



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**“ELABORACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DE GEL
CICATRIZANTE A BASE DE SABILA (Aloe vera) Y
CALENDULA (Calendula officinalis)”**

TESIS DE GRADO

PREVIA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE

BIOQUÍMICO FARMACEÚTICO

PRESENTADO POR:

ROMULO JAVIER COELLO BRITO

RIOBAMBA – ECUADOR

2012

DEDICATORIA

Este trabajo se lo ha realizado con mucho esfuerzo y sacrificio, está dedicado a mi familia quienes me han brindado todo su apoyo para poder culminar esta meta con éxito.

A mi hijo Julián y a mi esposa Pámela que son los motores de mi vida.

A mis padres ya que su esfuerzo por educarme se encuentra plasmado en este trabajo de graduación.

AGRADECIMIENTO

A mi familia por siempre estar a mi lado.

A los docentes de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo por brindarme todos sus conocimientos y formarme como un buen profesional.

A mi tutor y colaborador quienes han estado siempre guiándome para la realización del trabajo.

Al Msc. Fernando Novillo por todo su apoyo incondicional durante el trabajo de investigación.

Y finalmente a dios por guiarme siempre en mi camino de formación.

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

El Tribunal de Tesis certifica que el trabajo de investigación: “ELABORACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DE GEL CICATRIZANTE A BASE DE SABILA (Aloe vera) Y CALENDULA (Calendula officinalis)” de responsabilidad del señor Rómulo Javier Coello Brito, ha sido prolijamente revisado por los Miembros del Tribunal de Tesis, quedando autorizada su presentación.

NOMBRE	FIRMA	FECHA
Dra. Yolanda Díaz DECANA FAC. CIENCIAS	-----	-----
Dr. Luis Guevara DIRECTOR ESCUELA BIOQUÍMICA Y FARMACIA	-----	-----
Bqf. Diego Vinueza DIRECTOR DE TESIS	-----	-----
Dra. Susana Abdo MIEMBRO DEL TRIBUNAL	-----	-----
Tc. Carlos Rodriguez DIRECTOR CENTRO DE DOCUMENTACIÓN	-----	-----
NOTA DE TESIS	-----	

Yo, Rómulo Javier Coello Brito, soy responsable de las ideas, doctrinas y resultados expuestos en esta Tesis; y el patrimonio intelectual de la Tesis de Grado pertenece a la ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO.

RÓMULO JAVIER COELLO BRITO

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

EDTA	Ácido Etilendiamonotetracético.
AV	Aloe vera.
CMC	Carboximetil celulosa.
cm	Centímetro.
TLC	Cromatografía en capa fina.
DE₅₀	Dosis eficaz media.
°C	Grados celcius.
g	Gramo.
mg	Miligramo.
mL	Mililitro.
mm	Milimetro.
N₀	Número.
NMP	Número más probable.
OMS	Organización mundial de la salud.
PFA	Polisacáridos farmacológicamente activos.
%	Porcentaje.
pH	Potencial de hidrógeno.
RL	Radicales libres.
T	Temperatura.
t	Tiempo.
TEA	Trietanolamina.
UFC	Unidad formadora de colonias.
UV	Ultravioleta.
HIV	Virus de inmunodeficiencia humana.

ÍNDICE GENERAL

Capítulo I.....	20
1. Marco Teórico.....	20
1.1 Fitoterapia.....	20
1.2 Fitomedicamento.....	21
1.3 Terapia Tópica.....	21
1.4 Caléndula (<i>Calendula officinalis</i>).....	22
1.4.1. Descripción botánica.....	22
1.4.2. Hábitat.....	23
1.4.3. Composición Química.....	23
1.4.4. Propiedades Farmacológicas.....	24
1.4.5. Efectos adversos y tóxicos.....	25
1.4.6. Contraindicaciones.....	25
1.5. Sábila.....	25
1.5.1. Descripción botánica.....	26
1.5.2. Hábitat.....	26
1.5.3. Parte Utilizada.....	27
1.5.4. Composición Química.....	28
1.5.5. Acciones Farmacológicas.....	29
1.5.6. Efectos Adversos y/o Tóxicos.....	29
1.5.7. Contraindicaciones.....	30-31
1.6. Geles.....	32
1.6.1. Características de un gel.....	32
1.6.2. Mecanismo de Formación de un gel.....	33
1.6.3. Clasificación.....	33
1.6.3.1. Hidrogeles.....	33
1.6.3.2. Heles cremosos.....	34
1.6.3.3. Heles hidrodispersantes.....	34
1.6.3.4. Hidrófobos.....	34

1.7. Excipientes.....	35
1.7.1. Carbopol ultrez 21.....	36
1.7.2. Carboximetilcelulosa (CMC).....	37
1.7.3. Propil parabeno.....	38
1.7.4. Metil parabeno.....	39
1.7.5. Trietanolamina (TEA).....	39
1.7.6. Propilenglicol	40
1.7.7. (ácido etilendiaminotetraacético) EDTA.....	41
1.8. Cicatrización.....	42
1.8.1. Cicatriz.....	42
1.8.1.1. Definición.....	42
1.8.2. Etapas de la cicatrización.....	43
1.8.3. Tipo de cicatrización.....	44
1.8.3.1 Cicatrización por primera intención	44
1.8.3.2. Cicatrización por segunda intención	44
1.8.3.3. Cicatrización por tercera intención	44
1.9. Control de calidad.....	45
1.9.2. Control de calidad de las formulaciones.....	46
1.10. Estabilidad de medicamentos.....	47
1.10.1. Definiciones básicas de un estudio de estabilidad	48
1.10.2. Inestabilidad de los medicamentos.....	48
Capítulo II.....	49
2. Parte Experimental	49
2.1. Lugar y pruebas de ensayo.....	49
2.2. Recursos Materiales	49
2.2.1. Materia prima.....	49
2.2.3. Equipos.....	49
2.2.4. Materiales de laboratorio.....	50
2.2.5. Reactivos.....	51
2.3. Factores de estudio	52

2.4. Material biológico	52
2.5. Metodología.....	52
2.5.1. Recolección.....	52
2.5.2. Procesamiento de materia prima: limpieza y desinfección del material vegetal.....	53
2.6. Obtención de los extractos.....	53
2.6.1. Extracto de <i>Calendula officinalis</i>	53
2.6.2. Extracción del cristal de Aloe vera	54
2.7. Control de calidad de la materia prima.....	54
2.7.1. Determinación del contenido de humedad.....	54
2.7.2. Determinación de cenizas totales.....	55
2.7.3. Determinación de cenizas solubles en agua.....	56
2.7.4. Determinación de cenizas insolubles en ácido clorhídrico.....	57
2.8. Control de calidad de los extractos.....	57
2.8.1. Determinación de los requisitos organolépticos.....	57
2.8.2. Determinación de la densidad relativa.....	58
2.8.3. Determinación del índice de refracción.....	59
2.8.4. Determinación del ph de extractos.....	59
2.8.5. Determinación de sólidos totales.....	60
2.8.6. Tamizaje fitoquímico.....	60-64
2.8.7. Cromatografía en Capa Fina (flavonoides).....	64
2.8.8. Cuantificación de Flavonoides.....	65
2.8.9. Cromatografía en Capa Fina (antraquinonas).....	65
2.9. Determinación de los tipos de excipientes y las cantidades adecuadas de extracto para preparación del gel cicatrizante.....	66
2.9.1 Proceso de preparación del gel.....	68
2.9.2. Control de calidad del producto terminado.....	68-70
2.9.2.2. Análisis Microbiológico.	70
2.10. Ensayo de la actividad cicatrizante.....	71-72
Capítulo III.....	73.
Resultados y Discusiones.....	73

3.1. Control de calidad de la droga cruda.....	73-75
3.2. Determinación de los parámetros de calidad los extracto	76
3.2.1. Descripción organoléptica.....	76
3.2.2. Parámetros físicos.....	77-79
3.3. Tamizaje Fitoquímico.	80-81
3.4. Determinación de Flavonoides por cromatografía.....	81-82
3.5. Concentración de Flavonoides	82-83
3.6. Determinación de antraquinonas por cromatografía.....	83-84
3.7. Comprobación de la actividad farmacológica.....	85
3.7.1. Fase 1	85-88
3.7.2. Fase 2.....	88-89
3.8. Determinación del tipo de excipiente.....	90
3.9. Control de calidad del producto terminado.....	91
3.9.1. Descripción organoléptica	91
3.9.2. Determinación del Ph del gel.....	92
3.9.3. Determinación de la extensibilidad del gel.....	92
3.9.4. Determinación de la viscosidad del gel.....	93
3.9.5. Termoresistencia.....	93-94
3.9.6. Análisis microbiológico.....	94
Capítulo IV.....	95
4. Conclusiones.....	95
Capítulo V.....	96
5. Recomendaciones.....	96
Capítulo VI.....	97
6. Resumen.....	97-98
Capítulo VII.....	99
7. Bibliografía.....	99-105
Capítulo VII.....	106
8. Anexos.....	106-110

ÍNDICE DE CUADROS

CUADRO N^o1	Porcentaje de humedad de la materia prima. CENTRO DE QUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL.....	73
CUADRO N^o2	Porcentaje de cenizas totales de las flores de Calendula officinalis y gel de Aloe vera CENTRO DE QUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL.....	74
CUADRO N^o3	Porcentaje de cenizas solubles en agua de las flores de Calendula officinalis y del gel de Aloe vera. CENTRO DE QUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL.....	74
CUADRO N^o4	Porcentaje de cenizas insolubles en ácido clorhídrico de las flores de Calendula officinalis y del gel de Aloe vera. CENTRO DE QUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL.....	75
CUADRO N^o5	Descripción organoléptica de los extractos. CENTRO DE QUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL.....	76
CUADRO N^o6	pH de los extractos. CENTRO DE QUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL.....	77
CUADRO N^o7	Índice de refracción de los extractos. CENTRO DE QUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL.....	78
CUADRO N^o8	Densidad relativa de los extractos. CENTRO DE QUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL.....	78

CUADRO N^o9	Sólidos totales de los extractos. CENTRO DE QUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL.....	79
CUADRO N^o10	Tamizaje fitoquímico de los extractos. LABORATORIO DE FITOQUÍMICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS ESPOCH.....	80
CUADRO N^o11	Determinación de flavonoides por cromatografía del extracto de Calendula officinalis. LABORATORIO DE FITOQUÍMICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS ESPOCH.....	81
CUADRO N^o12	Determinación de la concentración de flavonoides (% de quercetina) en el extracto de Calendula officinalis a una longitud de onda de 257 – 356nm. LABORATORIO DE FITOQUIMICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS ESPOCH.....	82
CUADRO N^o13	Determinación de Antraquinonas por cromatografía del gel de Aloe vera. LABORATORIO DE FITOQUÍMICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS ESPOCH.....	83
CUADRO N^o14	Actividad cicatrizante del gel de Aloe vera y Calendula officinalis (2.5%) a los dos días de su aplicación en animales de experimentación. BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS ESPOCH.....	85
CUADRO N^o15	Actividad cicatrizante del gel de Aloe vera y Calendula officinalis (2.5%) a los 3 días de su aplicación en animales de experimentación. BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS ESPOCH.....	86

CUADRO N°16	Actividad cicatrizante del gel de Aloe vera y Calendula officinalis (2.5%) a los 5 días de su aplicación en animales de experimentación. BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS ESPOCH.....	vii 87
CUADRO N°17	Actividad cicatrizante del gel de Aloe vera y Calendula officinalis (2.5%) a los 7 días de su aplicación en animales de experimentación. BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS ESPOCH.....	87
CUADRO N°18	Actividad cicatrizante del gel de Aloe vera y Calendula officinalis (1% y 4%) a los dos días de su aplicación en animales de experimentación. BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS ESPOCH.....	88
CUADRO N°19	Actividad cicatrizante del gel de Aloe vera y Calendula officinalis (1% y 4%) a los tres días de su aplicación en animales de experimentación. BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS ESPOCH.....	89
CUADRO N°20	Actividad cicatrizante del gel de Aloe vera y Calendula officinalis (1% y 4%) a los 5 días de su aplicación en animales de experimentación. BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS ESPOCH.....	89
CUADRO N° 21	Determinación del tipo de excipientes (espesante) para la formulación de gel cicatrizante a base del extracto de Calendula officinalis y	

cristales de Aloe vera. CENTRO DE QUÍMICA DE LA
UNIVERSIDAD CENTRAL. QUITO.....90

CUADRO N^o22	Descripción organoléptica del gel de Aloe vera y Calendula officinalis 1%. LABORATORIO DE FITOQUÍMICA LA FACULTAD DE CIENCIAS ESPOCH.....91	viii
CUADRO N^o23	pH del gel de Aloe vera y Calendula officinalis 1%. LABORATORIO DE FITOQUÍMICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS ESPOCH.....92	
CUADRO N^o24	Extensibilidad del gel de Aloe vera y Calendula officinalis 1%. LABORATORIO DE FITOQUÍMICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS ESPOCH.....92	
CUADRO N^o25	Viscosidad del gel del Aloe vera y Calendula officinalis 1%. LABORATORIO DE FITOQUÍMICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS ESPOCH.....93	
CUADRO N^o26	Termoresistencia del gel del Aloe vera y Calendula officinalis 1%. LABORATORIO DE FITOQUÍMICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS ESPOCH.....93	
CUADRO N^o27	Análisis microbiológico del gel de Aloe vera y Calendula officinalis 1%. LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS ESPOCH.....94	

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA N⁰1	Estructura de la quercetina.....	23
FIGURA N⁰2	Estructura de la aloína.....	28
FIGURA N⁰3	Estructura del CMC.....	37
FIGURA N⁰4	Estructura del propil parabeno.....	38
FIGURA N⁰5	Estructura del metil parabeno.....	39
FIGURA N⁰6	Estructura del TEA.....	39
FIGURA N⁰7	Estructura de la propilenglicol.....	40
FIGURA N⁰8	Estructura del EDTA.....	41

ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS

FOTOGRAFÍA N⁰1	Calendula officinalis.....	22
FOTOGRAFÍA N⁰2	Aloe vera.....	25
FOTOGRAFÍA N⁰3	Gel cicatrizante de Aloe vera y Calendula officinalis.....	30
FOTOGRAFÍA N⁰4	Excipientes.....	35
FOTOGRAFÍA N⁰5	Cicatriz en animales de experimentación.....	42
FOTOGRAFÍA N⁰6	Medición de la densidad relativa de los extractos.....	45
FOTOGRAFÍA N⁰7	Cromatografía de Flavonoides.....	81
FOTOGRAFÍA N⁰8	Cromatografía de Antraquinonas.....	84

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO N⁰1	Elaboración del extracto hidroalcololico de Calendula officinalis y cristales de Aloe vera. CENTRO DE QUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL.....106-107
ANEXO N⁰2	Elaboración del gel cicatrizante a base de Calendula officinalis Y Aloe vera. CENTRO DE QUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL.....107
ANEXO N⁰3	Determinación de la actividad cicatrizante de gel a base de Calendula officinalis y cristales de Aloe vera. BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS ESPOCH.....108
ANEXO N⁰4	Control de calidad de gel a base de extracto hidroalcololico de Calendula officinalis y cristales de Aloe vera. LABORATORIO DE FITOQUÍMICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS ESPOCH.....108
ANEXO N⁰5	Valores de referencia de Rf para cromatografía de flavonoides de Caléndula. Plant Drug Analysis.....109
ANEXO N⁰6	Valores de referneicia de Rf para cromatografií de antraquinonas De Aloes.Plant Drug Analysis.....109
ANEXO N⁰7	Determinación de la absorvancia de la muestra problema a 257 nm. LABORATORIO DE ANALISIS INSTRUMENTAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS ESPOCH.....110

INTRODUCCIÓN

Los antecedentes históricos del uso de plantas medicinales se remontan a épocas prehistóricas, desde cuando la trilogía de Médico-Sacerdote-Botánico ha sido una unidad. Aún en nuestro siglo es cuando la ciencia sigue dependiendo de los conocimientos ancestrales de grupos indígenas y por ello se han utilizado las plantas o sus derivados para tratar y curar sus dolencias.

En el Ecuador el uso de plantas medicinales está inmerso en la cotidianidad de sus habitantes debido, principalmente, a que el conocimiento médico ancestral es inmenso. Se reportan 3118 especies pertenecientes a 206 familias de plantas usadas con fines medicinales en el Ecuador. Las familias que tuvieron un mayor número de especies fueron Asteraceae, Fabaceae, Rubiaceae, Solanaceae y Araceae. La mayoría de plantas medicinales (47%), se usan para aliviar las manifestaciones de enfermedades que pueden o no ser diagnosticadas por el enfermo o el tratante.

Una de las problemáticas es la cicatrización de las heridas ya que demandan del gasto de energía y síntesis proteica, la herida produce un estado de hipermetabolismo sistémico y catabolismo. Cualquiera que sea la vía de cicatrización, existen las mismas fases, y cada una requiere de la anterior, además de energía, proteínas y estímulo anabólico.

La *Caléndula officinalis* es una planta anual que se cultiva en todo el mundo y sus flores son utilizadas tanto desde el punto de vista ornamental como para la preparación de productos terminados en las industrias farmacéutica y cosmética. En nuestro país la *C. officinalis* crece adecuadamente en condiciones de cultivo y sus flores cumplen con los requisitos establecidos por las farmacopeas internacionales para su uso como planta medicinal.

El interés mayor que puede tener el uso de aloe vera en el caso de heridas que pueden dejar una cicatriz es que ayudará a regenerar la piel con un crecimiento rápido de las células sanas que se adelantarán por lo tanto a la producción de tejido cicatricial, evitando de esta manera

que la zona de la herida quede cubierta por tejido queratinizado. Por esta misma razón es interesante el uso del aloe en los casos de acné ya que las cicatrices que pueden quedar en la piel son lo peor de ese padecimiento.

El presente trabajo se desarrolló en el Laboratorio de Fitoquímica, Microbiología y Farmacología de la ESPOCH de la ciudad de Riobamba y en la Plante Piloto de la Universidad Central del Ecuador **ELABORACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DE GEL CICATRIZANTE A BASE DE SABILA (Aloe vera) Y CALENDULA (Calendula officinalis)**, se realiza en base a que, los problemas de la piel, especialmente de heridas son muy comunes en nuestra sociedad, sin tomar en cuenta que alguna de ellas puede pasar de una revelación física a una patología, transformándose en enfermedad.

Los objetivos de este trabajo de investigación son:

Elaborar y realizar el control de calidad de gel cicatrizante a base de sábila (Aloe vera) y caléndula (caléndula officinalis); Identificar el agente espesante y gelificante más apropiado para la formulación planteada. Determinar las concentraciones apropiadas de Calendula officinalis y Aloe vera que presentan el mayor efecto farmacológico; Realizar el control de calidad del producto terminado.

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO

1.1 FITOTERAPIA

Básicamente consiste en el uso de las plantas con fines curativos, constituyendo una de las terapias más antiguas que existen, aunque muchos intenten desprestigiarla.

Pero por ejemplo para poder tener en cuenta la propia eficacia de la fitoterapia, se deben recordar que, a día de hoy, muchos de los fármacos que existen son derivados de plantas medicinales.

Simplemente por este hecho no hay que menospreciar el valor medicinal de las plantas, aunque tampoco podemos pensar que por tratarse de terapias o remedios naturales, carecen de cierta toxicidad, en especial porque contienen principios activos que pueden provocar efectos indeseables si no son usadas de forma correcta.

USOS: Muchos de los preparados a base de hierbas o plantas medicinales en sí pueden llegar a resultar una buena solución para pequeños problemas de salud. Si no se tienen unos conocimientos adecuados, es informarse lo mayor posible de las propiedades, beneficios y virtudes de aquella planta que vayamos a utilizar, pero teniendo siempre en cuenta las dosis correctas para que sólo obtengamos de las mismas las propiedades que deseamos. (3)

1.2 FITOMEDICAMENTO

Del latín phyto que significa ‘planta’, para denominar al nuevo tipo de fármaco que se proponían comercializar; un producto elaborado a partir de un extracto vegetal, estandarizado químicamente en su contenido de compuestos biológicamente activos, con una dosificación precisa basada en estudios clínicos sobre seguridad y eficacia y, elaborado en forma farmacéutica siguiendo los habituales procedimientos de control de calidad de la industria. (2)

1.3 TERAPIA TÓPICA

Su fundamento se basa en:

- Prevención del comedón
- Eliminación del comedón
- Eliminación de las lesiones inflamadas
- Pápulas
- Pústulas
- Quistes, etc.

Sus indicaciones principales corresponden a dermatofitosis superficiales y en casos incipientes o con presencia de lesiones circunscritas y de pequeña extensión. En la mayoría de estas situaciones se describen adecuadas respuestas, pero son difíciles de evaluar en forma crítica.

La modalidad mixta, tópica y sistémica, parece reforzar el objetivo de la terapia y es un procedimiento recomendable.

Los de uso en medicina humana como ciclopirox, haloproginol, terbinafina y otros que alcanzan un número cercano a los 30 productos, es posible que puedan tener aplicación en

veterinaria pero la investigación clínica y de laboratorio no parece suficiente para incentivar su empleo. (32)

1.4 CALÉNDULA (*Calendula officinalis*)



FOTOGRAFÍA N^o 1. CALÉNDULA (*Calendula officinalis*)

1.4.1. DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta aromática anual perteneciente a la familia de las Asteráceas, caracterizada por presentar una altura al medio metro; tallos erectos y ramificados; hojas oblongo-lanceoladas, pilosas por ambas caras, de 5 a 15 cm de largo y márgenes dentados. las flores hacen su aparición durante gran parte del año. (1) (16) (22)

Reino	Plantae
División	Magnoliophyta
Clase	Magnoliopsida
Subclase	Asteridae
Orden	Asterales
Familia	Asteraceae
Subfamilia	Asteroideae
Tribu	Calenduleae

Género Calendula
Nombre Calendula officinalis
binomial

1.4.2. HÁBITAT

La caléndula es oriunda de la región mediterránea y se encuentra distribuida por todo el mundo como planta ornamental. Por lo general es cultivada en climas templados, tolerando todo tipo de suelos, preferentemente arcillosos. (1)(23)

1.4.3. COMPOSICIÓN QUÍMICA

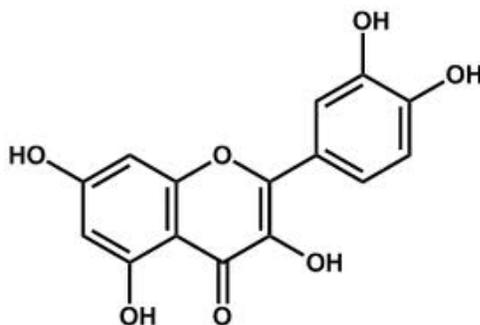


FIGURA N° 1. ESTRUCTURA DE LA QUERCETINA

- **Aceite esencial:** Presenta una concentración variable, hasta un 0.12% en las flores liguladas y hasta un 0.4% en el receptáculo. Es abundante en mono y sesquiterpenos oxidados: carvona, geranilacetona, cariofilencetona, mentona, isomentona, etc.
- **Saponosidos:** Derivados del ácido oleánico: calendulosidos A, B,C,D,D₂,F,G y H.
- **Carotenoides:** Calendulina, B-catoteno, licopeno, rubixantina, violaxantina, citroxantina, zeina, flavoxantina, luteína. Los carotenoides son compuestos relativamente estables, siendo solubles en grasas e insolubles en agua. Esto es importante cuando se deba elegir un medio de extracción.

- **Flavonoides:** En las flores liguladas hasta 0.88% y en el receptáculo hasta un 0.33%. constituidos principalmente por derivados del quercetol y del isorramnetol.
- **Alcoholes triterpénicos pentacíclicos:** Arnidiol, faradiol, lupol, taraxasterol, calenduladiol, etc.
- **Polisacáridos:** ramno-arabino-galactato y dos arabinogalactanos.
- **Sustancia amarga:** loliólido, cslendina, se producirá por oxidación de ciertos carotenoides vegetales.(1)(18)

1.4.4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

- a) **Área dermatológica:** Su uso más difundido es el que concierne a su actividad repelente y cicatrizante en donde entraría en juego el accionar conjunto de mucilagos, flavonoides, carotenos y triterpenos. Dicha actividad se ejerce sobre el metabolismo de las glucoproteínas, nucleoproteínas y el tejido colágeno. Los ungüentos de extracto de flores de caléndula al 5% con alantoina demostraron promover una marcada epitelización en modelos de heridas experimentales en ratas. Investigaciones posteriores sugieren un papel inductor de la microvascularización en los extractos acuosos de flores de caléndula aplicados sobre heridas de piel, contribuyendo así a una más rápida cicatrización.
- b) **Antiinflamatorio.** La actividad antiinflamatoria en casos de heridas golpes o laceraciones, ya fue confirmada por las autoridades federales de Alemania, en donde el B-sitosterol juega un papel muy importante. (1)(29)

1.4.5. EFECTOS ADVERSOS Y TÓXICOS

- **Estudios en animales – in vitro:** Las pruebas de toxicidad agudas y crónicas en animales, determinaron que dosis superiores a 50mg/k de extracto de caléndula no produjeron cambios histopatológicos ni síntomas de toxicidad.

- **Estudios en humanos:** En las dosis usuales no se han reportado efectos adversos ni tóxicos. (1)

1.4.6. CONTRAINDICACIONES

Extractos acuosos elaborados con flores de caléndula presentaron, in-vitro, uterotonicidad en órganos aislados de cobayos y de conejos lo cual desaconseja su empleo interno durante el embarazo. (1)

1.5. SÁBILA



FOTOGRAFÍA N° 2. SÁBILA (Aloe vera)

1.5.1. DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta perteneciente a la familia de las Liliáceas, caracterizada por una altura de hasta 13 metros; tallo corto con hojas grandes, carnosas, gruesas, cóncavas en la parte superior y convexas en el envés, de 30 a 60 cm de largo por 7 a 8 cm de ancho, color verde o

verde grisáceo y con espinas de tonos claros en los bordes, rematadas con 2 o 3 espinas pequeñas en el extremo. (1)

Se hallan dispuestas en forma de rosetas, en cuya base se hallan vasos conductores llenos de un látex de color de amarillo-miel oscuro, de olor desagradable y sabor amargo.

Las flores presentan una tonalidad variable rojizo-amarillentas, en forma de espiga piramidal, conformadas por 6 piezas a lo largo de un pedúnculo de 25 a 35 cm de altura. El fruto es una cápsula triangular delgada, que encierra en su interior a las semillas, en su mayor parte híbridas. Algunas variedades no producen semillas. (1)

Reino	Plantae
División	Magnoliophyta
Clase	Liliopsida
Orden	Asparagales
Familia	<u>Xanthorrhoeaceae</u>
Género	Aloe
Especie	A. vera

1.5.2. HÁBITAT

Existen un gran número de especies de Aloe (aproximadamente 360), que habitan en zonas tropicales, e incluso, hibridan en muchos jardines. Se piensa que el Aloe vera que es originada de la isla de Socotra, siendo luego espontaneo de la zona del Mediterráneo. Crece en suelos calcáreos, pobres, preferentemente no muy soleados, ya que el mismo reseca las hojas y les confiere un tinte amarronado. (1)(28)

1.5.3. PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por el jugo desecado de las células secretoras de las hojas. El color es característico, mientras que el sabor es amargo y desagradable. Cuando se desea emplear aloe para fines medicinales se elegirán ejemplares de 4 a 5 años de edad y se escogerán las hojas inferiores que suelen ser las más antiguas y las que tienen mayor cantidad de principio activo.

- **Gel:** Corresponde a la porción mucilaginosa del parénquima tisular o mesófilo ubicado en el centro de las hojas. Las plantas más expuestas al sol fabrican menos pulpa y más látex. De la pulpa se obtiene un gel brillante y amargo, que se obtiene por expresión de la parte interna de las hojas, debiendo se eliminar todo el contenido de antraquinonas que se ubican en la epidermis de las hojas. De no ser así el gel se oxida y se colorea fácilmente. Contiene 40% a 80% de resina, y hasta un 20% de aloína, glucósido antraquinónico que es su principio activo.

- **Acíbar, látex, jugo o exudado:** El jugo cuajado resultado de la incisión de las hojas es un sólido cristalino de color parduzco y muy amargo, denominado acíbar. Se localiza en las células pericíclicas situadas junto a los haces conductores inmediatamente por debajo de la epidermis, entre el parénquima clorofílico y el mucilaginoso. Por lo general se obtiene dejando fluir el líquido que surge de sus hojas cortadas transversalmente, como si se filetearan las escamas del pescado. Para prevenir la pérdida del látex, las hojas serán cortadas en la base, cerca del tallo. (1)

1.5.4. COMPOSICIÓN QUÍMICA

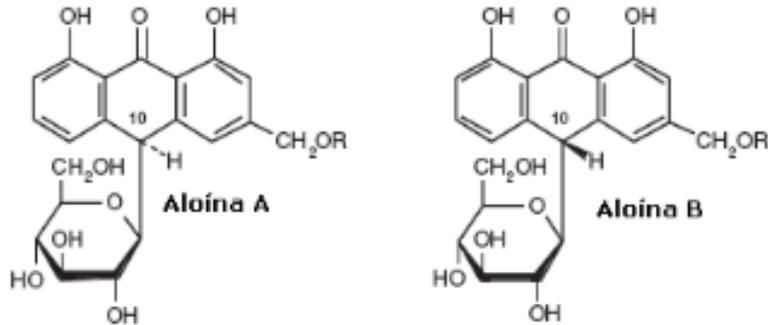


FIGURA N° 2. ESTRUCTURA DE LA ALOÍNA

Látex o acibar de las hojas

- **Derivados antracénicos:** (15-30%). Se encuentran en forma de heterósidos, y una sola porción corresponde a derivados antracénicos libres (< 1%). El aglicón libre se conoce como aloe-emodina. Los heterósidos principales son: barbaloína, e isobarabloína, los que por hidrólisis generan aloe-emodinas y sus glucósidos: aloinósidos A y B y aloína (mezcla de glucósidos cristalinos del aloe con propiedades físicas y químicas variables.) la mayoría de los autores coinciden en señalar como sinónimos a la aloína y barbaloína.
- **Resina:** (16-30%). Conformado por ácido cinámico en combinación con resinotanoles (origina las aloerresinas A, B,C y D). La aloerresina B (30%) se conoce también como aloesina.(1)

Gel obtenido de la pulpa en estado natural

- **Polisacáridos mucilaginosos:** responsables de la gran capacidad que tiene la planta para retener agua y así sobrevivir en condiciones de sequía. Destacan los glucomananos y mananos (los mayores componentes del gel deshidratado, que constituyen del 0,2 al 0,3 % del gel fresco). Los glucomananos son heteropolisacaridos con uniones 1-6 con: glucosa, manosa y pequeñas cantidades de arabinosa, galactosa, xilosa y ácidos urónicos.

- **Otros:** Agua (95 %), ácidos esenciales, proteínas, glicoproteínas, ácidos orgánicos, saponinas, hidroxiflavonas, etc. (1)(19)

1.5.5. ACCIONES FARMACOLÓGICAS

- a) **Área dermatológica:** El contenido en mucilagos del gel de aloe explica su actividad emoliente sobre la superficie cutánea, en tanto las enzimas catalíticas y sustancias proteicas tipo lectinas bloquean la acción de enzimas involucradas en procesos inflamatorios. El aislamiento de compuestos fenólicos y enzimas de reconocida actividad antioxidante a partir del gel y del extracto metanólico, sumaria un nuevo elemento a la capacidad regenerativa y protectora sobre la piel. Esta actividad regenerativa se basa en la estimulación y crecimiento de fibroblastos, sumado a una mayor capacidad angiogénica, lo que conlleva a un incremento en el contenido en colágeno y glicosaminoglicanos.
- b) **Actividad antimicrobiana:** El jugo fresco o acibar de aloe aplicado en cultivos de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, produjo áreas de inhibición de crecimiento comparables a las observadas con antibióticos testigo convencionales para la época en que se realizó el estudio. (1)(30)

1.5.6. EFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

- **Estudios en animales:** Ensayos en ratas gestantes con extractos inyectables de Aloe vera produjeron alteraciones en el desarrollo de diversos órganos, en especial el hígado, el cual no alcanzó un nivel de desarrollo normal. Estudios de toxicidad aguda realizados con soluciones salinas del gel de aloe por vía inhalatoria en ratas, no arrojaron alteraciones macroscópicas ni histopatológicas significativas en los órganos analizados.
- **Estudios en humanos:** El empleo interno de Aloe vera, libre de antraquinonas, como la forma tópica de administración, son por lo general bien tolerados. En

caso de que el producto provoque sequedad se recomienda suplementarlo con cremas hidratantes. (1)(12)

1.5.7. CONTRAINDICACIONES

Los extractos de aloe no deben suministrarse a embarazadas, ni durante el periodo menstrual por peligro de provocar hemorragias. No se recomienda el empleo en niños ni en caso de hemorroides. (1)

1.6. GELES



FOTOGRAFÍA N° 3. GEL CICATRIZANTE DE Aloe vera y Calendula officinalis

El gel pertenece al grupo de los semisólidos. Un gel es un sistema coloidal, en el cual el movimiento del medio de dispersión está restringido por partículas solvatadas entrelazadas o por macromoléculas de la fase dispersada. El estado semisólido es debido al aumento de viscosidad causado por entrelazamiento y por la consecuente alta fricción interna. Las sustancias gelificantes absorben agua y se hinchan. La absorción de un líquido por un gel sin un aumento considerable de volumen es conocido como imbibición.

La interacción entre las partículas de la fase dispersa puede ser tan fuerte que al permanecer en reposo el medio de dispersión es empujado fuera del gel en forma de gotas. Aunque los geles orgánicos consisten en macromoléculas solvatadas en una sola base las macromoléculas se sostienen entrelazadas por fuerzas polares.

Frecuentemente un gel puede ser formado de un sol hidrofílico, usando una alta concentración del hidrocoloide por un cambio de medio de dispersión o disminuyendo la temperatura, tal es el caso de una solución de gelatina caliente al 2% cuando se enfría, las macromoléculas pierden energía cinética, con la pérdida de energía cinética las macromoléculas de la gelatina son asociadas a través de una interacción de agregados; el número de estas asociaciones aumenta hasta que el medio de dispersión se sostiene en los intersticios del sistema entrelazante de las macromoléculas de gelatina, y la viscosidad aumenta a la de un semisólido. La mayor parte de las gomas, el agar, la alginina, la pectina y la goma de tragacanto forman geles por el mismo mecanismo que la gelatina.

El carbopol 940 ha encontrado una gran aplicación en la preparación de geles acuosos y alcohólicos tales geles son ópticamente transparentes.

El vehículo puede ser un líquido, una mezcla hidroalcohólica, la combinación de un lípido, alcohol y agua o únicamente agua. Estructuralmente, dichos sistemas pueden ser, geles verdaderos, sistemas verdaderos, sistemas solubilizantes o microemulsiones. Geles hidroalcohólicos pueden sin embargo ser preparados fácilmente con carbopol 940 y aminos como agentes neutralizantes; los lípidos pueden ser gelados con bajas concentraciones de sílice (3-6%), en este caso la firmeza del gel depende además de la fuerza de agitación usada en la dispersión del polvo. La pilocarpina es un alcaloide que cuando se aplica en el ojo produce constricción en la pupila, por lo que es el agente miótico en el tratamiento inicial del glaucoma. (27)

1.6.1. CARACTERÍSTICAS DE UN GEL

Las características principales que posee un gel son:

- Consistencia semisólida o fluida.
- Su aspecto puede ser transparente o turbio.
- **Presentan estructura de tipo continua.**
- **El pH se encuentra entre 4,5 y 8,5. (13)**

1.6.2. MECANISMO DE FORMACION DE UN GEL

Estos productos cosméticos se pueden agrupar de la siguiente forma:

- Polímeros que dan lugar a un gel dependiente del pH del medio.
- Polímeros que dan lugar a un gel independiente del pH del medio.

Los primeros dan lugar a soluciones acidas que al neutralizarlas 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 cantidad de grupos carboxilos del polímero, formando un espiral flexible. La adición de una base produce la disociación de grupos carboxilos, ionizándose, creando repulsión electrostática ente las regiones cargadas, expandiéndose la molécula, haciendo más rígido el sistema, gelificándolo. Se pasa de una estructura espiralada a una desarrollada o extendida. (13)

1.6.3. CLASIFICACIÓN

- Orgánicos o inorgánicos en la naturaleza.
- Acuosa (hidrogeles) u orgánicos (organogeles), según si el componente acuoso es agua o algún solvente orgánico.
- Coloidales o de grano grueso, según el tamaño de las partículas.
- Geles rígidos, elásticos o tixotrópicos, según sus propiedades mecánicas

En función del dispersante, se dispone de diferentes tipos de gel:

- Hidrogeles (líquido = agua)
- Geles alcohólicos (líquido = alcohol)
- Lipogeles (líquido = aceites, grasas líquidas, por ejemplo, parafina)
- Geles surfactantes (líquido = mezcla agua/surfactante). (17)

1.6.3.1. Hidrogeles

Durante las últimas décadas se ha estudiado una nueva clase de materiales denominados hidrogeles, los cuales son redes poliméricas tridimensionales capaces de absorber líquidos (agua o fluidos corporales) sin disolverse y liberarlos con el tiempo. Esta característica, junto con su biocompatibilidad con los tejidos humanos, permeabilidad y bajo coeficiente de fricción, los ha hecho aptos para ser usados en aplicaciones médicas. Estas redes tridimensionales están compuestas por una fase sólida, fluido intersticial y especies iónicas; se les ha considerado como biomateriales inteligentes, ya que algunos de ellos responden variando su volumen a estímulos del medio ambiente tales como cambios de pH, temperatura, concentración de especies, radiaciones, entre otros. Los hidrogeles se pueden obtener a partir de polímeros naturales, por ejemplo, colágeno, quitosán, fibrina y otros, y sintéticos (óxido de polietileno, ácido poliacrílico, polivinil pirrolidona y alcohol polivinílico) (El Fray et al., 2007), por medio de procesos físicos y químicos. El tipo de proceso elegido para la síntesis de estos materiales determina sus propiedades.

Las técnicas de procesamiento físicas tienen la ventaja de no requerir agentes entrecruzantes químicos, los cuales son tóxicos y hacen necesario realizar varios lavados al hidrogel hasta asegurar que dicha toxicidad haya desaparecido.

Los hidrogeles se han aplicado en un amplio espectro de áreas, tales como medicina, biotecnología, farmacia e industria. Se han empleado como sistemas de suministro de medicamentos, apósitos húmedos, matrices para el cultivo de células, lentes de contacto,

sensores, como reemplazo de tendones, piel, ligamentos y cartílago, entre muchas otras aplicaciones. (8) (17)

1.6.3.2. Geles cremosos

Los geles cremosos son geles sin emulgentes que, a diferencia de los hidrodispersadores, presentan las propiedades de una crema. (8)(17)

1.6.3.3. Geles hidrodispersantes

Los geles hidrodispersantes representan un nuevo desarrollo en galénica, que posibilita entremezclar ciertas sustancias que normalmente sólo son solubles en aceite o en agua, como microgotitas una dentro de otra y sin necesidad de añadir emulgentes y conservantes; por ejemplo, para formular un preparado protector solar de gran eficacia. (2)(17)

1.6.3.4. Hidrófobos

Están constituidos con excipientes como la parafina líquida adicionada de polietileno, aceites grasos gelificados con sílice coloidal o por jabones de aluminio o zinc. (8)(17)

1.7. EXCIPIENTES



FOTOGRAFÍA N° 4. EXCIPIENTES

Son sustancias que ayudan a que el principio activo se formule de manera estable, eficaz y, sobre todo segura para el paciente. Estos excipientes se pueden fabricar de varias maneras, pero la más interesante es atendiendo a la función que realizan dentro del medicamento. Lo más frecuente es que una misma sustancia tenga varias funciones; por ejemplo el etanol ayuda a solubilizar principios activos parcialmente solubles en agua y a demás es un estupendo conservante.

Lo geles, que están formados en su mayoría por excipientes, pueden tener estructura de emulsión, gel o de crema, pero la característica común es que suelen estar compuestas por fases acuosas y fases oleosas, que debido a emulgentes se interponen de manera estable.

Su fabricación es parecido a hacer mayonesa, la fase acuosa es el vinagre y la fase oleosa es el aceite, y el emulgente es la lecitina presente en la yema del huevo, cuando se agita, las diferentes fases se interponen y la lecitina hace que se estabilicen, dando lugar a esta mezcla homogénea.

Bien, pues los excipientes de la mayoría de los geles sufren un proceso parecido. La liberación del principio activo depende de la fase predominante, las fases acuosas predominan cuando queremos que el fármaco actúe a nivel externo, es decir las capas superficiales de la piel.

Pero si necesitamos que el fármaco penetre bien o que este largo rato actuando, se buscan excipientes grasos, que forman una película oclusiva sobre la piel.

1.7.1. CARBOPOL ULTREZ 21

El Carbopol Ultrez 21 es un polímero acrílico reticulado y ácido, que en agua se infla pero no se disuelve, puesto que sus notables dimensiones no permiten ir más allá de una

dispersión. Además, las moléculas están enrolladas y por esto la dispersión no neutralizada es poco viscosa. Solo después de añadir una base, que va a salificar los grupos ácidos –COOH presentes en la cadena, se extiende dando un aumento enorme en la viscosidad y llegando por lo tanto a formar un gel. El gel obtenido es por lo tanto alcalino, pero la cantidad de base puede ser dosificada para obtener un pH cercano a la neutralidad.

El Carbopol ultrez es más eficiente que otros polímeros de la marca Carbopol. Otros beneficios principales del polímero Carbopol Ultrez 21 incluyen:

- **Propiedades de humectación rápida:** la estructura única del polímero Carbopol Ultrez 21 permite una rápida humectación y un tiempo de expansión mejorado sin tener que agitar. Estos beneficios de procesamiento no comprometen el rendimiento que la industria del cuidado personal espera de la línea de productos de polímeros Carbopol.
- **Alta eficiencia para el espesado:** el polímero Carbopol Ultrez 21 posee una alta viscosidad con poco flujo. Este versátil producto se puede utilizar cuando sus formulaciones requieran viscosidad y propiedades de suspensión. El polímero Carbopol Ultrez 21 se desempeña de manera efectiva en un amplio rango de pH, lo que lo convierte en un ingrediente versátil para muchas aplicaciones.
- **Tolerancia mejorada a los electrólitos:** con el polímero Carbopol Ultrez 21, la viscosidad, claridad y estabilidad se mantienen ante la presencia de electrólitos. Está indicado especialmente para usarse en formulaciones que contengan niveles más altos de aceites, ingredientes botánicos o humectantes como el Sodio PCA.
- **Excelente claridad en las aplicaciones:** incluso con una alta concentración de polímeros, el polímero Carbopol Ultrez 21 mantiene una claridad superior. Se puede usar con confianza en sistemas que requieran de una claridad brillante.

- **Rendimiento estético superior:** el polímero Carbopol Ultrez 21 exhibe una buena claridad en formulaciones de gel, además de producir un gel de calidad suave y estéticamente atractiva. En cremas y lociones, ayuda a crear emulsiones con una excelente sensación en la piel y menos pegajosidad. (14)

1.7.2. CARBOXIMETILCELULOSA (CMC)

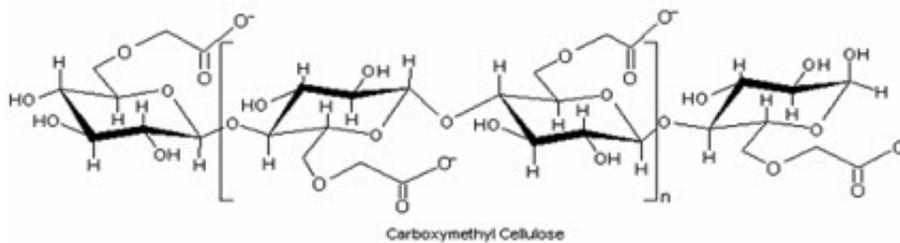


FIGURA N° 3 ESTRUCTURA DE LA CARBOXIMETILCELULOSA

La carboximetilcelulosa sódica es una sal soluble en agua. La producción de CMC es más simple que la de otros éteres de celulosa debido a que todos los reactivos que se emplean son sólidos o líquidos y permiten trabajar a presión atmosférica. El agente eterificante es el cloroacetato de sodio o el ácido cloroacético que es fácil de manipular y muy eficaz. Por esta razón y a causa de su versatilidad como espesante, formador de películas, coloide protector y agente retenedor de agua, la CMC ha llegado a ser el principal éter de celulosa producido industrialmente.

Su carácter hidrofílico, alta viscosidad en soluciones diluidas, buenas propiedades para formar películas, inocuidad y excelente comportamiento como coloide protector y adhesivo determinan los usos de la carboximetilcelulosa. (15)

1.7.3. PROPIL PARABENO

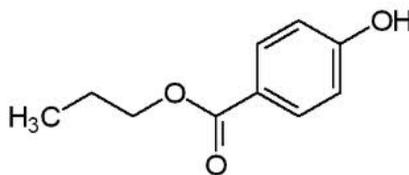


FIGURA N° 4 ESTRUCTURA DEL PROPIL PARABENO

- **Formula química:** HO-C₆H₄-CO₂C₃H₇
- **Masa molecular:** 180g/mol
- **Punto de fusión:** 95-98 °C
- **Características organolépticas:** polvo cristalino blanco.
- **Descripción:** Preservante, antimicrobiano.
- **Principal uso:** se utiliza para preservar los medicamentos en la industria farmacéutica, alimentaria y cosmética.
- **Características:** el propil parabeno es más eficaz que el metil parabeno en base a los ppm que se utilizan, para inhibir el crecimiento de las bacterias se necesitan hasta 1.000 ppm del propil parabeno y de 1.000 a 4.000 de metil parabeno. Las bacterias Gram (+) son más sensibles que las bacterias Gram (-). Neo-farmaco. (18)

1.7.4. METIL PARABENO

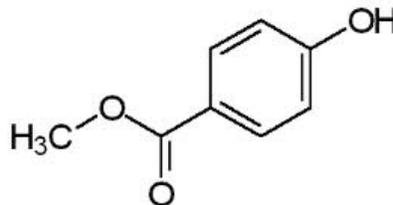


FIGURA N° 5 ESTRUCTURA DEL METIL PARABENO

- **Nombre sistemático:** Metil parabeno Hidroxibenzoato
- **Formula química:** HO-C₆H₄-CO₂CH₃
- **Masa molecular:** 152g/mol
- **Punto de fusión:** 125-128 °C
- **Características organolépticas:** polvo cristalino blanco.

- **Solubilidad:** soluble en agua, alcohol, éter.
- **Descripción:** Conservante.
- **Principal uso:** se utiliza para preservar los medicamentos en la industria farmacéutica, alimentaria y cosmética. (8)

1.7.5. TRIETANOLAMIDA (TEA)

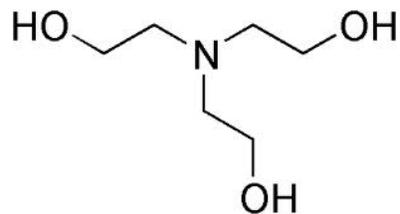


FIGURA N° 6 ESTRUCTURA DE LA TRIETANOLAMINA

Sinónimos: 2,2',2''-Nitrilo-3-Trietanol, Trilamina, Trihidroxitrietilamina, Trietilolamina.

Características: Compuesto orgánico derivado del amoníaco. Líquido higroscópico viscoso, incoloro o ligeramente amarillento, o cristales, de olor característico.

- **Masa molecular:** 149.2.
- **Punto de ebullición:** 335.4°C.
- **Punto de fusión:** 21.6°C.
- **Temperatura de autoignición:** 324°C.
- **Límites de explosividad, % en volumen en el aire:** 3.6 - 7.2.
- Soluble en agua, etanol y cloroformo.
- Base débil.

Inconvenientes: Incompatibilidades: Ácidos; sales de cobre y de metales pesados. Las preparaciones con jabones que contienen trietanolamina pueden oscurecerse en presencia de la luz.

Peligros: Se descompone al arder, produciendo humos tóxicos y corrosivos, incluyendo óxidos de nitrógeno. Se puede absorber por inhalación del aerosol. La evaporación a 20°C es despreciable, sin embargo, se puede alcanzar rápidamente una concentración nociva de partículas en el aire cuando se dispersa. Irritante para los ojos, la piel y el tracto respiratorio. El contacto prolongado o repetido puede producir sensibilización de la piel.

Usos: regulación del ph, agente alcalinizante para geles. (33)

1.7.6. PROPILENGLICOL

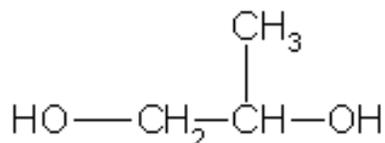


FIGURA N° 7 ESTRUCTURA DEL PROPILENGLICOL

El propilenoglicol o propilenglicol es conocido también por el nombre sistemático propano-1,2-diol, es un compuesto orgánico (un diol alcohol), usualmente insípido, inodoro, e incoloro. Líquido aceitoso claro, higroscópico y miscible con agua, acetona, y cloroformo.

Se lo puede utilizar como:

- Solvente.
- Agente de acoplamiento.
- Estabilizador de emulsiones.
- Agente de dispersión.
- Agente suavizante.
- Modificador de viscosidad.
- Humectante.

Nombre químico: 1,2-propanediol

Fórmula: CH₃-CH(OH)-CH₂OH

Peso molecular: 76,10g/mol

Punto de ebullición: 187,4 °C

Temperatura de autoignición: 371 °C

pH: 6 (31)

1.7.7. (ÁCIDO ETILENDIAMINOTETRAACÉTICO) EDTA

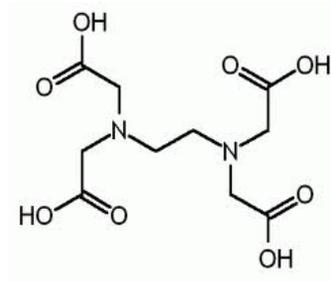


FIGURA N° 8 ESTRUCTURA DEL EDTA

El EDTA es un antioxidante capaz de inhibir la oxidación de los ingredientes activos y los excipientes, especialmente aquellos más sensibles a la luz y el calor.

Sinónimo: Ácido etilendiamino tetraacético, Ácido edético, Ácido tetracémico.

Descripción: Polvo cristalino blanco, inodoro.

Peso molécula: 292.24

Punto de fusión: 220⁰C

Solubilidad: soluble en agua y HaOH 0.1N. Insoluble en etanol y cloroformo. (24)

1.8. CICATRIZACIÓN

1.8.1. CICATRIZ



FOGRAFÍA N° 5. CICATRIZ EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

Es la masa de tejido conjuntivo esencialmente fibroso revestido por la epidermis neoformada que ocupa una antigua solución de continuidad producida por el traumatismo. (20)

1.8.1.1. Definición

La Cicatrización es un proceso de reparo ó regeneración de un tejido alterado, dando como resultado final la formación de un tejido cicatrizal ó un tejido igual al existente previo a la injuria (regeneración).

Es la cura de una herida a expensas del tejido conjuntivo o por regeneración de los propios tejidos afectados.

La reparación cutánea se puede categorizar en tres formas:

1. Primaria: Cierre primario.
2. Secundaria: Por segunda intención.
3. Terciaria: Cierre primario tardío. (20)

1.8.2. ETAPAS DE LA CICATRIZACION

Fase Temprana

- Hemostasis
- Inflamación

Fase Intermedia

- Proliferación y migración.
- Epitelización y angiogenesis

Fase Pardia

- Síntesis de colágeno y matriz.
- Contracción.

Fase Final

- Remodelación. (26)

1.8.3. TIPO DE CICATRIZACION

1.8.3.1 Cicatrización por primera intención

Llamada también unión primaria ocurre cuando el tejido es incidido (un corte aséptico) y es suturado con precisión y limpieza, la reparación ocurre sin complicaciones y requiere de la formación de solo una pequeña cantidad de tejido nuevo. En este tipo de cicatrización el cierre por aproximación de cada una de los planos es lo ideal. (20)(26)

1.8.3.2. Cicatrización por segunda intención

Cuando la herida deja de sanar por unión primaria ocurre un proceso más complicado y prolongado y que es la cicatrización por segunda intención causado por lo general por infección, trauma excesivo con pérdida de tejido o aproximación imprecisa de los tejidos (espacio muerto cerrado).

En este caso la herida puede ser dejada abierta y permitir la cicatrización desde los planos más inferiores hacia la superficie.

El tejido de granulación contiene miofibroblastos que cierran la herida por contracción, el proceso de cicatrización es lento y el cirujano puede requerir tratar el exceso de granulación que se destaca en los márgenes de la herida, retardando la epitelización, la mayor parte de las heridas y quemaduras infectadas cicatrizan en esta forma. (20)(26)

1.8.3.3. Cicatrización por tercera intención

También llamada como cierre primario retardado y esto ocurre cuando dos superficies de tejido de granulación están juntas. Esto es un método seguro para reparar las heridas contaminadas, así también las sucias y las heridas traumáticas infectadas con grave pérdida de tejido y alto riesgo de infección, este método es usado ampliamente en el campo militar así como trauma relacionado a accidente de automotores, de arma de fuego o heridas profundas penetrantes de cuchillo.

Es menos probable que se infecte la herida mientras está abierta, que la herida que ha sido cerrada en forma primaria. La herida cerrada tiene máxima susceptibilidad a la infección durante los primeros 4 días. La herida por injertos cutáneos es también un ejemplo de cicatrización por tercera intención. (20)(26)

1.9. CONTROL DE CALIDAD



FOGRAFÍA N° 6. MEDICIÓN DE LA DENSIDAD RELATIVA DEL EXTRACTO DE *Calendula officinalis* Y CRISLATELS DE *Aloe vera*.

El concepto actual de calidad difiere notablemente del que existe hace algunas décadas.

Entonces se busca controles de calidad en las distintas fases de elaboración de formas farmacéuticas: control de materias primas y materiales de acondicionamiento, control en proceso y control en producto terminado. Si los diferentes controles de calidad resultan correctos, se estima que la calidad del producto final es aceptable. Hoy en día se considera que el control de calidad, por etapas o sectorial, no es suficiente y lo que se intenta aplicar es el concepto de garantía de calidad. (5)

Este concepto abarca, a más de los controles básicos, ya mencionados, el concepto de operar de acuerdo a unas normas que disminuyan el riesgo de errores en la elaboración de medicamentos, y garantizar la obtención de un producto final con la calidad prevista durante el tiempo de validez establecido en el material de acondicionamiento.

Como conclusión, podemos decir que la garantía de calidad se puede definir como “la suma total de actividades organizadas con el objetivo de garantizar que los medicamentos posean la calidad requerida para su uso previsto”. Este sistema sustituye al sistema antiguo que suponía que la calidad era competencia únicamente del servicio de control de calidad del laboratorio farmacéutico. El objetivo del sistema de garantía de calidad es conseguir que todo salga bien desde el principio, con la ayuda de todo el personal que participa en las distintas fases de consecución de un producto farmacéutico.

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

A nivel de la oficina de farmacia se han establecido las denominaciones “Normas de Correcta Fabricación de Formulas Magistrales y Preparados Oficinales”, que de momento tiene el carácter de recomendación con el fin de que el farmacéutico formulador se vaya adaptando progresivamente a una forma de operar homogénea para que al conseguir la mayor calidad posible en la elaboración de formulaciones magistrales y oficinales, se cumpla con el mandato de la ley del medicamento. (5)

1.9.2. CONTROL DE CALIDAD DE LAS FORMULACIONES

El último documento elaborado por el consejo inter territorial de salud, define los principios generales y una serie de normas de carácter técnico y científico de acuerdo a los conocimientos actuales, a los que debe ajustarse la programación de formulas magistrales y oficinales.

El documento se hizo público en Marzo de 1992. Anteriormente se publicaron en alguna comunidad autónoma, como en Cataluña, los requisitos técnico-sanitarios que deben cumplir las oficinas de farmacia, y dentro de ellas, en forma muy resumida se mencionaban los elementos necesarios para disponer de un laboratorio de Farmacotecnia y control.

Los ensayos que se realicen en las formulaciones deberán ser destructivos en las formulaciones magistrales y en general deberán ser pruebas sencillas con un equipamiento como el mencionado anteriormente mencionado.

Como ensayos químicos de tipo cualitativo pueden servir reacciones coloreadas, como las clásicas de alcaloides. Pruebas muy interesantes que dan información cualitativa y semicualitativa son las cromatografías en capa fina, empleando reveladores químicos o métodos físicos como la luz ultravioleta.

Los exámenes organolépticos son importantes. La aparición de colorantes o la presencia de manchas o partículas extrañas, dan una buena información de la calidad del preparado. La utilización del microscopio óptico es de gran importancia para el examen del tamaño de la fase dispersa en emulsiones, suspensiones y para la identificación de plantas medicinales.

Los ensayos galénicos son útiles para cumplir una serie de especificaciones de las formulaciones. Como resumen diremos que el control de calidad del producto acabado, en el caso de las formulaciones, comportara, como mínimo, un examen detallado de los caracteres organolépticos y un control de peso. (5)

1.10. ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

Estabilidad: Es la extensión o el tiempo durante el cual un producto se mantiene dentro de los límites específicos y a través del periodo de almacenamiento y uso las mismas propiedades y características que poseía en el momento de su fabricación, esto es, sus características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas.

Estudios de estabilidad: Pruebas que se efectúan a un medicamento para determinar el periodo de caducidad y las condiciones de almacenamiento en que sus características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas permanecen dentro de límites especificados, bajo la influencia de ciertos factores ambientales como la temperatura, humedad y luz. (26)

1.10.1. DEFINICIONES BASICAS DE UN ESTUDIO DE ESTABILIDAD

- **T90:** Es el tiempo necesario para que el principio activo llegue al 90% de su concentración.
- **PERIODO DE VIDA ÚTIL:** Es el intervalo de tiempo desde la elaboración del medicamento, hasta que ya no cumple con las especificaciones físicas, químicas y microbiológicas establecidas en farmacopeas oficiales.
- **FECHA DE CADUCIDAD:** Es la fecha límite que pasada la cual ya no cumple con las especificaciones establecidas en farmacopeas oficiales. (21)

1.10.2. INESTABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

La inestabilidad de un medicamento se produce cuando se alteran las propiedades físicas, químicas y microbiológicas del mismo.

- La inestabilidad física se produce cuando se alteran las propiedades físicas del medicamento, como por ejemplo la separación de fases.
- La inestabilidad química se debe a reacciones químicas que se producen en el fármaco, como por ejemplo la hidrólisis.
- La inestabilidad microbiológica es causada por la presencia de microorganismos en la forma farmacéutica. (21)(25)

CAPÍTULO II

2. PARTE EXPERIMENTAL

2.1. LUGAR Y PRUEBAS DE ENSAYO

La presente investigación se desarrolló en:

- Laboratorio de Fitoquímica de la Facultad de Ciencias de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.
- Planta Piloto de Tecnología Farmacéutica de la Universidad Central del Ecuador.

2.2. RECURSOS MATERIALES

2.2.1. MATERIA PRIMA

Caléndula *Calendula officinalis*, vegetal que se consiguió en la Provincia de Pichincha, ciudad de Quito, Parroquia de Nayón a una latitud de $0^{\circ} 09' 52.62''$ Sur y una longitud de $78^{\circ} 27' 22.32''$ oeste a 2881 m sobre el nivel del mar.

Sábila (*Aloe vera*), vegeta que se consiguió en la Provincia de Chimborazo, Ciudad de Riobamba, Parroquia de Yaruquiez a una latitud de $10 41' 25.58''$ Sur y una longitud de $78^{\circ} 40' 30.59''$ oeste a 2802 m sobre el nivel del mar.

2.2.3. EQUIPOS

N°	DESCRIPCIÓN
1	Rota vapor R110
2	Bomba de presión
3	Autoclave P – C
4	Balanza analítica
5	Refrigeradora
6	Estufa
7	Mufla
8	Cámara Digital
9	Computadora
10	Refractómetro
11	pH-metro
12	Viscosímetro
13	Calculadora

2.2.4. MATERIALES DE LABORATORIO

N°	MATERIAL
1	Vasos de precipitación
2	Trípode
3	Termómetro
4	Crisol
5	Papel filtro
6	Reverbero
7	Varilla de vidrio
8	Pipetas volumétricas
9	Capsulas de porcelana
10	Matraces

11	Probetas
12	Piceta
13	Lámpara de alcohol
14	Balones esmerilados
15	Papel aluminio
16	Espátula
17	Embudo
18	Papel filtro
19	Lanceta
20	Barbera
21	Bisturí

2.2.5. REACTIVOS

Nº	REACTIVOS
1	Agua destilada
2	Agua potable
3	Alcohol (etanol 96°)
4	Extracto de <i>Calendula officinalis</i>
5	Cristales de <i>Aloe vera</i>
6	Carbopol ultez 21
7	Fenova
8	Propilenglicol
9	EDTA
10	TEA
11	Ácido Cítrico
12	Ácido clorhídrico (C)
13	Reactivo de Lieberman- Buchard

14	Reactivo de Shinoda
15	Reactivo de Wagner
16	Reactivo de Mayer
17	Reactivo de Borntrager
18	Reactivo de Baljet
19	Reactivo de Dragendorff
20	Reactivo de Cloruro férrico
21	Reactivo de Sudan
22	Sulfato de Vainillina

2.3. FACTORES DE ESTUDIO

Los factores de estudio de esta investigación fueron:

- Extracto por maceración de las flores de *Calendula officinalis* y cristales de *Aloe vera*.
- Evaluación de actividad cicatrizante de la mezcla del extracto de *Calendula officinalis* y cristales de *Aloe vera*.

2.4. MATERIAL BIOLÓGICO

Ratas wistar (*Ratus norvegicus*)

2.5. METODOLOGÍA

2.5.1. RECOLECCIÓN

- Las flores de caléndula (*Calendula officinalis*) fueron recolectadas en la provincia de Pichincha, Ciudad Quito, Parroquia Nayón.
- La sábila (*Aloe vera*) fue recolectada en la provincia de Chimborazo, ciudad de Riobamba, Parroquia de Yaruquíes Urbano, Barrio El Batán.

2.5.2. PROCESAMIENTO DE MATERIA PRIMA: LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN DEL MATERIAL VEGETAL

- Se tomó la planta y se elimina impurezas y cuerpos extraños, sacudiéndola.
- Se lavó con abundante agua por varias pasadas o sumergiéndolas en un recipiente con agua.
- Se dejó escurrir exponiendo al sol por aproximadamente una hora, hasta secarla.
- Se almacenó la droga evitando contacto con luz y humedad en bolsas de papel si es posible estéril o de plástico.

2.6. OBTENCIÓN DE LOS EXTRACTOS

2.6.1. EXTRACTO DE Calendula officinalis

1. En un recipiente de vidrio con su respectiva tapa, se transfirió la droga cruda triturada y pesada y se humedece directamente con el etanol a 96°, procurando que no quede líquido residual. (Generalmente se emplea por cada gramo de droga, 2 mL de alcohol para la humectación). Se dio golpes con la palma de la mano para que todo el material se humedezca. Se maceró por 3-5 días.
2. A los 3-5 días se transfirió a un erlenmeyer de 1000 mL todo el material líquido obtenido, en un proceso de decantación, vaciando así todo el contenido líquido.
3. Con ayuda de un embudo cuyo orificio de salida se cubrió con papel filtro, se transfirió el líquido decantado a otro erlenmeyer de 1000 mL. De ésta manera filtramos las impurezas que pudo contener el extracto.

4. Se colocó en un balón esmerilado (previamente pesado) el contenido obtenido por filtración e iniciamos el proceso de concentración del extracto por medio del rotavapor.
5. Se envasó en un recipiente de vidrio y obscuro para que no esté en contacto con la luz.

2.6.2. EXTRACCIÓN DEL CRISTAL DE Aloe vera

1. Inactivación enzimática de la materia prima dejando diez días luego de la cosecha.
2. Se dejó las hojas de la planta en recipientes en agua fría por 12 horas para la obtención de los cristales de *Aloe vera* con mayor facilidad.
3. Estabilización del extracto obtenido por medio de adición de 0.5% de Acido Ascórbico o Acido cítrico como antioxidante.

2.7. CONTROL DE CALIDAD DE LA MATERIA PRIMA

2.7.1. DETERMINACIÓN DEL CONTENIDO DE HUMEDAD

Se pesó 2g de droga cruda con desviación permisible de 0.5 mg y se transfieren a una cápsula de porcelana previamente tarada y desecada a 105 °C hasta masa constante; seguidamente se deseca a 105 °C durante 3h. La cápsula se coloca en la desecadora donde se deja enfriar a temperatura ambiente y se pesa, colocándose nuevamente en la estufa durante 1h, volviéndose a pesar, hasta obtener una masa constante.

Expresión de los resultados.

$$\%H = \frac{M2 - M1}{M2 - M} * 100$$

% H = pérdida en peso por desecación

M_2 = masa de la cápsula con la muestra de ensayos (g)

M_1 = masa de la cápsula con la muestra de ensayo desecada (g)

M = masa de la cápsula vacía.

100 = factor matemático.

2.7.2. DETERMINACIÓN DE CENIZAS TOTALES

Se pesó 2 g de droga cruda con desviación permisible de 0.5 mg y se transfieren a una cápsula de porcelana previamente tarada. Calentar suavemente la porción de ensayo aumentando la temperatura hasta carbonizar y posteriormente incinere en un horno mufla a una temperatura de 700 a 750 °C, si no se señala otra temperatura en la norma específica, durante 2h.

Se enfría el crisol en una desecadora y se pesa, repitiéndose el proceso hasta que dos pesadas sucesivas no difieran en más de 0.5mg por g (masa constante)

Para obtener la masa constante los intervalos entre calentamiento y pesada son de 30min. Si el residuo presenta trazas de carbón, se le añaden unas gotas de solución de peróxido de hidrógeno concentrado, ácido nítrico o solución de nitrato de amonio al 10% m/v y se calienta hasta evaporar los solventes. Al enfriar el crisol el residuo es de color blanco o casi blanco.

Expresión de los resultados:

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

C = porcentaje de cenizas totales en base hidratada.

M = masa del crisol vacío (g)

M_1 = masa del crisol con la porción de ensayo (g)

M_2 = masa del crisol con la ceniza (g)

100 = factor matemático para los cálculos.

2.7.3. DETERMINACIÓN DE CENIZAS SOLUBLES EN AGUA.

A las cenizas totales obtenidas en el proceso anterior, se le añaden de 15 a 20 mL de agua. El crisol se tapa y se hierve suavemente a la llama del mechero durante 5min. La solución se filtra a través del papel de filtro libre de cenizas. El filtro con el residuo se transfiere al crisol inicial, se carboniza en un mechero y luego se incinera en un horno mufla de 700-750 °C, durante 2h. Posteriormente se coloca en una desecadora y cuando alcance la temperatura ambiente se pesa. Se repite el procedimiento hasta alcanzar peso constante.

Expresión de los resultados.

$$Ca = \frac{M_2 - Ma}{M_1 - M} \times 100$$

Ca = porcentaje de cenizas solubles en agua en base hidratada.

M_2 = masa del crisol con las cenizas totales (g).

Ma = masa del crisol con las cenizas insolubles en agua (g)

M_1 = masa del crisol con la muestra de ensayo (g)

M = masa del crisol vacío.

100 = factor matemático.

2.7.4. DETERMINACIÓN DE CENIZAS INSOLUBLES EN ÁCIDO CLORHÍDRICO.

A las cenizas totales obtenidas según la técnica, se le añaden de 2-3 mL de ácido clorhídrico al 10%. El crisol se tapa con un vidrio reloj y se calienta sobre un baño de agua hirviendo durante 10min. Se lava el vidrio reloj con 5 mL de agua caliente y se une al contenido del crisol. La solución se filtra a través de un papel de filtro libre de cenizas; se lava el residuo

con agua caliente hasta que el filtrado acidulado con ácido nítrico; al cual se le añade una o dos gotas de solución de nitrato de plata 0.1mol/L, no muestre presencia de cloruros. El filtrado con el residuo se deseca de 100 a 105 ° C, se transfiere al crisol inicial y se incinera en un horno mufla a una temperatura de 700-750 °C durante 2h (si no se señala otra temperatura en la norma específica) Posteriormente se coloca en una desecadora y cuando alcance la temperatura ambiente se pesa. Se repite el procedimiento hasta obtener masa constante.

Expresión de los resultados:

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

B= porcentaje de cenizas insolubles en ácido clorhídrico en base hidratada.

M = masa del crisol con la porción de ensayos (g)

M₂= masa del crisol con la ceniza (g)

100= factor matemático.

2.8. CONTROL DE CALIDAD DE LOS EXTRACTOS

2.8.1. DETERMINACIÓN DE LOS REQUISITOS ORGANOLÉPTICOS

A. DETERMINACIÓN DE OLOR

Se tomó una tira de papel filtro de aproximadamente 1 cm de ancho por 10 cm de largo y se introduce un extremo en la muestra de ensayo. Se huele y se determina el olor característico del producto.

B. DETERMINACIÓN DEL COLOR

Se tomó un tubo de ensayo bien limpio y seco y se llenó hasta los 2cm. con la muestra de ensayo y se observa el color, la transparencia, la presencia de partículas y la separación en capas y se informa los resultados.

C. DETERMINACIÓN DEL SABOR

Se colocó una pequeña cantidad de muestra en el borde de la palma de la mano o en el dedo índice e inmediatamente al contacto con la punta de la lengua se realiza la identificación de su sabor.

2.8.2. DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD RELATIVA

En primer lugar se pesa el picnómetro vacío y seco, posterior a ello se llena con la porción de ensayo y mantenemos a la temperatura ambiente, y se lleva el líquido al nivel empleado, si es preciso, con una tira de papel extraer el exceso y secar exteriormente el picnómetro. Se pesa cuidadosamente el picnómetro con la porción de ensayo.

En los resultados la densidad relativa se calculó con la siguiente fórmula:

$$j = \frac{P2-P1}{VP}$$

Donde:

P1: peso del picnómetro vacío (g)

P2: peso del picnómetro con muestra (g)

VP: volumen del picnómetro (mL)

2.8.3. DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE REFRACCIÓN

Se coloca sobre el prisma de medición una gota de agua destilada, utilizando para ello una varilla de vidrio que no tenga cantos agudos, se ajusta el equipo seleccionando la zona del espectro visible que aparece en la línea límite del campo visual, moviendo el compensador cromático y colocando la intersección del retículo sobre la línea límite de los campos claro y oscuro.

Después de haber realizado el ajuste del refractómetro, se coloca una gota de la muestra de ensayo sobre el prisma de medición, se cierra el termo prisma y se enfoca la luz por medio del espejo, de modo tal que la misma incida sobre la apertura de entrada del prisma de medición y se proceda de la misma forma que con el agua.

Se hace tres lecturas y se calcula el promedio de las mismas. Dos o más lecturas no deben diferir en más de 0.002.

2.8.4. DETERMINACIÓN DEL pH DE EXTRACTOS

Ajuste el equipo con la solución reguladora de pH adecuada al rango en que se realizará la determinación del valor del pH de la muestra. Se introduce directamente los detectores del pH-metro en la muestra y se realiza la lectura.

2.8.5. DETERMINACION DE SÓLIDOS TOTALES

Es la determinación de la variación de la masa por pérdida o eliminación de sustancias volátiles por acción del calor, mediante un proceso de evaporación y secado en estufa hasta peso constante.

Transferir a una capsula previamente tarada, 5.0 mL de muestra y llevar a baño maría completar la evaporación en estufa a 105 °C por tres horas, pesar la capsula y repetir el proceso hasta peso constante con intervalos de 60 minutos. Los resultados se expresaran en porcentaje de sólidos totales y se reportan en cifras enteras, según la fórmula:

$$St = \frac{Pr - P}{V} \times 100$$

Donde:

Pr = masa de la cápsula mas el residuo (g).

P = masa de la cápsula vacía (g)

V = volumen de la porción de ensayo.

100 = factor matemático para el cálculo.

2.8.6. TAMIZAJE FITOQUÍMICO

1. **Ensayo de Shinoda:** Permite reconocer la presencia de flavonoides en un extracto de un vegetal. Si la alícuota del extracto se encuentra en alcohol, se diluye con 1 mL de ácido clorhídrico concentrado y un pedacito de cinta de magnesio metálico. Después de la reacción se espera 5 minutos, se añade 1 mL de alcohol amílico, se mezclan las fases y se deja reposar hasta que se separen.

Si la alícuota del extracto se encuentra en agua, se procede de igual forma, a partir de la adición del ácido clorhídrico concentrado.

El ensayo se considera positivo, cuando el alcohol amílico se colorea de amarillo, naranja, carmelita o rojo; intensos en todos los casos.

2. **Ensayo del cloruro férrico:** Permite reconocer la presencia de compuestos fenólicos y/o taninos en un extracto vegetal. Si el extracto de la planta se realiza con alcohol,

el ensayo determina tanto fenoles como taninos. A una alícuota del extracto alcohólico se le adicionan 3 gotas de una solución de tricloruro férrico al 5 % en solución salina fisiológica (cloruro de sodio al 0.9 % en agua). Si el extracto es acuoso, el ensayo determina fundamentalmente taninos. A una alícuota del extracto se añade acetato de sodio para neutralizar y tres gotas de una solución de tricloruro férrico al 5 % en solución salina fisiológica, un ensayo positivo puede dar la siguiente información general:

- Desarrollo de una coloración rojo-vino, compuestos fenólicos en general.
- Desarrollo de una coloración verde intensa, taninos del tipo pirocatecólicos.
- Desarrollo de una coloración azul, taninos del tipo pirogalotánicos.

3. **Ensayo de la espuma:** Permite reconocer en un extracto la presencia de saponinas, tanto del tipo esteroidal como triterpénica. De modo que si la alícuota se encuentra en alcohol, se diluye con 5 veces su volumen en agua y se agita la mezcla fuertemente durante 5-10 minutos.

El ensayo se considera positivo si aparece espuma en la superficie del líquido de más de 2 mm de altura y persistente por más de 2 minutos.

4. **Ensayo de resinas:** Para detectar este tipo de compuesto, adicione a 2 mL de la solución alcohólica, 10 mL de agua destilada. La aparición de un precipitado, indica un ensayo positivo.
5. **Ensayo de Fehling:** Permite reconocer en un extracto la presencia de azúcares reductores. Para ello, si la alícuota del extracto no se encuentra en agua, debe evaporarse el solvente en baño de agua y el residuo redisolverse en 1-2 mL de agua. Se adicionan 2 mL del reactivo y se calienta en baño de agua 5-10 minutos la mezcla. El ensayo se considera positivo si la solución se colorea de rojo o aparece precipitado rojo. El reactivo se prepara de la siguiente forma:

Solución A: Se pesan 35 g de sulfato cúprico hidratado cristalizado y se disuelven con agua hasta un volumen total de 1000 mL.

Solución B: Se pesan 150 g de tartrato de sodio y potasio y 40 g de hidróxido de sodio y se disuelven con agua hasta un volumen total de 1000 mL.

Las soluciones se tienen preparadas de forma independiente y se mezcla igual cantidad en volumen de cada una de ellas justo en el momento de realizar el ensayo. Dicha mezcla es la que se adiciona a la alícuota a evaluar.

6. **Ensayo de Liebermann-Burchard:** Permite reconocer en un extracto la presencia de triterpenos y/o esteroides, por ambos tipos de productos poseer un núcleo del androstano, generalmente insaturado en el anillo B y la posición 5-6.

Para ello, si la alícuota del extracto no se encuentra en cloroformo, debe evaporarse el solvente en baño de agua y el residuo redisolverse en 1 mL de cloroformo. Se adiciona 1 mL de anhídrido acético y se mezcla bien. Por la pared del tubo de ensayos se dejan resbalar 2-3 gotas de ácido sulfúrico concentrado *sin agitar*. Un ensayo positivo se tiene por un cambio rápido de coloración:

- Rosado-azul muy rápido.
- Verde intenso-visible aunque rápido.
- Verde oscuro-negro-final de la reacción.

A veces el ensayo queda en dos fases o desarrollo de color. Muy pocas veces puede observarse el primer cambio. El tercer cambio generalmente ocurre cuando el material evaluado tiene cantidades importantes de estos compuestos.

7. **Ensayo de Borntrager:** Permite reconocer en un extracto la presencia de quinonas. Para ello si la alícuota del extracto no se encuentra en cloroformo, debe evaporarse el solvente en baño de agua y el residuo redisolverse en 1 mL de cloroformo. Se

adiciona 1 mL de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio ó amonio al 5 % en agua. Se agita mezclando las fases y se deja en reposo hasta su ulterior separación. Si la fase acuosa alcalina (superior) se colorea de rosado o rojo, el ensayo se considera positivo. Coloración rosada (++) , coloración roja (+++).

8. **Ensayo de Dragendorff:** Permite reconocer en un extracto la presencia de alcaloides, para ello, si la alícuota del extracto está disuelta en un solvente orgánico, este debe evaporarse en baño de agua y el residuo redisolverse en 1 mL de ácido clorhídrico al 1 % en agua. Si el extracto es acuoso, a la alícuota se le añade 1 gota de ácido clorhídrico concentrado, (calentar suavemente y dejar enfriar hasta acidez). Con la solución acuosa ácida se realiza el ensayo, añadiendo 3gotas del reactivo de Dragendorff, si hay opalescencia se considera (+), turbidez definida (++) , precipitado (+++).

9. **Ensayo de la Ninhidrina:** Permite reconocer en los extractos vegetales la presencia de aminoácidos libres o de aminas en general. Se toma una alícuota del extracto en alcohol, o el residuo de la concentración en baño de agua, si el extracto se encuentra en otro solvente orgánico, se mezcla con 2 mL de solución al 2 % de ninhidrina en agua. La mezcla se calienta 5-10 minutos en baño de agua. Este ensayo se considera positivo cuando se desarrolla un color azul violáceo.

10. **Ensayo de Baljet:** Permite reconocer en un extracto la presencia de compuestos con agrupamiento lactónico, en particular Cumarinas, aunque otros compuestos lactónicos pueden dar positivo al ensayo.

Para ello, si la alícuota del extracto no se encuentra en alcohol, debe evaporarse el solvente en baño de agua y redisolverse en la menor cantidad de alcohol (1 mL). En estas condiciones se adiciona 1mL del reactivo, considerándose un ensayo positivo la aparición de coloración o precipitado rojo (++ y +++) respectivamente.

2.8.7. CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA (FLAVONOIDES)

- Mezclar 1g de droga en polvo con 10mL de metanol por 5 minutos en un baño de agua (60°C).
- Tomar 5 mL de la solución y concentrar hasta sequedad.
- Colocar 3mL de agua y 10mL de acetato de etilo, agitar por 10 minutos.
- Separar la fase de etil acetato y concentrar hasta obtener un volumen de 1mL.
- Aplicar 10uL del concentrado en una placa cromatográfica de sílica del 60 F254 con un aplicador (dejar secar después de cada aplicación).
- Se introduce la placa en la cuba cromatográfica, hasta que el solvente corra las $\frac{3}{4}$ de la placa.
- Retirar, dejar secar y observar en la lámpara UV 365nm.
- Revelar la placa y dejar secar, calentar en la estufa y anotar el Rf.
- Sistema de solventes: Cloroformo – acetona – ácido fórmico (75-16.5-8.5).
- Revelador: Sulfato de cerio.

2.8.8. CUANTIFICACION DE FLAVONOIDES

Análisis espectrofotométrico del marcador químico: flavonoides totales expresados como porcentaje de quercetina.

- Se pesa 1g de muestra y colocamos en un balón de 250mL.
- Añadir 20mL de etanol al 50% y 8 mL de ácido sulfúrico concentrado.
- Reflujar por dos horas en baño de agua.
- Dejar enfriar y filtrar a través de filtro Buchner, utilizando papel filtro.
- Lavar el residuo con 10 mL de etanol al 50% para desecharlo finalmente.
- El filtrado se evapora en baño de agua hasta la mitad del volumen inicial.
- Enfriar sobre baño de agua fría durante 30 minutos.
- Filtrar, el papel con los residuos se lava con 70 mL de etanol al 96% caliente a 50 °C.
- Se trasvasa a un balón volumétrico de 100 mL y se afora con etanol al 96%.
- Determinar la absorbancia a 258nm.

- Como patrón se emplea 0.04g de quercetina, los cuales se debe disolver con etanol al 96% hasta completar un volumen de 50 mL, de esta solución tomar 1 mL y se diluye a 100 mL con etanol al 50%.
- El blanco consiste en una disolución de etanol al 50%.

2.8.9. CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA (ANTRAQUINONAS)

- Se pesa 0.5g de droga pulverizada y se extraen con 5mL de metanol.
- Calentar durante 5 minutos en un baño de agua.
- Filtrar y el filtrado aplicar directamente sobre la placa cromatográfica.
- Se introduce la placa en la cuba cromatográfica, hasta que el solvente corra las $\frac{3}{4}$ de la placa.
- Retirar, dejar secar y observar en la lámpara UV 365nm.
- Revelar la placa y dejar secar, calentar en la estufa y anotar el Rf.
- Sistema de solventes: Acetato de etilo – metanol – agua (100-13.5-10).
- Revelador: 1. Hidroxido de potasio.
2. Polietilenglicol.

2.9. DETERMINACIÓN DE LOS TIPOS DE EXCIPIENTES Y LAS CANTIDADES ADECUADAS DE EXTRACTO PARA PREPARACIÓN DEL GEL CICATRIZANTE.

Para la preparación de un lote de un litro de gel cicatrizante al 2.5 % partimos de la siguiente fórmula:

	CANTIDADES (%)
INGREDIENTES	
Carbopol ultrez 21	0.8
TEA (Trietanolamina)	0.3
Propilenglicol	0.1
Fenova (propilparabeno y metilparabeno)	0.2
EDTA	0.1
Agua	96
Extractos	2.5

Se realizaron combinaciones del porcentaje de extracto hidroalcoholico de sábila y cristales de caléndula de la siguiente manera:

	Gel de <i>Aloe vera</i>	Extracto hidroalcoholico de <i>Calendula officinalis</i>
	%	%
Formulación # 1	50	50
Formulación # 2	75	25
Formulación # 3	25	75

Para la preparación de un lote de un litro de gel cicatrizante al 1 % (Formulación # 4) partimos de la siguiente fórmula:

INGREDIENTES	CANTIDADES (%)
Carbopol ultrez 21	0.9
TEA (Trietanolamina)	0.4
Propilenglicol	0.1
Fenova (propilparabeno y metilparabeno)	0.2
EDTA	0.1
Agua	97.3
Extractos	1.0

Para la preparación de un lote de un litro de gel cicatrizante al 4 % (Formulación # 4) partimos de la siguiente fórmula:

INGREDIENTES

	0.8
Carbopol ultrez 21	0.3
TEA (Trietanolamina)	0.1
Propilenglicol	0.2
Fenova (propilparabeno y metilparabeno)	0.1
EDTA	94.5
Agua	4
Extractos	

2.9.1 PROCESO DE PREPARACION DEL GEL

- Dispersar el carbopol ultrez 21 en una determinada cantidad de agua destilada y agitar.
- Adicionar fenova, propilenglicol y EDTA con agitación constante y dejar en reposo por 24 horas para obtener una buena hidratación.
- Adicionar TEA con movimiento lento procurando no incorporar burbujas de aire hasta que adquiera características de gel o de pH 6.5.
- Finalmente se incorpora el extracto.
- Envasar y etiquetar.

2.9.2. CONTROL DE CALIDAD DEL PRODUCTO TERMINADO

2.9.2.1. Control de calidad del gel

El control de calidad del producto terminado tiene como propósito determinar si una forma farmacéutica posee las características de calidad establecidas previamente, para que el medicamento cumpla el objeto para el cual fue fabricado de manera segura y eficaz.

- **Determinación del olor del gel**

Con una tira de papel secante se introdujo en un extremo en la muestra de ensayo y se apercibió y se determino la característica de olor que presentó el producto.

– **Determinación del color del gel**

En un tubo de ensayo limpio y seco se llenó con la muestra hasta las tres cuartas partes del mismo y se observó el color, la transparencia, la presencia de partículas y la separación en sepas.

– **Determinación de la presencia de grumos del gel**

Se tomó una pequeña cantidad del gel con los dedos y se aplicó suavemente en el dorso de la mano y se observó si hay presencia o ausencia de grumos.

– **Determinación de untuosidad al tacto del gel**

Se tomó una pequeña cantidad del gel con los dedos y se aplicó suavemente en el dorso de la mano y se observó si hay presencia o ausencia de grasa por parte del gel. Lo que se busca con la untuosidad si es lipofílica o hidrofílica.

– **Determinación de la extensibilidad de un gel**

Se pesó 0.2 a 0.02g de muestra a 25 °C se presiona entre dos superficies de vidrio sobre las cuales se adiciona una pesa de 100g durante 1 minuto. El área originada es la variable respuesta.

– **Determinación del pH**

Se mide en el medidor del pH previamente calibrado con soluciones tampón de pH 4 y 7.

Sacar el electrodo del tampón lavar con agua destilada y secar con papel filtro.

En otro caso se coloca la muestra (gel) e introducir el electrodo limpio homogenizar y determinar el pH.

– **Determinación de la viscosidad**

Se tomó una muestra representativa del producto terminado y se introduce el viscosímetro y se tomó lectura de la señal indicada en el viscosímetro.

– **Termorresistencia**

Se aplica una muestra de gel y se deja por 12 horas o más a una temperatura de 37⁰C, no se debe evidenciar cambios físicos ni químicos.

2.9.2.2. Análisis Microbiológico.

– **Coliformes totales, aerobios totales (placa petrifilm)**

1. Se tomó tres tubos de ensayo y se colocó a cada tubo 9mL de agua destilada.
2. Se adicionó al tubo número (1) 1mL de muestra previamente homogenizada y se agitó.
3. Del tubo (1) se tomó 1mL de esta solución y se colocó en el tubo número (2), y se agitó.
4. Del tubo (2) se tomó 1mL de esta solución y se colocó en el tubo número (3), y se agitó.
5. Se tomó 1mL del tubo (3), se levantó la película plástica de la placa petrifilm y se colocó en el círculo de esta solución, se bajó lentamente la película plástica cuidando de no formar burbujas.
6. Se colocó la placa petrifilm en la incubadora por 24 horas.
7. Se contabilizó los Coliformes, aerobios.

– **Hongos y levaduras (placa petrifilm)**

1. Se tomó un tubo de ensayo y se colocó 9 mL de agua destilada.
2. Se adicionó al tubo 1mL de muestra previamente homogenizada y se agitó fuertemente.
3. Se tomó 1 mL de este tubo, y se levantó la película plástica de la placa Petrifilm y se colocó en el círculo esta solución, se bajó lentamente la película plástica de la placa petrifilm cuidando de no formar burbujas.

4. Se contabilizo el crecimiento de hongos y se observo los resultados.

2.10. ENSAYO DE LA ACTIVIDAD CICATRIZANTE.

Se emplearon 21 ratones albinos machos de 3 meses de edad y de 47 g de peso promedio, provenientes del bioterio de la Facultad de Ciencias, fueron distribuidos en 7 grupos de 3 animales con peso similar.

Se mantuvieron por 4 días en jaulas plásticas individuales, alimentados en horas de la mañana con 1.5 g/10 g de peso del animal. Luego se les depilo la mitad inferior del lomo.

Después de 24 horas, al no observarse irritación en la piel, se realizaron incisiones de 1 cm de longitud y 2 mm de profundidad en el tercio inferior del lomo. Posteriormente transcurrido 5 horas después de haber realizado las incisiones, se administraron los tratamientos cada 24 horas durante el tiempo requerido.

- Grupo A : Control Positivo (Óxido de zinc)
- Grupo B : Control Negativo
- Grupo C : Formulación 1
- Grupo D : Formulación 2
- Grupo E : Formulación 3
- **Grupo F : Formulación 4**
- Grupo G : Formulación 5

La actividad cicatrizante se valoró de acuerdo a los parámetros detallados a continuación:

Inicio de la cicatrización: Se tuvo en cuenta la actividad de cicatrización en los bordes de las úlceras dado por un discreto edema y enrojecimiento de la zona afectada, provocado por la neovascularización propia del proceso inicial de cicatrización.

Cicatrización moderada: Cuando las características anteriores se observaron en un área más extensa de los bordes de la úlcera y se notó la presencia de tejido de granulación en su interior.

Cicatrización completa: Cuando se observó la reepitelización completa de la úlcera y su curación total.

No cicatrización: Cuando no hubo cambios de cicatrización en la lesión.

CAPÍTULO III

3. RESULTADOS Y DISCUSIONES

En este capítulo se expresaran los datos experimentales y los resultados obtenidos del control de calidad del extracto y del gel, así como la estabilidad del producto final y la demostración de la actividad farmacológica.

3.1. CONTROL DE CALIDAD DE LA DROGA CRUDA

Se realizó el control de calidad de la droga cruda para garantizar la calidad de la misma, y determinar si es apta o no para su uso.

CUADRO N° 1. RESULTADOS DEL PORCENTAJE DE HUMEDAD DE LA MATERIA PRIMA. REALIZADOS EN EL CENTRO DE QUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL. QUITO SEPTIEMBRE DEL 2011.

	<i>Calendula officinalis</i>	<i>Aloe vera</i>	LÍMITES
% DE HUMEDAD	10.74	97.84	8 – 14 %
	10.78	96.45	
	10.76	96.53	
	X= 10.74	X= 96.94	

En el cuadro N° 1. Nos indica que el contenido de humedad en las flores de *Calendula officinalis* fue de 10.74%, el cual se encuentra dentro de los límites establecidos USP # 28 (10), y nos indica que las condiciones de almacenamiento son las adecuadas evitando así, la

contaminación microbiana y la degradación de sus metabolitos. Mientras que el gel de *Aloe vera* presentan un contenido de humedad del 96.94% debido a que contiene mucílagos, los cuales son capaces de retener grandes cantidades de agua y gracias a la cual pueden sobrevivir en condiciones de sequia. (1)(19)

CUADRO N° 2. RESULTADOS DEL PORCENTAJE DE CENIZAS TOTALES DE LAS FLORES DE *Calendula officinalis* Y DEL CRISTAL DE *Aloe vera*. REALIZADOS EN EL CENTRO DE QUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL. QUITO SEPTIEMBRE DEL 2011.

<i>Calendula officinalis</i>	<i>Aloe vera</i>	LÍMITES
9.44	0.106	≤ 12
9.14	0.105	
9.58	0.106	
X= 9.39	X= 0.106	

En el cuadro N° 2. Nos indica el porcentaje de cenizas totales presentes en la especie vegetal representado por el contenido de minerales obteniendo 9.39 % para las flores de *Calendula officinalis* que según Cando es 9.46 (6) y 0.106 % para el cristal de *Aloe vera* que según Chapalbay es 0.105 (7) valores que son similares y están dentro de los límites establecidos de acuerdo a al USP # 28 en la que los límites máximos para cenizas totales es del 12 %. (10)

CUADRO N° 3. RESULTADOS DEL PORCENTAJE DE CENIZAS SOLUBLES EN AGUA DE LAS FLORES DE *Calendula officinalis* Y DEL CRISTAL DE *Aloe vera*. REALIZADOS EN EL CENTRO DE QUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL. QUITO SEPTIEMBRE DEL 2011.

<i>Calendula officinalis</i>	<i>Aloe vera</i>	LÍMITES
7.39	0.014	≤ 7
7.58	0.013	
7.50	0.013	
X= 7.49	X= 0.013	

En el cuadro N^o 3. Nos indica el porcentaje de cenizas solubles en agua presentes en la especie vegetal representado por el contenido de material de tipo orgánico obteniendo 7.49 % para las flores de *Calendula officinalis* que según Cando es 7.56 (6) y 0.13 % para el cristal de *Aloe vera* según Chapalbay es 0.013 (7) valores que son similares y están dentro de los límites establecidos de acuerdo a la USP # 28 en la que los límites máximos para cenizas totales es del 7 %. (10)

CUADRO N^o 4. RESULTADOS DEL PORCENTAJE DE CENIZAS INSOLUBLES EN ÁCIDO CLORHÍDRICO DE LAS FLORES DE *Calendula officinalis* Y DEL CRISTAL DE *Aloe vera*. REALIZADOS EN EL CENTRO DE QUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL. QUITO SEPTIEMBRE DEL 2011.

<i>Calendula officinalis</i>	<i>Aloe vera</i>	LÍMITES
1.05	0.082	≤ 5
1.17	0.086	
1.04	0.088	
X= 1.08	X= 0.085	

En el cuadro N^o 4. Nos indica el porcentaje de cenizas insolubles en ácido clorhídrico presentes en la especie vegetal representado por el contenido de material inorgánico extraño (tierra, arena) obteniendo 1.08 % para las flores de *Calendula officinalis* que según Cando es 1.16 (6) y 0.085 % para el cristal de *Aloe vera* según Chapalbay es 0.086 (7), valores que son similares y están dentro de los límites establecidos de acuerdo a la USP # 28 en la que los límites máximos para cenizas totales es del 5 %. (10)

3.2. DETERMINACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE CALIDAD DEL EXTRACTO FLUIDO.

3.2.1. DESCRIPCIÓN ORGANOLÉPTICA

CUADRO N^o 5. RESULTADOS DE LA DESCRIPCIÓN ORGANOLÉPTICA DEL EXTRACTO DE *Calendula officinalis* Y DEL CRISTAL DE *Aloe vera*. REALIZADOS EN EL CENTRO DE QUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL. QUITO SEPTIEMBRE DEL 2011.

DETERMINACIONES ORGANOLÉPTICAS	EXTRACTO <i>Calendula officinalis</i>	CRISTAL <i>Aloe vera</i>
COLOR	Café oscuro	Verdoso
OLOR	Dulce	Dulce
SABOR	Amargo	Amargo
ASPECTO	Líquido homogéneo	Líquido viscoso

Los resultados expresados en el cuadro N^o 5 nos indican los parámetros organolépticos de calidad para el extracto de *Calendula officinalis* y cristales de *Aloe vera*.

3.2.2. PARÁMETROS FÍSICOS

CUADRO N° 6. RESULTADOS DEL pH DEL EXTRACTO DE *Calendula officinalis* Y DEL CRISTAL DE *Aloe vera*. REALIZADOS EN EL CENTRO DE QUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL. QUITO SEPTIEMBRE DEL 2011.

pH	EXTRACTO	CRISTAL
	<i>Calendula officinalis</i>	<i>Aloe vera</i>
	5.89	3.79
	5.92	3.74
	5.95	3.72
	X= 5.92	X= 3.75

En el cuadro N° 6. Nos indica los resultados del pH del extracto de *Calendula officinalis* y del cristal de *Aloe vera* los cuales tienden más hacia la acidez lo cual favorece para la elaboración de una forma farmacéutica de uso tópico. Comparando los dos resultados el pH del *Aloe vera* es más ácido ya que en los cristales que se encuentran en la parte interna de la hoja hay la presencia de ácidos orgánicos tales como el ácido málico, cítrico, glutámico y salicílico según Alonso (1)(19).

CUADRO N° 7. RESULTADOS DEL ÍNDICE DE REFRACCIÓN DEL EXTRACTO DE *Calendula officinalis* Y DEL CRISTAL DE *Aloe vera*. REALIZADOS EN EL CENTRO DE QUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL. QUITO SEPTIEMBRE DEL 2011

ÍNDICE DE REFRACCIÓN	EXTRACTO <i>Calendula officinalis</i>	CRISTAL <i>Aloe vera</i>
		1.371
	1.371	1.335
	1.372	1.334
	X= 1.371	X= 1.334

En el cuadro N° 7. Nos indica los resultados del índice de refracción el cual es mayor en el extracto de *Calendula officinalis*, por lo que se establece, que hay mayor cantidad de sólidos totales (VER CUADRO # 9) que desvían el haz de luz que pasa por la muestra.

CUADRO N° 8. RESULTADOS DE LA DENSIDAD RELATIVA DEL EXTRACTO DE *Calendula officinalis* Y DEL CRISTAL DE *Aloe vera*. REALIZADOS EN EL CENTRO DE QUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL. QUITO SEPTIEMBRE DEL 2011

DENSIDAD RELATIVA	EXTRACTO <i>Calendula officinalis</i>	CRISTAL <i>Aloe vera</i>
		0.9378
	0.9585	1.004
	0.9567	1.004
	X= 0.951	X= 1.004

En el cuadro N° 8. Nos indica los resultados de la densidad relativa del extracto de *Calendula officinalis* y del cristal *Aloe vera*, el cual es mayor en éste último debido a que los mucilagos presentes pueden retener grandes cantidades de agua. (1)

CUADRO N° 9. RESULTADOS DE LOS SÓLIDOS TOTALES DEL EXTRACTO DE *Calendula officinalis* Y DEL CRISTAL DE *Aloe vera*. REALIZADOS EN EL CENTRO DE QUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL. QUITO SEPTIEMBRE DEL 2011

SÓLIDOS TOTALES	EXTRACTO <i>Calendula officinalis</i>	CRISTAL <i>Aloe vera</i>
		1.49
	1.53	0.877
	1.51	0.881
	X= 1.51	X= 0.879

En el cuadro N° 9. Nos indica los resultados sólidos totales el cual es mayor en el extracto de *Calendula officinalis* debido a que presenta una mayor cantidad de materia seca.

3.3. TAMIZAJE FITOQUÍMICO.

CUADRO N^o 10. RESULTADOS DE LOS GRUPOS FITOQUÍMICOS ENCONTRADOS EN EL EXTRACTO DE *Calendula officinalis* y DEL CRISTAL DE *Aloe vera*. REALIZADOS EN EL LABORATORIO DE FITOQUIMICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO. RIOBAMBA OCTUBRE DEL 2011.

METABOLITO / ENSAYO		EXTRACTO DE <i>Calendula officinalis</i>	CRISTAL <i>Aloe vera</i>
Alcaloides	Dragendorff	(-)	(-)
Cardiotónicos	Baljet	(-)	(+)
Triterpenos y/o Esteroides	Liebermann Burchard	(++)	(-)
Antraquinonas	Borntrager	(-)	(+)
Taninos y Fenoles	Cloruro férrico	(+)	(++)
Flavonoides	Shidona	(+++)	(+)
Azúcares Reductores	Fehling	(+)	(+)
Saponinas	Espuma	(++)	(++)
Aminoácidos	Ninhidrina	(+)	(+)
Resinas		(+)	(+)

Interpretación: (-) Negativo, (+) Baja evidencia, (++) Evidencia, (+++) Alta evidencia

En el cuadro N^o 10. Nos indica la presencia de las siguientes familias químicas:

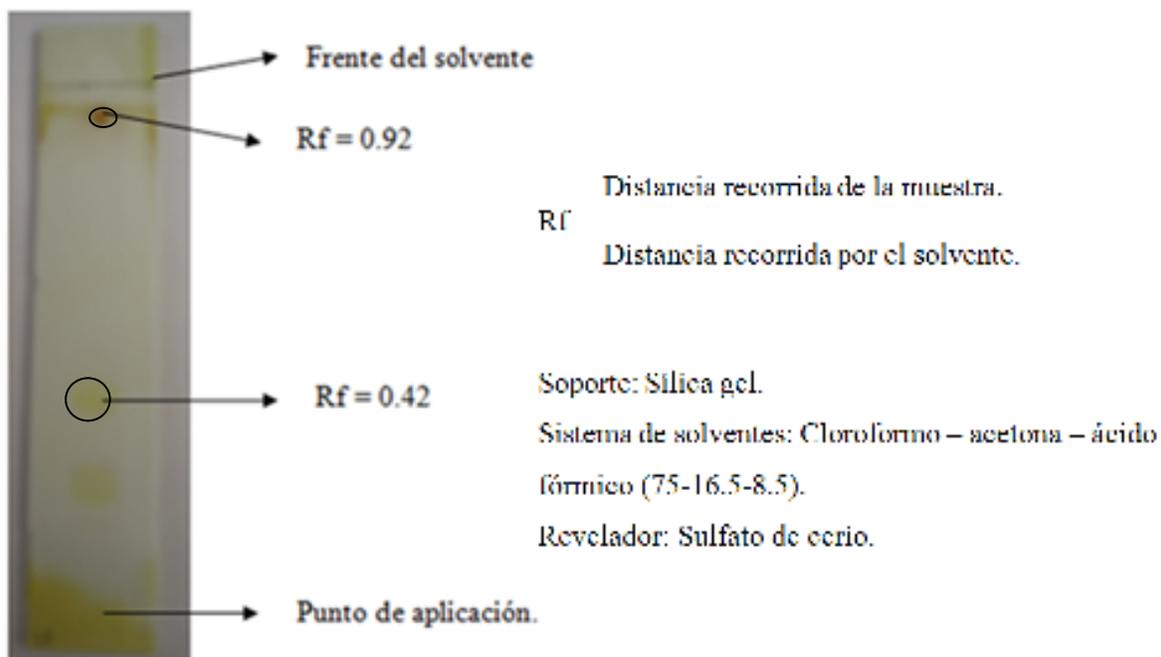
Para el extracto de *Calendula officinalis* cualitativamente hay la presencia de Triterpenos, Flavonoide y Saponinas entre los más representativos (1)(9). Y en el cristal de *Aloe vera* la presencia de Flavonoides, Saponinas y Antraquinonas (1)(4). Las antraquinonas son las responsables del proceso de oxidación del cristal de *Aloe vera* provocando un pardeamineto, por lo que se realizó un trabajo de estabilidad previo, dejando al vegetal por

10 días post-cosecha para obtener el cristal y luego tratarlo con un antioxidante en este caso se utilizó ácido cítrico.

3.4. DETERMINACIÓN DE FLAVONOIDES POR CROMATOGRAFÍA

CUADRO N° 11. DETERMINACIÓN DE R_f DEL EXTRACTO DE *Calendula officinalis*. REALIZADOS EN EL LABORATORIO DE FITOQUIMICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO. RIOBAMBA OCTUBRE DEL 2011.

MANCHAS OBSERVADAS	CALCULOS R _f	COMPUESTO IDENTIFICADO	COLOR
1	$R_f = \frac{3.2}{7.5} = 0.42$	Quercetin-3-O-Rutinoside (Rutin)	Amarillo-verdoso
2	$R_f = \frac{6.9}{7.5} = 0.92$	Quercetin	Café



FOTOGRAFÍA N° 6. CROMATOGRAFÍA DE FLAVONOIDES

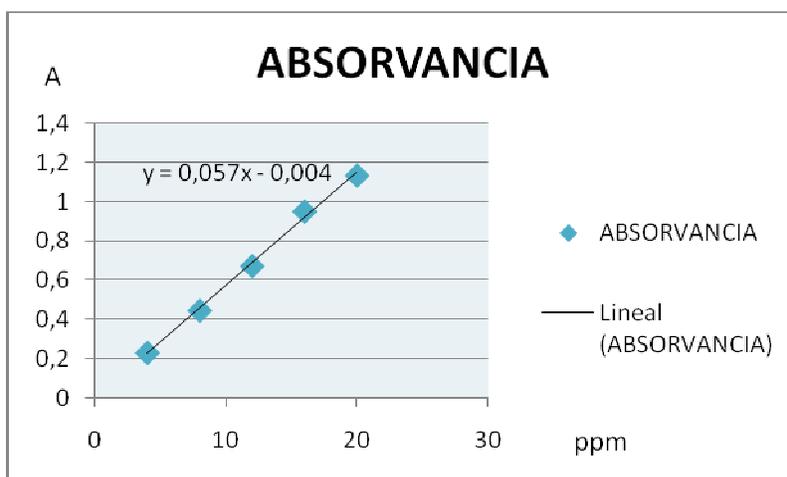
En el cuadro N^o 11. Se observa los Rf de las manchas observadas en la cromatografía las cuales son de color amarillo y café que corresponden a compuestos flavónicos siendo la amarillo-verdoso de un Rf = 0.42 similar a la característica de la Quercetin-3-0-rutinoside (Rf = 0.40) y la mancha café de un Rf = 0.9 similar a la del estándar de quercetina con un Rf = (0.9) según Wagner (VER ANEXO N^o 5)(11) y Samaniego (9).

3.5. CONCENTRACIÓN DE FLAVONOIDES

CUADRO N^o 12. DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACION DE FLAVONOIDES (% DE QUERCETINA) EN EL EXTRACTO DE *Calendula officinalis* A UNA LONGITUD DE ONDA DE 257 – 356nm. REALIZADO EN EL LABORATORIO DE FITOQUIMICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO. RIOBAMBA OCTUBRE DEL 2011.

PARÁMETRO (%)	DROGA CRUDA	VALORES DE REFERENCIA
Flavonoides totales (% de quercetina)	0.54%	0.3 – 0.8 %

Se realizó una curva de calibración con el estándar de quercetina partiendo de 1 gramo disuelto en 1000 mL de etanol para tomar alicuotas y obtener concentraciones de 4, 8, 12,16 y 20 ppm y posteriormente medir la absorbancia obteniendo la siguiente ecuación.

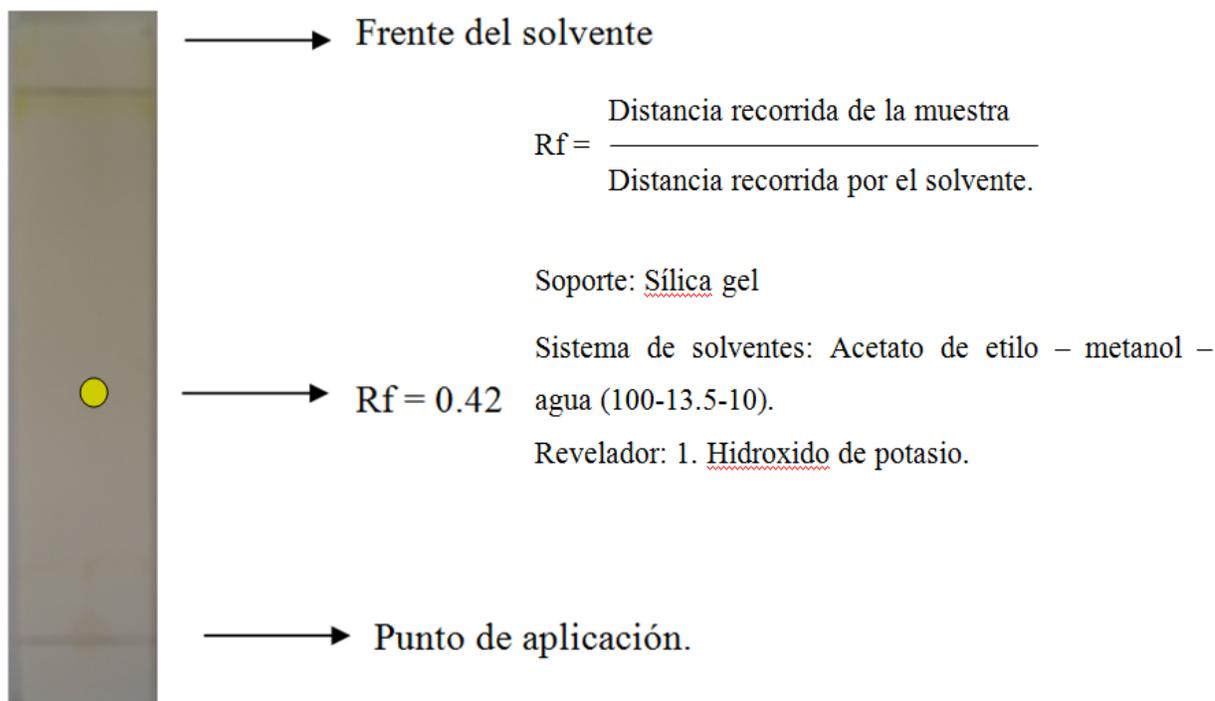


La lectura de la absorbancia de la muestra fue de 0.835 (VER ANEXO 7) dando un porcentaje del 0.54% de flavonoides presentes en las flores de *Calendula officinalis* el cual está dentro de límites establecidos en bibliografía según Alonso (1) y Samaniego (9).

3.6. DETERMINACIÓN DE ANTRAQUINONAS POR CROMATOGRFÍA

CUADRO N° 13. DETERMINACIÓN DE Rf DEL CRISTAL DE *Aloe vera*. REALIZADO EN EL LABORATORIO DE FITOQUIMICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO. RIOBAMBA OCTUBRE DEL 2011.

MANCHAS OBSERVADAS	CALCULOS Rf	COMPUESTO IDENTIFICADO	COLOR
1	$Rf = \frac{4.2}{8.8} = 0.48$	Aloina	Amarillo



FOTOGRAFÍA N° 7. CROMATOGRFÍA DE ANTRAQUINONAS

En el cuadro N^o 13. Se observa el Rf de la mancha observada en la cromatografía la cual es de color amarillo que presuntivamente corresponde a compuestos antraquinónicos siendo la amarillo de un Rf = 0.48 similar a la del estándar de la Aloina (Rf = 0.45) según Wagner (VER ANEXO N^o 6)(11) y Basantes (4)

La evidencia de este metabolito no es clara debido a que en el material utilizado en esta investigación no hay la presencia de antraquinonas en un porcentaje mayor.

3.7. COMPROBACIÓN DE LA ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

Este trabajo se lo realizó en el Bioterio de la Facultad de Ciencias, el cual constó de dos fases experimentales.

3.7.1. ESTUDIO FARMACOLÓGICO DE ACTIVIDAD CICATRIZANTE

3.7.1.1. FASE 1

Es una fase preliminar para determinar el % de extractos que se debe utilizar para obtener un mayor efecto cicatrizante.

Se trabajó con los siguientes grupos:

Grupo A: Control Positivo (Oxido de Zinc)

Grupo B: Control Negativo

Grupo C: Formulación 1	} 2.5%	{	(50% de <i>Aloe vera</i> y 50% de <i>Calendula officinalis</i>)
Grupo D: Formulación 2			(75% de <i>Aloe vera</i> y 25% de <i>Calendula officinalis</i>)
Grupo E: Formulación 3			(25% de <i>Aloe vera</i> y 75% de <i>Calendula officinalis</i>)

CUADRO N° 14. RESULTADOS DEL ESTUDIO FARMACOLÓGICO A LOS 2 DÍAS. REALIZADOS EN EL BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO. RIOBAMBA OCTUBRE DEL 2011

GRUPO	INICIO DE LA CICATRIZACIÓN (%)	CICATRIZACIÓN MODERADA (%)	CICATRIZACIÓN COMPLETA (%)	NO CICATRIZACIÓN (%)
A	-	-	-	100
B	-	-	-	100
C	-	-	-	100
D	33	-	-	67
E	-	-	-	100

En el cuadro N° 14. Nos indica que el 33% de los animales tratados con la formulación 2 iniciaron el proceso de cicatrización a los dos días de su aplicación observándose un edema en los bordes y una reepitelización amarillenta, a diferencia de las demás formulaciones que el 100% de los animales tratados no inicio el proceso farmacológico.

CUADRO N° 15. RESULTADOS DEL ESTUDIO FARMACOLÓGICO A LOS TRES DÍAS. REALIZADOS EN EL BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO. RIOBAMBA OCTUBRE DEL 2011

GRUPO	INICIO DE LA CICATRIZACIÓN (%)	CICATRIZACIÓN MODERADA (%)	CICATRIZACIÓN COMPLETA (%)	NO CICATRIZACIÓN (%)
A	33	-	-	67
B	-	-	-	100
C	-	-	-	100
D	67	33	-	-
E	33	-	-	67

En el cuadro N^o 15. Nos indica que el 33% de los animales tratados con oxido de zinc y la formulación 3 iniciaron el proceso de cicatrización, mientras que el 33% de los animales tratados con la formulación 2 presentaron una cicatrización moderada observándose una reepitelización amarillenta en una área mucho más extensa comparada con el inicio de la cicatrización.

CUADRO N^o 16. RESULTADOS DEL ESTUDIO FARMACOLÓGICO A LOS CINCO DÍAS. REALIZADOS EN EL BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO. RIOBAMBA OCTUBRE DEL 2011

GRUPO	INICIO DE LA CICATRIZACIÓN (%)	CICATRIZACIÓN MODERADA (%)	CICATRIZACIÓN COMPLETA (%)	NO CICATRIZACIÓN (%)
A	-	67	33	-
B	33	-	-	67
C	67	-	-	33
D	-	33	67	-
E	100	-	-	-

En el cuadro N^o 16. Nos indica que el 33% de los animales del grupo control negativo iniciaron el proceso de cicatrización, mientras que el 67% de los animales tratados con la formulación 2 tenían sus heridas completamente cerradas.

CUADRO N° 17. RESULTADOS DEL ESTUDIO FARMACOLÓGICO A LOS SIETE DÍAS. REALIZADOS EN EL BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO. RIOBAMBA OCTUBRE DEL 2011

GRUPO	INICIO DE LA CICATRIZACIÓN (%)	CICATRIZACIÓN MODERADA (%)	CICATRIZACIÓN COMPLETA (%)	NO CICATRIZACIÓN (%)
A	-	33	67	-
B	67	-	-	33
C	67	33	-	-
D	-	-	100	-
E	33	67	-	-

En el cuadro N° 17. Analizando el cuadro 17 observamos que todos los animales tratados con la formulación 2 que contenía 75% de *Aloe vera* y 25% de *Calendula officinalis* presentaron sus heridas completamente cerradas a los 7 días de su aplicación, mientras que la formulación 1 que contenía 50% de *Aloe vera* y 50% de *Calendula officinalis* no presentó dichas características, demostrando que el efecto sinérgico en concentración 3:1 es más eficaz que en concentraciones 1:1.

3.7.1.2. ETAPA 2

Tomando la formulación 2 que se encuentra al 2.5% de concentración de los extractos, se propone concentraciones al 1 y al 4%, para establecer que concentración de extractos es la que brinda el mayor efecto cicatrizante en la formulación final.

Grupo F: Formulación 4 1% (75% de *Aloe vera* y 25% de *Calendula officinalis*)

Grupo G: Formulación 5 4% (75% de *Aloe vera* y 25% de *Calendula officinalis*)

CUADRO N° 18. RESULTADOS DEL ESTUDIO FARMACOLÓGICO A LOS DOS DÍAS. REALIZADOS EN EL BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO. RIOBAMBA OCTUBRE DEL 2011

GRUPO	INICIO DE LA CICATRIZACIÓN (%)	CICATRIZACIÓN MODERADA (%)	CICATRIZACIÓN COMPLETA (%)	NO CICATRIZACIÓN (%)
F	67	-	-	33
G	-	-	-	100

En el cuadro N° 18. Nos indica que el 67% de los animales tratados con la formulación 4 iniciaron el proceso de cicatrización, a diferencia de la formulación 5 que el 100% no inicio el proceso farmacológico.

CUADRO N° 19. RESULTADOS DEL ESTUDIO FARMACOLÓGICO A LOS TRES DÍAS. REALIZADOS EN EL BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO. RIOBAMBA OCTUBRE DEL 2011

GRUPO	INICIO DE LA CICATRIZACIÓN (%)	CICATRIZACIÓN MODERADA (%)	CICATRIZACIÓN COMPLETA (%)	NO CICATRIZACIÓN (%)
F	33	67	-	-
G	67	-	-	33

En el cuadro N° 19. Nos indica que el 67% de los animales tratados con la formulación 4 presentaron una cicatrización moderada, mientras que el 33% de los animales tratados con la formulación 5 no iniciaron el proceso de cicatrización.

CUADRO N° 20. RESULTADOS DEL ESTUDIO FARMACOLÓGICO A LOS 5 DÍAS. REALIZADOS EN EL BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO. RIOBAMBA OCTUBRE DEL 2011

GRUPO	INICIO DE LA CICATRIZACIÓN (%)	CICATRIZACIÓN MODERADA (%)	CICATRIZACIÓN COMPLETA (%)	NO CICATRIZACIÓN (%)
F	-	-	100	-
G	-	33	67	-

En el cuadro N° 20. Nos indica que la formulación 5 tiene el 67% de los animales tratados en cicatrización completa, a diferencia de la formulación 4 que el 100 % de los animales tratados con esta formulación tenían sus heridas completamente cerradas, debido a que a esta concentración se produce una sinergia entre los dos vegetales como lo afirma Basantes (4) y Cando (6), por lo que se la toma como la formulación final para la elaboración del gel cicatrizante.

3.8. DETERMINACIÓN DEL TIPO DE EXCIPIENTES (ESPESANTE) PARA LA FORMULACIÓN DE GEL CICATRIZANTE.

CUADRO N° 21. DETERMINACIÓN DEL TIPO DE EXCIPIENTES (ESPESANTE) PARA LA FORMULACIÓN DE GEL CICATRIZANTE A BASE DEL EXTRACTO DE *Calendula officinalis* Y CRISTALES DE *Aloe vera*. REALIZADO EN EL CENTRO DE QUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL. QUITO SEPTIEMBRE DEL 2011.

EXCIPIENTES	DETERMINACIONES		
	UNTUOSIDAD	PRESENCIA DE GRUMOS	EXTENSIBILIDAD
CARBOXIMETILCELULOSA	Agresiva	Positivo	+
CARBOPOL 940	Penetrante	Positivo	++
CARBOPOL ULTREZ 21	Penetrante	Negativo	+++

+ = Mala.

++ = Buena.

++++ = Excelente.

En el cuadro N^o 21. Nos indica que la carboximetilcelulosa presenta una mala consistencia al añadir los extractos vegetales y al contacto con la piel es agresivo provocando irritación debido a la presencia de grumos, mientras que el carbopol ultrez 21 presenta untuosidad penetrante, excelente extensibilidad y ausencia de grumos, acoplándose de buena manera a las características de los extractos vegetales para la formulación de gel cicatrizante.

3.9. CONTROL DE CALIDAD DEL PRODUCTO TERMINADO

3.9.1. DESCRIPCIÓN ORGANOLÉPTICA

CUADRO N^o 22. RESULTADOS DE LA DESCRIPCIÓN ORGANOLÉPTICA DEL GEL CICATRIZANTE A BASE DEL EXTRACTO DE *Calendula officinalis* Y CRISTALES DE *Aloe vera*. REALIZADOS EN EL LABORATORIO DE FITOQUIMICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO. RIOBAMBA OCTUBRE DEL 2011.

DETERMINACIONES ORGANOLÉPTICAS	GEL
ASPECTO	Homogéneo, untuoso al tacto, libre de grumos.
COLOR	Amarillo claro
OLOR	Dulce
PRESENCIA DE GRUMOS	Negativo
UNTUOSIDAD AL TACTO	Penetrante
PESO	100g

En el cuadro N^o 22. Nos indica que las características organolépticas del gel son aceptables al tratarse de un producto natural. El color es amarillo claro debido al color característico de la caléndula, la untuosidad al tacto es buena y no hay presencia de grumos.

3.9.2. DETERMINACIÓN DEL pH DEL GEL.

CUADRO N^o 23. RESULTADO DEL pH DEL GEL CICATRIZANTE A BASE DEL EXTRACTO DE *Calendula officinalis* Y CRISTALES DE *Aloe vera*. REALIZADO EN EL LABORATORIO DE FITOQUIMICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO. RIOBAMBA OCTUBRE DEL 2011.

Ph	LÍMITES
4.51	4-7

En el cuadro N^o 23. Nos indica que el pH del gel es débilmente ácido, y esto favorece a la estabilidad de los flavonoides y antraquinonas presentes en el gel.

3.9.3. DETERMINACIÓN DE LA EXTENSIBILIDAD DEL GEL.

CUADRO N^o 24. RESULTADO DE LA EXTENSIBILIDAD DEL GEL CICATRIZANTE A BASE DEL EXTRACTO DE *Calendula officinalis* Y CRISTALES DE *Aloe vera*. REALIZADO EN EL LABORATORIO DE FITOQUIMICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO. RIOBAMBA OCTUBRE DEL 2011.

EXTENSIBILIDAD cm	LÍMITES
3.5	Máximo 5cm

En el cuadro N^o 24. Nos indica que la extensibilidad del gel se encuentra dentro de los parámetros establecidos por USP # 28.

3.9.4. DETERMINACIÓN DE LA VISCOSIDAD DEL GEL.

CUADRO N° 25. RESULTADO DE LA VISCOSIDAD DEL GEL CICATRIZANTE A BASE DEL EXTRACTO DE *Calendula officinalis* Y CRISTALES DE *Aloe vera*. REALIZADO EN EL LABORATORIO DE FITOQUIMICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO. RIOBAMBA OCTUBRE DEL 2011.

VISCOSIDAD (centipois)
194.337

3.9.5. TERMORESISTENCIA

CUADRO N° 26. RESULTADO DE LA TERMORESISTENCIA DEL GEL CICATRIZANTE A BASE DEL EXTRACTO DE *Calendula officinalis* Y CRISTALES DE *Aloe vera*. REALIZADO EN EL LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO.

DETERMINACIONES	CONDICIONES DE EXPOSICIÓN		
	AMBIENTE	TEMPERATURA 40 °C Y 70% DE HUMEDAD	
		1 MES	2 MESES
Aspecto	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo
Color	Amarillo claro	Amarillo claro	Amarillo claro
Olor	Dulce	Dulce	Dulce
Presencia de grumos	Negativo	Negativo	Negativo
Untuosidad	Penetrante	Penetrante	Penetrante
pH	4.51	4.59	4.47
Extensibilidad	3.5	3.9	4.2
Viscosidad	194.337	178.926	173.021

En el cuadro N^o 26. Nos indica los resultados de la prueba de termoresistencia a una temperatura de 40^oC y humedad de 70%, no evidenciándose mayor variación en los resultados de los parámetros físicos ni químicos, por lo que se le considera al gel como estable.

3.9.6. ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO

CUADRO N^o 27. RESULTADO DEL ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DEL GEL CICATRIZANTE A BASE DEL EXTRACTO DE *Calendula officinalis* Y CRISTALES DE *Aloe vera*. REALIZADO EN EL LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO.

ENSAYO	RESULTADO	LÍMITES MAXIMOS ACEPTADOS
AEROBIOS MESÓFILOS	Ausencia	< 10 UFC
HONGOS Y LEVADURAS	Ausencia	

En el cuadro N^o 27. Nos indica que se utilizaron los métodos de análisis microbiológico establecido por la USP # 28, para el recuento de aerobios mesófilos, hongos y levaduras, sin observarse ningún crecimiento microbiológico, lo cual nos indica que el producto ha cumplido los parámetros de calidad y se encuentra listo para su comercialización.

CAPÍTULO IV

4. CONCLUSIONES

- Se desarrolló la formulación adecuada utilizando carbopol ultrez 21 como agente espesante y TEA como agente gelificante resultando apropiado para el estudio farmacológico.
- Al combinar 75% *A. vera* y 25% *C. officinalis* se produce un sinergismo entre las dos plantas potenciando de esta manera su actividad cicatrizante.
- La formulación de gel que tiene mayor efecto farmacológico es la que se encuentra al 1 % (75% *A. vera* y 25% *C. officinalis*), la cual cumplió el efecto farmacológico deseado a los 5 días de su aplicación.
- El control de calidad del producto terminado cumplió con las especificaciones establecidas por lo que se concluye también diciendo que los excipientes utilizados son los adecuados.

CAPÍTULO V

5. RECOMENDACIONES

- Se recomienda realizar un estudio de estabilidad a largo plazo desarrollando técnicas para los compuestos característicos del gel obteniendo de esta manera datos para el tiempo de vida útil del producto final.
- Realizar un estudio comparativo de actividad cicatrizante entre el gel y el acíbar de aloe vera, para determinar cual tiene el mayor efecto farmacológico.

CAPÍTULO VI

6. RESUMEN

La presente investigación tuvo como objetivo elaborar y realizar el control de calidad del gel cicatrizante a base de sábila (*Aloe vera*) y caléndula (*Calendula officinalis*), los estudios fueron realizados en el Laboratorio de Fitoquímica de la Facultad de Ciencias de la ESPOH y en el Centro de Química de la Universidad central del Ecuador.

El extracto hidroalcoholico de Caléndula se lo obtuvo por maceración y se identifico los principios activos por tamizaje fitoquímico y cromatografía de capa fina. En la elaboración del gel se utilizó 75% de cristales de sábila y 25% extracto hidroalcoholico de caléndula.

El gel cicatrizante es de color amarillo claro debido al color característico de la caléndula, la untuosidad al tacto es buena y no hay presencia de grumos, es homogéneo con una viscosidad de 194.337 centipóins, extensibilidad de 3.5 cm y pH de 4.51. Al realizar el análisis microbiológico del hubo ausencia de microorganismos contaminantes.

Para la determinación de la actividad cicatrizante del gel en ratas wistar se realizó una herida en el lomo de 1cm de largo por 2mm de profundidad, se utilizó como grupo control oxido de zinc. Se realizaron cinco formulaciones a diferentes concentraciones de las cuales la que dio mejor resultado es la formulación cuatro que se encontraba al 1%.

Se concluye diciendo que el gel presentó una actividad cicatrizante mayor que la del oxido de zinc debido al sinergismo que existe entre los dos vegetales.

Se recomienda realizar un estudio de estabilidad a largo plazo desarrollando métodos analíticos para obtener datos del tiempo de vida útil.

ABSTRACT

This study aimed to develop and implement quality control scar gel of Aloe (*Aloe vera*) and marigold (*Calendula officinalis*), studies were performed at the Laboratory of Phytochemistry of the Faculty of Sciences at ESPOCH Hand in the Chemistry Centre of the Universidad Central of Ecuador.

The hydroalcoholic extract calendula was obtained by macerating it and it was identified the active ingredients and phytochemical screening by thin layer chromatography. In developing the 75% gel was used aloe crystals and 25% hydroalcoholic extract calendula.

The scar gel is due to light yellow color characteristic of calendula, unctuous to the touch is good, no lumps are present, is consistent with a viscosity of 194,337 centipoins, extensibility is 3,5 cm and pH of 4.51. In conducting the microbiological analysis was the absence of contaminating microorganisms.

To determine the healing activity of the gel in wistar rats underwent wound in the back of 1 cm long and 2 mm deep, was used as a control group of zinc oxide. There were five different concentrations which gave the best result is the formulation that was four 1%.

We conclude that the gel has a healing activity greater than that of zinc oxide due to synergism between the two plants.

It is recommended that a study of long-term stability to develop analytical methods for data lifetime.

CAPÍTULO VII

7. BIBLIOGRAFÍA

1. **ALONSO, J.**, Fitofármacos y Nutraceuticos., Quito-Ecuador., Corpus., 2004., Pp. 124-134,251-255.
2. **ANDERSON, H.**, Health effect of probiotics and prebiotics., New York-Estados Unidos., Martindale., 2001., Pp 45, 58-75.
3. **CÁCERES, A.**, Plantas de Uso Medicinal., Guatemala-Guatemala., Universitaria., 1996., Pp. 5,43,110.
4. **BASANTES, E.**, Comprobación del efecto cicatrizante de tinturas elaboradas a base de Acíbar de Aloe y Matico en heridas de castración de lechones., Facultad de Ciencias Escuela de Bioquímica y Farmacia de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo., Riobamba-Ecuador., **TESIS.**, 2010., Pp. 56-60.
5. **CALVOPINA, E.**, Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para trabajadores de la Industria Farmacéutica., Facultad de Ciencias Escuela de Bioquímica y Farmacia de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo., Riobamba-Ecuador., **TESIS.**, 1999., Pp. 55,77,105,121.
6. **CANDO, M.**, Comprobación del efecto cicatrizante de geles elaborados a base de Propoleo y Caléndula en heridas de conejos., Facultad de Ciencias

Escuela de Bioquímica y Farmacia de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo., Riobamba-Ecuador., **TESIS.**, 2005., Pp. 65-69.

7. **CHAPALBAY, E.**, Elaboración de un gel de *Aloe vera* para el tratamiento del acné., Facultad de Ciencias Escuela de Bioquímica y Farmacia de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo., Riobamba-Ecuador., **TESIS.**, 2006., Pp 94-100.
8. **CRUZ, A.**, Elaboración y Control de calidad de gel de gel antimicótico de Manzanilla, Matico y Marco para Neo-Fármaco., Facultad de Ciencias Escuela de Bioquímica y Farmacia de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo., Riobamba-Ecuador., **TESIS.**, 2009., Pp. 25-27.
9. **SAMANIEGO, A.**, Elaboración y control de calidad de tintura y gel cicatrizante de Caléndula (*Calendula officinalis*) para NEO-FARMACO., Facultad de Ciencias Escuela de Bioquímica y Farmacia de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo., Riobamba-Ecuador., **TESIS.**, 2007., Pp 69-75.
10. **PHARMACOPEIA NATIONAL FORMULARY.**, Normas de Estándar Internacional USP XXVIII NF 18., 1985., Pp. 1267-1268, 1477, 2258, 2262, 2268, 2296, 2309-2310.
11. **WAGNER.**, Plant Drug Analysis., Berlin ., Springer- Verlang., 1983.
12. **APLICACIONES DE LA SÁBILA (*Aloe vera*)**

http://www.revolucionnutricional.com/Sabias_que/Propiedades_y_aplicaciones_del_Aloe_Vera/
2010/09/24

13. CARACTERISTICAS Y MECANISMO DE FORMACIÓN DE LOS GELES

http://docencia.izt.uam.mx/ferm/uueeaa/practicas/practicas_pdf/
2010/10/01

14. CARBOPOL ULTREZ 21

<http://ge-iic.com/files/Cursos/Espesantes.pdf>
2010/10/01

15. CARBOXIMETILCELULOSA

[http://es.scribd.com/doc/50247132/15/Propiedades-de-la-carboximetilcelulosa.](http://es.scribd.com/doc/50247132/15/Propiedades-de-la-carboximetilcelulosa)
2010/10/01

16. CLASIFICACIÓN BOTÁNICA DE LA CALÉNDULA (Calendula officinalis)

http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol33_3_99/far07399.htm
2010/10/01

17. CLASIFICACION DE LOS GELES

[http://www2.eucerin.es/product/galenics.html.](http://www2.eucerin.es/product/galenics.html)
2010/09/26

18. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LA CALENDULA (*Calendula officinalis*)

<http://www.visionchamanica.com/Plantas/Calendula.htm>.

2010/10/01

19. COMPOSICIÓN QUÍMICA DE LA SÁBILA (*Aloe vera*)

<http://www.pronara.com.mx/productos/enciclopedia/sabila.html>.

2010/10/

20. DEFINICIÓN Y TIPOS DE CICATRIZACIÓN

http://www.susmedicos.com/art_cicatrices_Chiappe.htm.

2010/09/24

21. DEFINICIONES BÁSICAS DE UN ESTUDIO DE ESTABILIDAD

<http://www.colegiodequimicosyfarmaceuticoselsalvador.com/congreso/SalonA/Asuntos-Reg-en-Estabilidad-de-Medicamentos.pdf>.

2010/10/01

22. DESCRIPCIÓN BOTÁNICA DE LA CALÉNDULA

<http://www.comserpro.com/calendula.php>.

2010/09/26

23. DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LA CALENDULA (Calendula officinalis).

[http://www.portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000011.nsf/0/bf0ed8889267bf7fc1256b670057fb4f/\\$file/CALENDULA.htm](http://www.portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000011.nsf/0/bf0ed8889267bf7fc1256b670057fb4f/$file/CALENDULA.htm).

2010/09/26

24. EDTA

http://www.acofarma.com/bd/ficheros/fichas_tecnicas/e093.htm.

2010/10/01

25. ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

http://personal.us.es/mfarevalo/recursos/tec_far/estabilidad-medicamentos.pdf.

2010/10/

26. ETAPAS DE LA CICATRIZACIÓN

http://www.medicosecuador.com/librosecng/articulos/1/fisiologia_de_la_cicatricacion.htm.

2010/09/24

27. INTRODUCCIÓN GELES

[http://revista.eia.edu.co/articulos12/EIA%2012%20\(pag.%2059-66\).pdf](http://revista.eia.edu.co/articulos12/EIA%2012%20(pag.%2059-66).pdf).

2010/09/26

28. ORIGEN Y DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LA SÁBILA

<http://www.conabio.gob.mx/malezasdemexico/asphodelaceae/aloevera/fichas/ficha.htm#2>. Origen y distribución geográfica.

2010/10/01

29. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE LA CALENDULA (Calendula officinalis)

<http://isnaya.webseiten.cc/index.php?id=114>

2010/10/01

30. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE LA SÁBILA (Aloe vera)

<http://www.aloetienda.es/content/11-propiedades-farmacologicas-aloe-vera>.

2010/10/01

31. PROPILENGLICOL

http://msdssearch.dow.com/PublishedLiteratureDOWCOM/dh_0042/0901b80380042aab.pdf

2010/10/01

32. TERAPIA TÓPICA

<http://antoniorondonlugo.com/blog/wp>.

2010/10/01

33. TRIETANOLAMIDA

<http://www.corquiven.com.ve/PDF/MSDS-TRIETANOLAMINA.pdf>.

2010/10/01

CAPÍTULO VIII

8. ANEXOS

**ANEXO N^o 1 . ELBORACIÓN DEL EXTRACTO DE *Calendula officinalis* Y GEL DE *Aloe vera*.
REALIZADOS EN EL CENTRO DE QUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL. QUITO
SEPTIEMBRE DEL 2011.**





ANEXO N^o 2. ELBORACIÓN DEL GEL CICATRIZANTE A BASE DE *Calendula officinalis* Y *Aloe vera*. REALIZADOS EN EL CENTRO DE QUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL. QUITO SEPTIEMBRE DEL 2011.



ANEXO N_o 3 . DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD CICATRIZANTE DE GEL A BASE DE EXTRACTO DE *Calendula officinalis* Y GEL DE *Aloe vera*. REALIZADO EN EL BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO. RIOBAMBA OCTUBRE DEL 2011.



ANEXO N_o 4. CONTROL DE CALIDAD DE GEL A BASE DE EXTRACTO DE *Calendula officinalis* Y GEL DE *Aloe vera*. REALIZADO EN EL LABORATORIO DE FITOQUIMICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO. RIOBAMBA OCTUBRE DEL 2011.



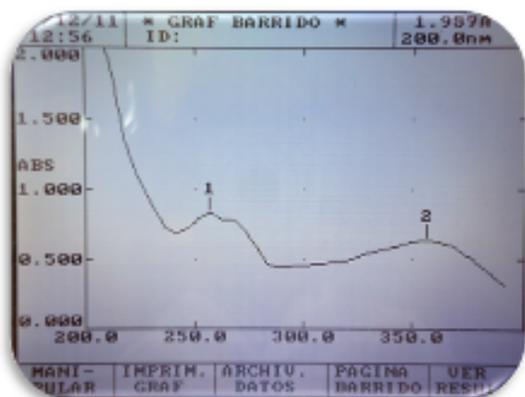
ANEXO N^o 5. VALORES DE REFERENCIA DE R_f PARA CROMATOGRAFIA DE FLAVONOIDES DE CALÉNDULA. PLANT DRUG ANALYSIS.

216	
Calendulae, Cacti, Primulae flos	
Drug sample	1 Calendulae flos 2-2b Cacti flos (trade samples) (methanolic extracts, 20 µl) 3-3b Primulae flos (trade samples) 3c Primulae flos (high amount of calycibus)
Reference compound	T1 rutin (R _f ~ 0.4) ► chlorogenic acid (R _f ~ 0.5) ► hyperoside (R _f ~ 0.6) T2 narcissin (=isorhamnetin-3-O-rutinoside)
Solvent system	Fig. 7,8A ethyl acetate-formic acid-glacial acetic acid-water (100:11:11:26) → system 1 Fig. 8B,C chloroform-acid-glacial acetic acid-methanol-water (60:32:12:8) → system 2
Detection	Fig. 7A,B Natural products-polyethylene glycol reagent (NP/PEG No. 28) → UV-365 nm Fig. 8A,B (NP/PEG No. 28) → UV-365 nm C Anisaldehyde-H ₂ SO ₄ reagent (AS No. 3) vis

ANEXO N^o 6. VALORES DE REFERENCIA DE R_f PARA CROMATOGRAFÍA DE ANTRAQUINONAS DE ALOES. PLANT DRUG ANALYSIS.

62	
2.7 Chromatograms	
Aloes	
Drug sample	1 Aloe capensis (type I) 2 Aloe capensis (type II) 3 Aloe barbadensis (Curacao aloe) (methanolic extracts, 5 µl) 4 Aloe perryi (Socotrine aloe) 5 Aloe of Kenian origin 6 Aloe of Ugandan origin
Reference Compound	T1 aloin T2 7-hydroxyaloin T3 aloin (R _f ~ 0.45) ► aloemodin (R _f ~ 0.95)
Solvent system	ethyl acetate-methanol-water (100:13.5:10)
Detection	Fig. 1 Without chemical treatment → A UV-365 nm, B UV-254 nm Fig. 2 10% ethanolic KOH reagent (No. 35) → C UV-365 nm, D vis

ANEXO N° 7. DETERMINACIÓN DE LA ABSORVANCIA DE LA MUESTRA PROBLEMA A 257 nm. REALIZADO EN EL LABORATORIO DE ANALISIS INSTRUMENTAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO. RIOBAMBA OCTUBRE DEL 2011.



12/11 12:57 * TABLA PICOS * 2.037A 200.0nm

MARCAS	ABS (A)	LONGITUD ONDA
1 PICO	0.835	257.0
2 PICO	0.648	356.0

SUAVIZANDO: MEDIO

GRAF BARRIDO	IMPRIM. LISTA	LIMS EXPORT	SALIDA DIBUJO
--------------	---------------	-------------	---------------