además intervienen otros factores como son la relación de células machacadas y células enteras (dependiendo del grado de finura de la planta); La velocidad de difusión de las sustancias activas de la droga al disolvente y la velocidad de acción del disolvente. Renovando constantemente el líquido, se consigue una extracción progresiva, pudiendo teóricamente lograr la extracción total (se obtiene hasta el 95% de sustancias extraíbles) gracias al aporte constante del solvente nuevo y al continuo descenso de concentración que ello implica.

Es decisivo el periodo de tiempo en el que la droga permanece en contacto con el líquido extractivo y la relación existente entre la droga y el líquido extractivo (cantidad de disolvente). Regulando la velocidad de goteo se compensan las diferencias debidas a las formas de los percoladores. (14)

Luego de llenar el percolador con la planta humedecida se abre la llave del recipiente que contiene el líquido extractivo, procediendo a cerrar la llave de salida del percolador, hasta que el líquido extractivo alcance un centímetro por encima del borde superior de la droga. A partir de este momento se inicia la percolación, cuya velocidad de goteo se regula en dependencia con la cantidad de droga, de forma que en la unidad de tiempo se igualen los goteos de entrada y salida.

Fig. 2.1.-Equipo Percolador



PROCEDIMIENTO

Primero se instaló el equipo percolador de la siguiente manera:

Se cortó la parte de la base de una botella de vidrio, a la cual le colocamos una torunda de algodón en el pico, Segundo procedimos a humedecer la planta con el solvente (alcohol 96°) en un recipiente aparte, se colocó 10 y 15 g de la planta con ligera presión en el equipo, luego colocamos papel filtro encima de la droga con perlas de vidrio, que ejercían un ligero peso; en el recipiente superior se colocó una cantidad de 500 ml del solvente y se abrió la llave superior y se soltó la cantidad suficiente de solvente hasta un centímetro por encima de la planta, y se dejó macerar durante 24 hrs., se soltó la llave inferior y se continuó con el goteo a una velocidad de 20 gotas por minuto, renovando constantemente el disolvente durante 42 hrs., pasadas las 42 hrs. Finalmente se consiguió 905 ml. del percolado de color verde intenso, el cual se envasó en una botella de color caramelo, conservándose en un lugar fresco y seco, hasta su CCF, elaboración de gel y su evaluación pre clínica en animales de experimentación.

2.4.3 CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA (CCF)

FUNDAMENTO

En la cromatografía de capa fina, la muestra se desplaza con una fase móvil que es un líquido. Esta fase móvil se hace pasar a través de una fase estacionaria de gel de sílice o albumina con la que es inmisible, y que se fija a una superficie sólida como una lámina de vidrio, plástico o aluminio. Las dos fases se eligen de tal forma que los componentes de la muestra se distribuyen de modo distinto.

Entre la fase móvil y la fase estacionaria se mueven lentamente con el flujo de la fase móvil, la cual sube a lo largo de la fase sólida por capilaridad, por el contrario los componentes que se unen débilmente a la fase estacionaria, se mueven con rapidez. Como consecuencia de la distinta movilidad, los componentes de la muestra se separan en bandas o zonas discretas que pueden analizarse cualitativamente.⁽³⁶⁻²⁶⁾

PROCEDIMIENTO

Se utilizó como fase estacionaria placas de silica gel con soporte de aluminio, en tamaños iguales 9.5 x 3.5 cm, trazando una línea horizontal en ambos extremos a 1 cm. del borde superior e inferior.

Fig. N° 2.2. Sembrado en placa Cromatografica



La fase móvil a utilizar fue de acuerdo al metabolito a estudiar, la cual fue depositada en cantidad adecuada en la cuba cromatográfica pero sin que esta llegue a la línea de sembrado en la fase estacionaria. Posteriormente fue tapada y se dejó en reposo por unos 15 minutos, con el fin de saturar el interior de la cuba con los vapores de la solución.

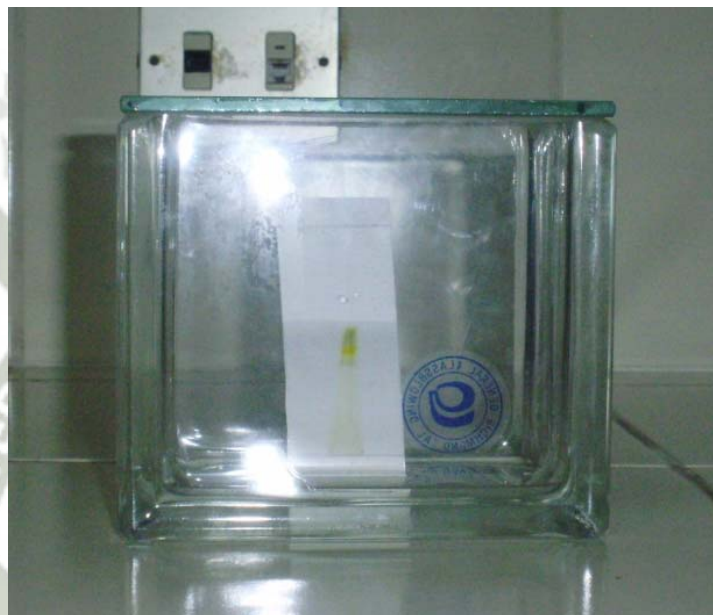
Se procedió al sembrado de la capa cromatográfica o fase estacionaria con la muestra concentrada del extracto obtenido de la planta, en la línea horizontal inferior trazada anteriormente, se utilizó tubos capilares para el sembrado.

Luego se introdujo la placa cromatográfica de forma vertical con una ligera inclinación dentro de la cuba cromatográfica. Se desarrolló el cromatograma poniendo en contacto la fase móvil con la fase estacionaria hasta la línea trazada en el borde superior de la placa.

Se retiró la placa para dejarla secar por unos 15 a 20 minutos, para posteriormente realizar los procedimientos de revelado para cada metabolito a estudiar.

Fig. N° 2.3

Cuba cromatografica (fase móvil-fase estacionaria)



LOCALIZACION DE LOS ANALITOS EN LA PLACA

Los métodos para localizar los analitos, consisten en nebulizar sobre la placa una disolución de reactivos reveladores, que reaccionan con los compuestos orgánicos para dar puntos oscuros. Otro método de detección se basa en el examen de la placa bajo la luz UV, ya que al contener la placa material fluorescente, esta fluorescencia es eliminada por los componentes de la muestra de forma tal que, toda la placa exhibe fluorescencia excepto los lugares donde se encuentran los componentes de la muestra no fluorescentes ⁽⁶⁾

FACTOR DE RETRASO

El parámetro característico para cada soluto esta dado por el R_f :

$$R_f = \frac{\text{Distancia desde el origen al centro de la mancha (a)}}{\text{Distancia desde el origen al frente del eluyente (b)}}$$

La distancia recorrida por el compuesto se mide generalmente desde el centro de la mancha, los cálculos se simplifican si el denominador es 10. Para que los R_f sean reproducibles deben ser fijadas una serie de condiciones (Espesor de la placa, fase móvil, fase estacionaria, cantidad de muestra). El máximo valor de R_f que se puede alcanzar es de 1, lo ideal es un R_f entre 0.55 y 0.7. Téngase en cuenta que si las manchas no son simétricas, la medición de a se basa en la posición de intensidad máxima.⁽⁶⁾

FASES MOVILES Y REVELADORES UTILIZADOS PARA EL ANALISIS CROMATOGRAFICO EN CAPA FINA

Cuadro N.-2.1.
Fases Móviles Reveladores

METABOLITO SECUNDARIO	FASE MOVIL	REVELADOR	COLORES CARACTERISTICOS
Flavonoides	Acetato de etilo, Metanol, Acido Acético (70,30,1)	Cloruro de Aluminio en Etanol. Luz UV- 366nm.	Flavonoides: Fluorescencia Amarilla
Terpenos	Tolueno, Acetato de etilo (70,30)	Reactivo de Vainillina 1% y Acido Sulfurico 10% en etanol UV- 254nm.	Triperpenos y Esteroides: Verde Esteroles: Púrpura rojizo a azul verdoso Saponinas: rosa o rojo oscuro
Taninos	Metanol, Agua (90,10)	Reactivo de Cloruro Férrico (Cloruro Férrico en Etanol)	Flavonoides, Fenoles y Taninos: Manchas azules, negras, verde oscuro o marrones.

Fuente: Elaboración propia

2.4.4 ANALISIS FITOQUIMICO EN TUBOS

IDENTIFICACION DE TANINOS

- REACTIVO DE ACETATO DE PLOMO**

Método: Reacción de reconocimiento con Acetato neutro de plomo y Acetato básico de plomo.

Fundamento: Las gomas por su estructura química solo precipitan con el acetato básico de plomo y no con el acetato neutro de plomo. A diferencia de los

mucílagos y taninos, que por sus estructuras químicas precipitan con los Acetatos.

Procedimiento: Se colocó en tubos de ensayos 1 ml. de los extractos del material vegetal se añadió 1 ml. de Acetato de plomo al 5%, los taninos forman un precipitado.

- **REACTIVO DE CLORURO FÉRRICO**

IDENTIFICACIÓN DE TANINOS CATEQUICOS

Método: Reacción de diferenciación de taninos con cloruro férrico

Fundamento: Se fundamenta en la formación de complejos de diferentes colores, entre el hierro que actúa con valencia de coordinación 6 y el tipo de tanino presente en los extractos sometido a estudios. (29)

Procedimiento: Se colocó en tubos de ensayo 1 ml. de los extractos del material vegetal, se añade 0.5 ml. de solución de FeCl_3 hasta la formación de complejos coloreados.

2.4.5 FORMULACION Y PREPARACION DE LA FORMA FARMACEUTICA

2.4.5.1 INGREDIENTES USADOS EN LA FORMULACION DEL GEL

Para la formulación del gel se utilizaron los siguientes compuestos:

- Carboximetilcelulosa
- Metilparabeno
- Propilparabeno
- Propilenglicol
- Trietanolamina
- Agua destilada
- Extracto cketo cketo

2.4.5.2 FORMULACION PARA EL GEL DE CKETO CKETO

Gel 10%

INGREDIENTES:

Extracto de cketo cketo.....10 ml.

Carboximetilcelulosa..... 1 gr.

Propilenglicol..... 5 ml

Metilparabeno.....0.2 g

Propilparabeno.....0.1g.

• *Trietanolaminac.s*

Agua destilada c.s.p. 100 ml

• *pH 6.5*

Gel 15%

INGREDIENTES:

Extracto de cketo cketo.....15 ml.

Carboximetilcelulosa..... 1 gr.

Propilenglicol..... 5 ml

Metilparabeno.....0.2 g

Propilparabeno.....0.1g.

• *Trietanolaminac.s*

Agua destilada c.s.p. 100 ml

• *pH 6.5*

2.4.5.3 PREPARACION DEL GEL

- Pesar los ingredientes
- Verificar la limpieza de los enseres y materiales necesarios para la fabricación
- Disolver el CMC (carboximetilcelulosa) en 50 ml de Agua, agitando constantemente. (Solución A)
- Disolver los parabenos en 10 ml de Agua junto con el propilenglicol y el extracto de Cketo Cketo (Gamochaeta americana). (**Solución B**).
- Mezclar las dos soluciones A y B en un vaso de precipitado en agitación constante.
- Adicionar el agua destilada hasta completar un volumen de 100 ml y lograr la uniformidad del gel.
- Adicionar al gel la trietanolamina hasta que el pH sea de 6.5.
- Terminado el proceso se vierte el gel en un frasco color caramelo, hasta su uso en animales.

2.4.6 DETERMINACION DEL EFECTO CICATRIZANTE

2.4.6.1 ESTANDARIZACION DE LA MUESTRA

Sometimos a la población a un proceso de estandarización, mediante alimentación balanceada y agua durante un periodo de 8 días, al término del cual se tomo el peso de cada animal.

2.4.6.2 MUESTREO

ANIMAL

Se utilizaron 24 ratas hembras las cuales fueron divididas de forma aleatoria, de cuatro grupos, a cada animal se le practico dos heridas incisas, a una se le aplico un tratamiento, y a la otra herida fue tomada como control

- T₁: Gel base (6 Ratat)
- T₂: Gel Cketo Cketo al 10% (6 Ratat)
- T₃: Gel Cketo Cketo al 15% (6 Ratat)
- T₄: Gel Comercial (6 Ratat)

2.4.6.3 METODOS DE EVALUACION

A. METODOLOGIA DE LA EXPERIMENTACION

- ❖ Selección de animales entre 200 - 250 g de peso
- ❖ Formación aleatoria de 4 grupos de 6 animales en sus respectivas jaulas
- ❖ Estandarización de los animales por un periodo de 8 días, en el que se le dará igual manejo.
- ❖ Concluido el periodo de estandarización se tomó el peso vivo a cada animal.
- ❖ Se procedió a anestesiarse con pentotal sódico, por vía intraperitoneal.
- ❖ Se rasuró y realizó la asepsia de la zona a incidir.
- ❖ Se trazó los lugares a incidir (1cm. de longitud)
- ❖ La incisión se realizó con hoja de bisturí, a la cual se le dio un centímetro de longitud en la zona dorsal a la altura de la cintura escapular y perpendicular al eje del cuerpo.(al cual se le adicionó un tope de silicona, el cual nos sirvió para procurar que la profundidad de la herida sea la misma en todos los animales).
- ❖ Cierre de la herida mediante un punto de sutura.
- ❖ Una vez terminada la sutura se limpió la zona suturada y se procedió a utilizar los tratamientos, los cuales se realizaron cada 12 horas mediante la aplicación de aproximadamente 0.5 mg el periodo de tratamiento fue de 5 días.

B. METODO DE TENSION

FUNDAMENTO

Se fundamenta en la fuerza de tensión medida en gramos de arena necesarias para abrir una herida incisa procuradas en el lomo de los animales de experimentación.⁽³⁷⁾

Fig. 2.4.

Equipo Tensiometrico



PROCEDIMIENTO

Culminado el periodo de tratamiento se procedió a anestesiarse a los animales con pentotal sódico. Los puntos de aplicación de la tensión se fijaron fuera de los labios de la herida, el primer punto de tensión paso por una armella y termino en un punto fijo del equipo tensiometrico, el segundo punto de tensión paso por una armella y una polea, terminando en un vaso descartable.

Luego de colocar los puntos de tensión se retiro el hilo de sutura que unía los bordes de la herida para evitar su resistencia a la tensión.

Gradualmente se deposito arena en el vaso (previamente pesado), hasta que la herida cedió y se abrió completamente.

El parámetro físico de cicatrización considerado es la resistencia a la tensión que mide la carga necesaria por área de sección transversal para provocar la ruptura

de la herida, que para efectos del trabajo, está representada por el peso en gramos y el vaso empleado.

Para que un cicatrizante se considere bueno, este debe de lograr que una herida adquiera mayor resistencia.^(18, 30)

2.4.7. METODOS ESTADISTICOS PARA LA INTERPRETACION DE RESULTADOS

Para el ordenamiento, interpretación y Análisis de datos se usaron los siguientes instrumentos estadísticos, software de SPSS (Versión 18) y el programa Statgraphics centurium (Versión 15.1).

ESTADISTICAS PARA LA COMPARACION DE MEDIAS

ANOVA

Esta es una prueba de significancia, la cual tiene como objetivo demostrar estadísticamente si el efecto hallado al aplicar los tratamientos es debido a los mismos o a causas fuera de los tratamientos y consta de las siguientes partes (ver cuadro 2.2 y 2.3 anexos)

PRUEBA DE TUKEY

Este procedimiento es llamado también «Diferencia Significativa Honesta», se utiliza para realizar comparaciones múltiples de medias; esta prueba es similar a la prueba de Duncan en cuanto a su procedimiento y además es más exigente.(ver cuadro 2.4 Anexos)

CAPITULO III

RESULTADOS Y DISCUSIONES

3.1. DETERMINACIÓN DEL PORCENTAJE DE RENDIMIENTO DEL EXTRACTO

Tomando en cuenta la prueba de porcentaje de rendimiento ya realizada en la tesis: "Estudio del efecto hepatoprotector de la especie *Gamochaeta Americana* (*queto queto*) en animales de experimentación. Arequipa-2008, por Arana Chavez Jhonny Edgar y Fernández Quicaña Jeymy Maria Santos.⁽³⁾ , se menciona lo siguiente; que para la determinación del porcentaje de rendimiento se tomo una cantidad de planta entera, se procedió a la extracción con cada uno de los solventes y posteriormente se concentro hasta obtener un extracto seco lo que evidencia el rendimiento por cada extracto tomado. (*ver cuadro 3.1 Anexos*)

3.2. TRATAMIENTO PREVIO Y OBTENCION DEL EXTRACTO

Primero procedimos a la recolección, estabilización y desecación de la droga mediante estufa, posteriormente se procedió a la extracción con Etanol como disolvente mediante el método de percolación, al término de la extracción obtuvimos 905 ml. de extracto al 10 y 15 % limpio y de color verde intenso, con olor característico de la planta.

Fig. N°3.1

Equipo Percolador Casero



3.3. CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA

Se trataron los extractos de Cketo Cketo (*Gamochaeta americana*), con diferentes fases móviles y reveladores

Fig. N° 3.2

Cuba Cromatografica



A. FLAVONOIDES:

Fase móvil: Acetato de etilo: Metanol: Acido Acético (70:30:1)

Revelador: tricloruro de Aluminio 5% en etanol a luz UV 366 nm. Y como Fase estacionaria: placa de silica gel, donde se observo fluorescencia amarilla dando como resultado positivo la presencia de flavonoides.

Fig. N°3.3

Identificación de flavonoides



*RF: 0.85

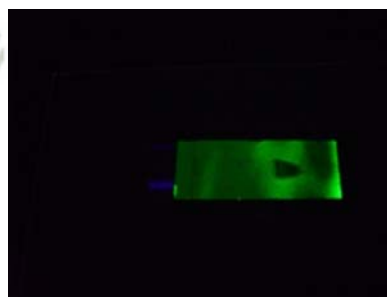
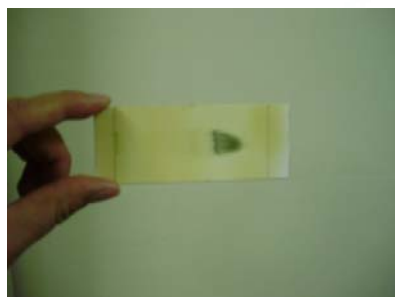
B. TANINOS:

Fase móvil: Metanol: Agua (90:10)

Revelador: Reactivo de cloruro férrico 10% en etanol a luz UV 366 nm. Y como Fase estacionaria: placa de silica gel, donde se observo manchas de color verde oscuro dando como resultado positivo la presencia de Taninos.

Fig. N°3.4

Identificación de taninos



*RF: 0.94

C. TERPENOS:

Fase móvil: Tolueno: Acetato de etilo (70: 30)

Revelador: Reactivo de Vainillina 1% y Acido Sulfúrico 10% en etanol a luz UV 254nm. Y como Fase estacionaria: placa de silica gel, donde se observo manchas de color morado y negro correspondiendo a terpenos y glicosidos respectivamente.

Fig. N°3.5

Identificación de terpenos



3.4. ANALISIS FITOQUIMICO

Tomando en cuenta la prueba de porcentaje de rendimiento ya realizada en la tesis: "Estudio del efecto hepatoprotector de la especie *Gamochaeta americana* (queto queto) en animales de experimentación. Arequipa-2008, por Arana Chavez Jhonny Edgar y Fernández Quicaña Jeymy Maria Santos. (3) , se menciona lo siguiente; se realizo el análisis fitoquimico del Extracto de *Gamochaeta americana* "Queto Queto" con solventes Etanol, Acetato de Etilo y Hexano, con el fin de poder identificar los imposibles metabolitos secundarios presentes obteniendo los resultados.(ver cuadro 3.2 Anexos)

3.5. FORMULACION Y PREPARACION DE LA FORMULA FARMACEUTICA

Una vez obtenido el extracto de Cketo Cketo, se elaboro el gel de acuerdo al método ya descrito, realizando los cálculos correspondientes para obtener 2 pots de 100 g uno de ellos fue de 10%, y el segundo al 15% se mando una muestra al laboratorio de Control de Calidad de la Universidad para su respectivo análisis microbiológico.

Figura 3.6: Gel al 10 y 15%



GEL CKETO CKETO 10 %



GEL CKETO CKETO 15%

Cuadro N° 3.3

**CARACTERES ORGANOLÉPTICOS DEL GEL CON EXTRACTO
ETANOLICO**

ORGANOLEPTICO	DESCRIPCIÓN
Sabor	Característico a planta
Color	Verde Oscuro
Olor	Característico de la planta
Aspecto Externo	Uniforme, con cámaras de aire
Consistencia	Semisólido

Fuente: Elaboración Propia

3.6. CONTROL MICROBIOLOGICO:

Ya que este preparado va a tener contacto directamente con la piel, es necesario realizar un análisis microbiológico de los diferentes microorganismos que inciden en la contaminación de preparados dermatológicos, es por ello que se realizó el control con resultado positivo, es decir, cumple con los límites permisibles dictados por la United States Pharmacopoeia (Edición 34).

CUADRO N° 3.4

RESULTADO DEL ANALISIS MICROBIOLOGICO DEL GEL DE CKETO
CKETO (*Gamochaeta americana*)

ANALISIS	RESULTADO	USP 34
Numeración de Microorganismos mesofilos viables (UFC/g)	< a 10	No mayor de 1000 UFC/g
Investigación de <i>E. aureus</i> coagulasa positivos (Ausencia/Presencia)	Ausencia	Ausencia en 10 g
Investigación de coliformes totales (Ausencia/Presencia)	Ausencia	Ausencia en 10 g

Fuente: Laboratorio de control de calidad de la UCSM

3.7. REALIZACION DE HERIDAS

Después de la realización de nuestros geles, se procedió a la realización de heridas para lo cual utilizamos 24 ratas de sexo hembra de 250 a 250 g de peso, las cuales fueron estandarizadas con la misma condiciones durante 8 días para la realización de las heridas procedimos a anestesiarse a las ratas con pentotal sódico con dosis de acuerdo al peso.

Fig. 3.7

ADMINISTRACION DE LA ANESTESIA



Después de anestesiarse a las ratas se procedió al rasurado, limpieza y desinfección de la zona a incidir procurando no irritar la piel ni producir corte.

Fig. 3.8

RASURADO DE LA ZONA A INCIDIR



Fig. N° 3.9

LIMPIEZA Y DESINFECCION DE LA ZONA A INCIDIR



Posteriormente de la limpieza se procedió a trazar una línea recta de 1cm de largo y se procedió a realizar el corte con un bisturí el cual previamente se le colocó un tope de silicona para que todos los cortes tengan la misma profundidad.

Fig. N°3.10

INCISIONES A AMBOS LADOS DEL LOMO

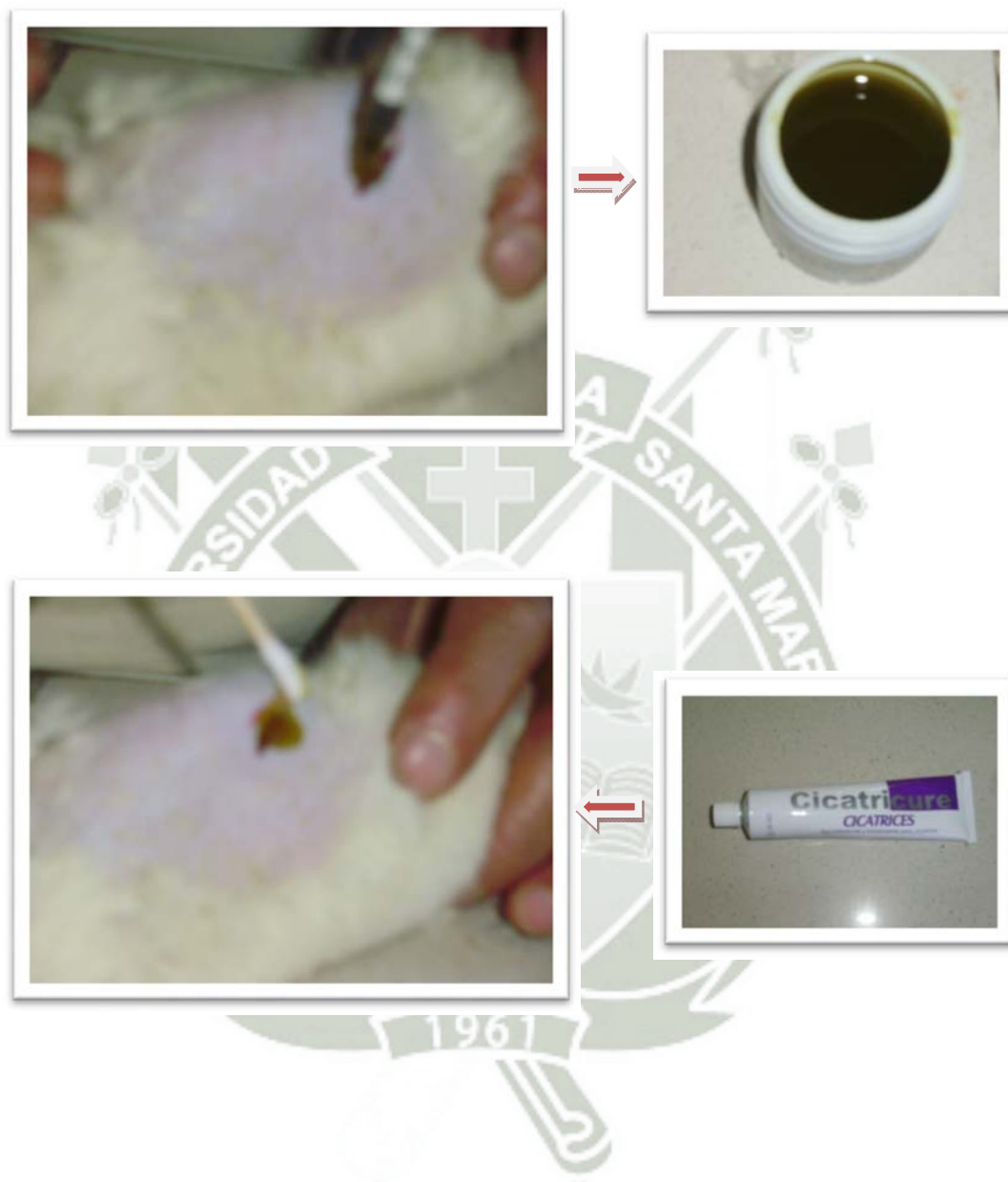


3.8. APLICACIÓN DEL TRATAMIENTO

Después de los cortes se limpió la sangre de la zona y se le realizó la sutura, el tratamiento se realizó con los geles de 10%, 15 %, Cicatricure®, gel Base y su respectivo Control. Los tratamientos se aplicaron inmediatamente después de realizados los cortes; cada grupo se le aplicaron los tratamientos de la siguiente manera en el lado derecho el tratamiento y en el izquierdo el control, estos tratamientos se realizaron cada 12 horas durante 5 días para después volver a anestesiarse a los animales y proceder a la prueba de tensión.

Fig. N 3.11

APLICACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS



3.9. RESULTADO DE LA PRUEBA DE TENSION

Pasado los días de tratamiento se procedió nuevamente a anestesiarse a los animales para proceder a realizarles la prueba de tensión la cual como ya antes se mencionó se usó un equipo tensiométrico casero el cual consta de dos puntos uno fijo que va unido a un lado de la herida y un punto móvil terminado en una canastilla el cual va unido al otro lado de la herida para posteriormente añadir arena y provocar la que nuevamente se abra la herida.

Después de que las ratas se durmieron por el pentotal, procedimos a fijar ambos puntos a los extremos de las heridas para lo cual usamos agujas para suturar e hilos finos, esta parte tuvo un poco de dificultad pues la piel de la rata era un poco dura.

Para que un cicatrizante se considere bueno este debe lograr que una herida adquiera mayor resistencia.

Nuestros resultados de los grupos de tratamiento después de que han sido aplicados los tratamientos sobre las heridas incisas en el lomo de las ratas por 5 días tienen el siguiente orden, en primer lugar se muestra los datos obtenidos producto de la pesada en gramos de arena necesarios para provocar la ruptura de la cicatriz en la herida.

Después de obtener los datos de las pesadas de los gramos de arena, estos datos fueron evaluados por métodos estadísticos para determinar los parámetros físicos de cicatrización.

También se procedió a efectuar un análisis de varianza para comparar el efecto significativo o no significativo sobre la cicatrización entre los grupos de estudio.

Finalmente se realizó la prueba de especificidad de Tukey para la comparación del efecto cicatrizante entre los grupos de estudio.

Fig. 3.12

PRUEBA TENSIOMETRICA RATA GRUPO GEL 10%



Fig. 3.13

PRUEBA TENSIOMETRICA RATA GRUPO GEL 15%



Fig. 3.14

PRUEBA TENSIOMETRICA RATA GRUPO GEL CICATRICURE ®



Cuadro N° 3.5

RESISTENCIA A LA TENSIÓN EN GRAMOS

NUMERO DE RATAS	GEL BASE (g)	GEL 10% (g)	GEL 15 % (g)	CICATRICURE (g)
1	107.6	191.08	129.71	198.3
2	98.12	227.31	128.41	179.8
3	108.9	198.36	130.47	162.47
4	97.5	242.33	118.08	182.72
5	106.32	133.34	143.36	175.98
6	99.61	198.27	139.18	172.21
Promedio	103.01	198.45	131.54	178.58
Desviación Estándar	5.15	37.56	8.87	11.95

Fuente: Elaboración Propia

En el cuadro podemos ver los gramos usados para poder abrir la herida; en la cual podemos observar que el gel al 10% es el que presenta más resistencia, seguido del Cicatricure luego el gel al 15% y por último el gel base.

Cuadro N° 3.6

**RESISTENCIA A LA TENSION EN GRAMOS DEL CONTROL EN
LOS GRUPOS DE ESTUDIO**

NUMERO DE RATA*	GRUPO	CONTROL (g)**
4	Gel Base	92.21
2	Gel al 10%	90.36
5	Gel al 15%	89.90
2	Cicatricure	95.76

*Rata escogida al azar.

**El tratamiento en el grupo control fue aplicando agua destilada.

Fuente: Elaboración Propia

En el cuadro podemos ver los gramos usados para poder abrir la herida del control de cada grupo, el control fue realizado con Agua Destilada; en la cual podemos observar que el tratamiento con Agua Destilada para la rata del grupo de Cicatricure tuvo más resistencia.

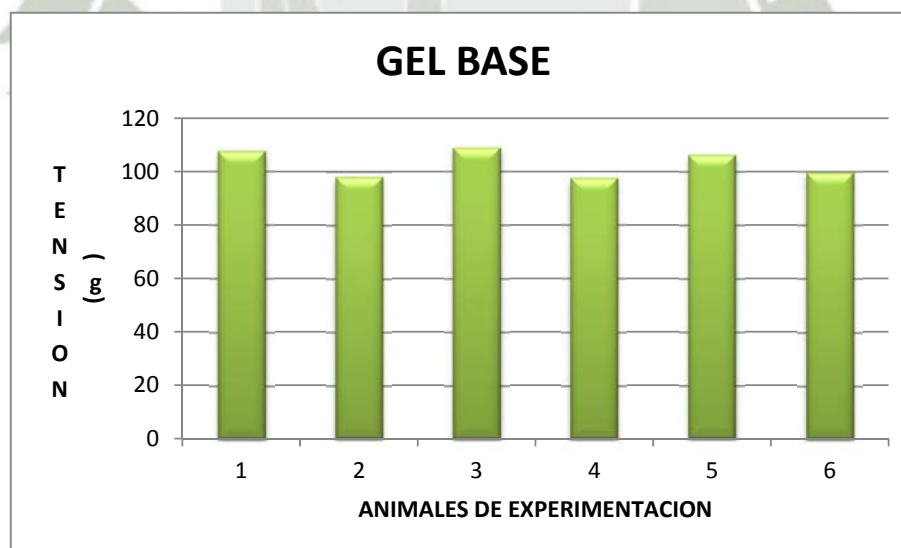
CUADRO N° 3.7

RESISTENCIA A LA TENSION EN GRAMOS GRUPO GEL BASE

GRUPO	ANIMALES DE EXPERIMENTACION					
GEL BASE	1	2	3	4	5	6
TENSION (g)	107.60	98.12	108.90	97.50	106.32	99.61
Promedio	103.01					
s	5.15					

GRÁFICO 3.1

RESISTENCIA A LA TENSION EN GRAMOS GRUPO GEL BASE



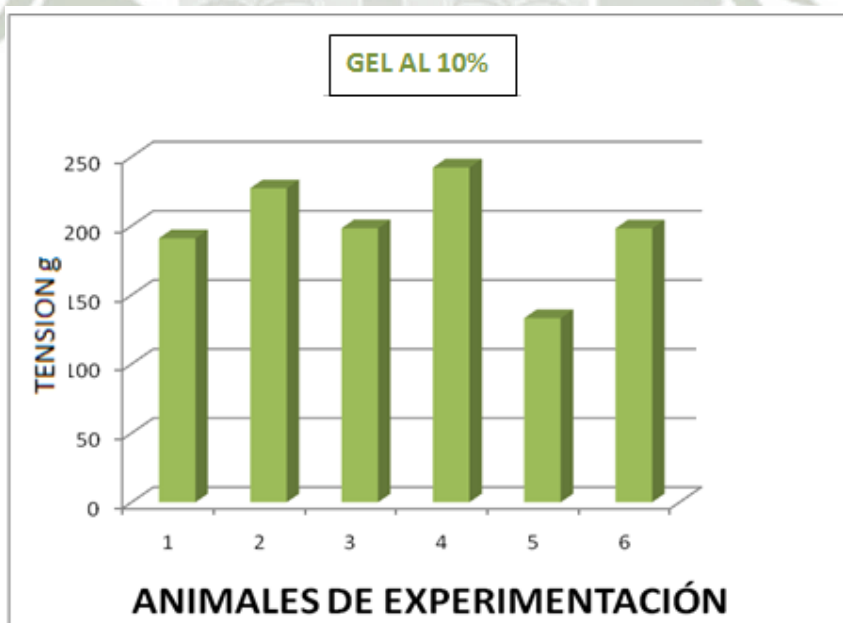
CUADRO N° 3.8

RESISTENCIA A LA TENSION EN GRAMOS GRUPO GEL 10%

GRUPO	ANIMALES DE EXPERIMENTACION					
GEL BASE	1	2	3	4	5	6
TENSION (g)	191.08	227.31	198.36	242.33	133.33	198.27
Promedio	198.45					
s	37.56					

GRÁFICO 3.2

RESISTENCIA A LA TENSION EN GRAMOS GRUPO GEL 10%



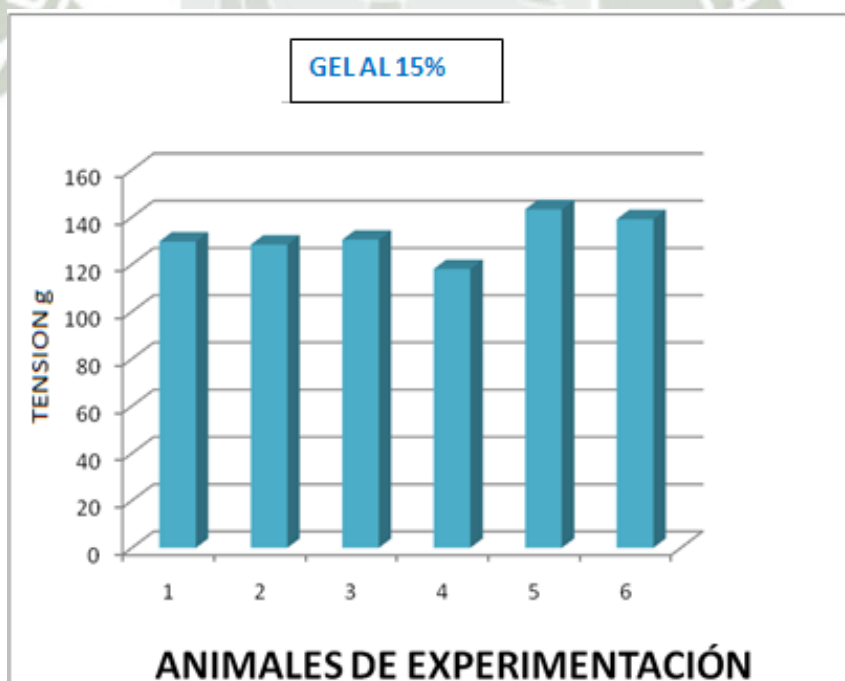
CUADRO N° 3.9

RESISTENCIA A LA TENSION EN GRAMOS GRUPO GEL 15%

GRUPO	ANIMALES DE EXPERIMENTACION					
GEL BASE	1	2	3	4	5	6
TENSION	129.71	128.41	130.47	118.08	143.36	139.18
Promedio	131.54					
s	8.87					

GRÁFICO 3.3

RESISTENCIA A LA TENSION EN GRAMOS GRUPO GEL 15%



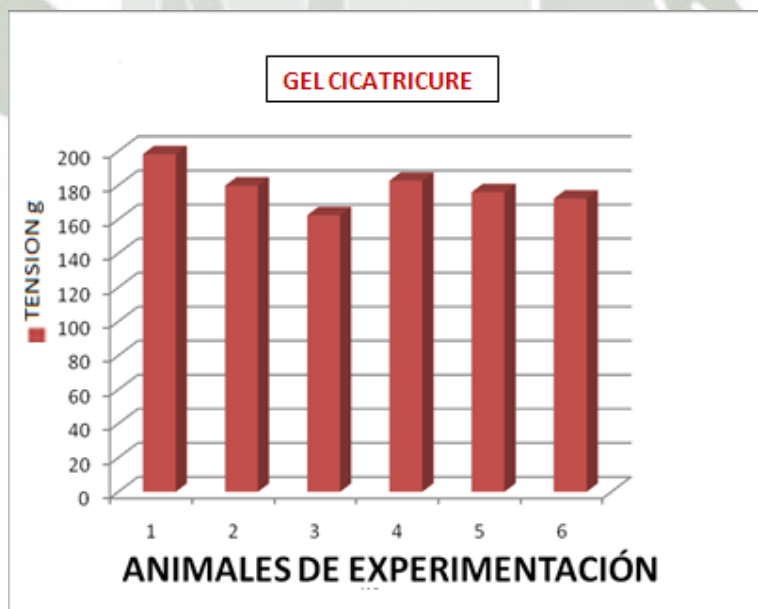
CUADRO N° 3.10

RESISTENCIA A LA TENSION EN GRAMOS GRUPO GEL CICATRICURE

GRUPO	ANIMALES DE EXPERIMENTACION					
GEL BASE	1	2	3	4	5	6
TENSION	198.30	179.80	162.47	182.72	175.98	172.21
Promedio	178.58					
s	11.95					

GRÁFICO N° 3.4

RESISTENCIA A LA TENSION EN GRAMOS GRUPO GEL CICATRICURE



**ANALISIS DE VARIANZA PARA LA COMPARACION DEL EFECTO
CICATRIZANTE EN RATTUS RATTUS EN LOS GRUPOS DE ESTUDIO**

Una vez evaluados los resultados se procedió a efectuar un análisis de varianza para comparar el efecto significativo o no significativo sobre la cicatrización entre los grupos de estudio.

Cuadro 3.11

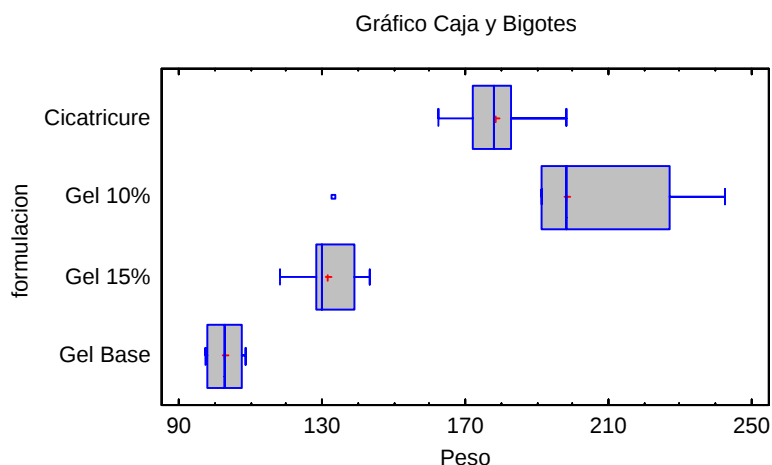
**ANALISIS DE VARIANZA PARA LA COMPARACION DEL
EFECTO CICATRIZANTE ENTRE GRUPOS DE ESTUDIO**

	Suma de cuadrados	GL	Media cuadrática	F	Sig. (P)
Inter-grupos	34078.254	3	11359.418	27.396	.000
Intra-grupos	8292.882	20	414.644		
Total	42371.136	23			

Fuente: Elaboración propia

La tabla ANOVA descompone la varianza de Peso en dos componentes: un componente entre grupos (Inter Grupos) y un componente dentro de grupos (Intra Grupos). La razón F, que en este caso es igual a 27.4, es el cociente entre el estimado entre-grupos y el estimado dentro-de-grupos. Puesto que el valor P de la prueba F es menor que 0.05, existe una diferencia estadísticamente significativa entre la media de Peso entre un nivel de formulación y otro, con un nivel del 95.0% de confianza.

Figura 3.15
GRAFICO CAJA Y BIGOTE PRUEBA ANOVA



La Grafica 3.5 despliega 4 diagramas de caja y bigote, una para cada nivel de formulación.

PRUEBA DE COMPARACIÓN MULTIPLE DE TUKEY (HSD)

Se emplea esta prueba para comparaciones pareadas, los pares de las medias entre los distintos grupos de tratamiento y ver específicamente en que par se encuentran las diferencias más significativas.

Según la prueba Tukey (HSD) de las comparaciones posibles en los cuatro grupos que presentan diferencias significativas resulta lo siguiente:

Cuadro 3.12
Prueba de Tukey HSD

<i>Formulación</i>	<i>Casos</i>	<i>Media</i>	<i>Grupos Homogéneos</i>
Gel Base	6	103,0	X
Gel 15%	6	131,5	X
Cicatricure	6	178,6	X
Gel 10%	6	198,4	X

- En este cuadro se puede apreciar que el Par del Gel de Cketo Cketo al 15%, y el Gel base tienen la misma respuesta, y el Gel de Cketo Cketo al 10% y el Gel Cicatricure también tiene la misma respuesta.

Cuadro 3.13
Prueba de Tukey HSD Extendida

TUKEY HSD

FORMULACION	CASOS	MEDIA	GRUPOS HOMOGENEOS
CONTROL	4	92.08	X
GEL BASE	6	103.0	XX
GEL 15%	6	131.5	X
CICATRICURE	6	178.6	X
GEL 10%	6	198.4	X

En la parte superior del cuadro 3.13, se han identificado 3 grupos homogéneos según la alineación de las X's en columnas. No existen diferencias estadísticamente significativas entre aquellos niveles que compartan una misma columna de X's. El método empleado actualmente para discriminar entre las medias es el procedimiento de diferencia honestamente significativa (HSD) de Tukey. Con este método hay un riesgo del 5.0% al decir que uno o más pares son significativamente diferentes, cuando la diferencia real es igual a 0.



CONCLUSIONES

1. La aplicación tópica del Gel Cketo Cketo sobre heridas procuradas en animales de experimentación (*rattus rattus*) demostró tener efecto cicatrizante.
2. La forma Farmacéutica escogida de Gel Tópico, demostró tener un efecto cicatrizante positivo ante las heridas provocadas en *rattus rattus*.
3. Luego de la cromatografía en capa fina (CCF) del extracto etanolico de Cketo Cketo (*Gamochaeta americana*), se identificó la presencia de terpenos, flavonoides, taninos.
4. En la evaluación comparativa en el proceso de cicatrización entre el Gel de Cketo Cketo al 10% y el Gel Cketo Cketo al 15%, el Gel base y el Control, comparado al Gel Cicatricure, se determinó que no existe diferencia significativa entre el Gel de Cketo Cketo al 10% y el Cicatricure, pero estos difieren del Gel de Cketo Cketo al 15%, Gel Base y Control. Por lo tanto nuestro Gel de Cketo Cketo al 10% presenta la misma respuesta que el Gel de Cicatricure.

SUGERENCIAS

Después de realizar el presente trabajo y habiendo surgido una variedad de temas de investigación, nos permitimos hacer las siguientes sugerencias.

1. Se sugiere realizar programas de estudios clínicos en humanos voluntarios para poder probar su efecto cicatrizante.
2. Sugerimos continuar con la investigación de la planta *Gamochaeta americana*, ya que puede presentar aun más propiedades farmacológicas muy beneficiosas para el tratamiento de enfermedades.
3. Efectuar estudios de sinergismo del efecto cicatrizante y regenerativo de *Gamochaeta americana*, Cketo Cketo con otros compuestos químicos y naturales.

BIBLIOGRAFIA

1. AINLEY WADE AND PAUL J: WEKER “Handbook of pharmaceutical Excipients”, Edition 2009
2. APUNTES MÉDICOS DEL PERU: Apuntes de cirugía general. Segunda Edición. 2009. Editorial Apuntes médicos del Perú, Lima-Perú.
3. ARANA CHAVEZ, Jhonny Edgar, FERNANDEZ QUICANA, Jeymy María Santos “Estudio del efecto hepatoprotector de la especie *Gamochaeta americana* “cketo-cketo” en animales de experimentación. AREQUIPA-2008.
4. AULTON M.E. (Editor): Pharmaceutics the science of dosage form design. 2da Edition 2004. Editorial Churchill Livingstone.
5. BRUNICARDI CHARLES (Editor) SCWARTZ, Principios de Cirugia 8° Edición 2005. Edición Mc Graw Hill.
6. CASTILLO GARCIA B: Métodos analíticos y técnicas instrumentales empleadas en el aislamiento, identificación y cuantificación de los P.A presentes en plantas medicinales.
7. CHALELA MANTILLA J. “El dolor y la piel”, dermatol per 2001.
8. CICATRICEZ INESTETICAS PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO: BRGE, A Editorial labor. S.A Barcelona ACP. 1977.
9. DOMINGUEZ SUÁREZ A. & otros: “Efecto cicatrizante de Extracto Fluido de Hojas de Siempre viva”. Facultad de Ciencias Médicas- Argentina 2001.
10. FALABELLA R, Victoria J., barona M, Domínguez L: “Dermatología” sexta Edición 2004. Colombia.

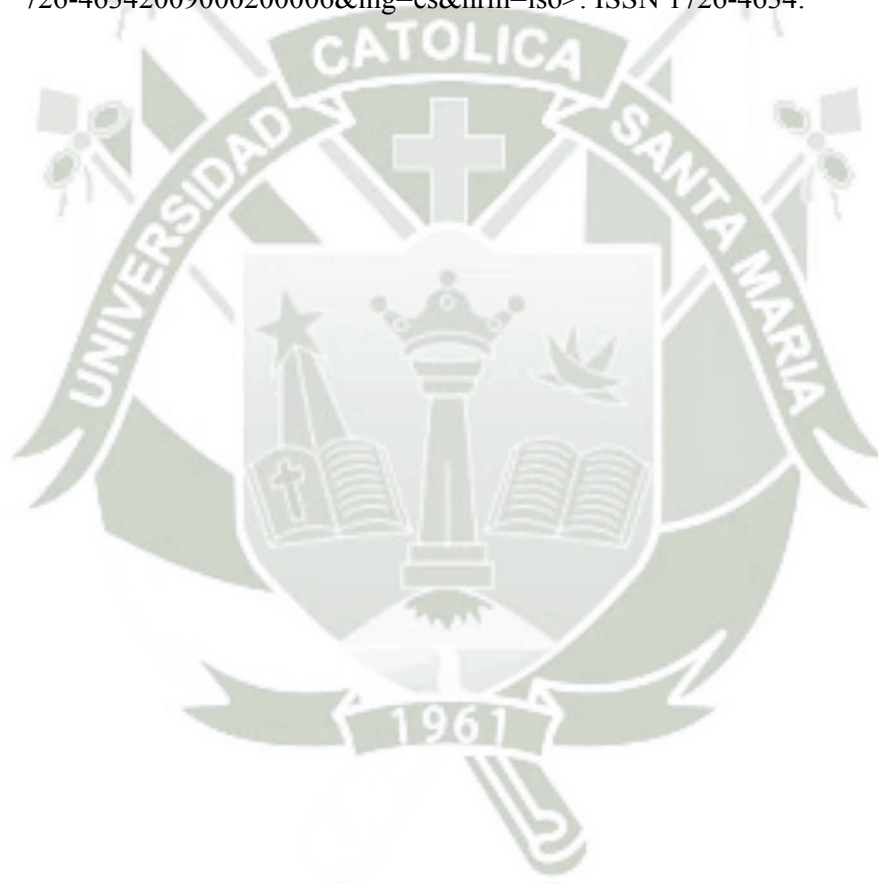
11. FERRRANDIZ-FORASTER C. “Enfermedades de las queratinas x congreso bolivariano de dermatología” Guayaquil. Ecuador Julio 2001
12. GALARZA V: Curso de actualización de dermatología para el médico general. SOC. Peruana de dermatología. Lima-Perú, febrero 2000.
13. JAMES N MILLER, JANE C MILLER: “Estadística y Quimiometria para Química Analítica”. Cuarta Edición. España 2002
14. KUKLISKI C.: “Farmacognosia, estudio de la drogas y sustancias medicamentosas de origen natural” - 1ª edición. 1998. Fondo Editorial. Pontificia Universidad Católica del Perú
15. LE HIR, A. “Farmacia Galémica Masson, S.A”. Barcelona, 1995
16. LOCK DE UGAZ O.: “Investigación Fotoquímica. Métodos en el estudio de productos Naturales”. Primera Edición. Fondo Editorial. Pontificia Universidad Católica del Perú
17. P.R. VADEMECUM. 10ª Edición. 2009. Perú
18. PLANAS MC. “Caracterización de la actividad taspina del látex de crotón Lechleri” -tesis de bachiller en ciencias Lima-Perú UPCH.
19. PLM DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS. 20ª edición. 2008. Perú.
20. PROFESOR DR.RER NAT. HABIL.RUDOLF VOIGT; DR RER NAT MAFRED BORNSCHEN: “Tratado de Tecnologia Farmacéutica” Editorial Acribia Zaragoza (España).
21. REMIGTON FARMACIA; Tomo II 17º Edicion Editorial Medica Panamericana S.A, Buenos Aires. Lima

22. ROBSON M: Cicatrización de heridas y reparación de tejidos. Fundación Alberto J. Buenos aires 1998.
23. RODRIGUEZ DIAZ, Maritza Gladis. “Tesis riqueza florística del distrito de Chiguata”. Escuela Profesional y Academia de Biología UNSA. Arequipa 1999.
24. SEGUNDO LEIVA “Flora Invasora de los cultivos del Perú”, Trujillo 1993.
25. SERGE PAOLETTI: “El Papel de los Tejidos en la Mecánica Humana”
26. SKOOG D, LEARY J: “Análisis Instrumental” 4º Edición 1994 Editorial MC Graw Hill.
27. SOTTA APAZA N. “Plantas Medicinales y Aromáticas de la Región Arequipa”. 1º Edición 200. Ediciones CORDAID.
28. SWARBRICK J. ENCICLOPEDIA OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY. 3º Edition 2007. Editorial Advisory Board.
29. VARGAS CARBAJAL C.: “Estudio de la actividad cicatrizante y antiinflamatoria del extracto Alcohólico de las hojas de Senna reticulada (Willd) H. Irwin & Barneby (Retama). Universidad Nacional Mayor de San Marcos 2007
30. VILA JATO J. L. (Editor) “Tecnología Farmacéutica” 1º Edición 2011. Editorial SINTESIS S.A.
31. VILLAR DEL FRESNO, Ángel M, “Farmacognosia general”. Editorial síntesis S.A Valle Hermoso 34.2815. Madrid. España 1999.
32. VILLEGAS FERNANDEZ MALDONADO H, TORRES R, ZAVALETA- “Healing activity of selected traditional medicinal plans from PERU” J. of Ethnopharmacol.1997.

33. VINAY Kumar, MD. Ranzi S. Contran m.D. Stanley L. Robbins, M.D.
“Patología Humana”, Editorial Mc Graw/ Hill. Interamericana; Sexta Edición.
1999.
34. VOIG RUDOLF: Tratado de tecnología farmacéutica. 3ª Edición 1982. Editorial
Acribia, España.
35. Z. CACERES, ARMANDO: “Plantas Medicinales” editorial universitaria;
Guatemala 1994.
36. ”Cromatografía en capa fina”. <http://www.textoscientíficos.com/química/cromatografía/capa-fina> FA: 2011/10/25 Textos Científicos.
37. “Efecto cicatrizante del tallo subterráneo de Peperomia Scutella”
http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/fofia/vol16_n1/pdf/a03.pdf
38. “Extractos de Plantas medicinales” Saludbio.com/.../extractos de plantas medicinales. FA: 2011/12/05
39. “Farmacopea Argentina”, Octava Edición. Argentina www.anmat.gov.ar.
Presidente : Dr. Carlos A Chiale FA: 2011/12/05
40. ARROYO-ACEVEDO, Jorge, QUINO-FLORENTINI, Mariano, MARTINEZ-HEREDIA, Jaime et al. Efecto cicatrizante del aceite de *Copaifera officinalis* (copaiba), en pacientes con úlcera péptica. An. Fac. med. [online]. abr./jun. 2011, vol.72, no.2 [citado 27 Diciembre 2011], p.113-117. Disponible en laWorldWideWeb: <http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832011000200004&lng=es&nrm=iso>. ISSN 1025-5583.
41. DOMINGUEZ SUAREZ, Amalia; ACOSTA ULLOA, Lissette; CUELLO, Diana.
Efecto cicatrizante de extracto fluido de hojas de Siempreviva. Rev Cubana Plant Med, Ciudad de la Habana, v. 6, n. 1, abr. 2001 . Disponible en

<http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962001000100004&lng=es&nrm=iso>. accedido en 03 enero 2012.

42. LOZADA-REQUENA, Iván, NUNEZ, César, ALVAREZ, Yubell et al. Efecto de un extracto hidroalcohólico de *Uncaria tomentosa* (uña de gato) sobre la población de células dendríticas y sus moléculas hla-dr y cd86 ante el estímulo con lipopolisacáridos. Rev. perú. med. exp. salud publica. [online]. abr./jun. 2009, vol.26, no.2 [citado 27 Diciembre 2011], p.168-174. Disponible en la WorldWideWeb:<http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342009000200006&lng=es&nrm=iso>. ISSN 1726-4634.



ANEXOS



Cuadro 2.2:
Prueba Estadística ANOVA

F de V	GL	SC	CM	Prueba F	F tabulada
Bloques	GLb	SCb	CMb	Fb	Fb(GLb, GLee)
Tratamientos	GLt	SCt	CMt	Ft	Ft (GLt, GLee)
Error	GLee	SCee	CMee		
Total	GLT	SCT			

Leyenda:

F de V: Fuentes de variabilidad

GL: Grados de Libertad

GLb: Grados de libertad de los bloques $GLb = (\# \text{ de bloques} - 1)$

GLt: Grados de libertad de tratamientos $GLt = (\# \text{ de tratamientos} - 1)$

GLT: Grados de libertad del total, $GLT = (\# \text{ de bloque.} \times \# \text{ de tratamiento} - 1)$

GLee: Grados de libertad del error $GLee = (GLT - GLb - GLt)$

SC: Suma de Cuadrados

CMt: Cuadrado medido de tratamientos $CMt = (SCt / GLt)$

CMee: Cuadrado medio del error $CMee = (SCee / GLee)$

Fb: Valor F calculado para los bloques, $Fb = (CMb / CMee)$

Ft: Valor F calculado para los tratamientos, $Ft = (CMt / CMee)$

Ft tab: Valor F tabulado para los bloques para $p=0.05$

Ft tab: Valor F tabulado para los tratamientos para $p=0.05$

Cuadro N° 2.3
Método Estadístico ANOVA

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F
Intergrupo	SS_{Factores}	$t - 1$	$T = \frac{SS_{\text{Factores}}}{t - 1}$	$F = \frac{T}{E}$
Intragrupo o Error	SS_{Error}	$N - t$	$E = \frac{SS_{\text{Error}}}{N - t}$	
Total	SS_{Total}	$N - 1$		

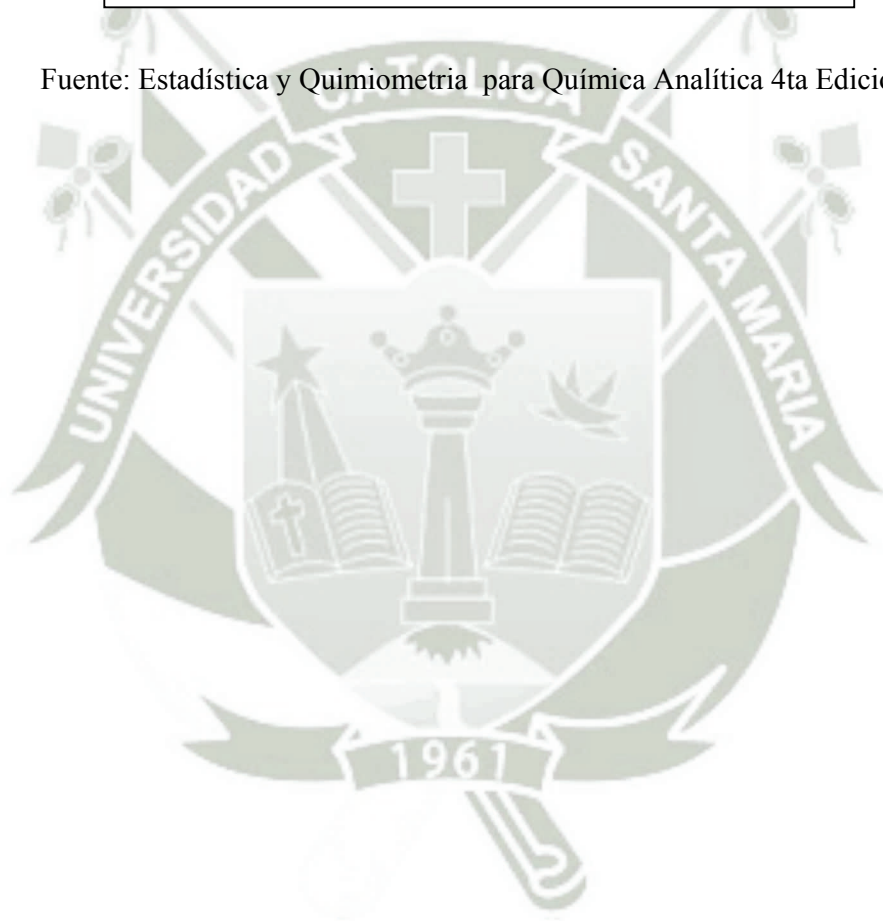
Fuente: Estadística y Quimiometría para Química Analítica 4ta Edición (38)



Cuadro N° 2.4
Método Estadístico Tukey

$$HSD = q_{\alpha, k, N-k} \sqrt{\frac{CM_{\text{residual}}}{n}}$$

Fuente: Estadística y Quimiometria para Química Analítica 4ta Edición (38)



Cuadro 3.1

Porcentaje de rendimiento de los extractos de la planta *Gamochaeta Americana*, "queto queto"

Solvente	Peso de muestra en g.	Peso de extracto seco en g.	% de rendimientos
Etanólico	10	1.52	15.2 %
Acetato de Etilo	10	0.24	2.4 %
Hexano	10	0.15	1.5 %

Fuente: Registro de investigación de Arana Chávez Jhonny Edgar y Fernández Quicaña Jeymy Maria Santos.

Cuadro 3.2

Análisis Fitoquímico para los tipos de Extracto de *Gamochaeta americana*

Tipo de Extracto de <i>Gamochaeta americana</i>	Taninos Acetato de plomo
Extracto Etanólico	++
Extracto con Acetato de Etilo	+
Extracto con Hexano	+

Leyenda:

Abundante: +++

Moderado: ++

Escaso: +

Fuente: Registro de Investigación