



**ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

**“FORMULACIÓN Y ELABORACIÓN DE UN COMPRIMIDO CON  
ACTIVIDAD ANTIDIABÉTICA A BASE DE *Justicia chlorostachya* Leonard”**

**TESIS DE GRADO**

**PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE**

**BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO**

**PRESENTADO POR**

**ALEX IVÁN BORJA SILVA**

**RIOBAMBA – ECUADOR**

**2013**



## **DEDICATORIA**

*A Dios por ser mi pilar fundamental para conseguir mis metas.*

*A mis padres por brindarme el apoyo incondicional durante mi preparación académica.*

*A mi esposa e hijo que son la fortaleza de mi vida.*

*Y a todos mis familiares, amigos y compañeros que han extendido su esfuerzo para la realización de esta tesis.*

## **AGRADECIMIENTO**

*A la Dra. Susana Abdo por su valiosa colaboración y asesoramiento en la dirección de la presente Tesis.*

*A Miguel De La Cadena responsable de la Planta Piloto de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Central del Ecuador por su extraordinaria cooperación.*

*Al Doctor Iván Ramos por su total confianza y apoyo moral para la realización de esta tesis.*

*A los distinguidos miembros del Tribunal de Tesis por su colaboración para la culminación de este trabajo de investigación.*

# ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

## FACULTAD DE CIENCIAS

### ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

El Tribunal de Tesis certifica que: El trabajo de investigación: **“FORMULACIÓN Y ELABORACIÓN DE UN COMPRIMIDO CON ACTIVIDAD ANTIDIABÉTICA A BASE DE *Justicia chlorostachya Leonard*”**, de responsabilidad del señor egresado Alex Iván Borja Silva, ha sido prolijamente revisado por los Miembros del Tribunal de Tesis, quedando autorizada su presentación.

NOMBRE	FIRMA	FECHA
Dr. Silvio Álvarez Luna. <b>DECANO FACULTAD DE CIENCIAS</b>	.....	.....
Dr. Francisco Portero. <b>DIRECTOR DE ESCUELA DE BQF.</b>	.....	.....
Dra. Susana Abdo López. <b>DIRECTORA DE TESIS</b>	.....	.....
BQF. Víctor Guangasig. <b>MIEMBRO DEL TRIBUNAL</b>	.....	.....
BQF. Diego Vinueza. <b>MIEMBRO DEL TRIBUNAL</b>	.....	.....
<b>DIRECTOR CENTRO DE DOC.</b>	.....	.....
NOTA DE TESIS ESCRITA	.....	

Yo, Alex Iván Borja Silva soy responsable de las ideas, doctrinas y resultados expuestos en esta Tesis, y el patrimonio intelectual de la Tesis de grado pertenecen a la ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO (ESPOCH).

.....  
**ALEX IVÁN BORJA SILVA**

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

CT	Cenizas Totales
CI	Cenizas Insoluble en acido clorhídrico
Ca	Cenizas solubles en agua en base hidratada
°C	Grados Celsius
DL 50	Dosis letal 50.
Ejm	Ejemplo
etc	Etcétera
ESCOP	European Scientific Cooperative on Phytotherapy
FU	Fórmula Unitaria
g	Gramo
% H	Porcentaje de humedad
Kg	Kilogramo
M	Masa de la cápsula vacía
M <sub>1</sub>	Masa de la cápsula con la muestra de ensayo desecada (g)
M <sub>2</sub>	Masa de la cápsula con la muestra de ensayo (g)
mg	Miligramos
ml	Mililitros
min	Minutos
N°	Número
NMP	Número más probable
OMS	Organización Mundial de la Salud
pH	Potencial de hidrógeno
p.a	Principio Activo
PVP	Polivinilpirrolidona
Rf	Factor de retención
UFC	Unidades formadoras de colonia
UV	Ultravioleta (Luz)
INEC	Instituto Nacional de Estadísticas y Censos
IESS	Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social
EAC	Enfermedad de las arterias coronarias
EVP	Enfermedad vascular periférica

## ÍNDICE GENERAL

### ÍNDICE DE ABREVIATURAS

### ÍNDICE DE TABLAS

### ÍNDICE DE CUADROS

### ÍNDICE DE GRÁFICOS

### ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS

### ÍNDICE DE ANEXOS

### INTRODUCCIÓN

1.	<b>MARCO TEÓRICO</b>	1
1.1	Diabetes	1
1.1.1	Introducción	1
1.1.2	Definiciones	2
1.1.2.1	Diabetes	2
1.1.2.2	Glicemia	2
1.1.2.3	Hiperglicemia	2
1.1.2.4	Hipoglicemia	3
1.1.2.5	Insulina	3
1.1.3	Tipos de diabetes	4
1.1.3.1	Diabetes de tipo 1	4
1.1.3.2	Diabetes de tipo 2	4
1.1.3.3	Diabetes gestacional	4
1.1.4.	Problemas complicaciones a largo plazo	5
1.1.4.1.	Problemas oculares	5
1.1.4.2	problemas renales	5
1.1.4.3.	Problemas de los pies	7
1.1.4.4	Problemas cardiovasculares.	9
1.1.4.5.	Otros problemas	11
1.1.5	Farmacología	12
1.2.	Insulina vegetal	13
1.2.1	Historia de la insulina vegetal	13
1.2.2	Usos etnobotánicos ancestrales	13
1.2.3	Cuidados y cultivo	14
1.2.4	Composición química y actividad farmacológica del genero <i>justicia</i> :	15
1.2.5	Flavonoides.	15
1.3	Los extractos	16
1.3.1.	Métodos de extracción de productos naturales	16
1.3.1.1	Extracción por incisiones	16
1.3.1.2	Destilación por arrastre de vapor.	17
1.3.1.3	Maceración	17
1.3.1.4	Extracción continua con disolventes	17
1.3.2	Tipos de extractos	18
1.4	Control de calidad de las drogas vegetales	18
1.4.1	Calidad de las drogas crudas	19
1.5	Comprimidos	20
1.5.1	Clasificación de los comprimidos.	21
1.5.2	Partes y propiedades de los comprimidos	22
1.5.3	Composición de los comprimidos	23

1.5.3.1	Principio activo	23
1.5.3.2	Excipientes	24
1.5.4	Métodos de manufactura	27
1.5.4.1	Compresión directa	27
1.5.4.2	Granulación por vía húmeda	29
1.5.4.3	Granulación vía seca (doble compresión)	30
1.5.5	Control de calidad del comprimido	30
1.5.5.1	Parámetros de comprobación de calidad.	31
<b>2.</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>36</b>
2.1	Lugar de la investigación	36
2.2	Recursos materiales equipos y reactivos	36
2.2.1	Materia vegetal	36
2.2.2	Equipos	36
2.2.3	Materiales de laboratorio y otros	37
2.2.4	Reactivos	38
2.3	Factores de estudio	38
2.4	Metodología	38
2.4.1	Proceso de limpieza y secado de la materia prima vegetal.	38
2.4.2	Pruebas de control de calidad de la especie vegetal	39
2.4.2.1	Determinación de humedad	39
2.4.2.2	Determinación de cenizas totales	40
2.4.2.3	Determinación de cenizas insolubles en ácido clorhídrico	40
2.4.2.4	Determinación de cenizas solubles en agua	41
2.4.3	Obtención del extracto de insulina ( <i>justicia chlorostachya</i> )	41
2.4.4	Pruebas de control de calidad del extracto.	43
2.4.4.1	Descripción organoléptica.	43
2.4.4.2	Determinación de ph	43
2.4.4.3	Determinación del índice de refracción	43
2.4.4.4	Determinación de la densidad relativa	44
2.4.4.5	Determinación de sólidos totales	44
2.4.4.6	Determinación de microorganismos contaminantes en el extracto	45
2.4.4.7	Tamizaje fitoquímico del extracto fluido	47
2.4.5	Control de calidad de los excipientes	52
2.4.6	Determinación de las cantidades y tipos de excipientes adecuados para la formulación de los comprimidos.	52
2.4.6.1	Determinación de la fórmula unitaria	53
2.4.6.2	Lote de fabricación	54
2.4.6.3	Procedimiento de manufactura	54
2.4.7	Control de calidad de la fabricación de los comprimidos	55
2.4.7.1	Humedad del granulado antes de su compresión	55
2.4.8.	Control de calidad de los comprimidos fitofarmacéuticos.	56
2.4.8.1	Aspecto	56
2.4.8.2	Dimensiones	56
2.4.8.3	Variación de peso	56
2.4.8.4	Dureza	56
2.4.8.5	Friabilidad	56
2.4.8.6	Desintegración	57
2.4.8.7	Velocidad de disolución	57

2.4.8.8	Límites microbiológicos	57
2.4.9	Determinación de los parámetros químicos	60
2.4.9.1	Determinación cuantitativa de flavonoides totales expresados como porcentaje de quercetina.	60
<b>3.</b>	<b>RESULTADOS Y DISCUSIONES</b>	<b>61</b>
3.1	Recolección, limpieza y secado de la planta.	61
3.2	Control de calidad de la especie vegetal	61
3.2.1	Determinación de humedad	62
3.2.2	Determinación de cenizas totales solubles en agua e insolubles en ácido clorhídrico de la droga.	62
3.3	Determinación de los parámetros de calidad del extracto fluido.	62
3.3.1	Descripción organoléptica	62
3.3.2	Determinación de los parámetros físicos.	63
3.3.3	Análisis microbiológico del extracto	63
3.3.4	Tamizaje fitoquímico.	64
3.4	Estudio cromatográfico	65
3.5	Control de calidad del proceso de fabricación de los comprimidos de insulina	66
3.5.1	Humedad del granulado antes de su compresión	66
3.6	Control de calidad de comprimidos	67
3.6.1	Aspecto	67
3.6.2	Análisis geométrico de los comprimidos	67
3.6.3	Variación de peso	68
3.6.4	Dureza o resistencia a la rotura	68
3.6.5	Desintegración	69
3.6.6	Friabilidad	69
3.6.7	Análisis microbiológico	70
3.7	Determinación de los parámetros químicos	70
3.7.1	Curva de calibración / perfil de liberación de las formulaciones	70
3.7.2	Determinación de la cantidad de flavonoides totales expresados como quercetina (fteq) en el extracto fluido	71
3.7.3	Perfiles de liberación de las formulaciones	72
3.7.3.1	Formulación 1	72
3.7.3.2	Formulación 2	74
3.7.3.3	Formulación 3	75
3.7.3.4	Comparación de las tres formulaciones.	76
<b>4.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>78</b>
<b>5.</b>	<b>RECOMENDACIONES</b>	<b>80</b>
<b>6.</b>	<b>RESUMEN</b>	<b>81</b>
<b>7.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>83</b>
<b>8.</b>	<b>ANEXOS</b>	<b>87</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA No 1	Variación de peso permitido para tabletas no cubiertas.....	32
TABLA No 2	Factores tecnológicos y resistencia a la presión de los comprimidos.....	33
TABLA No 3	Problemas de la desintegración.....	34

## ÍNDICE DE CUADROS

CUADRO No. 1	Lista de excipientes utilizados para la elaboración de comprimidos fitofarmacéuticos.....	52
CUADRO No. 2	Tratamientos de los grupos experimentales.....	52
CUADRO No. 3	Fórmula unitaria de comprimidos f1.....	53
CUADRO No. 4	Fórmula unitaria de comprimidos f2.....	53
CUADRO No. 5	Fórmula unitaria de comprimidos f3.....	54
CUADRO No. 6	Resultados del control de calidad de la especie vegetal ( <i>Justicia chlorostachya</i> ), realizado en el laboratorio de bromatología de la facultad de ciencias diciembre 2012...	61
CUADRO No. 7	Resultados de las pruebas organolépticas del extracto fluido la especie vegetal ( <i>Justicia chlorostachya</i> ), realizado en el laboratorio de bromatología de la facultad de ciencias diciembre 2012.....	62
CUADRO No. 8	Resultados de los parámetros físicos del extracto fluido de la especie vegetal ( <i>Justicia chlorostachya</i> ), realizado en el laboratorio de bromatología de la facultad de ciencias diciembre 2012.....	63
CUADRO No. 9	Resultados de los análisis microbiológicos del extracto fluido de la especie vegetal ( <i>Justicia chlorostachya</i> ).....	63
CUADRO No. 10	Resultados del tamizaje fitoquímico del extracto fluido de la especie vegetal ( <i>Justicia chlorostachya</i> ), realizado en el laboratorio de farmacología de la facultad de ciencias diciembre 2012.....	64
CUADRO No. 11	Resultado del TLC del extracto fluido de la especie vegetal ( <i>Justicia chlorostachya</i> ), realizado en el laboratorio de farmacología de la facultad de ciencias diciembre 2012....	65
CUADRO No. 12	Resultados de la determinación de humedad del granulado para los comprimidos realizado en la planta piloto de tecnología farmacéutica facultad de ciencias químicas universidad central del Ecuador. Quito. Agosto – Diciembre 2012.....	66
CUADRO No. 13	resultados del control de calidad de los comprimidos realizado en la planta piloto de tecnología farmacéutica facultad de ciencias químicas universidad central del Ecuador. Quito. agosto – diciembre 2012.....	67
CUADRO No. 14	Resultados del análisis geométrico de los comprimidos realizado en la planta piloto de tecnología farmacéutica facultad de ciencias químicas universidad central del Ecuador. Quito. agosto – diciembre 2012.....	67
CUADRO No. 15	Resultados del control de variación de peso de los comprimidos realizado en la planta piloto de tecnología farmacéutica facultad de ciencias químicas universidad central del Ecuador. Quito. agosto – diciembre 2012.....	68
CUADRO No. 16	Resultados del control de dureza de los comprimidos	

	realizado en la planta piloto de tecnología farmacéutica facultad de ciencias químicas universidad central del Ecuador. Quito. agosto – diciembre 2012.....	68
CUADRO No. 17	Resultados desintegración de los comprimidos realizado en la planta piloto de tecnología farmacéutica facultad de ciencias químicas universidad central del Ecuador. Quito. agosto – diciembre 2012.....	69
CUADRO No. 18	Resultados friabilidad de los comprimidos realizado en la planta piloto de tecnología farmacéutica facultad de ciencias químicas universidad central del Ecuador. Quito. agosto – diciembre 2012.....	69
CUADRO No. 19	Resultados de la determinación de microorganismos contaminantes de los comprimidos.....	70
CUADRO No. 20	Resultados perfil de liberación de la formulación 1 realizado en la planta piloto de tecnología farmacéutica facultad de ciencias químicas universidad central del Ecuador. Quito. agosto – diciembre 2012.....	73
CUADRO No. 21	Resultados perfil de liberación de la formulación 2 realizado en la planta piloto de tecnología farmacéutica facultad de ciencias químicas universidad central del Ecuador. Quito. agosto – diciembre 2012.....	74
CUADRO No. 22	Resultados perfil de liberación de la formulación 3 realizado en la planta piloto de tecnología farmacéutica facultad de ciencias químicas universidad central del Ecuador. Quito. agosto – diciembre 2012.....	75

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRAFICO No. 1	Curva de calibración de quercetina (método espectrofotométrico uv-visible). Planta piloto de tecnología farmacéutica facultad de ciencias químicas universidad central del Ecuador. Quito. agosto – diciembre 2012.....	71
GRAFICO No. 2	Perfil de liberación de la formulación 1. Planta piloto de tecnología farmacéutica facultad de ciencias químicas universidad central del Ecuador. Quito. agosto – diciembre.....	72
GRAFICO No. 3	Perfil de liberación de la formulación 2. Planta piloto de tecnología farmacéutica facultad de ciencias químicas universidad central del Ecuador. Quito. agosto – diciembre.....	74
GRAFICO No. 4	Perfil de liberación de la formulación 3. Planta piloto de tecnología farmacéutica facultad de ciencias químicas universidad central del Ecuador. Quito. agosto – diciembre.....	75
GRAFICO No. 5	Perfil de liberación de las formulaciones 1, 2, 3. Planta piloto de tecnología farmacéutica facultad de ciencias químicas universidad central del Ecuador. Quito. agosto – diciembre.....	76

## ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS

FOTOGRAFÍA No. 1	Inflorescencia de <i>Justicia chlorostachya</i> Fuente: Alex Borja.....	13
FOTOGRAFÍA No. 2	Placa de TLC donde se observa la separación de compuestos flavo-fenólicos. Sistema de solventes, acetato de etilo, acetona, hac, H <sub>2</sub> O 100:5:22:26. Del extracto fluido de la especie vegetal ( <i>Justicia chlorostachya</i> ). Realizado en el laboratorio de farmacología de la facultad de ciencias diciembre 2012	66
FOTOGRAFÍA No. 3	Recolección limpieza y secado de la planta.....	94
FOTOGRAFÍA No. 4	Determinación de humedad.....	95
FOTOGRAFÍA No. 5	Concentración extracto.....	95
FOTOGRAFÍA No. 6	Tamizaje fitoquímico de insulina.....	96
FOTOGRAFÍA No. 7	Esquema de elaboración de los comprimidos de realizado en la planta piloto universidad central del ecuador. Diciembre 2012.....	97

## ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO No. 1	Certificado de análisis de polivinilpirrolidona.....	87
ANEXO No. 2	Certificado de análisis de almidón usp.....	88
ANEXO No. 3	Certificado de análisis del estearato de magnesio.....	89
ANEXO No. 4	Certificado de análisis de lactosa monohidrato usp.....	90
ANEXO No. 5	Certificado de análisis de celulosa microcristalina avicel ph 102.....	91
ANEXO No. 6	Certificado de análisis de fosfato dicálcico dihidrato usp.....	92
ANEXO No. 7	Cuadro comparativo de tamizaje fitoquímico de insulina.....	93
ANEXO No. 8	Figura comparativa del tamizaje fitoquímico de insulina.....	94
ANEXO No. 9	Recolección de la materia prima (vegetal).....	94
ANEXO No. 10	Control de calidad del vegetal.....	95
ANEXO No. 11	Extracto fluido de insulina.....	95
ANEXO No. 12	Tamizaje fitoquímico de insulina.....	96
ANEXO No. 13	Proceso de manufactura de los comprimidos fitofarmacéuticos	97
ANEXO No. 14	Control de calidad comprimidos fitofarmacéuticos.....	97

## INTRODUCCIÓN

El uso de plantas en la práctica médica tradicional no solo ha sobrevivido, sino que ha experimentado un notable crecimiento en los últimos años frente a los grandes avances científicos y tecnológicos en la medicina alopática. (9)

A medida que avanzaron las ciencias médicas y de modo particular el conocimiento teórico de la medicina, el uso de estos recursos se fue sentando sobre bases cada vez más científicas y mantiene aún una amplia validez a pesar del poderío y de la competencia de la Química Farmacéutica Convencional. (2) (18)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Parlamento Europeo han adoptado resoluciones que ponen de manifiesto la necesidad de racionalizar el empleo de los productos derivados de las plantas medicinales con el objetivo de limitar la prescripción, de aquellos productos de fitoterapia que carezcan de estudios previos para avalar el uso de los mismos, o de plantas de las que no se conocen suficientemente los riesgos de su utilización. (5)

El consumo de preparados a partir de plantas medicinales (infusiones, decocciones, tinturas, extractos, etc.) es una práctica frecuente en nuestra sociedad; sin embargo la aparición de la tecnología farmacéutica aplicada a las plantas ha dado un gran avance en los métodos, técnicas e instrumentación en la manufactura, preparación, mezcla, distribución, envase y almacenamiento de medicamentos y otros preparados, garantizando eficiencia, inocuidad y calidad para el paciente.(11)

Existen innumerables sustancias químicas vegetales que pueden considerarse fármacos y son empleados en uno o más países, de las cuales el 74 % fue descubierto a partir de su empleo en medicina tradicional. (22)

Esto nos brinda la oportunidad de encontrar nuevos agentes activos desde el punto de vista farmacológico, a partir de una fuente de materia prima más económica y natural: las plantas medicinales como *Justicia chlorostachya* Leonard. (11)

Dentro de las formas de dosis farmacéuticas, los comprimidos ocupan un lugar de preferencia en general, de modo que puede afirmarse que es la forma más ampliamente usada en la medicina actual, lo que incluye la medicina natural; entre las ventajas que ofrecen los comprimidos se encuentran la fácil administración por vía oral logrando efectos adecuados; dosificación exacta; menor costo; mayor estabilidad de todas las formas de dosis de administración oral. (10) (12)

En la actualidad la Asociación de Diabéticos del IESS de Chimborazo conocen sobre la importancia y tratamientos a base de plantas medicinales entre ellas *Justicia chlorostachya* Leonard, la cual es recetada y recomendada por los médicos de la institución para el tratamiento de diabetes.

En este estudio se ha utilizado el extracto fluido de *Justicia chlorostachya* Leonard para la elaboración de comprimidos y así proveer a la sociedad un fitomedicamento comprobado en base a estudios preclínicos, como se ha puesto de manifiesto en la investigación realizada por Pazmiño et al.

Planteando como objetivos específicos elaborar los extractos vegetales y su respectivo control microbiológico, físico y fitoquímico; formular los comprimidos con excipientes adecuados y en concentraciones correctas y evaluar la calidad de los comprimidos.

Se considera necesario, entonces, el desarrollo de formas farmacéuticas que contemplen la composición química de la droga vegetal, así como pautas de elaboración que satisfagan requerimientos farmacéuticos básicos de calidad y reproducibilidad en la preparación del producto de uso medicinal. (23)

La investigación que se realizó se justifica debido a que los índices epidemiológicos demuestran que la diabetes tipo II es una de las principales patologías a nivel de país,

responsable del detrimento de la salud en la población, cada vez confirmándose a edades más tempranas, según datos entregados por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) durante 2010, en Ecuador 4017 personas con diabetes fallecieron, cabe recordar que ésta es la segunda causa de muerte general en el país. En consecuencia, la innovación de opciones coadyuvantes para disminuir en cierta medida el deterioro de la salud que esta enfermedad presupone, son interesantes y más todavía al ser una aplicación del conocimiento etnobotánico de la etnia Huaorani y de estudios farmacognósticos, farmacológicos y toxicológicos realizados en la ESPOCH de una especie vegetal autóctona de Ecuador con características importantes a destacar *Justicia chlorostachya*.

El método general estuvo basado en la compresión de mezclas elaboradas mediante la técnica de granulación húmeda, que consistió en una serie de proporciones de diversos soportes inertes y una cantidad perfectamente determinada del extracto fluido de *J. chlorostachya*, la misma que se mantuvo constante en todos los casos, igualmente cabe señalar contenía la fracción flavónica “mayoritaria y por ende susceptible de ser utilizada como marcador químico y asimismo responsable de la actividad farmacológica, cuestión que en términos moleculares se justifica por su interacción con receptores específicos cuestión a ser elucidada en investigaciones posteriores”.



## CAPÍTULO I

### 1. MARCO TEÓRICO

#### 1.1 DIABETES

##### 1.1.1 INTRODUCCIÓN

La diabetes es un desorden del metabolismo, proceso en el cual convierte el alimento que ingerimos en energía. La insulina es el factor más importante en este proceso. Durante la digestión se descomponen los alimentos para crear glucosa, la mayor fuente de combustible para el cuerpo. Esta glucosa pasa a la sangre, donde la insulina le permite entrar en las células. (La insulina es una hormona segregada por el páncreas, una glándula grande que se encuentra detrás del estómago). En personas con diabetes, una de dos componentes de este sistema falla: (4)

- El páncreas no produce, o produce poca insulina (Tipo I)
- Las células del cuerpo no responden a la insulina que se produce (Tipo II).

Su clasificación se basa fundamentalmente en la etiología y características fisiopatológicas, pero adicionalmente describe la etapa de su historia natural en la que se encuentra el paciente diabético. Es una enfermedad progresiva dual, caracterizada en primer lugar por resistencia a la insulina, pero también por una falla progresiva de la función de las células de los islotes pancreáticos. (27)

Los estudios económicos han demostrado que el mayor gasto en atención médica del paciente diabético se da en hospitalizaciones y el mismo se duplica cuando el paciente tiene complicaciones micro o macrovasculares e incluso es cinco veces más alto cuando

tiene ambas. La mayoría de las causas de hospitalización en el diabético se pueden prevenir o por lo menos retardar con una buena educación y un adecuado programa de reconocimiento temprano de las complicaciones. La principal causa de muerte de la persona con DM2 es cardiovascular y prevenirla implica un manejo integral de todos sus factores de riesgo. Todos ellos, exceptuando el hábito de fumar, son más frecuentes en los diabéticos y su impacto sobre la enfermedad cardiovascular también es mayor. (27)

### 1.1.3 DEFINICIONES

#### **1.1.2.1 Diabetes**

La diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. La insulina es una hormona que regula el azúcar en la sangre. El efecto de la diabetes no controlada es la hiperglucemia (aumento del azúcar en la sangre), que con el tiempo daña gravemente muchos órganos y sistemas, especialmente los nervios y los vasos sanguíneos. (16)

#### **1.1.2.2 Glicemia**

La glicemia se define como el valor de los niveles de glucosa presentes en un litro de sangre. La glucosa que se mide proviene de los alimentos que son ingeridos por el propio organismo, particularmente los carbohidratos. Este nivel de glucosa o glicemia es nivelada por varias hormonas, pero sin duda la principal es la insulina secretada por el páncreas. La glucosa es trascendental para el desarrollo de las funciones del organismo, pues es una de las fuentes energéticas más importantes. El cerebro y los glóbulos rojos, por ejemplo, dependen totalmente de la glicemia para poder cumplir efectivamente sus roles en el cuerpo. (29)

#### **1.1.2.3 Hiperglicemia**

Por su parte es la alta presencia de glucosa en la sangre y también es un factor influyente

en las personas que tiene diabetes y deberá mantenerse controlada. Algunos síntomas incluyen aumento de sed, de hambre, respiración acelerada, náusea o vómito, visión borrosa y resequedad de la boca. (28)

#### **1.1.2.4 Hipoglicemia**

Es baja presencia de glucosa en la sangre y un factor esencial en las personas con diabetes. Algunos de los indicios de la hipoglucemia son: temblores, mareos, sudoraciones, dolores de cabeza, palidez, cambios repentinos en estados de ánimo, entre otros.

#### **1.1.2.5 Insulina**

Dentro del páncreas, las células beta producen la hormona insulina. Con cada comida, las células beta liberan insulina para ayudar al organismo a utilizar o almacenar la glucosa sanguínea que obtienen de los alimentos. En las personas que tienen diabetes tipo 1, el páncreas ya no fabrica más insulina. Las células beta han sido destruidas y la persona necesita inyectarse insulina para poder utilizar la glucosa de los alimentos. Las personas con diabetes tipo 2 sí producen insulina, pero el organismo no responde adecuadamente a esa hormona. Algunas personas con diabetes tipo 2 necesitan tomar medicamentos para la diabetes o inyectarse insulina para ayudar a sus organismos a que utilicen la glucosa para obtener energía. La insulina no puede administrarse en pastillas porque se destruiría durante la digestión, al igual que las proteínas de los alimentos. La insulina debe inyectarse en la grasa subcutánea para que penetre en la sangre. Existen muchas clases de insulina para distintas situaciones y estilos de vida y, dentro de los Estados Unidos, hay más de 20 tipos de insulina disponibles. Esos tipos de insulina difieren en la forma en que están elaborados, la forma en que actúan dentro del organismo y el precio. La insulina se fabrica en el laboratorio para que sea idéntica a la insulina humana, o bien es de origen animal (porcino). (13)

### 1.1.3 TIPOS DE DIABETES

#### **1.1.3.1 Diabetes de Tipo 1 (también llamada insulino dependiente, juvenil o de inicio en la infancia).**

Se caracteriza por una producción deficiente de insulina y requiere la administración diaria de esta hormona. Se desconoce aún la causa de la diabetes de tipo 1, y no se puede prevenir con el conocimiento actual. Sus síntomas consisten, entre otros, en excreción excesiva de orina, sed (polidipsia), hambre constante (polifagia), pérdida de peso, trastornos visuales y cansancio. Estos síntomas pueden aparecer de forma súbita. (2)

#### **1.1.3.2 Diabetes de Tipo 2 (también llamada no insulino dependiente o de inicio en la edad adulta).**

Se debe a una utilización ineficaz de la insulina. Este tipo representa el 90% de los casos mundiales y se debe en gran medida a un peso corporal excesivo y a la inactividad física. Los síntomas pueden ser similares a los de la diabetes de tipo 1, pero a menudo menos intensos. En consecuencia, la enfermedad puede diagnosticarse sólo cuando ya tiene varios años de evolución y han aparecido complicaciones. Hasta hace poco, este tipo de diabetes sólo se observaba en adultos, pero en la actualidad también se está manifestando en niños. (2)

#### **1.1.3.3 Diabetes gestacional**

Es un estado hiperglucémico que aparece o detecta por vez primera durante el embarazo. Sus síntomas son similares a los de la diabetes de tipo 2, pero suele diagnosticarse mediante las pruebas prenatales, más que porque el paciente refiera síntomas. El deterioro de la tolerancia a la glucosa y la alteración de la glucemia en ayunas son estados de transición entre la normalidad y la diabetes, y quienes los sufren corren mayor riesgo de progresar hacia la diabetes de tipo 2, aunque esto no es inevitable. (2)

#### 1.1.4. PROBLEMAS COMPLICACIONES A LARGO PLAZO

##### 1.1.4.1. Problemas oculares

### 1. RINOPATIA DIABÉTICA

La retinopatía diabética es una complicación ocular de la diabetes que está causada por el deterioro de los vasos sanguíneos que irrigan la retina. El daño de los vasos sanguíneos de la retina puede tener como resultado que estos sufran una fuga de fluido o sangre. Si la enfermedad avanza se forman nuevos vasos sanguíneos y prolifera el tejido fibroso en la retina, lo que tiene como consecuencia que la visión se deteriore, pues la imagen enviada al cerebro se hace borrosa. (12)

### 2. CATARATAS

Las cataratas afectan diferentes partes del cristalino, en particular la zona nuclear, la zona cortical y menos frecuentemente, la región subcapsular. Se han descrito dos tipos de cataratas en diabetes; metabólicas (o en copo de nieve) y seniles. Las primeras se producen en jóvenes o incluso niños que tengan hiperglucemias extremas. Tienen forma de copo de nieve y comienzan en la región subcapsular del cristalino. Las de tipo senil aparecen más a menudo en el paciente de la tercera edad y son similares a las de los no diabéticos. (32)

Muchos diabéticos experimentan también problemas transitorios de visión (usualmente miopía), problemas relacionados con las alteraciones de los electrolitos y fluidos debidos a un control inadecuado de la diabetes y que usualmente revierten cuando mejora la situación glucémica. (31)

##### 1.1.4.2 Problemas Renales

Los daños renales que pueden darse si padece diabetes desde hace muchos años, se conoce con el nombre de nefropatía. Los síntomas rara vez aparecen hasta que el daño es

extenso, así que se utilizan análisis de orina y de sangre para detectar los problemas precozmente. Un buen control de los niveles de glucosa en sangre y de la presión sanguínea pueden ayudar a evitar que la nefropatía progrese hasta una etapa en la que se pierdan grandes cantidades de proteína en la orina, lo que sería indicativo de daños renales que pueden dar lugar a un fallo renal terminal y a la necesidad de diálisis o de un trasplante de riñón. (30)

La diabetes es una enfermedad que impide que el cuerpo use glucosa (azúcar) de forma adecuada. Si la glucosa se queda en la sangre en lugar de metabolizarse, puede provocar toxicidad. El daño que el exceso de glucosa en sangre causa a las nefronas se llama **nefropatía diabética**. Si se mantienen las concentraciones de glucosa en la sangre, en su rango normal (60-110 mg/dL) se puede demorar o prevenir la nefropatía diabética. Además otra definición podría ser que la nefropatía diabética es un trastorno o patología del riñón, incluyendo procesos inflamatorios, degenerativos y escleróticos. (33)

**Estadio I.** No provoca síntomas. Existe hiperfiltración glomerular y los análisis de orina y creatinina son normales. Tampoco hay alteraciones histológicas **Estadio II.** Aparece aproximadamente después de 5 años de evolución. Es silente. Mantiene función renal normal y no hay pérdida de albúmina. Alteraciones mínimas en el glomérulo como inicio de engrosamiento de membranas basales o ligero aumento de la matriz mesangial.

**Estadio III.** Presencia de microalbuminuria (más de 30 mg de albúmina en 24 horas o 20 mg/litro de orina). La creatinina en sangre es normal. La hipertensión arterial asociada puede empeorar la lesión renal. Expansión mesangial y de las membranas basales.

**Estadio IV.** Proteinuria persistente, disminución la función renal. Creatinina sérica en límites altos de lo normal o elevados (mayor o igual de 1.3 mg/dl en la mujer o varones de menos de 65 kg de peso o mayor o igual 1.5 mg/dl en varones). Puede presentarse como síndrome nefrótico. Histología: glomerulosclerosis parcheada. Engrosamiento de membranas basales. Expansión mesangial. Aparición después de 15 años del diagnóstico. Se asocia a retinopatía en más del 75%, coronariopatía en más del 45% y enfermedad cerebro vascular en más de 25% de los casos. **Estadio V.** Proteinuria. Creatinina mayor

de 200  $\mu\text{mol/litro}$  o 2.2 mg/dl, Hipertensión arterial. Glomerulosclerosis, lesiones nodulares, fibrosis intersticial, atrofia tubular. Aparición en general después de 20 años de evolución (17)

## **1. PREVENCIÓN DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA**

Todas las personas con diabetes deben someterse a un chequeo médico anual para hacerse examinar la sangre y la orina en búsqueda de signos de posibles problemas renales. En lo posible, las personas con enfermedad renal deben evitar los medios de contraste que contengan yodo, dado que éstos son eliminados a través de los riñones y pueden empeorar la función renal. Ciertas pruebas imagenológicas usan estos tipos de tintes o medios de contraste. En caso de que se tengan que usar, se deben administrar líquidos a través de una vena durante varias horas antes del examen, lo cual permite su rápida eliminación del cuerpo. Los antiinflamatorios no esteroides (AINES) normalmente usados, incluyendo ibuprofeno, naproxeno e inhibidores de COX-2 recetados como el celecoxib (Celebrex), pueden lesionar el riñón debilitado. Siempre se debe hablar con el médico antes de usar cualquier fármaco. (34)

### **1.1.4.3. Problemas de los pies**

Cuando padece diabetes, los problemas de los pies pueden ser provocados por daños en los nervios de sus piernas (Neuropatía periférica) o por la reducción del flujo sanguíneo que llega a sus pies (Isquemia Periférica). Si se sufre uno de estos problemas o ambos, se tendrá una mayor incidencia a padecer problemas asociados, como úlceras en los pies, pie de charcot, e infecciones graves como la gangrena. (16)

## **1. NEUROPATÍA PERIFÉRICA E ISQUEMIA PERIFÉRICA**

Es un problema con los nervios que llevan la información hasta y desde el cerebro y la médula espinal al resto del cuerpo. Esto puede producir dolor, pérdida de la sensibilidad y una incapacidad para controlar los músculos. (30)

La neuropatía periférica puede ser heredada o adquirida. Las causas de la neuropatía periférica adquirida incluyen una lesión física (trauma) a un nervio en nuestro caso el causado por el estrés glicosídico en la irrigación nerviosa lo que desensibiliza a la extremidad inferior especialmente, tumores, toxinas, respuestas auto-inmunes, deficiencias nutritivas, alcoholismo o desórdenes vasculares o metabólicos. Las enfermedades sistémicas-trastornos que afectan al cuerpo entero-frecuentemente causan neuropatía periférica. Estos trastornos pueden incluir: (16)

*Trastornos metabólicos y endocrinológicos.* Los tejidos nerviosos son muy vulnerables al daño causado por enfermedades que afectan la capacidad del cuerpo para transformar materias nutritivas en energía, procesar desperdicios, o fabricar las sustancias que componen los tejidos vivientes. La diabetes mellitus, que está caracterizada por niveles de glucosa crónicamente altos, es una de las causas principales de neuropatía periférica en los Estados Unidos. Alrededor del 60 al 70 por ciento de las personas con diabetes padecen de formas entre suaves y severas de daño al sistema nervioso. (30)

*Los trastornos del riñón* pueden conducir a cantidades excesivamente altas de sustancias tóxicas en la sangre, provocando severos daños a los tejidos nerviosos. La mayoría de los pacientes que requieren diálisis como resultado de una falla de los riñones, desarrollan polineuropatía. Algunas enfermedades del hígado también causan neuropatías como resultado de fallas en el equilibrio de las sustancias químicas. (12)

*Los desequilibrios hormonales* pueden trastornar los procesos metabólicos y causar neuropatías. Por ejemplo, una producción baja de hormonas tiroideas provoca lentitud en el metabolismo, produciendo retención de líquidos e hinchazón de los tejidos, los que pueden presionar los nervios periféricos. La sobreproducción de la hormona del crecimiento puede conllevar a la acromegalia, una condición que se caracteriza por el crecimiento anormal de algunas partes del esqueleto, incluyendo las articulaciones. Los nervios que cursan junto a las articulaciones afectadas a menudo quedan atrapados. (2)

*El daño vascular y las enfermedades de la sangre* pueden disminuir el suministro de oxígeno a los nervios periféricos, lo que rápidamente produce daño grave o la muerte de

los tejidos nerviosos, en la misma forma en que la falta de oxígeno en el cerebro puede causar un accidente vascular cerebral. La diabetes con frecuencia conlleva a la constricción de los vasos sanguíneos. Varias formas de vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos) con frecuencia causan endurecimiento y engrosamiento de las paredes de los vasos sanguíneos, los que desarrollan tejido cicatrizal, disminuyendo su diámetro e impidiendo el flujo de la sangre. Esta categoría de daño neuronal, en la cual se produce daño en nervios aislados en distintas áreas, se llama mononeuropatía multiplex o mononeuropatía multifocal. (35)

*Los trastornos del tejido conectivo e inflamación crónica* pueden causar daño directo e indirecto al tejido conectivo. Cuando las capas múltiples de tejido protector que envuelven los nervios se inflaman, la inflamación puede pasar directamente a las fibras nerviosas. La inflamación crónica también conlleva a la destrucción progresiva del tejido conectivo, lo que hace que las fibras nerviosas se hagan más vulnerables a las heridas por compresión y a las infecciones. Las articulaciones pueden inflamarse e hincharse comprimiendo los nervios y causando dolor aún más intenso. (35)

Las neuropatías hereditarias más comunes son un grupo de trastornos a los que se conoce como enfermedad Charcot-Marie-Tooth. Estas neuropatías son el resultado de fallas en los genes responsables de la producción de neuronas o de la cobertura de mielina. Las características de una típica enfermedad de Charcot-Marie-Tooth incluyen debilidad extrema y adelgazamiento de los músculos en las extremidades inferiores y los pies, anormalidad en la marcha, pérdida de reflejos de los tendones y entumecimiento de las extremidades inferiores. (30)

#### **1.1.4.4 Problemas cardiovasculares.**

La diabetes está muy ligada a una presión sanguínea alta y a la hiperlipemia, que además de ser problemas cardiovasculares (del corazón y del sistema circulatorio) en si mismas. También son importantes factores de riesgo para la aparición de otros problemas, como por ejemplo la enfermedad coronaria, la apoplejía, y la enfermedad vascular periférica (30)

## **1. PRESIÓN SANGUÍNEA ALTA**

Cuando las arterias están rígidas y son estrechas, la sangre se ve forzada a circular por un espacio menor y a una mayor presión, en esto consiste la hipertensión. Como la hipertensión es la causa principal de otras complicaciones propias de la diabetes como los problemas oculares, renales, enfermedad coronaria, apoplejía y la enfermedad vascular periférica. La prevención y tratamiento de la hipertensión resulta esencial. La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en las personas que padecen diabetes tipo 2. (30)

## **2. HIPERLIPEMIA**

Se trata de un nivel anormalmente elevado de grasas en sangre, y esta es una de las causas principales de la enfermedad coronaria, la apoplejía y la enfermedad arterial periférica, es más común en personas con diabetes tipo 2. (17)

## **3. ENFERMEDAD CORONARIA**

La enfermedad de las arterias coronarias (EAC) es el tipo más común de enfermedad cardíaca. Es la principal causa de muerte entre los hombres y las mujeres en los Estados Unidos. La EAC ocurre cuando las arterias que suministran la sangre al músculo cardíaco se endurecen y se estrechan. Esto se debe a la acumulación de colesterol y otros materiales llamados placa en la capa interna de las paredes de la arteria. Esta acumulación se llama arterioesclerosis. A medida que esta avanza, fluye menos sangre a través de las arterias. Como consecuencia, el músculo cardíaco no puede recibir la sangre o el oxígeno que necesita. Eso puede conducir a dolor en el pecho (angina) o a un infarto. La mayoría de los infartos ocurren cuando un coágulo súbitamente interrumpe el suministro de sangre al corazón, causando un daño cardíaco permanente. Con el tiempo, la EAC también puede debilitar el músculo cardíaco y contribuir a la presencia de insuficiencia cardíaca y arritmias. Insuficiencia cardíaca significa que el corazón no puede bombear la sangre adecuadamente al resto del cuerpo. Las arritmias son cambios en el ritmo normal del corazón. (36)

#### **4. APOPLEJÍA**

Una apoplejía es la muerte súbita e instantánea de células cerebrales tras una interrupción de la circulación de la sangre en el cerebro. Las apoplejías isquémicas se producen normalmente cuando un coágulo de sangre obtura alguno de los vasos sanguíneos del cerebro, provocando un cese temporal o permanente del suministro de oxígeno al cerebro. Es la forma más común de apoplejía, ya que supone un 80% de los casos. Las apoplejías hemorrágicas suponen el 20% restante y se producen por la ruptura de un vaso sanguíneo en el cerebro, que provoca un derrame en el tejido cerebral y deja sin oxígeno a algunas zonas del cerebro. Dependiendo del área del cerebro afectada, una apoplejía puede provocar una parálisis en brazos, piernas y músculos faciales, debilidad, pérdida de visión y de habla, inconsciencia o incluso la muerte. (12)

#### **5. ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA**

La enfermedad vascular periférica (EVP) consiste en un daño u obstrucción en los vasos sanguíneos más alejados del corazón: las arterias y venas periféricas. Las arterias y venas periféricas transportan sangre hacia y desde los músculos de los brazos y las piernas y los órganos del abdomen. La EVP puede también afectar a las arterias que llevan sangre a la cabeza. Cuando la EVP afecta sólo a las arterias y no a las venas, se denomina «enfermedad arterial periférica» (EAP). Los principales tipos de EVP son los coágulos sanguíneos, la hinchazón (inflamación) y el estrechamiento y la obstrucción de los vasos sanguíneos. (36)

##### **1.1.4.5. Otros problemas**

#### **1. LIPOHIPERTROFIA**

La Lipohipertrófia se refiere a la piel dura y aterronada en los lugares de inyección de la insulina. (17)

## **2. DISFUNCIÓN ERÉCTIL**

También conocida con el nombre de impotencia, es la incapacidad de conseguir o mantener una erección con la que pueda producirse una relación sexual. Este problema afecta a uno de cada tres hombres que padecen diabetes, y se va haciendo más frecuente a mayor edad. (30)

## **3. NEUROPATÍA AUTÓNOMA.**

Es un grupo de síntomas que ocurren cuando hay daño a los nervios que controlan funciones corporales cotidianas como la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la evacuación de los intestinos y de la vejiga y la digestión. (16)

A pesar de todos los avances en el tratamiento de la diabetes, la educación del paciente sobre su propia enfermedad sigue siendo la herramienta fundamental para el control de la diabetes. La gente que sufre de diabetes, a diferencia aquellos con muchos otros problemas médicos, no puede simplemente tomarse unas pastillas o insulina por la mañana, y olvidarse de su condición el resto del día. Cualquier diferencia en la dieta, el ejercicio, el nivel de estrés, u otros factores puede afectar el a nivel de azúcar en la sangre. Por lo tanto, cuanto mejor conozcan los pacientes los efectos de estos factores, mejor será el control que puedan ganar sobre su condición. También es necesario que la gente sepa qué puede hacer para prevenir o reducir el riesgo de complicaciones de la diabetes. Por ejemplo, se estima que con un cuidado correcto de los pies, se podría prescindir de un 75% de todas las amputaciones en personas con diabetes. Aunque las clases de educación sobre diabetes proporcionan información general útil, en el Diabetes and Hormone Center

### **1.1.5 FARMACOLOGÍA**

Los hipoglucemiantes orales abarcan cuatro familias de drogas bien definidas:

- Sulfonilureas
- Biguanidas
- Glucosidasas
- Inhibidores de las  $\alpha$ -glucosidasas
- Tiazolidinedion

## 1.2. INSULINA VEGETAL



FOTOGRAFÍA Nº. 1. INFLORESCENCIA DE *Justicia chlorostachya*  
FUENTE: ALEX BORJA

### 1.2.1 HISTORIA DE LA INSULINA VEGETAL

Planta nativa del oriente ecuatoriano, utilizada comúnmente para tratar desórdenes glicémicos en pacientes con diabetes su descripción botánica es la siguiente:

**Nombre vulgar:** INSULINA

**Nombre científico:** *Justicia chlorostachya* Leonard

**Familia:** Acanthaceae

**Parte usada:** Partes aéreas, hojas y tallos. Con usos hipoglucemiantes.

### 1.2.2 USOS ETNOBOTÁNICOS ANCESTRALES

Usos etnobotánicas de plantas del genero *Justicia*. El género *Justicia* que también es identificado como *Jacobinia*, incluye a plantas perennes nativas de América tropical de

hojas verdes ovaladas, con los nervios bien marcados y con flores tubulares rosas, naranjas o rojo pálido. Pertenece a la familia Acanthaceae con más de 600 especies reconocidas.

Esta planta ya se utilizaba desde tiempos prehispánicos para problemas relacionados con el flujo menstrual, disentería, contra la sarna y como estimulante; en la actualidad, tiene un uso ritual en comunidades indígenas de la huasteca que consiste en bañar con al agua macerada de la planta a un niño recién nacido cuando cumple siete días; los demás asistentes también deben realizarlo. A esta ceremonia se le conoce como “baño de los siete días”. (21)

Probablemente sea relacionado al uso que se le da a la planta de purificador de la sangre. Recordemos que la Medicina indígena se ocupa no sólo de los padecimientos físicos sino además de los espirituales, que en nuestra época, tiene mucho que ver con todos los padecimientos ahora ya comunes con que vivimos día a día. El principal uso que le damos en microdosis es para la anemia y para fortalecer al sistema inmunológico. (23)

### 1.2.3 CUIDADOS Y CULTIVO

**CUIDADOS:** Mucha luz filtrada o a pleno sol, pero protegida del sol más intenso. Temperatura ambiental normal con un periodo de reposo de 13° C a partir del final de la floración hasta que aparezca la nueva vegetación. Mantenga el sustrato húmedo pero sin saturarlo en la época de crecimiento. Riegue menos el periodo de reposo. Si se supera los 13° C, coloque la maceta en una bandeja con piedras mojadas para conservar la humedad. Aplique un fertilizante líquido normal cada 2 semanas a la planta en crecimiento activo. Conservación: Corte las yemas terminales con regularidad para que la planta siga arbustiva. Sustitúyala por un esqueje arraigado cuando se disperse, por lo general después de 2 años. (22)

**CULTIVO:** En países con las cuatro estaciones en primavera mediante estaca miento de los tallos.

#### 1.2.4 COMPOSICIÓN QUÍMICA Y ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA DEL GENERO *Justicia*:

El género *Justicia* ha sido objeto de una considerable preocupación por los químicos. Entre los constituyentes más importantes se ha identificado la presencia de lignanos y saponinas con posibles efectos inhibidores de la fertilidad en las mujeres. El naphthalide lignano se ha asociado con actividad antidepresiva y antiarrítmica. En algunas especies se han aislado varias aminas aromáticas, kaempferol, esteroides, ácido salicílico y alcohol alifático. Los estudios químicos del género *Justicia* son todavía incipientes en relación con su uso como alucinógeno; algún trabajo ha reportado la presencia de tryptaminas. Los análisis preliminares de *Justicia pectoralis* demuestran la presencia de esteroides, mucílagos y un aceite esencial. (22) En la Amazonia venezolana los "curiosos" o curanderos emplean las hojas de "camaguari" en forma de tabaco en sus ceremonias curativas (Delascio, 1984). Los indígenas del Vaupés y el Alto Amazonas utilizan la decocción de toda la planta en las afecciones pulmonares y especialmente en las neumonías; también la consideran como un buen expectorante. Entre los Andokes del río Caquetá esta planta es muy importante en las prácticas curativas siendo empleada en el tratamiento de varias enfermedades. *J. pectoralis* var. *stenophylla* forma parte de las mezclas de drogas alucinógenas Empleadas por varios grupos indígenas de la Amazonia, especialmente por los Waika o Yanomami de Venezuela y Brasil. (23)

#### 1.2.5 FLAVONOIDES.

Los flavonoides son compuestos fenólicos de la familia de los fitoquímicos, derivados de los vegetales y con potencial beneficio sobre la salud. La amplia gama de efectos atribuidos a los flavonoides constituye la expresión de la funcionalidad de su grupo químico, incluyendo propiedades redox, mutagénicas, anticarcinogénicas, y citotóxicas. Además interactúan con los mecanismos de transmisión de señales y poseen efectos benéficos sobre el sistema inmunológico. La acción antioxidante de los flavonoides depende principalmente de su capacidad de reducir radicales libres y quelar metales, impidiendo las reacciones catalizadoras de los radicales libres. Los flavonoides pueden inhibir la peroxidación lipídica, poseen efectos antimutagénicos, pero también son prooxidantes y con capacidad de inhibir diversas enzimas.

Sus propiedades en estado natural: sólidos cristalinos, blanco, blanco amarillento, amarillo vivo.

Solubilidad: solubles en disolventes orgánicos polares: metanol o etanol, acetona, acetato de etilo. Solubles en agua, tanto mayor cuanto mayor sea el número de restos de azúcar que componen el heterosido. Agliconas: solubles en metanol o etanol y en disolventes más polares como el éter.

Sensibles a hidrolisis ácida o enzimática. Sensibles a la oxidación, por ser fenoles.

### **1.3 LOS EXTRACTOS**

Se define como extracto vegetal el producto líquido obtenido a partir de plantas o parte de ellas con varios procedimientos y con varios solventes. (11)

En la extracción de compuestos de origen vegetal, los constituyentes son completamente o parcialmente separados de otros compuestos con la adición de agua, mezcla de agua-alcohol y otros solventes apropiados. (20)

El proceso de extracción involucra la remoción de los constituyentes activos de las respectivas drogas con menstruos apropiados, evaporación de todo el disolvente y ajuste de las masas o polvos de acuerdo con las normas prescritas. Se conocen tres formas de extractos semilíquidos o líquidos de consistencia melosa, masa plástica conocida como extractos pilulares o sólidos y polvo seco conocido como extracto en polvo. (16) (29)

#### **1.3.1. MÉTODOS DE EXTRACCIÓN DE PRODUCTOS NATURALES**

##### **1.3.1.1 Extracción por incisiones**

Este método se aplica para extraer del material vegetal exudados los que pueden ser gomas, resinas, mieles y otros productos que brotan en gran cantidad al realizarle incisiones o cortes a la planta viva. (23)

### **1.3.1.2 Destilación por arrastre de vapor.**

Es el proceso de extracción mediante el cual se obtienen aceites esenciales. Estos aceites son productos grasos compuestos químicos aromáticos muy volátiles de estructura y composición muy compleja. La mayoría son terpenos de bajo peso molecular. (15)

### **1.3.1.3 Maceración**

La droga se pone en contacto con el disolvente a temperatura ambiente dejando la mezcla en reposo durante un tiempo determinado (normalmente de 3 a 10 días). (15)

Transcurrido el tiempo de maceración se decanta el extracto y se elimina el extracto vegetal. Se recomienda una segunda extracción. (15)

Se trata de un proceso que da como resultado un equilibrio de concentración entre la droga y el solvente, y depende de factores que están unidos a la droga y el solvente, como por ejemplo, su naturaleza, el tamaño de partícula, su contenido de humedad y cantidad y factores que están relacionados con el solvente, como por ejemplo la selectividad. (11) (20)

Una variante de este método es la digestión, la que se realiza con calentamiento. (20)

### **1.3.1.4 Extracción continua con disolventes**

El disolvente utilizado para la extracción se hace pasar por la droga arrastrando a los principios activos de un paso. Este proceso permite extraer casi por completo, los compuestos químicos presentes en la droga. (20)

*Percolación:* La droga se coloca en una columna y esta en contacto permanente con el disolvente que gotea por la parte inferior. Constantemente se adiciona disolvente puro por la parte superior de la columna, de tal manera que se compensa la cantidad de disolvente que sale por la parte inferior. (20)

### 1.3.2 TIPOS DE EXTRACTOS

Se puede clasificar los extractos según la concentración del principio activo y según su concentración.

- **EXTRACTOS FLUIDOS.** El solvente se ha evaporado en el rotavapor hasta conseguir una concentración de principio activo similar a la concentración de principio activo en la droga original. Tienen consistencia líquida y se obtienen generalmente por maceración o percolación. El solvente suele ser agua o mezclas hidroalcohólicas. También pueden obtenerse por disolución de extractos secos. Los extractos fluidos se alteran fácilmente en contacto con la luz y el aire. Son muy utilizados para obtener formas líquidas (jarabes, pociones, gotas, entre otras) ya que se manipulan y dosifican con facilidad. (11)
  
- **EXTRACTOS BLANDOS.** Poseen una concentración de principio activo superior a la de la droga original y tienen consistencia semisólida. El solvente suele ser agua o mezclas hidroalcohólicas. Los extractos blandos son poco estables y resultan difíciles de manipular, por lo que prácticamente no se utilizan. (18) (20)
  
- **EXTRACTOS SECOS.** Se obtienen por evaporación total del solvente y tienen una consistencia de polvo. Presentan una concentración muy superior de principio activo que la droga original. Son preparados bastante estables (aunque en muchas ocasiones resultan higroscópicos) y de fácil manipulación que se pueden utilizar para preparar tinturas, extractos fluidos, etc. Actualmente es posible obtener extractos secos nebulizados todavía más estables que los extractos secos tradicionales, sobretodo porque son menos higroscópicos. (15)

### 1.4 CONTROL DE CALIDAD DE LAS DROGAS VEGETALES

El análisis y control de las drogas vegetales y derivados, especialmente productos extractivos, constituye uno de los pasos imprescindibles que debe efectuarse previamente a su utilización en un proceso de elaboración industrial o magistral de medicamentos.

Su realización responde a la necesidad de asegurar su identidad, de garantizar su pureza, es decir de descubrir eventuales adulteraciones, falsificaciones o contaminaciones, de certificar su estado de conservación y valorar e identificar su contenido en principios activos, los cuales son, en definitiva, los responsables de su acción farmacológica y los que le confieren valor terapéutico. (20) (22)

Hay dos partes importantes, que involucra el control de calidad de los Productos Naturales Medicinales:

- Análisis de materia prima (Droga Cruda y Material semiprocesado -Extractos)
- Producto Terminado. (29)

#### 1.4.1 CALIDAD DE LAS DROGAS CRUDAS

La calidad de las drogas crudas depende de numerosos factores que hacen variar el contenido de constituyentes lo que incide en la calidad del producto terminado. Por ello, la calidad del producto final no puede ser asegurada sin el uso de una droga cruda de buena calidad, independientemente de cuál es su proceso de manufactura. (29)

Las drogas vegetales requieren el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, donde la documentación de los tratamientos realizados a la planta medicinal, desde su lugar de origen hasta su manufactura, constituyen una obligación. (20)

Los factores que influyen en la calidad de las drogas crudas:

- Factores Genéticos
- Estado de desarrollo
- Factores Climáticos
- Factores nutricionales
- Fuente de obtención
- Tratamientos post-cosecha
- Almacenamiento

Sobre el control de calidad de drogas crudas se tiene en cuenta los siguientes aspectos:

### 1. Objetivos

- Identidad
- Pureza
- Potencia

### 2. Técnicas

- Macromorfológicas
- Micromorfológicas
- Histoquímicas
- Físico, químicas e instrumentales.
- Microbiológicas
- Farmacológicas.

### 3. Métodos

- Cualitativos
- Cuantitativos. (15) (16)

## **1.5 COMPRIMIDOS**

Dentro de las formas farmacéuticas, los comprimidos es la forma de dosis más ampliamente usada en la medicina actual, la que incluye la medicina natural, logrando un efecto sistémico. (14)

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, obtenidas por compresión mecánica de granulados o de mezclas pulverulentas de uno o varios principios activos, con la adición, en la mayoría de los casos, de diversos excipientes.

Entre las ventajas, generales y particulares, que ofrecen los comprimidos como forma de dosis se encuentran:

- Ventaja de la vía oral respecto a que permite la autoadministración, no utilizada como rutina en los parenterales, lo que la convierte en el método más importante de administración de sustancias bioactivas destinadas a lograr efectos sistémicos, de modo que se usa en 90 % de estos productos.

- Dosificación exacta, con el máximo de precisión y la mínima variabilidad del contenido.
- Costo más bajo de todas las formas de dosis orales.
- Mayor adecuación para la producción en gran escala que otras formas de dosis orales.
- Más compacta y ligera.
- Facilidad para el envase, almacenaje y transportación de grandes volúmenes.
- Mejor estabilidad física, química y microbiológica de todas las formas orales.
- Enmascaramiento aceptable de olores y sabores desagradables. (12) (17)

Sin embargo, presenta algunas desventajas que deben ser señaladas:

- Algunos principios activos resultan sumamente difíciles de comprimir, debido a su estructura cristalina, amorfa o baja densidad.
- Principios activos difíciles de humectar, pobres propiedades de disolución, mediana o alta dosis, pobre absorción en el tracto gastro intestinal o cualquier combinación de estas características pueden ser de alta complejidad o imposibles de formular y fabricar como comprimido, con una adecuada biodisponibilidad.

#### 1.5.6 CLASIFICACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS.

Podemos clasificar los comprimidos de administración oral en tres grupos:

1. Comprimidos no recubiertos.
2. Comprimidos recubiertos
  - a) Con recubrimiento de azúcar.
  - b) Con recubrimiento o cubierta pelicular.
3. Comprimidos especiales
  - a) Efervescentes.
  - b) Comprimidos bucales y sublinguales.

- c) Con recubrimiento gastrorresistente o entérico.
- d) De capas múltiples.
- e) De liberación controlada o modificada que puede ser sostenida, retardada o prolongada, lenta, rápida o acelerada, o pulsátil.
- f) Masticables. (12) (24)

### 1.5.7 PARTES Y PROPIEDADES DE LOS COMPRIMIDOS

La parte fundamental de un comprimido es el núcleo; los comprimidos sin recubrimiento constan únicamente de núcleo. El principio de fabricación de los núcleos, no basta con colocar la cantidad necesaria de polvo o granulado en la matriz de una prensa y compactarlo entre dos punzones. (14)

Es preciso que ese polvo o granulado reúna ciertas condiciones: por un lado, las partículas han de aglutinarse suficientemente para resistir golpes y manipulaciones tras la compresión, y, a la vez, deben deslizarse sin resistencia por la máquina y no adherirse a los punzones ni a otras partes; por otro, los comprimidos tienen que disgregarse dentro del organismo para liberar el principio activo y disolverse en los líquidos biológicos para su absorción. (28)

Los comprimidos deben permanecer estables física y químicamente durante un determinado período de exposición al aire y a la luz, así como a ciertas temperaturas y grados de humedad. (19)

Por todos estos motivos, los principios activos requieren prácticamente siempre el acompañamiento de excipientes y un tratamiento especial, la granulación, para su transformación en comprimidos mediante la compresión. (19)

## 1.5.8 COMPOSICIÓN DE LOS COMPRIMIDOS

Los comprimidos son formados por compresión de principios activos en polvo, cristales o gránulos, los cuales se han combinado con materiales inertes ó excipientes. Estos pueden clasificarse de acuerdo con su papel de acuerdo en el comprimido terminado. (10)

### 1.5.8.1 Principio Activo

Los principios activos es la substancia que tiene acción farmacológica generando unos cambios en el organismo que hacen que sea utilizado con fines terapéuticos diagnósticos.

Los principios activos se clasifican, según su estructura química, en grupos:

Productos resultantes del metabolismo primario (procesos químicos que intervienen en forma directa en la supervivencia, crecimiento y reproducción): Glúcidos, lípidos, derivados de aminoácidos.

Productos derivados del metabolismo secundario (no son esenciales para el metabolismo sino que son sintetizadas como defensa, adaptación, etc) son los más importantes como principios activos:

- Heterósidos. Antraquinónicos, Cardiotónicos, Cianogénicos, Cumarínicos, Fenólicos, Flavónicos, Ranunculósidos, Saponósidos, Sulfurados
- Polifenoles. Ácidos fenólicos; Cumarinas; Flavonoides; Lignanos; Taninos; Quinonas.
- Terpenoides. Aceites esenciales; Iridoides; Lactonas; Diterpenos; Saponinas.
- Alcaloides. (2) (21)

### **1.5.8.2 Excipientes**

El excipiente es una sustancia auxiliar que no tiene acción farmacológica, pero la puede modificar, siendo imprescindible para la estabilidad del principio activo en la forma farmacéutica. (14)

En los comprimidos los excipientes tienen que cumplir con una serie de propiedades como: porosidad, densidad de partículas, propiedad de flujo, compactación y otros. (21)

Este grupo de características juegan un papel importante dentro de la formulación ya que cumplen funciones básicas como compactación, fluidez, lubricación, desintegración y disolución. (21)

Los excipientes para la formulación de comprimidos puede ser divididas para su estudio en:

#### **- Diluyentes**

Los diluyentes son sustancias con función de relleno, sin actividad farmacológica, utilizadas para alcanzar el tamaño deseado de los comprimidos. Se seleccionan en función de las propiedades de compresión, la solubilidad, la capacidad absorbente, la alcalinidad o acidez, etc. Uno de los diluyentes más utilizados es la lactosa, por su rapidez de disolución en agua y agradable sabor, pero sus propiedades de deslizamiento o flujo son desfavorables. (14) (21) (24)

Otros excipientes de uso frecuente como diluyentes son el almidón y la celulosa microcristalina. (21)

#### **- Aglutinantes**

Son agentes utilizados para impartir cualidades cohesivas a los materiales en polvo. Estas sustancias otorgan a las formulaciones de los comprimidos una cohesividad que asegura que estos permanezcan intactos después de la compresión, pero también mejora la cualidad de libre flujo para las formulaciones de gránulos con la dureza y el tamaño

deseados. Los materiales más comúnmente utilizados como aglutinantes son almidón, gelatina y azúcares como la sacarosa, la glucosa, la dextrosa, la melaza y la lactosa. Las gomas naturales y sintéticas, que han sido utilizadas incluyen goma arábica, alginato de sodio, musgo de Irlanda, goma panwar, goma ghatti, mucílago de vainas de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona. La cantidad de aglutinante utilizado tiene considerable influencia sobre las características de los comprimidos compactados. El demasiado uso de un aglutinante muy fuerte produce un comprimido duro, que no puede desintegrarse fácilmente y es capaz de causar un desgaste excesivo de los punzones y las matrices. Aunque pueden utilizarse en seco, en general se agregan a la formulación en solución o dispersión para garantizar una distribución más homogénea.

#### - **Disgregantes**

Los disgregantes se utilizan para acelerar la disgregación del principio activo en el agua y los jugos digestivos, facilitando así su disolución y absorción. Esta función la pueden ejercer en virtud de su solubilidad, mayor que la del principio activo; por ejemplo, cuando éste es poco hidrosoluble. También cabe que actúen por su capacidad de hinchamiento o esponjamiento, favoreciendo la penetración de los líquidos en el comprimido y la separación de los gránulos. Por último, cuando los comprimidos son efervescentes, el mecanismo de acción consiste en fomentar la liberación de gases, previamente incorporados al contacto del comprimido con el agua, lo que conduce a su disgregación. Disgregantes de uso frecuente son el almidón de maíz o de patata, la croscarmelosa, la crospovidona y el glicolato sódico de almidón. (17) (21)

#### - **Lubricantes**

Los lubricantes cumplen varias funciones en la elaboración de los comprimidos. Previenen la adhesión del material de los comprimidos a la superficie de las matrices y los punzones, reducen la fricción entre las partículas, facilitan la eyección de los comprimidos de la cavidad de la matriz y pueden mejorar la velocidad de flujo de la granulación del comprimido. Los lubricantes comúnmente utilizados son talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados y

polietilenglicol (PEG). La mayoría de los lubricantes excepto el talco, se utilizan en concentraciones menores del 1%. Si se utilizan talco solo, pueden ser necesarias concentraciones de hasta el 5%. Una selección deficiente o una cantidad excesiva puede originar la impermeabilización de los comprimidos, cuyo resultado es una escasa desintegración del comprimido y/o una disolución retardada de la droga. (12) (28)

#### - **Deslizantes**

Una de sus funciones principales consiste en reducir o eliminar la fricción entre la mezcla para comprimir en la superficie de las matrices y los punzones (acción antiadherente). También actúan como reguladores de flujo de la mezcla en la cámara de compresión, lo que constituye propiamente su efecto deslizante. El dióxido de silicio coloidal es el deslizante de uso más común, en general en bajas concentraciones, del 1% o menos. El talco también se usa y puede desempeñar el doble papel de lubricante/deslizante. (12)

#### - **Colorantes**

Los colorantes en los comprimidos compactados no tienen otra función que mejorar la apariencia estética de la forma farmacéutica. El color ayuda al fabricante a controlar el producto durante su preparación y también es de utilidad para el usuario como modo de identificación. (12) (21)

El método más común para agregar un colorante a la formulación de un comprimido es disolverlo en la solución aglutinante antes del proceso de granulación. Otra propuesta es absorber el colorante en el almidón o en el sulfato de calcio proveniente de su solución acuosa; el polvo resultante se seca y se aglutina con los otros componentes. Si se utilizan lacas insolubles, pueden aglutinarse con el resto de los componentes secos. Frecuentemente durante el secado, los colorantes en las granulaciones húmedas se difunden lo que ocasiona una distribución despereja del colorante. La difusión de los colorantes puede reducirse mediante el secado lento de la granulación a bajas temperaturas y su agitación mientras se está secando. (12) (24)

La prevención del moteado puede reforzarse usando lubricantes y otros aditivos, que antes se han coloreado de manera similar a la granulación. El problema del moteado se agudiza a medida que aumenta la concentración del colorante y es una característica indeseable de muchos comprimidos comerciales. (24)

#### - **Saborizantes**

Además de la dulzura que puede ser conferida por el diluyente del comprimido masticable, por ejemplo manitol o lactosa, pueden incluirse agentes edulcorantes artificiales. (12)

Originalmente los ciclamatos, solos o en combinación con la sacarina fueron muy utilizados. Pero con la prohibición de los ciclamatos y ante el estudio indefinido de la sacarina se han buscado otros edulcorantes naturales. Se ha visto que el aspartamo tiene aplicaciones farmacéuticas. Los edulcorantes diferentes del azúcar tiene la ventaja de reducir el volumen del producto, dada la cantidad de sacarosa necesaria para producir el mismo grado de dulzura. Como están en pequeñas cantidades, no afectan en forma marcada las características físicas de la granulación de los comprimidos. (14)

### 1.5.9 MÉTODOS DE MANUFACTURA

La selección del proceso adecuado para fabricar tabletas será determinada por las propiedades reológicas del fármaco, por el nivel de dosis y la economía de la operación.

- Compresión Directa
- Granulación Húmeda
- Granulación Seca

#### **1.5.9.1 Compresión Directa**

La compresión directa consiste en compactar los comprimidos de manera directa a partir del material en polvo sin modificar su naturaleza física. (12)

Este es el proceso ideal para el ahorro de operaciones y costos; está comprendido de tres pasos:

- Tamizado
- Mezcla final.
- Tableteado

La compresión directa de los excipientes debe tener buenas características de fluidez y compresibilidad. (14)

### **VENTAJAS**

- El proceso de compresión directa puede ofrecer un gran ahorro de trabajo, energía, áreas, equipos y materiales.
- La simplicidad del proceso hace que las validaciones de fabricaciones que involucran esta técnica sean sencillas.
- Es ideal para principios activos sensibles a la humedad y al calor.
- Se obtienen comprimidos con mayor estabilidad física, existe menor variación en la dureza y porosidad.
- La extracción de la droga en el proceso de análisis es más sencilla ya que el principio activo no está ligado a otro compuesto.
- Hay una mejor desintegración de las tabletas.
- Reducción de la documentación exigida por las normas de Buenas Prácticas de Manufactura.
- Para los análisis microbiológicos la compresión directa presenta una ventaja en cuanto a que el número de operaciones y manipulaciones necesarias es menor.(21) (28)

## **DESVENTAJAS**

- Es difícil aplicar esta técnica para medicamentos de alta dosis.
- Cuando el principio activo está presente en la formulación en pequeñas dosis puede existir el riesgo de una distribución no homogénea, produciéndose una segregación después de la mezcla y la tableta finalmente no cumplirá con la prueba de uniformidad de contenido.
- Formación de polvo, que si no es controlado puede complicar el proceso de tableteado.
- Las mezclas de compresión directa son sensibles a la sobrelubricación.
- Se necesita un adecuado tamaño y distribución de partícula entre la droga y los excipientes
- La escasa propiedad de flujo del polvo a comprimir es otro de los factores limitantes que influirá en la calidad del producto, en la uniformidad de peso del comprimido, en la regularidad de la dosificación del principio activo y en el número de comprimidos elaborados por unidad de tiempo. (10) (12) (17)

### **1.5.9.2 Granulación por Vía Húmeda**

Este método consiste en humectar la mezcla de polvos con una solución del aglutinante, proporcionando cohesividad a los componentes de la formulación, obteniendo una masa húmeda que se pasa a través de una malla para obtener un granulado húmedo, se seca en un horno y se tamiza para después mezclar con el lubricante y comprimirlo finalmente.

Los pasos en el método húmedo comprenden el pesado, la mezcla, la granulación, el tamizado de la masa húmeda, el secado, el tamizado en seco, la lubricación y la compresión. (17) (28)

## **VENTAJAS**

- Puede haber buena mezcla entre sus componentes.
- Mejora características de flujo de los polvos: aumento de tamaño y esfericidad de las partículas.
- Mejora la cohesión durante y después de la compactación.

- Reduce el polvo fino y por lo tanto la contaminación cruzada.
- Permite el control de la forma y distribución de tamaño de partícula. (21)

## **DESVENTAJAS**

- La cantidad de pasos separados involucrados, así como el tiempo y el trabajo necesario para llevar a cabo el proceso en especial a gran escala.
- Exposición del principio activo a altas temperaturas y humedad, afectando la estabilidad.
- Tamaño de partícula y solubilidad del principio activo, afectando la disolución.(21)

### **1.5.9.3 Granulación Vía Seca (Doble Compresión)**

El método consiste en compactar una mezcla de polvos en unidades de peso mayor que las tabletas finales, posteriormente son trituradas y tamizadas para dar el tamaño de gránulo, se adiciona el lubricante y desintegrante, se mezcla y se comprime para obtener las tabletas deseadas. (12)

### **1.5.10 CONTROL DE CALIDAD DEL COMPRIMIDO**

Para asegurar la calidad de los comprimidos se debe empezar por una buena manufactura que está acompañada con un procedimiento de control de calidad que abarque la información de los constituyentes, su proporción, la especificación del producto final, la estabilidad y periodo de duración en los estantes de venta al público. (21)

Dentro de los controles que se toma en cuenta en la elaboración de comprimidos para asegurar el cumplimiento total de las especificaciones son:

- Control en proceso.
- Control en producto terminado.

### **1.5.5.1 Parámetros de Comprobación de Calidad.**

#### **a) Aspecto**

El tamaño y la forma del comprimido determinan el tipo de empaque; la tableteadora a utilizar para optimizar los costos de producción; debido a que las medidas de los punzones y las matrices son estándar, el diámetro y la forma tanto del punzón y la matriz respectivamente determinara la forma de los comprimidos. (19)

Las dimensiones físicas del material junto con la densidad de los materiales en la formulación de las tabletas determinarán su peso.

Los factores que influyen en el grosor de las tabletas son:

- Las propiedades físicas de las materias primas incluyendo la forma cristalina y la densidad verdadera y aparente.
- Las longitudes de los punzones superiores e inferiores.
- Las propiedades de granulación incluyendo la densidad, el tamaño de partícula y distribución del tamaño de partícula.

El color se analiza como una forma de identificación y facilita la aceptación por parte del paciente; el color debe ser uniforme de lote a lote especialmente en las tabletas recubiertas.

Aparte del color el olor es un factor importante ya que cambios en él indican contaminación microbiana especialmente cuando se utilizan excipientes como el almidón celulosa, lactosa, gelatina, etc. (12) (14) (19)

#### **b) Variación de Peso**

La prueba de variación de peso es buena para hallar la uniformidad de dosis si el contenido del fármaco dentro de las tabletas comprende del 50 – 100% del peso de tabletas. La variación de peso se debe a problemas de granulación y problemas mecánicos. El peso de las tabletas se determina por la geometría de la matriz y los

punzones, además de la capacidad de flujo del granulado que puede causar llenados intermitentes de las matrices. (17)

Variación de peso permitido para tabletas no cubiertas:

**TABLA Nº 1. VARIACIÓN DE PESO PERMITIDO PARA TABLETAS NO CUBIERTAS**

PROMEDIO DE PESO DE CADA COMPRIMIDO	% DE VARIACIÓN
130mg o menos	10
De 130 mg a 324 mg	7.5
Más de 324 mg	5.0

FUENTE: FUNDAMENTOS TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA. MÉDICA. SAMANIEGO, R. ESCALERAS, R. 1987.

**c) Uniformidad de contenido**

El peso no puede utilizarse como indicador de potencia a menos que la cantidad de fármaco corresponda al 90 -95% del peso total de las tabletas. Por tal razón, en las tabletas con pequeñas concentraciones del fármaco una buena variación de peso no asegura una buena uniformidad de contenido y viceversa. Para asegurar la potencia de tabletas de bajas concentraciones del fármaco se lleva a cabo la prueba de uniformidad de contenido. (14) (21)

La uniformidad de contenido depende de: La uniformidad del fármaco en la mezcla del granulado, segregación del polvo o granulado durante varios procesos de manufactura y variación del peso de las tabletas. (21)

La irregularidad de formas de los fármacos en muy baja proporción dispersos en una irregularidad de formas de los excipientes de varios tamaños puede afectar la uniformidad de contenido. El incremento del número de partículas requiere una reducción del tamaño de partícula pero lleva esto también a una mayor posibilidad de segregación. (17) (24)

**d) Dureza**

Es la fuerza de tensión que se aplica diametralmente a la tableta hasta fracturarla. La resistencia del comprimido al quebrantamiento, al desgaste por roce y a la ruptura bajo condiciones de almacenamiento, transporte y manipulación antes de su utilización depende de su dureza. (14) (24)

Las unidades más utilizadas para expresar este parámetro son:

- Kilogramos fuerza.
- Strong-Cobb.
- Newton

**TABLA Nº 2. FACTORES TECNOLÓGICOS Y RESISTENCIA A LA PRESIÓN DE LOS COMPRIMIDOS**

TIPO DE FACTOR	CAUSAS DEL PROBLEMA	SOLUCIONES
INTRINSECOS	Características de cohesión de la mezcla deficiente	Disminuir la proporción de lubricantes. Aumentar aglutinante Aumentar tiempo de mezclado.
	Carga de la matriz irregular	Igualar el tamaño del granulo
	Comprimidos duros y blandos	Aumentar agentes deslizantes.
	Granulo muy seco	Aumentar humedad.
EXTRINSECOS	Altura del comprimido	Cambiar tamaño de matriz.
	Poca presión	Aumentar la presión de la máquina.

### e) Friabilidad

Se relaciona con la capacidad de las tabletas para resistir los golpes y abrasión sin que se desmorone el proceso de manufactura, empaque, transporte y uso por parte del paciente.

Se acepta como máximo que la pérdida de peso no debe sobrepasar el 1 %. (12)

### f) Desintegración

La prueba de desintegración es sólo una medida del tiempo necesario, bajo un conjunto de condiciones, para que un grupo de comprimidos se desintegre en partículas. (14)

En la desintegración de los fármacos depende del diluyente utilizado, el tipo y cantidad de aglutinante y de desintegrante, cantidad de lubricante, la presión de compactación y el método de incorporación. (17)

Para los comprimidos compactados no recubiertos el líquido de prueba suele ser agua a 37° C, pero en algunos casos las monografías indican que puede utilizarse jugo gástrico simulado TS. (17)

**TABLA Nº 3. PROBLEMAS DE LA DESINTEGRACIÓN**

PROBLEMA	CAUSA	SOLUCIÓN
DESINTEGRACIÓN ALTA	Disgregante extracelular poco activo	Aumentar disgregante extracelular.
	Lubricante hidrófobo en exceso	Reducir el porcentaje de lubricante.
	Formulación hidrófoba	Incorporar un humectante (Lauril sulfato, Tween 80)
	Presión excesiva en manufactura.	Reducir la presión.

FUENTE: FUNDAMENTOS TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA. MÉDICA. SAMANIEGO, R. ESCALERAS, R. 1987.

**g) Velocidad de disolución.**

En los últimos años se ha otorgado gran importancia a los ensayos de velocidad de disolución de las formas sólidas, como base in vitro para los estudios de Biodisponibilidad; la Farmacopea de los Estados Unidos en su edición XXI incluye una gran cantidad de ensayos de velocidad de disolución para muchos productos farmacéuticos, en los cuales incluye dos métodos conocidos como: Método del Cestillo y Método de la Paleta.

## **CAPÍTULO II**

### **2. PARTE EXPERIMENTAL**

#### **2.5 LUGAR DE LA INVESTIGACIÓN**

La investigación ha sido llevada a cabo en el Laboratorio de Productos Naturales y la Planta Piloto de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Central del Ecuador.

#### **2.6 RECURSOS MATERIALES EQUIPOS Y REACTIVOS**

##### **2.6.1 MATERIA VEGETAL**

Hojas de Insulina (*Justicia chlorostachya* Leonard.), obtenido del Parque Etnobotánico de producción de plantas medicinales “OMAERE” de la ciudad de Puyo.

##### **2.6.2 EQUIPOS**

1. Tableteadora Pícola
2. Rotavapor (Heidolph)
3. Bomba de presión
4. Balanza analítica (SCIENSTECH) Modelo ZSA 120
5. Disolutor (ERWEKA)
6. Percolador
7. pH-metro
8. Durómetro (PHARMA-TEST)
9. Tamiz N° 12 y 16

10. Balanza analítica (Boeco Germany)
11. Balanza analítica (Ohaus)
12. Balanza de precisión (Lark)
13. Calibrador manual (Kort & Honsber Renschër)
14. Desecador
15. Desintegrador (Pharma test)
16. Estufa (Mettler Germany)
17. Estufa bacteriológica
18. Friabilizador (Erweka)
19. Microscopio
20. Mufla (Optic Ivymen System)
21. Potenciómetro (Metrohn)
22. Refractómetro (Bausch & Comb)
23. Reverbero Eléctrico

### 2.6.3 MATERIALES DE LABORATORIO Y OTROS

1. Balones aforados con tapa de 10, 25, 50 y 100 mL marca PYREX
2. Vasos de Precipitación de 25, 100 y 250 mL marca PYREX
3. Probetas de 50 y 100 mL marca PYREX
4. Picetas
5. Aspersor
6. Capsulas de porcelana
7. Varrillas de agitación
8. Pera de succión
9. Picnometro
10. Pipetas graduadas de 250, 500 y 1000  $\mu\text{L}$
11. Embudos de separación
12. Gradilla
13. Pinza para cápsulas
14. Vidrio reloj
15. Trípodes

16. Espátulas
17. Papel filtrante analítico
18. Papel aluminio
19. Jeringas de 3 mL marca NYPRO
20. Material de escritorio

#### 2.6.4 REACTIVOS

EXCIPIENTES	ADQUISICIÓN	PROVEEDOR
Almidón USP	Qualipharm	Resiquim S.A.
Polivinilpirrolidona	Qualipharm	Resiquim S.A.
Fosfato dicálcico dihidrato USP	Qualipharm	Resiquim S.A.
Lactosa Monohidrato USP	Qualipharm	Frieslandcampina
Estearato de magnesio	Qualipharm	Resiquim S.A.
Celulosa microcristalina (Avicel PH 120)	Qualipharm	Frieslandcampina

#### 2.7 FACTORES DE ESTUDIO

- Control de calidad de la materia prima y producto terminado (comprimidos).
- Porcentaje de liberación de la fracción flavónica en función de cada una de las formulaciones.

#### 2.8 METODOLOGÍA

##### 2.8.1 PROCESO DE LIMPIEZA Y SECADO DE LA MATERIA PRIMA VEGETAL.

- Se eliminó todo tipo de impurezas y cuerpos extraño de la materia prima.
- Se procedió al secado de las hojas de la planta, alejadas de la exposición al sol y humedad, lugar donde exista una Buena ventilación.
- Se almacenó la droga seca evitando el contacto con luz y humedad en bolsas de papel o de plástico.

## 2.8.2 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD DE LA ESPECIE VEGETAL

El control de calidad de la especie vegetal se realizó de acuerdo al Manual de Caracterización de Análisis de Drogas Vegetales y productos fitofarmacéuticos Pablo N Solís (2004).

Para el control de calidad de la especie vegetal se realiza las siguientes pruebas:

- Determinación de Humedad
- Determinación de Cenizas Totales
- Determinación de Cenizas Insolubles en Ácido Clorhídrico
- Determinación de Cenizas Solubles en Agua

### 2.8.2.1 Determinación de humedad

De la especie vegetal se pesa 2g 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 3 horas. La cápsula se coloca en el desecador, 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.

$$\%H = \frac{M_2 - M_1}{M_2 - M} * 100$$

% H = pérdida en peso por desecación (%).

M<sub>2</sub> = masa de la cápsula con la muestra de ensayos (g).

M<sub>1</sub> = masa de la cápsula con la muestra de ensayo desecada (g).

M = masa de la cápsula vacía.

100 = factor matemático.

### 2.8.2.2 Determinación de cenizas totales

Incinerar 2.0 g de la muestra de ensayo en un crisol de porcelana previamente tarado, a una temperatura no mayor de 450°C hasta que esté libre de carbón, enfriar y pesar. Si no se puede obtener una ceniza libre de carbono de esta manera, añadir agua caliente a la masa quemada y recoger el residuo sobre papel filtro libre de cenizas, incinerar el mismo junto con el papel, luego añadir el filtrado, evaporar a sequedad e incinerar a una temperatura no mayor de 450°C.

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

Expresión de los resultados:

$$\%C_T = \frac{M_2 - M}{M_1 - M} * 100$$

$\%C_T$  = 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.

### 2.8.2.3 Determinación de cenizas insolubles en ácido clorhídrico

Hervir la ceniza durante 5 minutos con 25 ml de HCl 2M, recoger la materia insoluble en un embudo de filtración poroso o sobre un papel filtro libre de cenizas, lavar con agua caliente e incinerar a una temperatura que no sobrepase los 450°C.

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:

$$\%C_I = \frac{M_2 - M}{M_1 - M} * 100$$

$\%C_I$  = porcentaje de cenizas insolubles en ácido clorhídrico en base hidratada.

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

$M_2$  = masa del crisol con la ceniza (g).

$M_1$  = masa del crisol con la ceniza insoluble en ácido.

100 = factor matemático.

#### **2.8.2.4 Determinación de cenizas solubles en agua**

Hervir la ceniza obtenida según ceniza total con 25 mL de agua por 5 minutos. Recoger la materia insoluble en un papel filtro libre de cenizas. Lavar con agua caliente e incinerar por 15 minutos a una temperatura no mayor de 450°C.

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.

$$\%C_A = \frac{M_2 - M_a}{M_1 - M} * 100$$

$\%C_A$  = porcentaje de cenizas solubles en agua en base hidratada.

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

$M_a$  = 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.

### **2.8.3 OBTENCIÓN DEL EXTRACTO DE INSULINA (*Justicia chlorostachya*)**

En la preparación de los extractos fluidos consta de los siguientes pasos.

- Se colocó la droga cruda triturada y pesada en un recipiente de vidrio de preferencia ámbar, se humedeció directamente con el etanol a 96°, procurando que no quede líquido residual. (Generalmente se emplea por cada 100 gramos de droga, 120 mL de alcohol para la humectación). Se observó que todo el material se humedezca.
- Se dejó reposar (para que la masa vegetal embeba el menstuo y se hinche) de 15 min. a 4 h en dependencia de la dureza y características de la droga cruda.
- En un percolador cuyo orificio de salida se cubrió con algodón o gasa u otro material inerte, se transfirió la droga humectada. La superficie se cubrió con papel o placa de filtro o un disco metálico y se presionó.
- Para garantizar que no queden burbujas de aire en la masa vegetal, se vertió menstuo con el orificio de salida del percolador abierto y cuando este comenzó a salir se cerró el mismo. Se siguió vertiendo menstuo hasta que este cubra la masa vegetal y quede de 3-5 cm por encima de ella. Se recirculó la tercera parte del volumen del líquido contenido en el percolador y si baja el nivel del líquido, este se repone.
- Con ayuda de un embudo de separación el cual contiene etanol colocamos sobre el equipo de percolación lo adaptamos para que la planta se mantenga humedecido con alcohol.
- Se abrió el orificio de salida y se dejó salir el percolado a la vez que se añade más menstuo, estableciéndose un flujo de 3-5 mL / min., hasta obtener una primera fracción de 85% de extracto, los que se guardan en un recipiente.
- Este proceso se repitió por segunda vez. Los últimos mililitros de extracto obtenido se reunió y se concentró a una temperatura que no exceda los 60°C hasta obtener el volumen requerido.
- Este extracto blando se mezcla con la primera fracción obtenida y si fuese necesario se añade menstuo hasta completar el volumen del extracto fluido.
- Se evitó lo más posible la evaporación, y se envasó en recipientes de vidrio color ámbar o recipientes de plástico aptos para contener productos farmacéuticos. Se toma una muestra para ensayo.
- Se colocó en un balón esmerilado el contenido obtenido por filtración e iniciamos el proceso de concentración del extracto por medio del rotavapor.

- Se procedió a concentrar hasta obtener un extracto fluido (1g de planta debemos obtener 1g de extracto fluido).
- Una vez obtenido el extracto fluido de cada planta se procede a concentrar nuevamente hasta llegar a un punto de concentración de esta manera la cual podamos incorporar a la granulación húmeda que se necesita para tabletear.

#### 2.8.4 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD DEL EXTRACTO.

En el extracto fluido se determinó: pH, índice de refracción, densidad relativa, porcentaje de sólidos totales y análisis microbiológico de acuerdo al Manual de caracterización de Análisis de Drogas Vegetales y productos fitoterapéuticos Pablo N Solis (2004).

##### **2.8.4.1 Descripción organoléptica.**

Para esta prueba se tomó una alícuota de 25 mL del extracto y se lo puso en un vaso de precipitación de 50 mL. Para determinar el análisis sensorial de: color, olor, sabor, aspecto.

##### **2.8.4.2 Determinación de pH**

Medir directamente en el equipo de pH previamente calibrado, una alícuota de 25 mL de muestra.

##### **2.8.4.3 Determinación del índice de refracción**

Se procedió a medir directamente la muestra en el refractómetro. La fórmula utilizada es la siguiente:

$$n_d^{20} = n^t + 0.00044(T - 20)$$

Donde:

$(n)^{20}$ : índice de refracción corregido.

$(n^T)^d$ : índice de refracción determinado

0,00044 y 20: factores de corrección matemático

T: temperatura a la que se realiza la lectura.

#### **2.8.4.4 Determinación de la densidad relativa**

Se determinó este parámetro mediante la utilización de un picnómetro y se realizaron los cálculos mediante la fórmula:

$$D_{25} = \frac{M_1 - M}{M_2 - M}$$

Donde:

D: densidad relativa.

M<sub>1</sub>: peso del picnómetro con la muestra (g).

M<sub>2</sub>: peso del picnómetro con el agua (g).

M: peso del picnómetro vacío (g).

#### **2.8.4.5 Determinación de sólidos totales**

Transferir a una cápsula previamente tarada, 2 mL de muestra y llevar a baño maría, completar la evaporación en estufa a 105 °C por 3 horas, pesar las cápsulas, y repetir el procedimiento hasta peso constante con intervalos de 30 minutos. Los resultados se expresan en porcentaje de sólidos totales y se reportan en cifras enteras, según fórmula:

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

Donde:

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

P = masa de la cápsula vacía (g).

V = volumen de la porción de ensayo.

100 = factor matemático para el cálculo.

#### **2.8.4.6 Determinación de microorganismos contaminantes en el extracto**

##### *1. MÉTODO DE CONTEO DE AEROBIOS MESÓFILOS TOTALES EN PLACA*

- Colocar 10 mL de extracto en un erlenmeyer estéril.
- Agregar 90 mL de agua peptonada al 0.1% estéril y homogenizar; de este modo se obtiene una dilución de  $10^{-1}$ .
- Dejar reposar por 1 hora.
- De esta dilución, tomar 1 mL y mezclar con 9 mL de agua peptonada 0.1% y obtener una dilución de  $10^{-2}$ . De este modo realizar otras diluciones.
- Ir pipeteando por duplicado en placas petri estériles, alícuotas de 1 mL de las diluciones escogidas para la siembra.
- Inmediatamente, verter en cada una de las placas inoculadas aproximadamente 20  $\text{cm}^3$  de agar para recuento de placa (PCA) fundido y templado a  $45 \pm 2^\circ\text{C}$ .
- Mezclar el inóculo con el medio fundido con movimientos de vaivén.
- Luego de solidificado el agar invertir las placas e incubar a  $35 \pm 2^\circ\text{C}$  por 48 horas.
- Transcurrido este tiempo, realizar la lectura.

##### *2. DETERMINACIÓN DE COLIFORMES TOTALES*

- Colocar 10 mL de extracto en un erlenmeyer estéril.
- Agregar 90 mL de agua peptonada al 0.1% estéril y homogenizar. De este modo se obtiene una dilución de  $10^{-1}$ .
- Dejar reposar por 1 hora.
- De esta dilución, tomar 1 mL y mezclar con 9 mL de agua peptonada 0.1% y obtener una dilución de  $10^{-2}$ .
- Inmediatamente después de realizadas las diluciones, transferir 1 mL de la dilución  $10^{-1}$  a cada uno de los tres tubos que contengan 10 ml de caldo BGBL o similar.
- Con otra nueva pipeta estéril, transferir 1ml de la dilución  $10^{-2}$  en cada uno de los tres tubos que contengan 10 mL del medio. Proceder de igual manera con otras diluciones.
- Incubar por 24-48 h a  $35 \pm 2^\circ\text{C}$ .

- Transcurridos el tiempo anotar en cada dilución como presuntos positivos todos los tubos que presenten crecimiento con producción suficiente de gas como para llenar el fondo cóncavo del tubo Durhan.
- Agitar cada uno de los tubos presuntamente positivos y con una asa de inoculación a partir de cada uno de ellos sembrar por estría en la superficie de placas individuales secas de Agar EMB, identificar las placas.
- Invertir las placas e incubarlas a 35°C por 24 a 48 horas.
- Si al término del período de incubación hay desarrollo de colonias lactosa positivas las cuales son negras o poseen centro oscuro con periferias transparentes incoloras mucoides de color rosa naranja, confirman la presencia de coliformes.
- Los resultados se interpretaron según la tabla de NMP.

El número de microorganismos aceptados para este tipo de material es:

Para coliformes totales:	0-100 NMP/mL	ACEPTABLE.
	100-460 NMP/mL	REGULAR ACEPTABLE.
	> 460 NMP/mL	INACEPTABLE/RECHAZADO.
Para coliformes fecales:	< de 10 NMP/mL	ACEPTABLE.
	> DE 10 NMP/mL	RECHAZADO.

### *3. DETERMINACIÓN DE COLIFORMES FECALES*

- Simultáneamente con el ensayo confirmatorio para coliformes totales inocular dos o tres asas de cada uno de los tubos presuntamente positivos en un tubo conteniendo 10 ml de caldo BGBL y en otro que contenga aproximadamente 3 mL de caldo triptona, procede de igual forma que en la prueba para Coliformes totales.
- Incubar estos tubos a  $45.5 \pm 0.2^{\circ}\text{C}$  (baño maría) por 48 horas.
- Al cabo de este tiempo anotar la presencia de gas en los tubos BGBL y añadir 2 o tres gotas del reactivo de Kovacs a los tubos de agua triptona. La reacción es positiva para el indol si en cinco minutos se forma un anillo rojo en la superficie de la capa de alcohol amílico: en la prueba negativa el reactivo de Kovacs conserva el color original.

- Los cultivos gas positivos en caldo verde brillante bilis-lactosa inoculados a 35° C y a 45.5° C y que produce indol a 45.5° C son considerados coliformes fecales positivos.
- Los resultados se interpretaron según la tabla de NMP.

#### 4. MÉTODO DE CONTEO DE MOHOS EN PLACA

- Colocar 10 mL de extracto en un erlenmeyer estéril.
- Agregar 90 mL de agua peptonada al 0.1% estéril y homogenizar; de este modo se obtiene una dilución de  $10^{-1}$ .
- Dejar reposar por 1 hora.
- De esta dilución, tomar 1 mL y mezclar con 9 mL de agua peptonada 0.1% y obtener una dilución de  $10^{-2}$ .
- Preparar cajas petri con medio de cultivo OGY.
- Sobre las cajas petri colocar 0.1 mL de las diluciones respectivas y extender mediante un extensor de vidrio.
- Incubar a temperatura ambiente por 5-7 días.
- Realizar el contaje.

El recuento del número de colonias formadas no debe ser mayor de 100 Colonias/caja.

#### 2.4.4.7 Tamizaje fitoquímico del extracto fluido

##### 1. ENSAYO DE DRAGENDORFF

Utilizado para detectar la presencia de alcaloides se debe tomar en cuenta que si el extracto está disuelto en solvente orgánico, este debe evaporarse en baño de agua y el residuo disolverse en 1 mL de ácido clorhídrico al 1 % en agua. Si se trata de un extracto acuoso, a la alícuota se le añade 1 gota de ácido clorhídrico concentrado, (calentar suavemente y dejar enfriar hasta acidez).

Para el ensayo, a la solución acuosa ácida se le añade 3 gotas del reactivo de Dragendorff, y se observa:

- Opalescencia: (+)

- Turbidez definida: (++)
- Precipitado: (+++)

## **2. ENSAYO DE BALJET**

Es útil para reconocer la presencia de compuestos con agrupamiento lactónico, en particular Cumarinas, aunque otros compuestos lactónicos pueden dar resultado positivo. Si la alícuota de la muestra a probar no está en alcohol, debe evaporarse el solvente en baño de agua y disolverse en 1 mL de alcohol. Seguidamente, se añade 1mL del reactivo. La prueba es positiva, cuando aparece una coloración o precipitado de color rojo (++ y +++) respectivamente.

## **3. ENSAYO DE BORNTRAGER**

Es útil para detectar la presencia de quinonas. Si la alícuota no está en cloroformo debe evaporarse el solvente en baño de agua y el residuo disolverse en 1 mL de cloroformo. Se adiciona 1 mL de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o amonio al 5 % en agua. Se agita mezclando las fases y se deja en reposo hasta su ulterior separación. El ensayo es positivo cuando la fase acuosa alcalina (superior) se colorea de rosado, en este caso se reporta (++) o rojo, para lo cual se reporta (+++).

## **4. ENSAYO DE LIEBERMAN-BUCHARD**

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

Para ello, si la alícuota no se encuentra en cloroformo debe evaporarse el solvente en baño de agua y el residuo disolverse en 1 mL de cloroformo. Se adiciona 1 mL de anhídrido acético y se mezcla bien. Por la pared del tubo de ensayo 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.

El tercer cambio generalmente ocurre cuando el material evaluado tiene cantidades importantes de estos compuestos. Para realizar este ensayo no puede haber agua en el medio de reacción pues ésta con el ácido sulfúrico reacciona de forma violenta y puede ocurrir un accidente.

La reacción de Liebermann-Burchard es también utilizada para diferenciar las estructuras esteroidales de los triterpenoides, las primeras producen coloraciones azul o azul verdoso, mientras que para las segundas se observa rojo, rosado o púrpura. Estas coloraciones pueden variar por interferencias producidas por carotenos, xantofilas y esteroides saturados que puedan estar presentes.

## **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 disolverse 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 pesa 35 g de sulfato cúprico hidratado cristalizado y se disuelve con agua hasta un volumen total de 1000 mL.

Solución B: Se pesa 150 g de tartrato de sodio y potasio y 40 g de hidróxido de sodio y se disuelve 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 ESPUMA**

Permite reconocer en un extracto la presencia de saponinas, tanto del tipo esterooidal 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.

## **7. 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.

## **8. 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.

### **9. ENSAYO DE ROSENTHALER**

Permite reconocer la presencia de sapogeninas esteroidales y triterpenoidales al extracto se le agrega 1 ml de una solución etanólica de vainillina al 1% más 1 gota de HCl concentrado. El ensayo es positivo cuando aparece coloración diferente al extracto.

### **10. ENSAYO DE NINHIDRINA**

Permite reconocer en los extractos vegetales la presencia de aminoácidos libres o de aminas en general.

A la fracción disuelta en 1 mL de Etanol se le adiciona 1 mL de solución de Ninhidrina al 5%. Se calienta en baño de agua de 5 a 10 minutos. Si aparece una coloración azul o violeta el ensayo es positivo.

### **11. ENSAYO DE SUDAN III.**

Permite conocer en un extracto la presencia de compuestos grasos, para ello, cuando un extracto etéreo se evapora a sequedad en presencia de una solución de Sudan III al 0.6 % en glicerina- agua (1:1).

La aparición de gotas oleosas de color rojo oscuro, indica la presencia de Lípidos y/o Aceites Esenciales.

### **12. 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.

## 2.4.5 CONTROL DE CALIDAD DE LOS EXCIPIENTES

**CUADRO No 1. LISTA DE EXCIPIENTES UTILIZADOS PARA LA ELABORACIÓN DE COMPRIMIDOS FITOFARMACÉUTICOS.**

Almidon USP
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)
Lactosa monohidrato USP
Estearato de Magnesio USP
Polivinilpirrolidona
Fosfato dicálcico dihidrato USP

Los certificados de análisis de cada materia prima se encuentran en el anexo No 1-6.

## 2.4.8 DETERMINACIÓN DE LAS CANTIDADES Y TIPOS DE EXCIPIENTES ADECUADOS PARA LA FORMULACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS.

En el experimento se trabajó con tres formulaciones en las que se mantuvieron constantes las cantidades de aglutinante, desintegrante y lubricante; variándose las proporciones de diluyentes para verificar el efecto que aquellas ejercen sobre la liberación de la fracción flavónica.

**CUADRO No 2. TRATAMIENTOS DE LOS GRUPOS EXPERIMENTALES**

<b>FÓRMULA</b>	<b>DILUYENTE (A)</b>	<b>AGLUTINANTE (B)</b>	<b>LUBRICANTE (C)</b>	<b>DESINTEGRANTE (D)</b>
FORMULACIÓN 1 (F1)	F1A1	F1B1	F1C1	F1D1
FORMULACIÓN 2 (F2)	F2A2	F2B1	F2C1	F2D1
FORMULACIÓN 3 (F3)	F3A3	F3B1	F3C1	F3D1

A1 = FOSFATO DICÁLCICO	B1 = POLIVINILPIRROLIDONA
A2 = ALMIDÓN Y LACTOSA	C1 = ESTEARATO DE MAGNESIO
A3 = LACTOSA Y ALMIDÓN	D1 = CELULOSA MICROCRISTALINA

B1, C1 y D1 son constantes.

### 2.4.8.1 Determinación de la fórmula unitaria

**CUADRO No 3. FÓRMULA UNITARIA DE COMPRIMIDOS F1**

INGREDIENTES FORMULACIÓN 1	FUNCIÓN	FÓRMULA UNITARIA	FÓRMULA DE MANUFACTURA (670g)
Extracto de Insulina	Principio Activo	Extracto fluido equivalente a 0.09g (3.2mg de sólidos totales)	100.5g
Fosfato Dicálcico	Diluyente	0.45g	502.5g
Polivinilpirrolidona	Aglutinante	0.015g	16.75g
Estearato de Magnesio	Lubricante	0.003g	3.35g
Celulosa Microcristalina	Desintegrante	0.132g	147.4g

Peso total del comprimido 600mg

**CUADRO No 4. FÓRMULA UNITARIA DE COMPRIMIDOS F2**

INGREDIENTES FORMULACIÓN 2	FUNCIÓN	FÓRMULA UNITARIA	FÓRMULA DE MANUFACTURA (670g)
Extracto de Insulina	Principio Activo	Extracto fluido equivalente a 0.09g (3.2mg de sólidos totales)	100.5g
Almidón	Diluyente	0.3g	335g
Lactosa	Diluyente	0.150g	167.5g
Polivinilpirrolidona	Aglutinante	0.015g	16.75g
Estearato de Magnesio	Lubricante	0.003g	3.35g
Celulosa Microcristalina	Desintegrante	0.132g	147.4g

Peso total del comprimido 600mg

**CUADRO No 5. FÓRMULA UNITARIA DE COMPRIMIDOS F3**

<b>INGREDIENTES FORMULACIÓN 3</b>	<b>FUNCIÓN</b>	<b>FÓRMULA UNITARIA</b>	<b>FÓRMULA DE MANUFACTURA (670g)</b>
Extracto de Insulina	Principio Activo	Extracto fluido equivalente a 0.09g (3.2mg de sólidos totales)	100.5g
Almidon	Diluyente	0.150g	167.5g
Lactosa	Diluyente	0.3g	335g
Polivinilpirrolidona	Aglutinante	0.015g	16.75g
Estearato de Magnesio	Lubricante	0.003g	3.35g
Celulosa Microcristalina	Desintegrante	0.132g	147.4g

Peso total del comprimido 600mg

#### **2.4.8.2 Lote de fabricación**

Tamaño: 670g

Peso: 600mg

Unidades: 1116 comprimidos

#### **2.4.8.3 Procedimiento de manufactura**

MÉTODO DE MANUFACTURA: Granulación Húmeda

- La tableteadora de comprimir que se utilizó en el presente estudio, se calibró a una presión y volumen de llenado adecuado para la obtención de comprimidos con dureza que oscila entre 6 – 9 Kgf y pesos medios de 600 mg y posterior tratamiento de los datos.
- Una vez establecido la concentración de cada extracto en la formulación unitaria, se procedió a preparar el granulado.
- Se pesa los excipientes utilizados en la formulación.
- Se mide la cantidad de extracto para la formulación de cada lote.
- Se mezcla manualmente los dos diluyentes durante 10 minutos, se adiciona el principio activo en forma de extracto fluido.
- Se preparó la solución aglutinante en un vaso de precipitación constituida por

agua y polivinilpirrolidona para que esta se disuelva.

- Se adicionó la solución aglutinante a la mezcla de los diluyentes y principio activo.
- Se procedió amasar hasta obtener un punto escarcha.
- Se tamizó del granulado húmedo a través de una malla número 12.
- Se seco de la mezcla granulada en estufa a 40°C durante 4 h.
- Tamizado de la mezcla granulada y seca en malla número 16.
- Al granulado se le adicionó finalmente estearato de magnesio (lubricante).
- Se mezcló bien el granulado y se procedió a tabletear el granulado con punzón redondo plano de 10mm y con un peso de 600 mg.
- Se controla el peso medio, la dureza, desintegración y friabilidad.
- Se toma muestras para el análisis de control de calidad del producto terminado.

#### 2.4.9 CONTROL DE CALIDAD DE LA FABRICACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS

##### 2.4.9.1 Humedad del granulado antes de su compresión

De la muestra de ensayo pesar  $1 \text{ g} \pm 0.5 \text{ mg}$  y se transfiere a un pesa filtro previamente tarado y secado a 45°C durante 4 horas. El pesa filtro se pone en un desecador donde se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se pesa.

CÁLCULO:

$$\%H = \frac{M_H - M_S}{M_H} * 100$$

%H = Porcentaje de humedad.

M<sub>H</sub> = Muestra húmeda (g).

M<sub>S</sub> = Muestra seca (g)

100 = Factor matemático para los cálculos.

## 2.4.8. CONTROL DE CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS FITOFARMACÉUTICOS.

### **2.4.8.1 Aspecto**

Colocar mínimo 10 comprimidos sobre un papel blanco, en un sitio bien iluminado, bordes regulares, color homogéneo y ausencia de manchas.

### **2.4.8.2 Dimensiones**

A las mismas 10 comprimidos medir con el calibrador, el diámetro y espesor de cada comprimido en milímetros (mm). Calcular promedios.

### **2.4.8.3 Variación de peso**

Tomar 20 comprimidos al azar de la muestra a analizar: 18 comprimidos deben estar dentro del peso promedio y el peso de los dos comprimidos restantes puede estar dentro del doble del % de variación de peso.

### **2.4.8.4 Dureza**

Seleccionar mínimo 10 comprimidos y medir la dureza en kilogramos fuerza, adecuadamente en el durómetro.

Calcular promedio.

### **2.4.8.5 Friabilidad**

Pesar colectivamente 10 comprimidos (PESO INICIAL PI), colocarlas dentro del compartimento del aparato de friabilidad y encender. Esperar que complete el ciclo (25 rpm por 4 minutos), limpiar cada comprimido con una brocha y pesarlas colectivamente, (PESO FINAL PF). Determinar la pérdida de peso por fricción.

#### **2.4.8.6 Desintegración**

Colocar una comprimido en cada uno de los seis compartimentos de cada canastilla, introducir en el Baño de agua a 37,0°C y simultáneamente encender el equipo.

Observar cuidadosamente hasta el momento en el cual la desintegración de los comprimidos sea total; apagar el equipo y anotar el tiempo.

Determinar el tiempo en minutos y comparar con la especificación.

#### **2.4.8.7 Velocidad de disolución**

Se coloca el líquido de disolución en el vaso (Agua), a una temperatura de 37°C.

Colocamos la forma farmacéutica en el aparato y se inicia la operación del mismo a la velocidad establecida.

Se extraen muestras a los tiempos establecidos, introduciendo una pipeta en la zona media del canasto o paleta y la superficie del líquido y a una distancia no inferior de 1cm. de la pared del vaso.

Se agrega medio de disolución para reponer el volumen del líquido retirado. Se filtra la muestras y se valora, repitiendo la prueba las veces que sea necesario.(24)

#### **2.4.8.8 Límites microbiológicos**

##### *1. MÉTODO DE CONTEO DE AEROBIOS MESÓFILOS TOTALES EN PLACA*

- Pesar 50 g de comprimidos en un erlenmeyer estéril.
- Agregar 450 mL de agua peptonada al 0.1% estéril y homogenizar; de este modo se obtiene una dilución de  $10^{-1}$ .
- Dejar reposar por 1 hora.
- De esta dilución, tomar 1 mL y mezclar con 9 mL de agua peptonada 0.1% y obtener una dilución de  $10^{-2}$ . De este modo realizar otras diluciones.
- Ir pipeteando por duplicado en placas petri estériles, alícuotas de 1 ml de las diluciones escogidas para la siembra.

- Inmediatamente, verter en cada una de las placas inoculadas aproximadamente 20 cm<sup>3</sup> de agar para recuento de placa (PCA) fundido y templado a 45± 2°C.
- Mezclar el inoculo con el medio fundido con movimientos de vaivén.
- Luego de solidificado el agar invertir las placas e incubar a 35±2°C por 48 horas.
- Transcurrido este tiempo, realizar la lectura.

## 2. DETERMINACIÓN DE COLIFORMES TOTALES

- Colocar 50 g de comprimidos en un erlenmeyer estéril.
- Agregar 450 mL de agua peptonada al 0.1% estéril y homogenizar. De este modo se obtiene una dilución de 10<sup>-1</sup>.
- Dejar reposar por 1 hora.
- De esta dilución, tomar 1 mL y mezclar con 9 mL de agua peptonada 0.1% y obtener una dilución de 10<sup>-2</sup>.
- Inmediatamente después de realizadas las diluciones, transferir 1 ml de la dilución 10<sup>-1</sup> a cada uno de los tres tubos que contengan 10 ml de caldo BGBL o similar.
- Con otra nueva pipeta estéril, transferir 1ml de la dilución 10<sup>-2</sup> en cada uno de los tres tubos que contengan 10 ml del medio. Proceder de igual manera con otras diluciones.
- Incubar por 24-48 h a 35 ± 2°C.
- Transcurridos el tiempo anotar en cada dilución como presuntos positivos todos los tubos que presenten crecimiento con producción suficiente de gas como para llenar el fondo cóncavo del tubo Durhan.
- Agitar cada uno de los tubos presuntamente positivos y con un asa de inoculación a partir de cada uno de ellos sembrar por estría en la superficie de placas individuales secas de Agar EMB, identificar las placas.
- Invertir las placas e incubarlas a 35°C por 24 a 48 horas.
- Si al término del período de incubación hay desarrollo de colonias lactosa positivas las cuales son negras o poseen centro oscuro con periferias transparentes incoloras mucoides de color rosa naranja, confirman la presencia de coliformes.
- Los resultados se interpretaron según la tabla de NMP.

El número de microorganismos aceptados para este tipo de material es:

Para coliformes totales:	0-100 NMP/mL	ACEPTABLE.
	100-460 NMP/mL	REGULAR ACEPTABLE.
	> 460 NMP/mL	INACEPTABLE/RECHAZADO.
Para coliformes fecales:	< de 10 NMP/mL	ACEPTABLE.
	> DE 10 NMP/mL	RECHAZADO.

### *3. DETERMINACIÓN DE COLIFORMES FECALES*

- Simultáneamente con el ensayo confirmatorio para coliformes totales inocular dos o tres asas de cada uno de los tubos presuntamente positivos en un tubo conteniendo 10 mL de caldo BGBL y en otro que contenga aproximadamente 3 mL de caldo triptona. procede de igual forma que en la prueba para Coliformes totales.
- Incubar estos tubos a  $45.5 \pm 0.2^{\circ}\text{C}$  (baño maría) por 48 horas.
- Al cabo de este tiempo anotar la presencia de gas en los tubos BGBL y añadir 2 o tres gotas del reactivo de Kovacs a los tubos de agua triptona. La reacción es positiva para el indol si en cinco minutos se forma un anillo rojo en la superficie de la capa de alcohol amílico: en la prueba negativa el reactivo de Kovacs conserva el color original.
- Los cultivos gas positivos en caldo verde brillante bilis-lactosa inoculados a  $35^{\circ}\text{C}$  y a  $45.5^{\circ}\text{C}$  y que produce indol a  $45.5^{\circ}\text{C}$  son considerados coliformes fecales positivos.
- Los resultados se interpretaron según la tabla de NMP.

### *4. MÉTODO DE CONTEO DE MOHOS EN PLACA*

- Colocar 50g de comprimidos en un erlenmeyer estéril.
- Agregar 450 mL de agua peptonada al 0.1% estéril y homogenizar; de este modo se obtiene una dilución de  $10^{-1}$ .
- Dejar reposar por 1 hora.
- De esta dilución, tomar 1 mL y mezclar con 9 mL de agua peptonada 0.1% y obtener una dilución de  $10^{-2}$ .
- Preparar cajas petri con medio de cultivo OGY.
- Sobre las cajas petri colocar 0.1 mL de las diluciones respectivas y extender mediante un extensor de vidrio.

- Incubar a temperatura ambiente por 5-7 días.
- Realizar el contaje.

El recuento del número de colonias formadas no debe ser mayor de 100 Colonias/caja.

#### 2.4.10 DETERMINACIÓN DE LOS PARÁMETROS QUÍMICOS

##### **2.4.9.1 Determinación cuantitativa de flavonoides totales expresados como porcentaje de quercetina.**

Análisis espectrofotométrico del marcador químico: flavonoides totales expresados como porcentaje de quercetina del extracto fluido de *J. chlorostachya* Leonard y del producto final (comprimidos) correspondiente a cada formulación.

- Se tomó 1ml de muestra (extracto fluido) y se colocó en un balón de 100mL.
- Se afora con etanol al 50%.
- Se filtra y se obtiene el líquido filtrado el cual se procedió a determinar la absorbancia a una  $\lambda = 258$  nm.
- Se calcula la concentración.
- Para el caso de las tabletas (Producto terminado) se toma al azar 10 tabletas y toma el peso promedio de las mismas.
- Se calculó la cantidad de muestra a pesar para cada formulación.
- La cantidad pesada se aforó en un balón de 100ml con etanol al 50%.
- Se filtra y se obtiene el líquido filtrado el cual se procedió a determinar la absorbancia a una  $\lambda = 258$  nm.
- Se calcula la concentración.

## CAPÍTULO III

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIONES

#### 3.1 RECOLECCIÓN, LIMPIEZA Y SECADO DE LA PLANTA.

Para la realización de este trabajo se recolectó la materia vegetal (parte aérea) del Parque Etnobotánico de producción de plantas medicinales “OMAERE” en la Ciudad del Puyo, a una altura de 1100 msnm, Temperatura promedio de  $25 \pm 3$  °C, Humedad Relativa aproximada del 70%. Se tomó en cuenta el color y estado físico y florescencia de la planta, descartándose aquellas partes aéreas deterioradas. Una vez separadas las mismas, se lavó la planta con abundante agua potable para luego desinfectarlas. Posteriormente se procedió al secado de la planta en un lugar aislado del sol, humedad y con flujo de aire.

#### 3.2 CONTROL DE CALIDAD DE LA ESPECIE VEGETAL

**CUADRO Nº 6. RESULTADOS DEL CONTROL DE CALIDAD DE LA ESPECIE VEGETAL (*Justicia chlorostachya*). REALIZADO EN EL LABORATORIO DE BROMATOLOGÍA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DICIEMBRE 2012**

PARAMETRO	%
HUMEDAD	9.81
CENIZAS TOTALES	9.13
SUSTANCIAS SOLUBLES	8.54
SUSTANCIAS INSOLUBLES	0.97

### 3.2.1 DETERMINACIÓN DE HUMEDAD

La droga vegetal se encuentra dentro del 10% límite establecido de concentración de humedad de acuerdo a la REAL FARMACOPEA ESPAÑOLA (26), valor que indica buenas condiciones de almacenamiento previniendo proliferación microbiana y asegurando la mantención de las propiedades.

### 3.2.2 DETERMINACIÓN DE CENIZAS TOTALES SOLUBLES EN AGUA E INSOLUBLES EN ÁCIDO CLORHÍDRICO DE LA DROGA.

El ensayo realizado permite conocer si el material vegetal tiene un exceso de material ferroso, arcilloso o arenoso.

Los valores en cuanto a los porcentajes en pesos obtenidos son aceptables para este tipo de muestra, de acuerdo a la REAL FARMACOPEA ESPAÑOLA (26). Los límites permitidos de cenizas totales son hasta el 10%, lo que da lugar a garantizar la calidad de la droga vegetal a estudiarse.

## 3.3 DETERMINACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE CALIDAD DEL EXTRACTO FLUIDO.

### 3.3.1 DESCRIPCIÓN ORGANOLÉPTICA

**CUADRO Nº 7. RESULTADOS DE LAS PRUEBAS ORGANOLÉPTICAS DEL EXTRACTO FLUIDO LA ESPECIE VEGETAL (*Justicia chlorostachya*). REALIZADO EN EL LABORATORIO DE BROMATOLOGÍA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DICIEMBRE 2012**

<b>DETERMINACIONES ORGANOLÉPTICAS</b>	<b>INSULINA</b>
COLOR	Ligeramente rojizo
OLOR	Herbario
ASPECTO	Turbio

Las características de los extractos fluidos son características de cada especie vegetal, por tanto; no tiene estándares de referencia y nos hemos basado en los órganos de los sentidos para poder apreciar las cualidades de cada extracto.

### 3.3.2 DETERMINACIÓN DE LOS PARÁMETROS FÍSICOS.

**CUADRO Nº 8. RESULTADOS DE LOS PARÁMETROS FÍSICOS DEL EXTRACTO FLUIDO DE LA ESPECIE VEGETAL (*Justicia chlorostachya*). REALIZADO EN EL LABORATORIO DE BROMATOLOGÍA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DICIEMBRE 2012**

PARÁMETROS	INSULINA
pH	5.47
ÍNDICE DE REFRACCIÓN	1.343
DENSIDAD RELATIVA	0.992
SÓLIDOS TOTALES	2.98%

En el cuadro Nº 7 se encuentran los resultados de los parámetros físicos del extracto fluido que son determinaciones básicas que ayudan en la solubilidad de diversos compuestos como es el caso del pH, el índice de refracción indicativo para la determinación de sólidos solubles.

### 3.3.3 ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DEL EXTRACTO

**CUADRO Nº 9. RESULTADOS DE LOS ANÁLISIS MICROBIOLÓGICOS DEL EXTRACTO FLUIDO DE LA ESPECIE VEGETAL (*Justicia chlorostachya*).**

PARÁMETROS	LIMITES	INSULINA
Aerobios Totales	No más de $10^7$ UFC/mL	AUSENCIA
Mohos y levaduras	No más de $10^5$ UFC/mL	AUSENCIA
Coliformes Totales	No más de $10^2$ UFC/mL	AUSENCIA
Coliformes Fecales	AUSENCIA	AUSENCIA

En los resultados del análisis microbiológico del extracto se puede observar que no existe ninguna contaminación, lo que nos indica que hubo una buena desinfección del vegetal y que la actividad del agua que posee la planta no infliere en los parámetros microbiológicos establecidos.

### 3.3.4 TAMIZAJE FITOQUÍMICO.

**CUADRO Nº 10. RESULTADOS DEL TAMIZAJE FITOQUÍMICO DEL EXTRACTO FLUIDO DE LA ESPECIE VEGETAL (*Justicia chlorostachya*). REALIZADO EN EL LABORATORIO DE FARMACOLOGÍA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DICIEMBRE 2012**

ENSAYO/METABOLITO		EXTRACTO FLUIDO INSULINA
<b>Triterpenos y/o esteroides</b>	Libermann Buchard	++
<b>Cumarinas</b>	Baljet	-
<b>Quinonas</b>	Borntrager	+
<b>Compuestos fenólicos y/o Taninos</b>	Cloruro férrico	+
<b>Flavonoides</b>	Shinoda	+++
<b>Azúcares reductores</b>	Fehling	+
<b>Lípidos y/o Aceites esenciales.</b>	Sudan III	+
<b>Catequinas</b>		-
<b>Saponinas</b>	Espuma	-
<b>Alcaloides</b>	Dragendorff	+
<b>Resinas</b>		-
<b>Principios Amargos</b>		+++

**Donde:**

(-) Negativo

(+) Baja intensidad

(++) Intensidad moderada

(+++) Intensidad alta

Gracias al tamizaje fitoquímico podemos concluir finalmente que los metabolitos secundarios representativos con potencial farmacológico son los flavonoides, principios amargos triterpenos que coinciden con el anexo Nº7 expuesto en el trabajo de tesis llevado a cabo por Guffante et al en la ESPOCH. Además, cuya actividad antioxidante

los hacen idóneos para mitigar el estrés oxidativo provocado por múltiples factores internos y externos que influyen directamente sobre la homeostasis corporal, alterándola, y desencadenando patologías oxidodegenerativas recurrentes. En evidencia de lo anterior se atribuyó la actividad hipoglicemiante a este grupo complejo de flavonoides.

### 3.4 ESTUDIO CROMATOGRÁFICO

Es uno de los requisitos exigidos para la evaluación de medicamentos herbarios, la determinación de un perfil cromatográfico contribuye a caracterizar la droga vegetal. Con el estudio cromatográfico por TLC de la fracción flavo-fenólica de la muestra, se pudo evidenciar la presencia de dos compuestos los cuales tuvieron los siguientes RF.

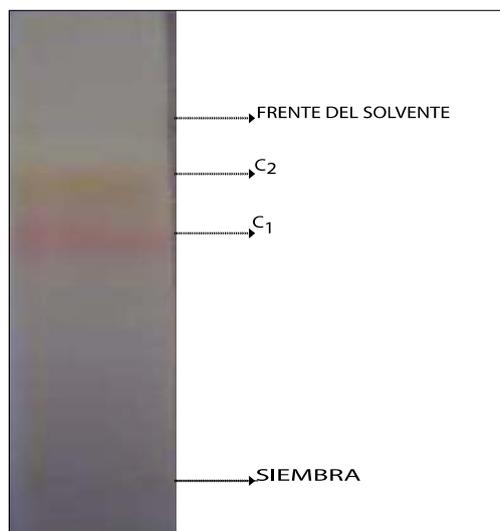
**CUADRO N° 11. RESULTADOS DEL TLC DEL EXTRACTO FLUIDO DE LA ESPECIE VEGETAL (*Justicia chlorostachya*). REALIZADO EN EL LABORATORIO DE FARMACOLOGÍA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DICIEMBRE 2012**

<b>COMPUESTO</b>	<b>Rf PRÁCTICO</b>	<b>Rf TEÓRICO</b>
1	0.89	0.85-0.89 (Quercetina)
2	0.94	0.90-0.94 (Ac. Cafeico)

(FE: Sílice Gel 60F254; FM: Acetato de Etilo, Acetona, HAc, H<sub>2</sub>O 100:5:22:26)

FUENTE: (WAGNER, H)(31)

Como se muestra en la siguiente imagen, se evidencia una buena separación de esos compuestos por lo que el siguiente paso sería su separación por Cromatografía en columna y posterior purificación para una posterior elucidación estructural y evaluación cuantitativa de marcadores de calidad para dosificación.



**FOTOGRAFÍA Nº 2. PLACA DE TLC DONDE SE OBSERVA LA SEPARACIÓN DE COMPUESTOS FLAVO-FENÓLICOS. SISTEMA DE SOLVENTES, ACETATO DE ETILO, ACETONA, HAc, H<sub>2</sub>O 100:5:22:26. DEL EXTRACTO FLUIDO DE LA ESPECIE VEGETAL (*Justicia chlorostachya*). REALIZADO EN EL LABORATORIO DE FARMACOLOGÍA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DICIEMBRE 2012**

### **3.5 CONTROL DE CALIDAD DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS DE INSULINA**

#### **3.5.1 HUMEDAD DEL GRANULADO ANTES DE SU COMPRESIÓN**

**CUADRO Nº 12. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE HUMEDAD DEL GRANULADO PARA LOS COMPRIMIDOS REALIZADO EN LA PLANTA PILOTO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR. QUITO. AGOSTO – DICIEMBRE 2012**

<b>FORMULACIONES</b>	<b>% HUMEDAD</b>
1	2.568
2	2.559
3	2.520
% PROMEDIO	2.549
S	0.025
CV (%)	0.981

La base para calcular el contenido de humedad es la pérdida de peso de la muestra al final de la desecación el valor obtenido es de 2.549%, valor que se encuentra dentro de las especificaciones de referencia (0-4%) según la Farmacopea Británica USP (2007).

### 3.6 CONTROL DE CALIDAD DE COMPRIMIDOS

#### 3.6.1 ASPECTO

**CUADRO N° 13. RESULTADOS DEL CONTROL DE CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS REALIZADO EN LA PLANTA PILOTO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR. QUITO. AGOSTO – DICIEMBRE 2012**

COMPRIMIDO	FORMA	COLOR	SABOR
<b>Fitofármaco FORMULACIÓN 1</b>	Redondo plano, caras lisas, bordes biselados.	Blanco amarillento.	Amargo
<b>Fitofármaco FORMULACIÓN 2</b>	Redondo plano, caras lisas, bordes biselados.	Blanco amarillento.	Amargo
<b>Fitofármaco FORMULACIÓN 3</b>	Redondo plano, caras lisas, bordes biselados.	Blanco amarillento.	Amargo

Las características que presentan los comprimidos son redondo plano, caras lisas bordes biselados, con una coloración blanco amarillento, sabor amargo debido a la cantidad de principios amargos que el extracto posee como se demostró en los resultados del cuadro N° 9.

#### 3.6.2 ANÁLISIS GEOMÉTRICO DE LOS COMPRIMIDOS

**CUADRO N° 14. RESULTADOS DEL ANÁLISIS GEOMÉTRICO DE LOS COMPRIMIDOS REALIZADO EN LA PLANTA PILOTO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR. QUITO. AGOSTO – DICIEMBRE 2012**

FORMULACIÓN #	DIÁMETRO DEL COMPRIMIDO (mm.)		
	PROMEDIO	S	CV(%)
1	10.42	0.042	0.403
2	10.38	0.036	0.35
3	10.45	0.045	0.43
FORMULACIÓN #	ESPESOR DEL COMPRIMIDO (mm.)		
	PROMEDIO	S	CV(%)
1	10.07	0.067	0.66
2	10.15	0.082	0.81
3	10.05	0.049	0.49

El diámetro y el espesor dependen de la matriz y de los punzones seleccionados para la compresión de los comprimidos, en el cuadro No 13 los valores que se obtuvieron para el diámetro y espesor fueron medidos con el Durómetro (Pharma-Test), los cuales se encuentran dentro de las especificaciones de referencia (menor al 5%) según la Farmacopea Británica USP (2007). (26)

### 3.6.3 VARIACIÓN DE PESO

**CUADRO Nº 15. RESULTADOS DEL CONTROL DE VARIACIÓN DE PESO DE LOS COMPRIMIDOS REALIZADO EN LA PLANTA PILOTO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR. QUITO. AGOSTO – DICIEMBRE 2012**

<b>Formulación 1</b>	<b>Formulación 2</b>	<b>Formulación 3</b>
605.3 mg $\pm$ 5.28	602.7 mg $\pm$ 3.47	603.5 $\pm$ 3.89
CV% = 0.87%	CV% = 0.58%	CV% = 0.64%

Se realizó el control de peso de 6 comprimidos cada vez, por triplicado para cada uno de los lotes obtenidos a partir de las tres formulaciones propuestas. Se verifica que el porcentaje de variación de peso no excede el 5% para comprimidos de 250mg o más, valor que se encuentra dentro de las especificaciones de referencia según la Farmacopea Británica USP (2007). (26)

### 3.6.4 DUREZA O RESISTENCIA A LA ROTURA

**CUADRO Nº 16. RESULTADOS DEL CONTROL DE DUREZA DE LOS COMPRIMIDOS REALIZADO EN LA PLANTA PILOTO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR. QUITO. AGOSTO – DICIEMBRE 2012**

<b>Formulación 1</b>	<b>Formulación 2</b>	<b>Formulación 3</b>
6.12kgf $\pm$ 0.32	6.53kgf $\pm$ 0.25	6.65kgf $\pm$ 0.30
CV% = 5.22%	CV% = 3.83%	CV% = 4.51%

Se realizó el control de resistencia a la rotura de 20 comprimidos cada vez, por triplicado para cada uno de los lotes obtenidos a partir de las tres formulaciones propuestas. Se

establece que la Formulación 2 es la que denota menor desviación, característica que implica un mejor desempeño de ésta, valor que se encuentra dentro de las especificaciones de referencia según la Farmacopea Británica USP (2007). (26)

La dureza de los comprimidos se encuentra dentro de las especificaciones 6 a 9 kgf con esta cantidad de dureza soporta el choque mecánico por la manipulación durante su fabricación, empaque, distribución y uso.

### 3.6.5 DESINTEGRACIÓN

**CUADRO N° 17. RESULTADOS DESINTEGRACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS REALIZADO EN LA PLANTA PILOTO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR. QUITO. AGOSTO – DICIEMBRE 2012**

Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3
15.5 min $\pm$ 3.3	12.8 min $\pm$ 2.1	5.2 min $\pm$ 1.7

Los valores de desintegración que se muestran en el cuadro N° 16 nos indican que están dentro de las especificaciones (máximo 30 minutos), valores que se encuentra dentro de las especificaciones de referencia según la Farmacopea Británica USP (2007). (26)

Por lo que se puede deducir que la calidad y cantidad de aglutinante, desintegrante utilizado en la formulación fueron las adecuadas así como también la compresión, los cuales dan paso a una mejor liberación del principio activo para que inicie el proceso de LADME y cumpla su actividad farmacológica.

### 3.6.6 FRIABILIDAD

**CUADRO N° 18. RESULTADOS FRIABILIDAD DE LOS COMPRIMIDOS REALIZADO EN LA PLANTA PILOTO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR. QUITO. AGOSTO – DICIEMBRE 2012**

Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3
0.93% $\pm$ 0.056	0.68% $\pm$ 0.044	0.74% $\pm$ 0.067

Se realizó el control de friabilidad de 20 comprimidos, ensayo que se realizó por triplicado para cada uno de los lotes obtenidos a partir de las tres formulaciones propuestas. Se establece que la Formulación 2 es la que denota menor desviación, y más aún en cuanto respecta al porcentaje de pérdida de masa, lo que quiere decir que exhibe mejores características a la hora de tensiones dinámicas que sufran los comprimidos. Según la Farmacopea Británica USP (2007) el peso máximo perdido de ser no mayor al 1%.(26)

### 3.6.7 ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO

**CUADRO Nº 19. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE MICROORGANISMOS CONTAMINANTES DE LOS COMPRIMIDOS.**

<b>MICROORGANISMOS</b>	<b>ESPECIFICACIONES</b>	<b>COMPRIMIDOS 600mg</b>
Aerobios Mesófilos Totales	Menor a 1000 ufc/g	AUSENCIA
Mohos y Levaduras	Menor a 1000 ufc/g	AUSENCIA
Coliformes Totales	Ausencia	AUSENCIA
Coliformes Fecales	Ausencia	AUSENCIA

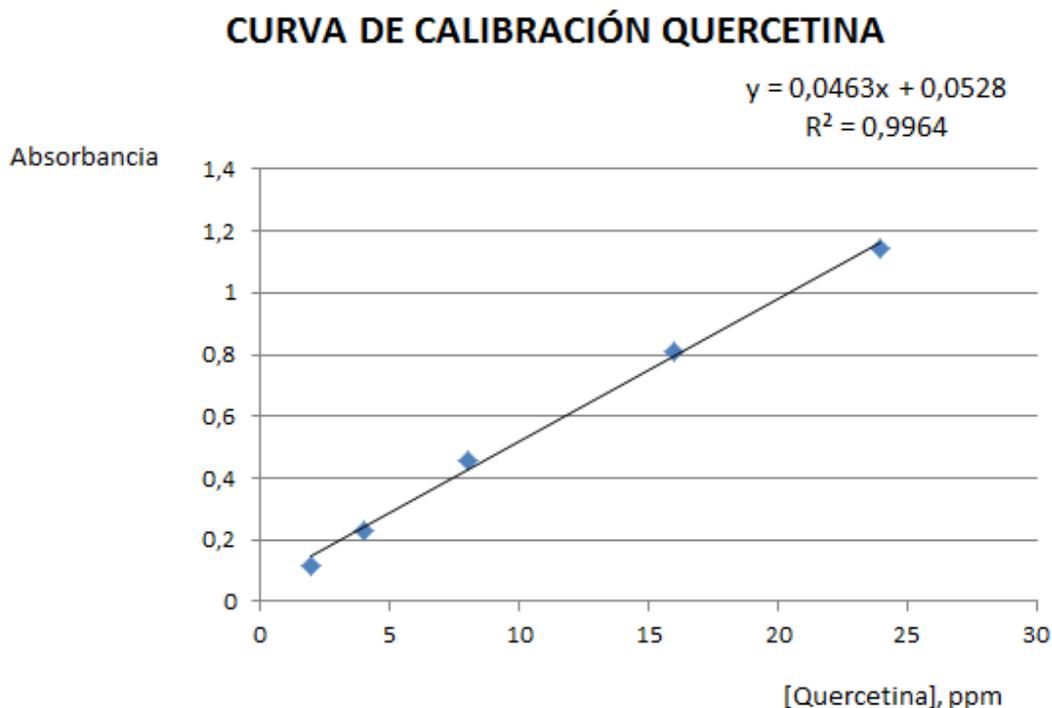
Límites establecidos por la Farmacopea Británica USP (2007). (26)

Los resultados del Análisis Microbiológico cumplen con las especificaciones de calidad, los comprimidos no se encuentran con ninguna contaminación ya que la materia prima, equipos, materiales, excipientes utilizados y producto terminando se hizo bajo una buena manipulación y control higiénico.

### 3.7 DETERMINACIÓN DE LOS PARÁMETROS QUÍMICOS

#### 3.7.1 CURVA DE CALIBRACIÓN PARA ESTIMAR EL PERFIL DE LIBERACIÓN DE LAS FORMULACIONES

Para poder estimar la cantidad de flavonoides disueltos, en primer lugar fue necesaria la construcción de una curva de calibración con disoluciones de concentración creciente de quercetina usando la técnica de espectrofotometría UV a la longitud de onda de 260 nm.



**GRÁFICO Nº 1. CURVA DE CALIBRACIÓN DE QUERCETINA (MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO UV-VISIBLE). PLANTA PILOTO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR. QUITO. AGOSTO – DICIEMBRE 2012**

#### 3.7.4 DETERMINACIÓN DE LA CANTIDAD DE FLAVONOIDES TOTALES EXPRESADOS COMO QUERCETINA (FTEQ) EN EL EXTRACTO FLUIDO

Se tomó 1 mL del extracto fluido (concentración 1 g de sustancias solubles en el solvente extractivo por mL de extracto); el cual se aforó con alcohol al 70% hasta 100 mL, de esta última se tomó 1 mL y se enrasó hasta 100 mL nuevamente con el mismo disolvente, se registró una absorbancia de 0.362 en el espectrofotómetro de esta solución.

La concentración de FTEQ se calculó mediante la siguiente expresión:

$$[FTEQ, ppm] = \frac{(0.362 - 0.0528)}{0.0463} = 6.68 ppm$$

Si se desea convertir la concentración anterior a porcentaje de flavonoides totales expresados como quercetina basta con hacer la relación a 100 g de planta, puesto que para obtener el extracto fluido se partió de planta seca, fue calculado como sigue:

$$\% FTEQ = 6.68 \frac{\mu g FTEQ}{mL Sol} \times \frac{100 mL}{1 mL} \times \frac{100 mL}{1 mL} \times \frac{1 mL}{1 g planta} \times \frac{1 g FTEQ}{10^6 \mu g FTEQ} \times 100 g planta = 6.68 \%$$

De lo anterior en base a la investigación de Pazmiño *et. al.*; y los criterios de extrapolación de dosis obtenidas en ensayos con animales de experimentación hacia humanos que conducen a las dosis equivalentes humanas basadas en la tasa metabólica y la superficie corporal de las especies en las que se ha desarrollado la investigación según el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica se estableció que la cantidad aproximada a ser considerada como “activo y marcador” (FTEQ) son aproximadamente 6mg de flavonoides totales expresados como quercetina por comprimido equivalentes aproximadamente a 0.09mL de extracto fluido (sustancias solubles en el solvente de extracción obtenidas a partir de 90 mg de planta mediante percolación).

### 3.7.5 PERFILES DE LIBERACIÓN DE LAS FORMULACIONES

#### 3.7.5.1 Formulación 1

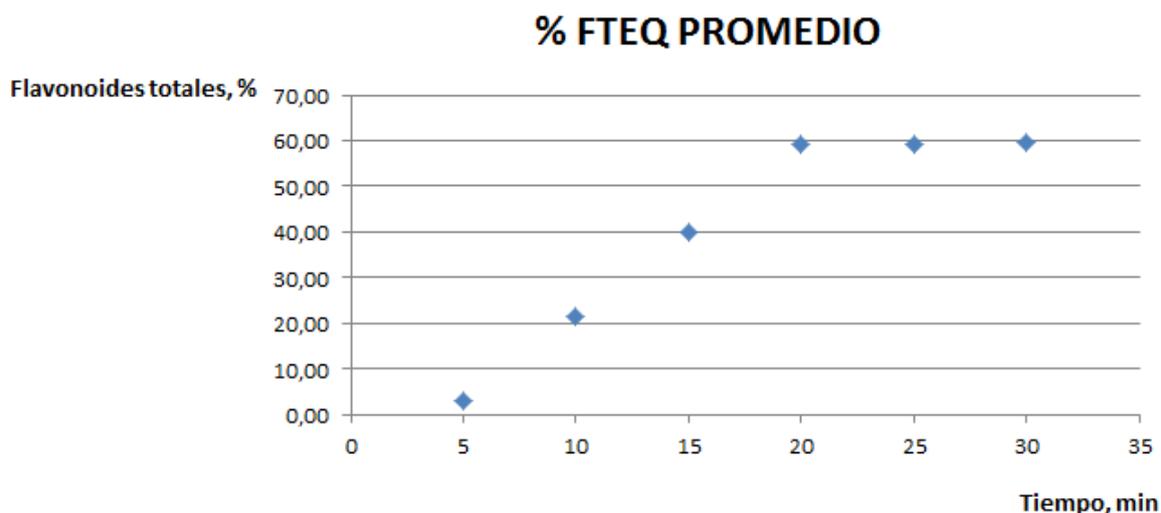


GRÁFICO Nº 2. PERFIL DE LIBERACIÓN DE LA FORMULACIÓN 1. PLANTA PILOTO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR. QUITO. AGOSTO – DICIEMBRE

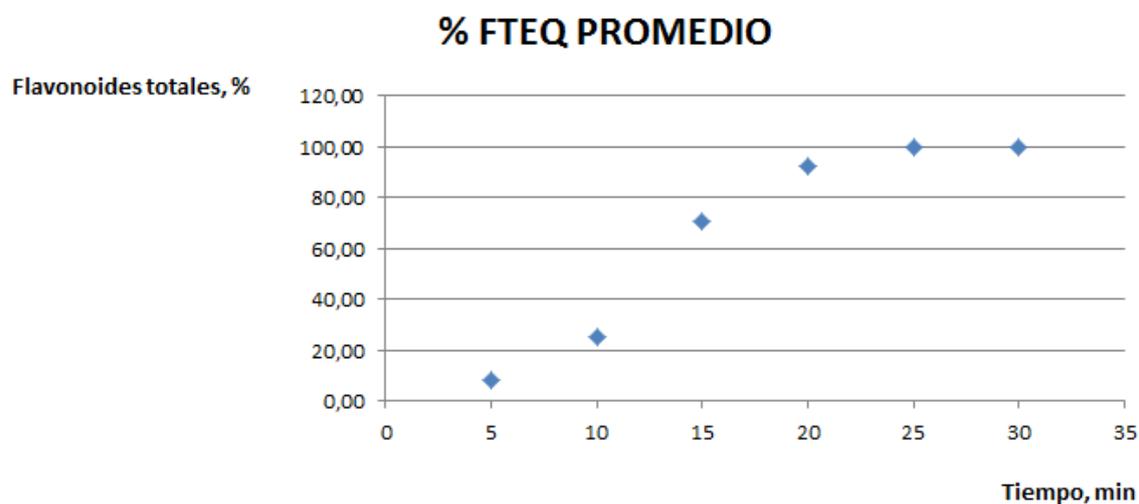
**CUADRO Nº 20. RESULTADOS PERFIL DE LIBERACIÓN DE LA FORMULACIÓN 1 REALIZADO EN LA PLANTA PILOTO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR. QUITO. AGOSTO – DICIEMBRE 2012**

<b>TIEMPO, min</b>	<b>Flavonoides totales expresados como quercetina, %</b>	<b>Desviación estándar</b>
5	3,20	±2,11
10	21,45	±3,19
15	39,81	±3,43
20	59,14	±7,17
25	59,35	±6,69
30	59,46	±6,84

Del ensayo de disolución de la Formulación 1, la primera observación es que no se llega a superar una liberación superior al 60%, con lo cual se puede hipotetizar que el soporte fosfato dicálcico no es el más favorable por incompatibilidades que pueden ser de carácter químico por cierto grado de afinidad entre la fracción flavónica y aquel “complejación”, o interacciones que induzcan una inestabilidad química de los flavonoides que se sabe tienen cierto carácter ácido, lo que puede causar desplazamientos del máximo de absorción debido a la formación de derivados que absorben a distinta longitud de onda.

Por otra parte puede ocurrir que el tiempo de disolución sea insuficiente, aunque es una opción optimista debido a que el comportamiento de la concentración en la curva a partir de los 20 minutos se torna constante, por lo que lo dicho en el párrafo anterior es susceptible de ser verificado por estudios más profundos.

### 3.7.5.2 Formulación 2



**GRÁFICO N° 3. PERFIL DE LIBERACIÓN DE LA FORMULACIÓN 2. PLANTA PILOTO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR. QUITO. AGOSTO – DICIEMBRE**

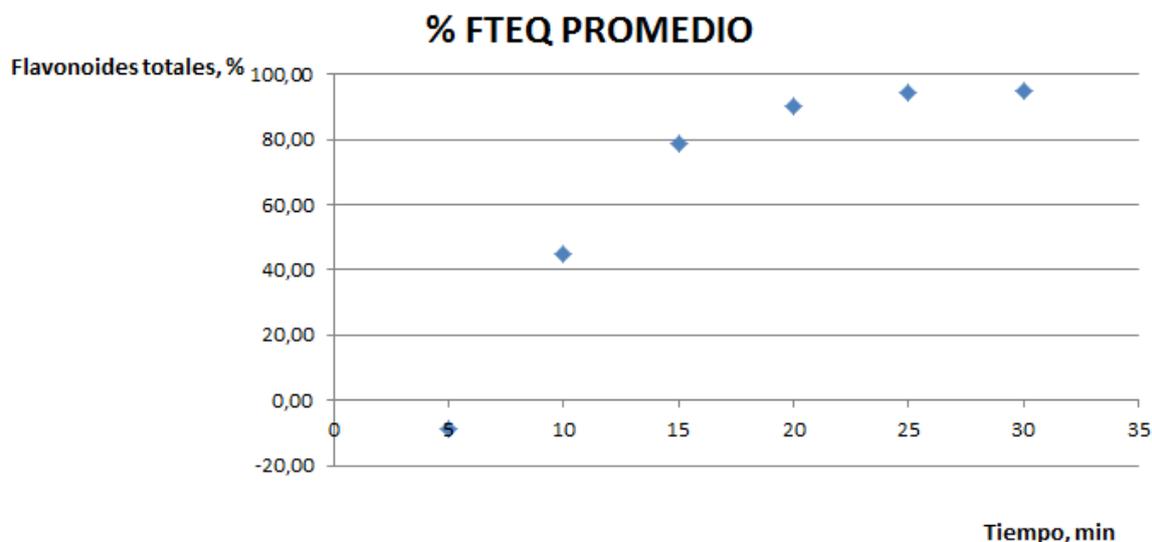
**CUADRO N° 21. RESULTADOS PERFIL DE LIBERACIÓN DE LA FORMULACIÓN 2 REALIZADO EN LA PLANTA PILOTO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR. QUITO. AGOSTO – DICIEMBRE 2012**

<b>TIEMPO, min</b>	<b>Flavonoides totales expresados como quercetina, %</b>	<b>Desviación estándar</b>
5	8,60	±0,49
10	25,01	±0,86
15	70,48	±1,31
20	92,40	±1,62
25	99,96	±1,78
30	99,96	±1,80

El comportamiento denotado por la Formulación 2 es favorable tanto en la cantidad de flavonoides totales disueltos aproximadamente el 100%, como en medida de que se logra un relativo control de la liberación, esta peculiaridad puede ir de la mano con la distribución granulométrica del granulado en función de las proporciones de diluyentes usados, dado que se pudo verificar mientras se lo elaboraba que existían gránulos de

tamaño diverso lo que al momento de la compresión pudo haber determinado un mejor desempeño.

### 3.7.5.3 Formulación 3



**GRÁFICO Nº 4. PERFIL DE LIBERACIÓN DE LA FORMULACIÓN 3. PLANTA PILOTO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR. QUITO. AGOSTO – DICIEMBRE**

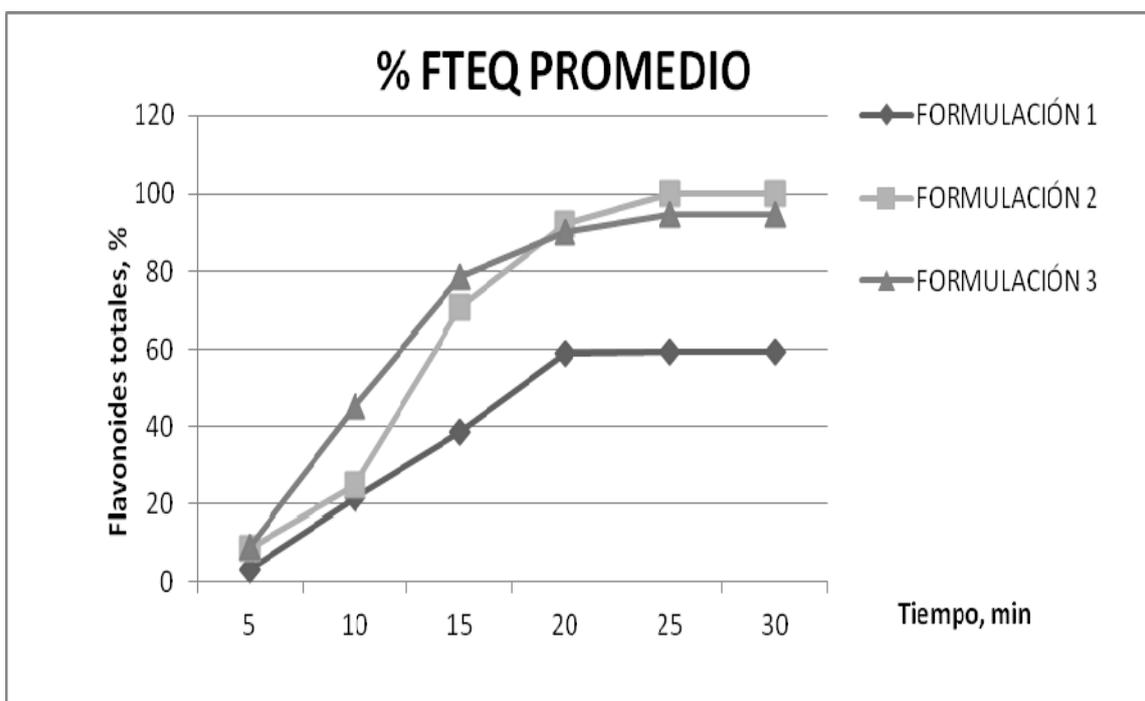
**CUADRO Nº 22. RESULTADOS PERFIL DE LIBERACIÓN DE LA FORMULACIÓN 3 REALIZADO EN LA PLANTA PILOTO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR. QUITO. AGOSTO – DICIEMBRE 2012**

TIEMPO, min	Flavonoides totales expresados como quercetina, %	Desviación estándar
5	9,01	±1,17
10	45,10	±1,30
15	78,47	±1,62
20	90,35	±1,78
25	94,56	±2,45
30	94,77	±1,66

El comportamiento de la Formulación 3, igualmente que en el caso anterior es favorable en la cantidad de flavonoides totales disueltos aproximadamente el 95%, más no en el control relativo de la liberación, puesto que existe más bien una liberación rápida y no tan sostenida con respecto a la Formulación 2, esto puede ser resultado similarmente a la distribución granulométrica del granulado en función de las proporciones de diluyentes usados, dado que se pudo verificar mientras se lo elaboraba que existían gránulos de tamaño homogéneo lo que al momento de la compresión pudo haber determinado esta clase de cinética de liberación.

### 3.7.5.4 Comparación de las tres formulaciones.

**GRAFICO Nº 5. PERFIL DE LIBERACIÓN DE LAS FORMULACIONES 1, 2, 3. PLANTA PILOTO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR. QUITO. AGOSTO – DICIEMBRE**



En el gráfico se puede apreciar que la formulación 2 y 3 tienen una liberación aproximada al 100%, observándose también la formulación 3 tiene una aproximación al 60%, constatando así lo ya expuesto en las gráficas 2,3,4.

**CUADRO Nº 22. RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE VARIANZA A TIEMPO 30 MINUTOS COMPARANDO LAS TRES FORMULACIONES MEDIANTE EL ESTUDIO DE DISOLUCIÓN DE LA FRACCIÓN FLAVÓNICA.**

<b>ANÁLISIS DE VARIANZA</b>					
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	29,4585	5,891	2,8639	0,13646	5,0503
Columnas (% de disolución)	80,6086	80,608	39,1836	0,001526	6,6078
Error	10,286	2,0572			
Total	120,3532				

Del análisis de varianza al 0.05%, al haberse verificado diferencias significativas entre las formulaciones debido a que el valor de F supera por mucho al valor crítico es necesario realizar un post-test que para este trabajo de investigación es la prueba de Tukey al mismo nivel de significancia que el ANOVA.

Después de haber realizado el test de Tukey HSD al 0.05% en el programa SPSS, se obtuvo que las formulaciones 2 y 3 no muestran diferencias significativas, no así la Formulación 1 que difiere. A la vista de este resultado la Formulación 1 queda descartada para los fines proyectados en este trabajo de investigación.

## CAPITULO IV

### 4. CONCLUSIONES

1. Los parámetros establecidos para el control de calidad de la materia prima de *Justicia chlorostachya* que fueron adquiridas, cumplen con los parámetros que se requieren para ser usado.
2. Después del screening fitoquímico realizado al extracto fluido de *Justicia chlorostachya* se, concluye, que los compuestos fenólicos con prototipo flavónico se encuentran en abundancia en la planta, siendo así los metabolitos potencialmente activos, responsables de la actividad farmacológica investigada y de otras más, los mismos que actúan en forma conjunta y sinérgica con la matriz del extracto.
3. La elaboración de los comprimidos con extracto vegetal obtenido de las hojas de *Justicia chlorostachya*, brindo una mejor presentación del fitomedicamento, promoviendo a una fácil administración por vía oral logrando efectos adecuados; dosificación exacta; menor costo; mayor estabilidad.
4. El fitofármaco sólido se realizó mediante el método de granulación húmeda, utilizando como excipientes aglutinante, desintegrante y lubricantes los cuales se mantuvieron en proporciones constantes; variándose las proporciones de diluyentes para verificar el efecto que aquellas ejercen sobre la liberación de la fracción flavónica correspondiente a las tres formulaciones, con un peso de 600 mg con una dureza entre 6 a 9 Kgf.
5. Se llegó a determinar que las formulaciones cumplen con los ensayos expuestos por la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica para comprimidos, resistencia

a la rotura, friabilidad, uniformidad de masa y desintegración.

6. De las tres formulaciones elaboradas se concluye en base a los cuadros correspondientes, que la Formulación 1 en la que se utilizó como diluyente fosfato dicálcico no demuestra el desempeño esperado en lo que respecta a la liberación de FTEQ, las Formulaciones 2 y 3 en las que se utilizó proporciones almidón/lactosa como diluyente se tiene que en función de la liberación son viables y aún más al no exhibir diferencias significativas entre sí en términos estadísticos.
7. En la formulación 1 en la cual se utilizó como diluyente fosfato dicálcico es notable que no libero en un 100% FTEQ, con respecto a las dos formulaciones posteriores, debido a la naturaleza básica del diluyente la cual pudo haber llegado a formar un complejo que impide la liberación de los flavonoides.

## **CAPITULO V**

### **5. RECOMENDACIONES**

1. Realizar estudios de estabilidad para la estimación de vida útil del producto.
2. Se recomienda se realicen nuevas investigaciones que permitan profundizar más en el comportamiento que los componentes dentro de una formulación determinan sobre la estabilidad, liberación y desempeño sobre el desarrollo de nuevas formas de dosificación (sistemas de entrega de fármaco o complejo multiactivo).
3. De preferencia los comprimidos se administran con agua, no combinar con otros medicamentos para así evitar cualquier tipo de interacciones medicamentosas.
4. Para la utilización de la tableteadora se debe realizar una limpieza profunda de todas las partes para evitar alguna contaminación cruzada.
5. Debería estudiarse además, otras actividades farmacológicas derivadas del presente trabajo vinculándose a la riqueza de compuestos fenólicos de nuestra planta.

## CAPITULO VI

### 6. RESUMEN

El presente trabajo formulación y elaboración de un comprimido con actividad antidiabética a base de *Justicia chlorostachya leonard*”, realizado en la Escuela de Bioquímica de la ESPOCH y en la Facultad de Ciencias de la Universidad Central del Ecuador.

Con la aplicación del método Analítico-Experimental se utilizó extracto vegetal (Insulina) con concentración 0.09mg de extracto fluido/comprimido, excipientes, tableteadora, durómetro, balanza analítica, desintegrador, friabilizador, disolutor; aplicando diferentes técnicas como son: determinaciones fisicoquímicas, composición bromatológica, compresión por granulación húmeda, desarrollando tres formulaciones para utilizar diferentes soportes: fosfato dicálcico (Formulación 1), almidón-lactosa 50/25 (Formulación 2), almidón-lactosa 25/50 (Formulación 3).

Obteniendo como resultados comprimidos que cumplen parámetros farmacotécnicos: uniformidad de masa, resistencia  $F_1$  6.12kgf /  $F_2$  6.53kgf /  $F_3$  6.65kgf, friabilidad  $F_1$  0.93% /  $F_2$  0.68% /  $F_3$  0.74% , desintegración  $F_1$  15.5min /  $F_2$  12.8min /  $F_3$  5.2min, del análisis microbiológico se tuvo ausencia para aerobios mesófilos, ausencia de mohos levaduras, ausencia de coliformes totales y fecales, indicando ausencia de contaminación tipo higiénico y de manufactura.

La liberación flavónica determinó diferentes comportamientos, la Formulación 1 no llega al 60% siendo no favorable, las Formulaciones 2 y 3 muestran un comportamiento favorables liberando 95 y 100% del principio activo.

Se recomienda al sector estudiantil realizar estudios de otras actividades farmacológicas derivadas del presente trabajo vinculándose a la riqueza de compuestos fenólicos de Insulina, que contribuyan a mejorar el estilo de vida del paciente diabético.

## 6. ABSTRACT

The present research work formulation and elaboration of a pill with antidiabetic activity based on *Justicia Chlorostachya Leonard*”, developed in the Biochemistry School of ESPOCH and in the Science Faculty of the Central University of Ecuador.

By applying the Analytical-Experimental method, it was used a vegetable extract (Insulin) with 0.09mg concentration of fluid/compact extract, excipients, tabletmarket, durometer, analytical scale, desintegrator, friabilizator, disolutor, applying different techniques such as: physicalchemical prescriptions, bromatological composition, compression by humid granulation developing this way three formulations in order to use different support: Sodium phosphate(Formulation 1), yeast-lactose 50/25(Formulation 2), yeast-lactose 25/50(Formulation 3).

Having as a result pills that meet pharmacotechnical parameters: mass equality, resistance F1 6.12kgf/ F2 6.53kgf/F3 6.65kgf, friability F1 0.93%/F2 0.68%/ F3 0.74%, disintegration F1 15.5 min/ F2 12.8min/ F3 5.2min, from the microbiological analysis it was obtained absence of mesophile aerobic, absence of mould yeast, absence of total and faecal coliforms, showing absence of higienic and manufacturing contamination.

The falvonic release determined different behaviours, Formulation 1 does not reach 60% being not favorable, Formulations 2 and 3 show favorable behaviours, releasing 95 and 100% of the active ingredient.

It is recommended to students to perform studies of other pharmacological activities derived from this research word, entailing to the richness of phenolic compounds of Insulin, to contribute improving the diabetic patient lifestyle.

## CAPITULO VII

### 7. BIBLIOGRAFÍA

1. **ACOSTA M.**, Vademécum de Plantas Medicinales del Ecuador., Quito-Ecuador., Abda-yala., 1992., pp. 420.
2. **AGAPITO T, y otros.**, Fitomedicina. Lima., Isabel., 2004., pp. 1-8,24-26.
3. **ALONSO J.**, Tratado de Fitofármaco y Nutraceutica., Buenos Aires., Corpus., 2004., pp. 95-104, 641-646, 719-725.
4. **AULTON M.**, Farmacia la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas., 2<sup>da</sup> ed., Madrid., Elsevier., 2004., pp.138, 146,159.
5. **BRUNETON J.**, Farmacognosia., Fitoquímica plantas medicinales., 2<sup>da</sup> ed., Zaragoza., Acribia., 2001., pp. 250-252.
6. **CÁCERES A.**, Plantas de Uso Medicinal., Guatemala., Universitaria., 2001., pp. 9,27,101.
7. **CHIEJ R.**, Guía de Plantas Medicinales., 2<sup>da</sup> ed., Barcelona-España., Grijalbo., 1983., pp. 57-62.

8. **DÄRR A.**, Elementos de la Tecnología Farmacéutica., Zaragoza-España., Acribia., 1979., pp. 18, 108-110.
9. **DOMINGUEZ X.**, Métodos de Investigación Fitoquímica., México DF., Limusa., 1999., pp 161-173.
10. **FIGUEROA D.**, Diabetes mellitus., 13va ed., Madrid-España., Editoriales Harcourt Brace., 2009., pp. 1933-1969.
11. **FLOREZ J.**, Farmacología humana., 3era ed., Barcelona-España., Editorial Masson., 1996., pp. 927-943.
12. **GENNARO A.**, Farmacia Remington., 20<sup>va</sup> ed., Buenos Aires., Medica Panamericana., 2003., pp. 996-1000,1005-1010.
13. **GROSS E.**, Introducción al Estudio de Productos Naturales., Washington D.C., Chrysalis., 1995., pp. 78-90.
14. **GURNI A, y otros.**, Muestreo de Drogas Vegetales., Buenos Aires., Medica Panamericana., 1998., pp. 111-118.
15. **IRAIZOZ A.**, Conferencias de Tecnología Farmacéutica., Habana., Universidad de la Habana., 1990., pp. 199-203.
16. **JATIVA C.**, Texto Básico de Farmacognosia., Riobamba., Docucentro ESPOCH., 2009., pp. 13, 19, 38, 76.
17. **JATO V.**, Tecnología Farmacéutica., Madrid., Romargraf., Volumen II., 1997., pp. 326-420.

18. **KUKLINSKI C.**, Estudio de las Drogas y Sustancias Medicamentosas de Origen Natural., Farmacognosia., Barcelona., Omega., 2000., pp. 515.
19. **LEHIR A.**, Farmacia Galénica., Barcelona., Masson., 1995., pp. 1024-1026.
20. **LOCK O.**, Investigación Fitoquímica., Métodos en el estudio de productos naturales., Perú., Pontificia Universidad Católica del Perú., 1994., pp. 1-11.
21. **MONTALVO E.**, Introducción a la Tecnología Farmacéutica., Universidad Central del Ecuador., Facultad de Ciencias Químicas., Quito-Ecuador., 1994. pp. 109-184, 137,144.
22. **NARANJO P.**, Hierbas del Ecuador: plantas medicinales., Quito., Universitaria., pp. 27, 46, 86.
23. **PHARMACOPEIA NATIONAL FORMULARY.**, Normas de Estándar Internacional., USP XXX. NF 25., 2007., Pp. 1267-1268, 1477, 2258, 2262, 2268, 2296, 2309-2310.
24. **RAYMOND K, y otros.**, Enciclopedia de Tecnología Química., México., Hispanoamericana., Volumen V., pp. 630.
25. **SAMANIEGO R, y otros.**, Fundamentos Tecnología Farmacéutica., Médica., Quito., Universitaria., 1987., pp. 1343-1347.

26. **SHARAPIN N.**, Fundamentos de Tecnología de Productos Fitoterapéuticos., Bogotá., Convenio Andrés Bello., 2000., pp. 17,38-40, 120,121.
27. **WAGNER H.**, Plant Drug Analysis., 2<sup>da</sup>ed., Berlin., Springer., 1996., pp. 212, 300,302.

#### **BIBLIOGRAFÍA INTERNET**

28. **INTRODUCCIÓN A LA FITOTERAPIA.**  
<http://www.ohani.cl/hierbas.htm>  
2012-06-02
29. **LA FITOTERAPIA COMO HERRAMIENTA TERAPÉUTICA.**  
[http://www.nexusediciones.com/pdt/gine2005\\_1/gi-6-1-004.pdf](http://www.nexusediciones.com/pdt/gine2005_1/gi-6-1-004.pdf)  
2012-05-30
30. **DÍA INTERNACIONAL DE LA DIABETES.**  
[http://www.elcomercio.com/noticiaEC.asp?id\\_noticia=150707&id\\_seccion=8.](http://www.elcomercio.com/noticiaEC.asp?id_noticia=150707&id_seccion=8)  
2012/06/14
31. **DÍA INTERNACIONAL DE LA DIABETES.**  
<http://www.elmercurio.com.ec/web/titulares.php?seccion=xJoURM>  
2012/06/14

**32. ENFERMEDADES DERIVADAS DE LA DIABETES.**

<http://www.monografias.com/trabajos11/diabe/diabe.shtml>  
2012/07/10

**33. ESTUDIOS COMPARATIVOS HIPOGLICEMIANTES**

[http://www.elsevier.com/wps/find/homepage.cws\\_home](http://www.elsevier.com/wps/find/homepage.cws_home)  
2012/10/03

**34. IMPORTANCIA DE LAS PLANTAS MEDICINALES**

<http://www.cientec.or.cr/ciencias/articulos.html>  
2013/07/28

**37. *Justicia chlorostachya***

<http://www.utp.edu.co/php/revistas/ScientiaEtTechnica/docsFTP/19142387-390.pdf>  
2013/07/30

**35. PRINCIPIOS ACTIVOS DE LAS PLANTAS MEDICINALES.**

<http://www.botanicalonline.com/medicinalesprincipios.htm>  
2013-06-02

**36. LAS PLANTAS MEDICINALES.**

[http://www.dsalud.com/fitoterapia\\_numero17.htm](http://www.dsalud.com/fitoterapia_numero17.htm)  
2013-06-02

## CAPITULO VIII

### 8. ANEXOS

#### ANEXO No 1 CERTIFICADO DE ANÁLISIS DE POLIVINILPIRROLIDONA

**MATERIAL:** POLIVINILPIRROLIDONA (PVP)  
**PROVEEDOR:** RESIQUIM  
**LOTE DEL PROVEEDOR:** 10478879  
**CÓDIGO:** MP06171  
**LOTE INTERNO:** 06959  
**FECHA ELAB:** 2011-05  
**FECHA EXP:** 2015-05

**N° DE ANÁLISIS:** 220453  
**F MUESTREO:** 2012-09-15  
**F ANALISIS:** 2012-09-17  
**CANTIDAD:** 50 kg.  
**N° BULTOS:** 2

ENSAYO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
1. ASPECTO	Polvo blanco a blanco cremoso, inodoro e higroscópico sabor dulce e inodoro. Estable al aire pero no absorbe con facilidad los olores.	CUMPLE
2. SOLUBILIDAD	<b>AGUA</b> Fácilmente Soluble <b>ETANOL</b> Fácilmente Soluble <b>CLOROFORMO</b> Fácilmente Soluble <b>ETER</b> Insoluble	CUMPLE
3. IDENTIFICACIÓN	Con Yodo producción de color rojo intenso	CUMPLE
4.pH	Solución (1:10) Entre 3.0 – 7.0	4.11
5. ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO <i>Aerobios Totales</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomona sp.</i> <i>Hongos y Levaduras</i>	< 10 <sup>2</sup> ufc/g o ml Ausencia Ausencia < 50 ufc/g o ml	< 10 ufc/g Ausencia Ausencia Ausencia
<b>OBSERVACIONES:</b>		

**Disposición:** Aprobado

**ANEXO No 2 CERTIFICADO DE ANÁLISIS DE ALMIDÓN USP**

**MATERIAL:** ALMIDÓN USP  
**PROVEEDOR:** RESIQUIM  
**LOTE DEL PROVEEDOR:** 007652247  
**CÓDIGO:** MP06960  
**LOTE INTERNO:** 014564  
**FECHA ELAB:** 2011-05  
**FECHA EXP:** 2014-05

**N° DE ANÁLISIS:** 220454  
**F MUESTREO:** 2012-08-29  
**F ANALISIS:** 2012-09-08  
**CANTIDAD:** 50 kg  
**N° BULTOS:** 2

ENSAYO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
<b>1.ASPECTO</b>	Masas blancas irregulares y angulares de polvo fino, inodoro y de sabor tenue característico; gránulos poligonales redondeados o esteroides de unas 35µ de diámetro que tiene una hendidura circular o de varios diámetros.	CUMPLE
<b>2. SOLUBILIDAD</b>	<b>Agua Fría:</b> Insoluble	CUMPLE
	<b>Alcohol:</b> Insoluble	
<b>3. IDENTIFICACIÓN</b>	Al hervirlo con 20 veces su peso de agua por unos minutos y enfriar, queda una jalea blanquecino translúcida.	CUMPLE
<b>4. PERDIDA POR SECADO</b>	A 120°C por 4 horas pierde no más que 14% de su peso.	8.83%
<b>5.pH</b>	4.5 -7.0	5.51
<b>6.VALORACIÓN</b>	Consume no más de 2.7 ml de Yodo 0.01N.	0.26 ml
<b>7.RESÍDUOS DE IGNICIÓN</b>	No más del 0.5% sobre 2 g de muestra.	0.14%
<b>8. ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO</b> <i>Escherichia coli</i>	Ausencia	Ausencia
<b>OBSERVACIONES:</b>		

**Disposición:** Aprobado

**ANEXO No 3 CERTIFICADO DE ANÁLISIS DEL ESTEARATO DE MAGNESIO**

**MATERIAL:** ESTEARATO DE MAGNESIO  
**PROVEEDOR:** RESIQUIM  
**LOTE DEL PROVEEDOR:** 1029878763  
**CÓDIGO:** MP0564  
**LOTE INTERNO:** 04654  
**FECHA ELAB:** 2010-07  
**FECHA EXP:** 2014-07

**N° DE ANÁLISIS:** 220656  
**F MUESTREO:** 2012-09-01  
**F ANALISIS:** 2012-09-08  
**CANTIDAD:** 50 kg  
**N° BULTOS:** 2

ENSAYO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
<b>1.ASPECTO</b>	Polvo fino muy voluminoso, que tiene un tenue olor característico. Es untuoso se adhiere con facilidad a la piel y está libre de asperezas.	CUMPLE
<b>2. SOLUBILIDAD</b>	<b>AGUA</b> Insoluble <b>ETANOL</b> Insoluble <b>ETER</b> Insoluble.	CUMPLE
<b>3. DETERMINACIÓN DE CLORUROS</b>	No más de 1.4 ml consumidos de HCl 0.02N	0.50 ml
<b>4.DETERMINACIÓN DE SULFATOS</b>	≤ 0.03mlH <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 0.1N consumido em La titulación.	1.3 ml.
<b>4. ACIDEZ O ALCALINIDAD</b>	≤ 0.05ml HCl 0.1N o de NaOH 0.1N para producir cambio de color	0.30ml
<b>5.ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO</b> <i>Aerobios Totales</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomona sp.</i> <i>Hongos y Levaduras</i>	< 10 <sup>2</sup> ufc/g o ml Ausencia Ausencia < 50 ufc/g o ml	< 10 ufc/g Ausencia Ausencia Ausencia
<b>OBSERVACIONES:</b>		

**Disposición:** Aprobado

**ANEXO No 4 CERTIFICADO DE ANÁLISIS DE LACTOSA MONOHIDRATO USP**

**MATERIAL:** LACTOSA MONOHIDRATO USP  
**PROVEEDOR:** FRIESLANDCAMPINA  
**LOTE DEL PROVEEDOR:** 10-8453557  
**CÓDIGO:** MP04568  
**LOTE INTERNO:** 057830  
**FECHA ELAB:** 20011-12  
**FECHA EXP:** 2014-11

**N° DE ANÁLISIS:** 220655  
**F MUESTREO:** 2012-07-30  
**F ANALISIS:** 2012-08-02  
**CANTIDAD:** 50 kg  
**N° BULTOS:** 2

ENSAYO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
<b>1.ASPECTO</b>	Masas duras o polvo cristalino blanco o blanco cremoso de tenue sabor dulce e inodoro. Estable al aire pero absorbe con facilidad los olores.	CUMPLE
<b>2. SOLUBILIDAD</b>	1 g es soluble en 5 ml de agua y 2.6 ml de agua hirviendo; muy poco soluble en alcohol, insoluble en cloroformo y éter.	CUMPLE
<b>3. IDENTIFICACIÓN</b>	Disolver 250 mg de lactosa en 5 ml de agua adicionar 3 ml de NH <sub>4</sub> OH y calentar a baño maría a 80°C por 10 min se forma un color rojo.	CUMPLE
<b>4. CLARIDAD Y COLOR DE LA SOLUCIÓN</b>	Una solución de 3g en 100 ml de agua hirviendo es completamente clara e incolora.	CUMPLE
<b>5.pH</b>	Solución (1:10) Entre 4 a 6.5	5.61
<b>6.ACIDEZ O ALCALINIDAD</b>	≤ 0.4 ml de NaOH.	0.20 ml
<b>7.RESIDUOS DE IGNICIÓN</b>	No más del 0.1%.	0.03%
<b>8. ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO</b> <i>Aerobios Totales</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomona sp.</i> <i>Hongos y Levaduras</i>	< 10 <sup>2</sup> ufc/g o ml Ausencia Ausencia < 50 ufc/g o ml	< 10 ufc/g Ausencia Ausencia Ausencia
<b>OBSERVACIONES:</b>		

**Disposición:** Aprobado

**ANEXO No 5 CERTIFICADO DE ANÁLISIS DE CELULOSA MICROCRISTALINA AVICEL PH 102**

**MATERIAL:** CELULOSA MICROCRISTALINA AVICEL PH 102 **N° DE ANÁLISIS:** 220655  
**PROVEEDOR:** FRIESLANDCAMPINA **F MUESTREO:** 2012-07-30  
**LOTE DEL PROVEEDOR:** 90649 **F ANALISIS:** 2012-08-02  
**CÓDIGO:** MP044678 **CANTIDAD:** 50 kg  
**LOTE INTERNO:** 057487393 **N° BULTOS:** 2  
**FECHA ELAB:** 20010-20  
**FECHA EXP:** 2013-20

ENSAYO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
<b>1.ASPECTO</b>	Polvo fino, de color blanco a casi blanco. Compuestas de partículas no fibrosas de libre fluidez.	CUMPLE
<b>2. SOLUBILIDAD</b>	Insoluble en agua, en ácidos diluidos y en la mayoría de los disolventes orgánicos, prácticamente insoluble en solución de NaOH:H <sub>2</sub> O(1/20).	CUMPLE
<b>3. IDENTIFICACIÓN A</b>	Solución yodada de cloruro de zinc 2mL/celulosa microcristalina 10mg: Color violeta-azul.	CUMPLE
<b>4. CLARIDAD Y COLOR DE LA SOLUCIÓN</b>	Una solución de 3g en 100 ml de agua hirviendo es completamente clara e incolora.	CUMPLE
<b>5.pH</b>	5.5 – 7.0	6.2
<b>6.RESIDUOS DE IGNICIÓN</b>	No más del 0.05%	0.04%
<b>7. ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO</b> <i>Aerobios Totales</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomona sp.</i> <i>Hongos y Levaduras</i>	< 10 <sup>2</sup> ufc/g o ml Ausencia Ausencia < 50 ufc/g o ml	< 10 ufc/g Ausencia Ausencia Ausencia
<b>OBSERVACIONES:</b>		

**Disposición:** Aprobado

**ANEXO No 6 CERTIFICADO DE ANÁLISIS DE FOSFATO DICÁLCICO DIHIDRATO USP**

**MATERIAL:** FOSFATO DICÁLCICO DIHIDRATO USP  
**PROVEEDOR:** RISIQUIM  
**LOTE DEL PROVEEDOR:** 36374  
**CÓDIGO:** MP04548  
**LOTE INTERNO:** 12-456  
**FECHA ELAB:** 20012-18  
**FECHA EXP:** 2014-18

**N° DE ANÁLISIS:** 24555  
**F MUESTREO:** 2012-09-08  
**F ANALISIS:** 2012-09-12  
**CANTIDAD:** 50 kg  
**N° BULTOS:** 2

ENSAYO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
<b>1.ASPECTO</b>	Polvo cristalino muy fino, de color blanco, 92 a 98%de partículas inferiores a 160um.	CUMPLE
<b>2. SOLUBILIDAD</b>	Poco soluble en agua, insoluble en etanol.	CUMPLE
<b>3. IDENTIFICACIÓN A</b>	Prueba de detección de potasio y de fosfato	CUMPLE
<b>4. CLARIDAD Y COLOR DE LA SOLUCIÓN</b>	Una solución de 3g en 100 ml de agua hirviendo es completamente clara e incolora.	CUMPLE
<b>5.pH</b>	6.9-8.1	7.4
<b>6.RESIDUOS DE IGNICIÓN</b>	No más del 24.5%-26.5%	25%
<b>7. PERDIDA POR CALCINACIÓN</b>	No más del 8.5% / 30min.	6.98%
<b>8. ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO</b> <i>Aerobios Totales</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomona sp.</i> <i>Hongos y Levaduras</i>	< 10 <sup>2</sup> ufc/g o ml Ausencia Ausencia < 50 ufc/g o ml	< 10 ufc/g Ausencia Ausencia Ausencia
<b>OBSERVACIONES:</b>		

**Disposición:** Aprobado

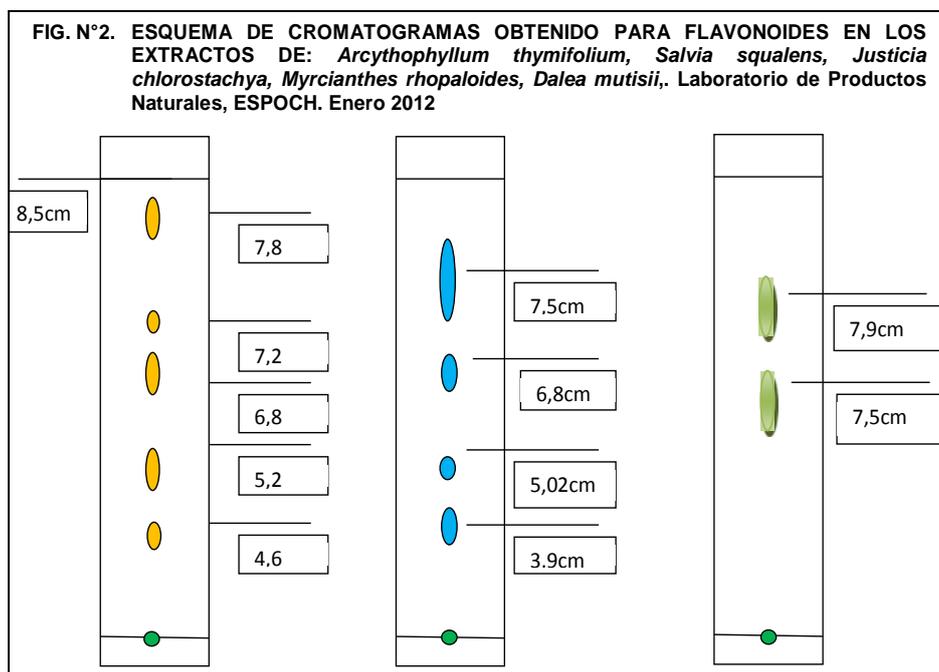
ANEXO No 7 CUADRO COMPARATIVO DE TAMIZAJE FITOQUÍMICO DE INSULINA

CUADRO N° 6: TAMIZAJE FITOQUÍMICO DE LAS DROGAS CRUDAS, Laboratorio de Productos Naturales, ESPOCH. Enero 2012						
Ensayo	Indicadores	Arrayán	Pumín	Insulina	Chisag	Iso
<b>Dragendorff/Alcaloides</b>	Opalecencia(+)	+	-	+	-	-
	Turbidez definida(++)					
	Precipitado Naranja(+++)					
<b>Mayer/Alcaloides</b>	Opalecencia(+)	-	-	-	+	+
	Turbidez definida(++)					
	Precipitado Naranja(+++)					
<b>Wagner/Alcaloides</b>	Opalecencia(+)	++	+++	+	-	-
	Turbidez definida(++)					
	Precipitado Naranja(+++)					
<b>Baljet/Lactonas</b>	Color Rojo(++)	+++	++	-	-	-
	Precipitado(+++)					
<b>Borntrager/Quinonas</b>	Rosado (++)	++	+	+	+	-
	Rojo(+++)					
<b>Lieberman-Buchard/Triterpenos</b>	Rosado-Azul	-	-	Rosa	-	Verde
	Intenso-Visible			+		+
	Oscuro-Negro(+)					
<b>Catequinas</b>	Mancha verde carmelita/UV	-	+	-	+	-
<b>Resinas</b>	Precipitado(+)	-	+	-	+	+
<b>Fehling/Azucares Reductores</b>	Color/precipitado rojo ladrillo(+)	+	++	+	++	+
<b>Espuma/Saponinas</b>	Espuma persistente 2 <sup>o</sup> (+)	++	+	-	++	-
<b>Cloruro Férrico/Taninos</b>	Rojo-Vino(+) Verde intenso(+) Azul(+)	AZUL +	VERDE +	-	VERDE +	VERDE +
<b>Shinoda/Flavonoides</b>	Amarillo,naranja o rojo	++	+	++	++	+
<b>Principios Amargos</b>	Sabor amargo	+	++	+++	+	+
<b>Sudan III/Grasas</b>	Gotas de color rojo	+	++	+	+	++

(-) Ausencia; (+) Posible presencia; (++) Presencia confirmada; (+++) Presencia de cantidad suficiente

FUENTE: GUFFANTE ET AL. ESPOCH.

### ANEXO No 8 FIGURA COMPARATIVA DEL TAMIZAJE FITOQUÍMICO DE INSULINA



FUENTE: GUFFANTE ET AL. ESPOCH.

### ANEXO No 9 RECOLECCIÓN DE LA MATERIA PRIMA (VEGETAL)



FOTOGRAFÍA No 3. RECOLECCIÓN LIMPIEZA Y SECADO DE LA PLANTA

**ANEXO No 10 CONTROL DE CALIDAD DEL VEGETAL**



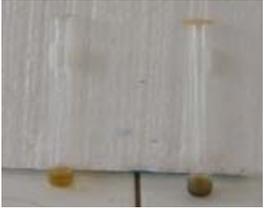
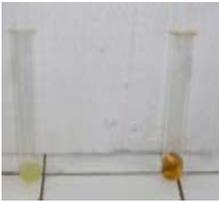
**FOTOGRAFÍA No 4. DETERMINACIÓN DE HUMEDAD**

**ANEXO No 11 EXTRACTO FLUIDO DE INSULINA**



**FOTOGRAFÍA No 5. DETERMINACIÓN DE HUMEDAD**

**ANEXO No 12 TAMIZAJE FITOQUÍMICO DE INSULINA**

 <p>ENSAYO DE DRAGENDORF</p>	 <p>ENSAYO DE MAYER</p>	 <p>ENSAYO DE WAGNER</p>
 <p>ENSAYO DE SUDAN</p>	 <p>ENSAYO DE SHINODA</p>	 <p>ENSAYO DE NINHIDRINA</p>
 <p>ENSAYO DE FHELING</p>	 <p>ENSAYO DE CLORURO FÉRRICO</p>	 <p>ENSAYO DE BORNTRAGER</p>

**FOTOGRAFÍA No 6 TAMIZAJE FITOQUÍMICO DE INSULINA**

**ANEXO No 13 PROCESO DE MANUFACTURA DE LOS COMPRIMIDOS FITOFARMACEUTICOS**



**FOTOGRAFÍA No 6. ESQUEMA DE ELABORACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS DE REALIZADO EN LA PLANTA PILOTO UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR. DICIEMBRE 2012**

**ANEXO No 14 CONTROL DE CALIDAD COMPRIMIDOS FITOFARMACÉUTICOS**



**FOTOGRAFÍA No 20. CONTROL DE FRIABILIDAD Y DESINTEGRACIÓN EN LOS COMPRIMIDOS FITOFARMACÉUTICOS REALIZADO EN LA PLANTA PILOTO UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR. DICIEMBRE 2012**