

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

ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



“Evaluación del efecto analgésico del extracto de los tallos de *Oreocereus leucotrichus* (abuelo o q’ealli) y su emulgel en ratas de laboratorio (*Rattus norvegicus*). Arequipa, 2014.”

**Trabajo de Tesis presentado por la
Bachiller en Farmacia y Bioquímica.**

GÓMEZ HUANCA, Silvia Marisol

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

Asesora:

Dra. María Elena, Guillen Núñez

Arequipa – 2015

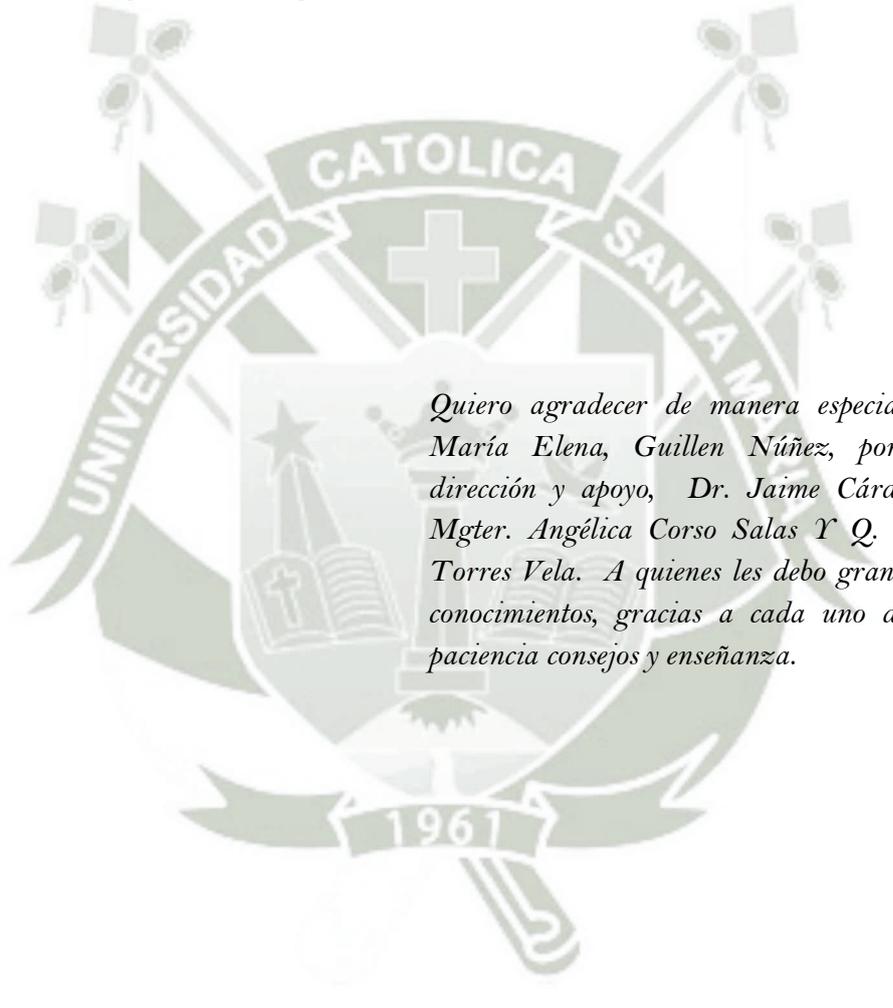
DEDICATORIA

*A **Dios** por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor*

*A mis padres **Enrique y Gloria**, por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica, como de la vida, por su incondicional apoyo, todo este trabajo ha sido posible gracias a ellos.*

*A **Milton** the love of my life, por su apoyo incondicional gracias por compartir mi vida y mis logros, y al mejor regalo de Dios **Cielito**.*

AGRADECIMIENTO



Quiero agradecer de manera especial a la Dra. María Elena, Guillen Núñez, por su valiosa dirección y apoyo, Dr. Jaime Cárdenas García, Mgter. Angélica Corso Salas Y Q. F. Fernando Torres Vela. A quienes les debo gran parte de mis conocimientos, gracias a cada uno de ellos, a su paciencia consejos y enseñanza.

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	5
OBJETIVOS	6
HIPÓTESIS	7
CAPÍTULO I	8
MARCO TEÓRICO	
1.1. Q'EALLI	9
1.1.1. NOMBRE CIENTÍFICO	
1.1.2. NOMBRES COMUNES	
1.1.3. DESCRIPCIÓN MORFOLÓGICA	
1.1.4. TAXONOMÍA VEGETAL	
1.1.5. HÁBITAT	10
1.1.6. USOS MEDICINALES TRADICIONALES	
1.1.7. OTROS USOS	
1.1.8. COMPOSICIÓN QUÍMICA.	11
1.2. EMULSIONES	13
1.2.1. DEFINICIONES	
1.2.1.1 EMULSIONES	
1.2.1.2 EMULSIFICACIÓN	
1.2.1.3 AGENTES EMULSIFICANTES	
1.2.1.4 FORMACIÓN DE CREMA	
1.2.1.5 COALESCENCIA	14
1.2.2. USOS DE LAS EMULSIONES	
1.2.2.1 PRODUCTOS ORALES	
1.2.2.2 PRODUCTOS TÓPICOS	
1.2.3. TIPOS DE EMULSIONES	
1.2.3.1 ACEITE EN AGUA	
1.2.3.2 AGUA EN ACEITE	15
1.2.3.3 FACTORES QUE DETERMINAN EL TIPO DE EMULSIÓN	
1.2.4. USOS DE LAS CREMAS	16
1.2.5. CARACTERÍSTICAS DE LOS EXCIPIENTES	

1.2.5.1	PREPARACIÓN DE EMULSIONES (CREMAS)	17
1.3.	CREMIGEL O EMULGEL	19
1.4.	SENSACIÓN DE DOLOR	
1.4.1.	MECANISMOS Y VÍAS DEL DOLOR	20
1.4.2.	TIPOS DE DOLOR	21
1.4.2.1	DOLOR CUTÁNEO Y SOMÁTICO PROFUNDO	
1.4.2.2	DOLOR VISCERAL	22
1.4.2.3	DOLOR REFERIDO	23
1.4.2.4	DOLOR AGUDO Y CRÓNICO	
1.4.2.4.1	DOLOR AGUDO	24
1.4.2.4.2	DOLOR CRÓNICO	25
1.4.3.	CONTROL DEL DOLOR	
1.4.3.1	INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS	
1.4.3.2	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	
1.4.3.2.1	ANALGÉSICOS NO NARCÓTICOS	26
1.4.3.2.2	ANALGÉSICOS OPIOIDES	27
1.4.3.2.3	ANALGÉSICOS COADYUVANTES	
1.4.3.3	INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS	28
1.5.	DICLOFENACO	
1.5.1.	FARMACODINAMIA	
1.5.2.	FARMACOCINÉTICA	
1.5.3.	INDICACIÓN, DOSIS Y PRESENTACIÓN	29
1.5.4.	REACCIONES ADVERSAS	
1.5.5.	CONTRAINDICACIONES	
CAPÍTULO II		30
MATERIALES Y MÉTODOS		
2.1.	LUGAR DE INVESTIGACIÓN	31
2.2.	MATERIAL	
2.2.1.	MATERIAL DE VIDRIO	
2.2.2.	EQUIPOS DE LABORATORIO	
2.2.3.	REACTIVOS	32
2.2.4.	OTROS	
2.2.5.	MATERIAL VEGETAL	33
2.2.6.	MATERIAL ANIMAL	
2.3.	MÉTODOS	
2.3.1.	MÉTODOS DE MUESTREO Y ESTANDARIZACIÓN	

2.3.2. PROCESAMIENTO DEL MATERIAL VEGETAL	34
2.3.2.1 RECOLECCIÓN	
2.3.2.2 SELECCIÓN	
2.3.2.3 ESTABILIZACIÓN Y DESECACIÓN	
2.3.2.4 PULVERIZACIÓN	35
2.3.3. PREPARACIÓN DE LOS EXTRACTOS	
2.3.3.1 MÉTODO	
2.3.3.2 FUNDAMENTO	
2.3.3.3 PROCEDIMIENTO	
2.3.4. ANÁLISIS FITOQUÍMICO PRELIMINAR	36
2.3.4.1 DETERMINACIÓN DE TERPENOS	37
2.3.4.2 DETERMINACIÓN DE FLAVONOIDES	
2.3.4.3 DETERMINACIÓN DE TANINOS	38
2.3.4.4 DETERMINACIÓN DE ALCALOIDES	
2.3.5. PREPARACIÓN DEL EMULGEL	39
2.3.6. EVALUACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO	42
2.3.6.1 INDUCCIÓN DEL DOLOR POR EL MÉTODO TÉRMICO	
2.3.6.2 INDUCCIÓN DEL DOLOR POR EL MÉTODO ELÉCTRICO	43
2.3.7. ESTADÍSTICA INFERENCIAL	45
2.3.7.1 ANÁLISIS DE VARIANZA (ANOVA)	
CAPITULO III	46
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
3.1 OBTENCIÓN DEL EXTRACTO	47
3.2 CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA	48
3.2.1 DETERMINACIÓN DE TERPENOS	49
3.2.2 DETERMINACIÓN DE FLAVONOIDES	
3.2.3 DETERMINACIÓN DE TANINOS	50
3.2.4 DETERMINACIÓN DE ALCALOIDES	51
3.3 OBTENCIÓN DEL EMULGEL	52
3.4 EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANALGESICA	54
3.4.1 EVALUACIÓN PILOTO	
3.4.2 EVALUACIÓN FINAL	60
CONCLUSIONES	69
RECOMENDACIONES	71
BIBLIOGRAFÍA	72
	III

ANEXOS	76
ANEXO 1: PRUEBA PILOTO	77
ANEXO 2: PRUEBA FINAL	78
ANEXO 3: DATOS TÉCNICOS DE LOS EXCIPIENTES DEL GEL	82



RESUMEN

En el presente trabajo se evaluó el probable efecto analgésico del extracto alcohólico de los tallos de *Oreocereus leucotrichus* (abuelo o q'ealli) y una forma farmacéutica tópica tipo emulgel que incluye este extracto. La evaluación se realizó en animales de experimentación pertenecientes a la especie *Rattus norvegicus*.

En primer lugar se procedió a la obtención de especímenes de *Oreocereus leucotrichus* (abuelo o q'ealli), uno de ellos fue utilizado para la identificación botánica, el resto fue tratado con la finalidad de obtener un extracto, por lo que se procedió a estabilizar, desecar y triturar los tallos de *Oreocereus leucotrichus* (abuelo o q'ealli). El extracto fue obtenido utilizando equipo Soxhlet teniendo como disolvente alcohol etílico de 96°.

El extracto obtenido fue sometido a una evaluación cromatográfica a fin de determinar su composición química preliminar, detectándose compuestos terpénicos, flavonoides y taninos, sin detectar la presencia de alcaloides. Posteriormente el extracto también fue utilizado para la obtención de una forma farmacéutica tópica tipo emulgel.

Para la evaluación del efecto analgésico se indujo dolor a los animales de experimentación mediante dos métodos, el método térmico y eléctrico. El primero de ellos consistió en sumergir la primera porción de la cola del animal en un baño de agua a $55 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, y el segundo en colocar al animal de experimentación sobre una parrilla metálica por donde fluye una corriente eléctrica; en ambos casos se observa el tiempo de reacción medido en segundos antes de administrar los tratamientos y después de 0, 30, 60, 90 y 150 minutos.

La evaluación en su primera fase consistió en realizar una prueba piloto a fin de determinar la concentración del extracto en el emulgel, la prueba piloto realizada sugirió una concentración del 20% del extracto en el emulgel. Para la prueba final los grupos experimentales fueron el grupo control, el grupo tratado con una forma farmacéutica comercial en emulgel, un grupo tratado con emulgel al 20% del extracto de *Oreocereus leucotrichus* (abuelo o q'ealli) y un grupo tratado solo con el extracto.

La prueba de múltiples rangos realizada a los grupos experimentales evidencia que los grupos control (4.276 seg) y extracto q'ealli (4.736 seg) son estadísticamente similares entre sí, así como también lo son los grupos de emulgel q'ealli (5.636 seg) y el preparado comercial (5.562 seg). Sin embargo el emulgel q'ealli y el preparado comercial son estadísticamente diferentes del grupo control y el extracto q'ealli. Por lo que gracias a los resultados de los ensayos se pudo demostrar el efecto analgésico.

ABSTRACT

In this paper the likely effect of the extract alcoholic from the stems of *Oreocereus leucotrichus* (grandfather or q'ealli) and a type emulgel topical dosage form that includes this excerpt was evaluated. The evaluation was conducted in experimental animals belonging to the species *Rattus norvegicus*.

First we proceeded to obtain specimens of *Oreocereus leucotrichus* (grandfather or q'ealli), one of which was used for botanical identification, the rest were treated in order to obtain an extract, so we proceeded to stabilize, drying and grinding stalks *Oreocereus leucotrichus* (grandfather or q'ealli). The extract was obtained using Soxhlet ethyl alcohol solvent having 96 °.

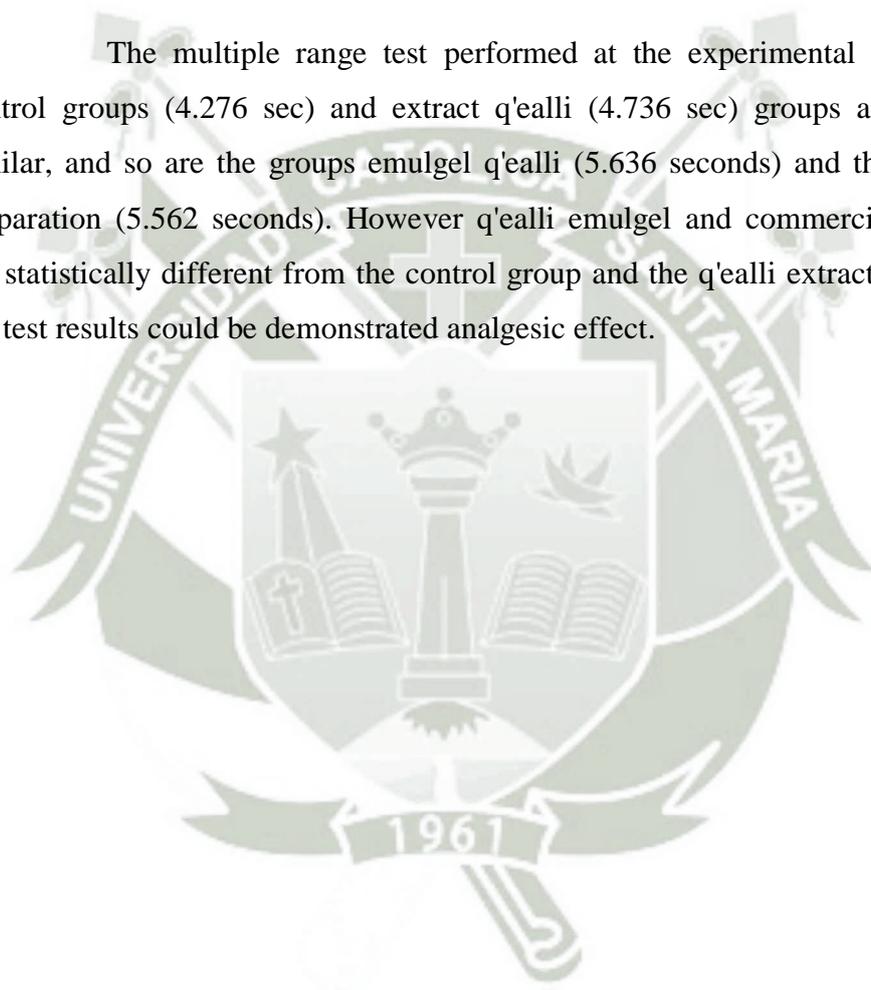
The extract obtained was subjected to a chromatographic evaluation to determine its preliminary chemical composition detected terpene compounds, flavonoids and tannins, with a negative result for alkaloids. Thereafter the extract was also used to obtain a topical dosage form emulgel type.

For the evaluation of analgesic pain in experimental animals was induced by two methods, thermal and electrical method. The first consisted of immersing the first portion of the animal's tail in a water bath at 55 ± 0.5 ° C, and in the second place the experimental animal on a metal grid through which flows an electric

current; in both cases the reaction time in seconds before administering the treatment and after 0, 30, 60, 90 and 150 minutes is observed.

The evaluation in the first phase was to conduct a pilot test to determine the concentration of extract in the emulgel, the pilot test suggested a concentration of 20% in the emulgel. For the final test the experimental groups were the control group, the group treated with UAN emulgel commercial dosage form, a treaty with emulgel extract *Oreocereus leucotrichus* (grandfather or q'ealli) 20% group and a group treated only with the extract.

The multiple range test performed at the experimental evidence than control groups (4.276 sec) and extract q'ealli (4.736 sec) groups are statistically similar, and so are the groups emulgel q'ealli (5.636 seconds) and the commercial preparation (5.562 seconds). However q'ealli emulgel and commercial preparation are statistically different from the control group and the q'ealli extract. So thanks to the test results could be demonstrated analgesic effect.



INTRODUCCIÓN

El dolor es una sensación desagradable que llega al cerebro a partir de las neuronas sensoriales. Este malestar indica una lesión real o potencial del organismo. Sin embargo, el paciente experimenta más que una sensación o conciencia física del dolor; también incluye la percepción, la interpretación subjetiva del malestar. La percepción da información sobre la localización, la intensidad y a veces sobre la naturaleza del dolor. Las diversas respuestas conscientes e inconscientes a ambas sensaciones y percepciones, incluyendo la respuesta emocional, añaden la definición global del dolor.⁽³⁵⁾

Evidentemente ante esta sensación desagradable la población recurre a medios para paliar el dolor, medios que incluyen tratamientos alternativos y tradicionales en cuanto a estos últimos se encuentran las plantas medicinales, recurso terapéutico siempre al alcance de la población. En este contexto se ubica el cactus conocido como abuelo por sus tricomas blancos cuya binomio científico es *Oreocereus leucotrichus*, planta que incluso es escasamente descrito en la bibliografía relativa a plantas medicinales, pero que sin embargo es un conocido recurso natural que utiliza la población altoandina de Puno para aliviar procesos dolorosos articulares o por golpes, frotando el tallo en la zona afectada.⁽⁴⁰⁾

Su utilización frecuente y siendo el dolor un problema también frecuente el presente estudio que se presenta a continuación cobra relevancia académica, más aun que los estudios sobre el efecto analgésico de esta especie vegetal medicinal son ausentes, por ello se presenta un estudio experimental efectuado en animales de experimentación a los que se les provocó una sensación dolorosa mediante dos métodos el térmico y eléctrico, a través de inmersión de la cola y parrilla eléctrica respectivamente. El estudio además incluye la evaluación cromatográfica del extracto de la especie bajo estudio y la formulación de un emulgel que incorpore el extracto de *Oreocereus leucotrichus*.⁽⁴⁰⁾

OBJETIVOS

- ❖ Obtención e identificación fitoquímica preliminar del extracto de los tallos de *Oreocereus leucotrichus* (abuelo o q'ealli).
- ❖ Realizar una prueba piloto a fin de establecer la concentración de extracto de los tallos de *Oreocereus leucotrichus* (abuelo o q'ealli) a incorporar en una forma farmacéutica tipo emulgel.
- ❖ Determinar el efecto analgésico del extracto del tallo de *Oreocereus leucotrichus* (abuelo o q'ealli) y su emulgel aplicados tópicamente sobre el dolor inducido experimentalmente mediante estímulo térmico y eléctrico en ratas de laboratorio.
- ❖ Evaluar el efecto analgésico del extracto del tallo de *Oreocereus leucotrichus* (abuelo o q'ealli) y su emulgel aplicados tópicamente sobre el dolor inducido experimentalmente mediante estímulo térmico y eléctrico en ratas de laboratorio en comparación a una especialidad farmacéutica en emulgel que contenga diclofenaco.

HIPÓTESIS

Si la población altoandina utiliza los tallos a manera de emplastos de *Oreocereus leucotrichus* (abuelo o q'ealli) para aliviar procesos dolorosos, es posible que la aplicación local del extracto de esta droga y su emulgel evidencie efecto analgésico local tras su aplicación en dolor inducido experimentalmente en animales de laboratorio (*Rattus norvegicus*).

CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO



1.1. Q'EALLI

1.1.1.Nombre científico

Oreocereus leucotrichus (Philippi) Wagenknecht.

Syn. *Oreocereus hendriksenianus* (Back.), *Arequipa leucotricha* (Phil.)

Britton & Rose; *Borzicactus hendriksenianus* (Backeb.) Kimmnach.^(39, 41)

1.1.2.Nombres comunes

Abuelo, viejito, chastudo, q'ealli.^(39, 41)

1.1.3.Descripción morfológica

Especie de crecimiento arbustivo, con ramificación desde la base. Tallos columnares, de 1 a 2 m. de alto y 6 a 12 cm. de diámetro. Costillas, 12 a 15, romas, más anchas a nivel de las areolas; éstas, con abundantes pelos sedosos, blancos, rojizos o negros, de 5 a 10 cm. de largo. Espinas amarillas, marrón o anaranjadas, sin volverse grises con la edad; 5 a 10 marginales; 1 a 4 centrales, más elongadas (5 a 8 cm.) que las del borde. Flores cerca del ápice, de 8 a 10 cm. de longitud, rojas con visos violeta. Fruto redondo, amarillento, de 4 a 6 cm. de diámetro, dehiscente por un poro basal.^(39, 41)

1.1.4.Taxonomía vegetal

- ❖ Reino: Plantae
- ❖ Tipo: Magnoliophyta
- ❖ Clase: Magnoliopsida
- ❖ Orden: Caryophyllales
- ❖ Familia: Cactaceae
- ❖ Género: *Oreocereus*
- ❖ Especie: *leucotricus*^(32, 41)

Figura 1.1: Oreocereus leucotrichus



Fuente. Elaboración propia.

1.1.5.Hábitat

No descrito en bibliografía.

1.1.6.Usos Medicinales tradicionales

No descrito en bibliografía.

1.1.7.Otros Usos

Planta de gran valor ornamental.⁽³²⁾

1.1.8. Composición Química.

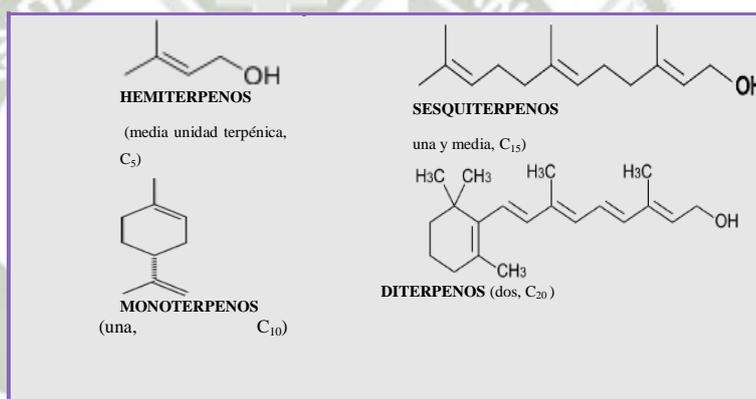
Principios Activos: Terpenos, Flavonoides y taninos, utilizando las fases estacionarias fases móviles y reveladoras correspondientes.

1.1.8.1 Terpenos.

Los terpenos de las plantas son extensamente usados por sus cualidades aromáticas. Juegan un rol importante en la medicina tradicional y en los remedios herbolarios, y se están investigando sus posibles efectos antibacterianos y otros usos farmacéuticos. ⁽²²⁾

FIGURA 1.2

TIPOS DE TERPENOS



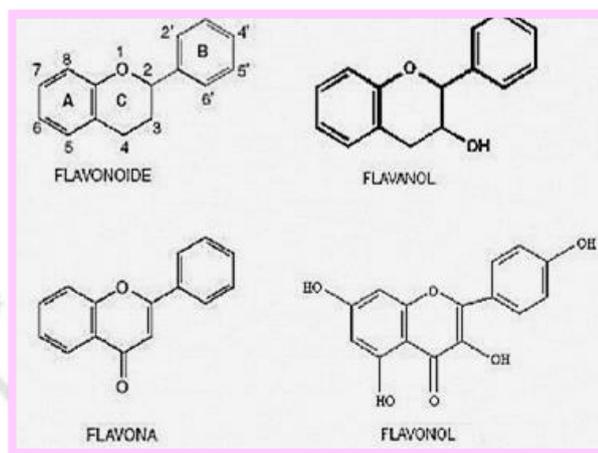
Fuente: Hildebert Wagner *Analysis of Herbal Medicines*

1.1.8.2 Flavonoides

Los flavonoides se biosintetizan en todas las "plantas terrestres" o embriofitas, y aunque todas las especies comparten la vía biosintética central, poseen una gran variabilidad en la composición química de sus productos finales y en los mecanismos de regulación de su biosíntesis, por lo que la composición y concentración de flavonoides es muy variable entre especies y en respuesta al ambiente. ⁽²⁵⁾

FIGURA 1.3

TIPOS DE FLAVONOIDES



Fuente: KULLINSKI C. *Farmacognosia, Estudio de las drogas y sustancias medicamentosas de origen natural*

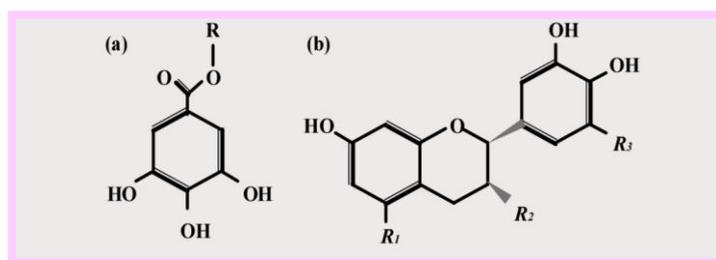
1.1.8.3. Taninos

Químicamente son metabolitos secundarios de las plantas, fenólicos, no nitrogenados, solubles en agua y no en alcohol ni solventes orgánicos. Abundan en las cortezas de los robles (donde están especialmente concentrados en las agallas) y los castaños, entre otros árboles.

Hay dos categorías de taninos, clasificados basándose en su vía de biosíntesis y sus propiedades químicas: los taninos condensados y los taninos hidrolizables. ⁽²²⁾

FIGURA 1.4

MOLÉCULAS DE (A) TANINO HIDROLIZABLE (*GALOIL*) Y (B) CONDENSADO (*FLAVAN-3-OL*)



Fuente: *Hildebert Wagner Analysis of Herbal Medicines*

1.2. EMULSIONES

1.2.1. Definiciones

1.2.1.1 Emulsiones

Una emulsión es un sistema bifásico en el cual un líquido se dispersa en otro perfectamente, en forma de pequeñas gotitas.⁽²⁵⁾

1.2.1.2 Emulsificación

La emulsificación de dos fases inmiscibles se logra cuando se aplica energía al sistema (por ejemplo, por trituración u homogenización) para formar pequeñas gotas y producir una barrera física o electrostática, o de ambos tipos, en torno a éstas, para impedir su coalescencia. Esto se logra con agentes emulsificantes. El conjunto de gotitas dispersadas se denomina fase interna y el líquido en el que se dispersan, fase externa.⁽²⁵⁾

1.2.1.3 Agentes emulsificantes

Son tensioactivos que se concentran en la interfase de dos fases inmiscibles y reducen la tensión interfacial entre ambas, generando una barrera en torno a las gotitas formadas y evitando la coalescencia de las mismas. Algunos emulsificantes también aumentan la viscosidad del sistema y hacen más lenta la agregación de gotas pequeñas, lo que retarda la formación de crema (en inglés *creaming*).⁽²⁵⁾

1.2.1.4 Formación de crema

Es la migración de gotitas (fase interna) hacia la parte superior o inferior de la emulsión, ocasionada por diferencias de densidad entre las dos fases; el sentido de movimiento depende de si la fase interna es más densa o menos que la externa.⁽²⁵⁾

1.2.1.5 Coalescencia

Es la fusión de pequeñas gotas para formar otras más grandes con posterior separación total de fases, de modo que las gotitas no se reemulsifican por simple agitación del producto. En la coalescencia, la barrera producida por el (los) agente(s) emulsificante(s) se rompe y destruyen. Esto también se denomina *formación de grietas*.⁽²⁵⁾

1.2.2. Usos de las emulsiones

1.2.2.1 Productos orales

Las emulsiones líquidas orales son menos aceptadas por los pacientes que las soluciones o suspensiones, por la sensación aceitosa objetable que dejan en la boca. Por lo tanto, una emulsión oral sólo se formula cuando se solicita un preparado líquido a partir de un aceite, o cuando las características de solubilidad o biodisponibilidad del fármaco indican que esta forma es evidentemente superior.⁽²⁵⁾

1.2.2.2 Productos tópicos

Las emulsiones tópicas son más comunes. A menudo son deseables las propiedades emolientes (que calman la irritación o prurito en la piel) o protectoras en las preparaciones tópicas y los aceites pueden servir para estas funciones. Cuando los aceites se emulsifican, se sienten menos grasosos al tacto y, desde el punto de vista estético, resultan más agradables para los pacientes.⁽²⁵⁾

1.2.3. Tipos de emulsiones

1.2.3.1 Aceite en agua

En este tipo de emulsión, el aceite se dispersa como gotitas en una solución acuosa. Es la clase más común y siempre se prefiere para productos orales, en los cuales la sensación aceitosa en la boca es objetable. También se usa para productos externos, a los cuales se requiere eliminar fácilmente o se desea una preparación sin sensación grasosa. ⁽²⁵⁾

1.2.3.2 Agua en aceite

En este tipo de emulsión, el agua se dispersa como gotas en un aceite o material oleaginoso; se usa para impartir propiedades emolientes, lubricantes o protectoras a los productos tópicos. Muchos ungüentos tipo emulsión son sistemas de agua en aceite. ⁽²⁵⁾

1.2.3.3 Factores que determinan el tipo de emulsión

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

que era la continua, se puede transformar en gotitas dispersas o fase interna.

(25)

1.2.4. Usos de las cremas

- ✚ Protegen la piel o las membranas mucosas contra agentes irritantes químicos y físicos del entorno y permiten el rejuvenecimiento del tejido.
- ✚ Conservan la hidratación de la piel o ejercen un efecto emoliente.
- ✚ Suministran un vehículo para la aplicación del medicamento, ya sea para efecto tópico o interno (por ejemplo, local: un antibiótico tópico).⁽²⁵⁾

1.2.5. Características de los excipientes

Las características que de modo general deben reunir los excipientes de pomadas pueden resumirse en las siguientes:⁽²⁵⁾

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

- ✚ En la medida de lo posible, tienen que presentar caracteres organolépticos no desagradables.⁽²⁵⁾

1.2.5.1 Preparación de emulsiones (cremas)

La preparación de pomadas emulsión se realiza generalmente a temperatura superior a la ambiente. La fase grasa se calienta a la temperatura de fusión de sus componentes, generalmente de 70-72°C. La fase acuosa se calienta a la misma temperatura. De este modo, la operación de mezcla íntima de las fases se consigue con más facilidad.⁽²⁵⁾

CUADRO 1.1

PROCEDIMIENTOS PARA EL MEZCLADO DE LAS FASES EN LA ELABORACIÓN DE POMADAS EMULSIÓN

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

Fuente: *Kukllinski C.: Farmacognosia, Estudio De Las Drogas Y Sustancias Medicamentosas.*

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

- ✚ *Incorporación simultánea de las fases en el mezclador:* Este método es adecuado para la elaboración de grandes lotes.
- ✚ *Adición de la fase interna sobre la externa:* Puede utilizarse para la obtención de sistemas emulsión en los que el volumen de la fase dispersa o discontinua es bajo. Generalmente se trata de emulsiones W/O.

✚ *Adición de la fase externa sobre la interna:* Este método se considera el de elección para una gran mayoría de sistemas de emulsión, ya que durante la adición de la fase externa el sistema sufre una inversión de signo durante la emulsión que conduce a un tamaño de gotícula de la fase dispersa más pequeño.⁽²⁵⁾

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

Sea cual fuere el método utilizado, la mezcla emulsionada debe mantenerse en agitación hasta su enfriamiento. Esto es particularmente importante cuando la fase grasa está formada por mezclas de hidrocarburos y ácidos o alcoholes grasos, ya que al no ser completamente miscibles los componentes solidificarían por separado durante su enfriamiento.⁽²⁵⁾

Las sustancias medicinales pueden incorporarse disueltas en la fase acuosa o en la oleosa (según su solubilidad) o bien se añaden en forma de suspensión de partículas muy finas. Los aspectos fundamentales que permitan determinar los más convenientes están dados por factores biofarmacéuticos.

Para la elaboración a escala industrial se emplean cubas de doble pared por las que se hace circular fluido caliente al principio, para formar la emulsión; posteriormente se hace circular fluido cada vez menos caliente hasta que se alcanza la temperatura ambiente.⁽²⁵⁾

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

Las esencias siempre se agregan al finalizar la preparación.

Después del mezclado puede practicarse, en ocasiones, una operación de homogeneización.⁽²⁵⁾

1.3. CREMIGEL O EMULGEL

Un cremigel es una forma farmacéutica tópica compuesta a su vez por dos: emulsión y gel. Se puede definir como una emulsión (generalmente de fase externa acuosa) cuya fase acuosa se encuentra gelificada. Según esta definición, en un cremigel se encuentran los siguientes elementos: ⁽⁷⁾

- -Fase oleosa: compuesta por grasas y/o aceites y emulgentes w/o.
- -Fase acuosa gelificada: compuesta por agua, humectantes, emulsionantes o/w y agente gelificante.

La forma de elaboración básica es la siguiente: primero se obtiene el gel gelificando la fase acuosa con el agente gelificante correspondiente. Se calientan en un baño de agua a 70-75° C de temperatura la fase oleosa y la gelificada por separado. Una vez fundida la fase oleosa, se sacan ambas del baño y se añade la oleosa sobre la gelificada en pequeñas porciones, agitando hasta enfriamiento.

El agente gelificante más empleado para obtener cremigeles es el Carbopol (Carbómero) en concentraciones del 1-1,5 %. La gelificación de la fase acuosa se obtiene por neutralización hasta pH 7 con trietanolamina.

Los cremigeles son muy evanescentes, tienen alta extensibilidad, excelente apariencia cosmética (alto brillo), suelen tener alta consistencia (cuanto mayor concentración de agente gelificante, mayor consistencia) y tienen un gran efecto refrescante. ⁽⁷⁾

1.4. SENSACIÓN DE DOLOR

El dolor es una sensación emocional y sensorial desagradable relacionada con lesión real y potencial a un tejido. A diferencia de otras modalidades somáticas, el dolor tiene una cualidad urgente y primitiva, de la que se originan los aspectos psicológicos, sociales culturales y cognitivos de la experiencia del dolor. A pesar de ser desagradable, el dolor puede tener utilidad para advertir sobre una lesión tisular inminente, lo que lleva a la persona a buscar alivio. Por ejemplo, un apéndice

inflamado puede agravarse, estallar e incluso causar la muerte, de no ser por la advertencia que representa el dolor.

El dolor es un síntoma frecuente que varía ampliamente en cuanto a intensidad y no discrimina a ningún grupo de edad. Puede ser tan devastador para lactantes y niños, adultos tempranos y de mediana edad, como para los viejos jóvenes y los ancianos mayores. Tanto el dolor agudo como el crónico pueden constituir un grave problema de salud. Es el motivo más frecuente de visitas a centros de atención médica. El dolor agudo es casi siempre resultado de una lesión, operación o procedimientos médicos invasivos. También puede ser un síntoma de presentación de una infección, como otitis media. El dolor crónico puede ser el síntoma de una gran variedad de problemas de salud, entre ellos artritis, lesiones de espalda y cáncer. ^(15, 16)

1.4.1. Mecanismos y vías del dolor

El dolor puede tener un origen nociceptivo o neuropático. El término nocicepción que significa “sentido del dolor”, proviene del latín *nocere*, “lesionar”. El *dolor nociceptivo* se inicia en nociceptores que se activan por los estímulos nocivos a los tejidos periféricos. El *dolor neuropático*, por otro lado, surge de una lesión directa o una disfunción de los axones sensitivos de los nervios periféricos centrales.

Dos aspectos del dolor afectan la respuesta del individuo a un estímulo doloroso: el umbral del dolor y la tolerancia a este. Aunque los términos se usan a menudo de manera indistinta, el umbral del dolor y la tolerancia al dolor tienen significados diferentes. El término *umbral del dolor* se vincula estrechamente con el punto en que un estímulo nociceptivo se percibe como doloroso. El de *tolerancia al dolor* se relaciona más con la experiencia total del dolor y se define como la intensidad o duración máxima del dolor que la persona está dispuesta a soportar antes de emprender medidas para diluir el dolor. Los factores psicológicos, familiares, culturas y ambientales influyen de forma notoria sobre la cantidad de dolor que la persona está dispuesta a tolerar. El umbral para el dolor es bastante uniforme entre una persona a otra, mientras que la tolerancia al dolor es extremadamente variable.

Los mecanismos para el dolor son diversos y complejos. Tal y como se observa con otras formas de somatosensación, las vías están compuestas de neuronas de primer orden, segundo y tercer órdenes. Las neuronas de primer orden y sus terminaciones receptoras detectan estímulos que amenazan la integridad de los tejidos inervados. Las neuronas de segundo orden se ubican en la medula espinal y procesan información nociceptiva. Las neuronas de tercer orden proyectan información sobre el dolor y el encéfalo. El tálamo y la corteza somatosensitiva integran y modulan el dolor, así como la reacción subjetiva de la persona a la experiencia del dolor. ^(15, 16)

1.4.2. Tipos de dolor

Las clasificaciones más aceptadas sobre el dolor son las que consideran su fuente o ubicación (somática o visceral), capacidad de referirse y su duración (aguda o crónica). La clasificación basada en un diagnóstico médico (p.ej., intervenciones quirúrgicas, traumatismo, cáncer, drepanocitemia, fibromialgia) es útil para planear intervenciones apropiadas. ^(15, 16)

1.4.2.1 Dolor cutáneo y somático profundo

El dolor cutáneo surge de estructuras superficiales, como la piel y los tejidos subcutáneos. Un corte con papel en un dedo es un ejemplo de dolor superficial, o cutáneo, que se localiza con facilidad. Es un dolor agudo de tipo urente y puede tener un inicio abrupto o lento. Puede localizarse con precisión y propagarse a lo largo de dermatomas. Dado que existe una superposición en la distribución de las fibras nerviosas entre dermatomas, los límites del dolor no suelen ser tan definidos como lo indican los diagramas de los dermatomas.

El dolor somático profundo se origina en estructuras profundas del cuerpo, como el periostio, músculos, tendones, articulaciones y vasos sanguíneos. Este dolor es más difuso que el dolor cutáneo. Varios estímulos, como la presión intensa aplicada sobre hueso, isquemia en un músculo y lesión tisular, pueden producir dolor somático profundo. Este tipo de dolor que experimenta una persona al torcerse el tobillo. Puede ocurrir irradiación del dolor desde el sitio original de la

lesión. Por ejemplo, la lesión a la raíz nerviosa puede hacer que la persona experimente dolor que se irradia por las fibras de distribución. ⁽¹⁶⁾

1.4.2.2 Dolor visceral

El dolor visceral, o esplácnico, se origina en los órganos viscerales y es uno de los dolores más frecuentes producidos por una enfermedad. Si bien es similar al dolor somático en muchos sentidos, tanto los mecánicos neurológicos y la percepción del dolor visceral difieren del dolor somático. Una de las diferencias más importantes entre el dolor somático y el visceral es el tipo de lesión que ocasiona el dolor. Por ejemplo, un cirujano puede cortar el intestino completamente en dos en un paciente despierto sin causar dolor significativo. En contraste, las contracciones intensas, la distensión, o la isquemia que afectan las paredes de las vísceras pueden suscitar dolor intenso. Además, el dolor visceral no se activa a partir de todas las vísceras (p.ej., hígado, parénquima pulmonar). Otra diferencia es la naturaleza difusa y mal localizada del dolor visceral; su tendencia a referirse a otros lugares y acompañarse de síntomas con reflejos autónomos (p.ej., náusea). Existen varias explicaciones para esto. Hay una baja intensidad de nociceptores de las vísceras en comparación con la piel. Existe una divergencia funcional de entrada de impulsos viscerales dentro del SNC, que ocurre cuando varias neuronas de segundo orden responden a un estímulo desde un aferente visceral único. ⁽¹⁶⁾

Las aferentes viscerales son, de manera predominante fibras de dolor pequeñas y amielínicas que terminan en el asta dorsal de la médula espinal y expresan neurotransmisores peptídicos como sustancia P. Se cree que existen dos clases de receptores nociceptivos que inervan las vísceras; receptores de umbral elevado y de codificación de intensidad. Los receptores de umbral elevado como su nombre lo indica, tienen un amplio umbral para la estimulación y solo responde a estímulos del rango nociceptivo. Los receptores de codificación de intensidad tienen un umbral más bajo para su estimulación y una función codificante que incorpora la intensidad del estímulo en la magnitud de la descarga. ⁽¹⁶⁾

1.4.2.3 Dolor referido

El dolor referido es un dolor que se percibe en un lugar distinto de su punto de origen, pero inervado por el mismo segmento espinal. Se presupone que las neuronas aferentes viscerales y somáticas convergen en las mismas neuronas de proyección del asta dorsal. Por este motivo, para el encéfalo puede ser difícil identificar correctamente la fuente original del dolor. El dolor que se origina en las vísceras abdominales o torácicas es difuso y mal localizado y suele percibirse en un lugar bastante alejado del área afectada. Por ejemplo, el dolor vinculado con un infarto de miocardio se refiere casi siempre al brazo izquierdo, cuello y tórax, lo que puede retrasar el diagnóstico y tratamiento de una alteración y poner en riesgo la vida. ^(16, 31)

El dolor referido puede surgir solo o unido a un dolor ubicado en el origen de un estímulo nocivo. Esta falta de correspondencia entre la ubicación del dolor y la del estímulo doloroso puede dificultar el diagnóstico. Aunque el término referido suele aplicarse al dolor que se origina en las vísceras y se experimenta como si procediera de una pared del cuerpo, también puede aplicarse al dolor que surge de estructuras somáticas. Por ejemplo, el dolor referido a la pared torácica puede deberse a la estimulación nociceptiva de la porción periférica del diafragma, que recibe inervación somatosensitiva de los nervios intercostales. Entender la forma en que opera el dolor referido es de gran valor para diagnosticar enfermedades. El patrón típico de referencia del dolor puede derivarse de comprender que las neuronas aferentes del tejido visceral o somático profundo entran en la medula espinal en el mismo nivel que las neuronas aferentes de las áreas cutáneas a las que se refiere el dolor. ^(15, 16)

1.4.2.4 Dolor agudo y crónico

Es frecuente clasificar el dolor de acuerdo con su duración. Las investigaciones sobre el dolor de las décadas pasadas han destacado la importancia de diferenciar el dolor agudo del dolor crónico. El diagnóstico y el tratamiento para cada uno son distintos debido a que difieren en cuanto a su causa, función mecanismos y secuelas psicológicas.

Por lo regular, la distinción entre dolor agudo y crónico se ha basado en un tiempo continuado con cierto intervalo (p.ej., 6 meses) desde el inicio del dolor, que se ha utilizado para designar el inicio del dolor agudo o la transición a dolor crónico. Una conceptualización más reciente incluye tiempo y dimensiones fisiopatológicas. Algunas alteraciones, como la osteoartritis, poseen dimensiones de dolor agudo y crónico. ^(16, 31)

1.4.2.4.1 Dolor agudo

El dolor agudo suele tener corta duración y remitir cuando el proceso patológico subyacente se ha resuelto. El objetivo del dolor agudo es servir como un sistema de advertencia. Además de alertar a la persona sobre la existencia de lesión tisular real o inminente, conduce a buscar ayuda profesional. La ubicación del dolor, la irradiación, intensidad y duración, así como aquellos factores que lo agravan o alivian, proporcionan claves diagnósticas esenciales. ^(16, 31)

El dolor agudo es un dolor provocado por intervenciones quirúrgicas o un traumatismo en los tejidos corporales y por la activación de estímulos nociceptivos en el lugar de la lesión tisular. Esto puede inducir una onda temprana de hiperexcitabilidad de las neuronas dentro del SNC. El desarrollo de una reacción inflamatoria a la lesión tisular, con sensibilización de los receptores periféricos a menudo resulta en una segunda onda de entrada de impulsos aferentes de acción más prolongada y en un nuevo aumento de hiperexcitabilidad central. La hiperalgesia resultante puede conducir a un aumento del dolor postoperatorio y postraumático, por lo general alrededor del segundo o tercer día, y en algunos casos en una mayor probabilidad de desarrollar dolor crónico. Diversos síndromes del dolor crónico, entre los cuales la lesión de latigazo y el dolor fantasma, se desarrollan después de un traumatismo en intervención quirúrgica. ^(16, 31)

Debido a que el dolor agudo es autolimitado, dado que se resuelve a medida que los tejidos lesionados sanan, el tratamiento a largo plazo casi nunca es necesario. El dolor agudo (es decir, dolor por una enfermedad aguda, traumatismo, operación o procedimientos médicos) debe atenderse de forma radical y proporcionarse analgesia preventiva antes de que el dolor se vuelva intenso.

1.4.2.4.2 Dolor crónico

El dolor crónico es el dolor que persiste más tiempo de lo que razonablemente se esperaría después del suceso que lo ocasiona y que perdura por factores que son patológica y físicamente alejados respecto a la causa que lo origina. El dolor crónico es muy variable. Puede ser incesante y en extremo intenso, como en el caso del dolor óseo metastásico. Puede ser relativamente continuo, con o sin periodos en escala, como en algunas formas de lumbalgia. Algunas alteraciones con episodios recurrentes de dolor agudo son en especial problemáticas, debido a que tienen características de dolor agudo y crónico, como en las crisis drepanocíticas o las cefaleas por migraña. ^(16, 31)

A diferencia del dolor agudo, el dolor crónico no sirve a un fin práctico. Al contrario, provoca estrés psicológico, fisiológico, familiar y económico y puede agotar los recursos de una persona. Quienes padecen dolor crónico pueden no mostrar las conductas somáticas, autónomas o afectivas que suelen relacionarse con el dolor agudo. Además, el dolor crónico se vincula muchas veces con pérdida del apetito, problemas para dormir y depresión. Es sorprendente que la depresión suele aliviarse una vez que desaparece el dolor. ^(16, 31)

1.4.3. Control del dolor

1.4.3.1 Intervenciones no farmacológicas

Se utilizan diversos métodos farmacológicos para controlar el dolor. Esto incluye intervenciones cognitivo-conductuales (p.ej., relajación, distracción, imaginación y biorretroalimentación), agentes físicos (p.ej., calor y frío), electroanalgesia (electroestimulación transcutánea) y acupuntura. Muchas veces estos métodos se emplean junto con los analgésicos y no como vía única estrategia para atenuar el dolor. ^(16, 31)

1.4.3.2 Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico incluye el uso de fármacos para controlar el dolor. Abarca el suministro de analgésicos no narcóticos y narcóticos, así como

fármacos coadyuvantes, como antidepresivos, anticonvulsivos y relajantes musculares. Los medicamentos tópicos (p.ej., parches de fentanilo) son una nueva contribución al tratamiento del dolor y su potencial aún no se ha determinado por completo.

Un analgésico es un fármaco que actúa sobre el sistema nervioso para reducir o eliminar el dolor sin inducir inconciencia. Los analgésicos no eliminan la causa subyacente del dolor, pero su uso apropiado hace que el dolor sea más tolerable y, en caso de dolor agudo, puede evitar que avance y se convierta en un dolor crónico. El analgésico ideal debe ser efectivo y no adictivo y producir efectos adversos mínimos. Aunque el tratamiento a largo plazo con opioides puede resultar en tolerancia a los opioides (es decir, se requieren dosis cada vez mayores para lograr el mismo efecto) y dependencia física, esto no debe confundirse con adicción. La conducta a largo plazo de buscar fármacos es poco frecuente en personas que se tratan con opioides solo mientras que requieren alivio del dolor. Las necesidades y circunstancias únicas presentadas por cada sujeto ante el dolor deben tomarse en cuenta para conseguir un control del dolor satisfactorio. ^(16, 31)

1.4.3.2.1 Analgésicos no narcóticos

Los analgésicos orales no narcóticos incluyen ácido acetilsalicílico, otros antiinflamatorios no esteroideos y paracetamol. El ácido acético salicílico actúa de forma periférica y central al bloquear la transmisión de los impulsos dolorosos. También tiene propiedades antiinflamatorias y antipiréticas. Su acción y la de otros antiinflamatorios no esteroideos es la inhibición de las enzimas de ciclooxigenasa, que median la biosíntesis de prostaglandinas. Las prostaglandinas (en particular la prostaglandina E₂) ejercen sus efectos sobre la sensibilización periférica de los nociceptores a los mediadores químicos como la bradicinina e histamina, afectan la producción de citosina por los linfocitos T, inhiben la vasodilatación y reducen la liberación de mediadores inflamatorios a partir de los granulocitos y mastocitos. El paracetamol es una alternativa a los antiinflamatorios no esteroideos. Aunque suelen considerarse equivalentes al ácido acetilsalicílico como analgésico y antipirético, carece de sus propiedades antiinflamatorias.

1.4.3.2.2 Analgésicos opioides

Los términos opioide o narcótico se utilizan para referirse a un grupo de medicamentos, naturales o sintéticos, con acciones similares a la morfina. Los opioides (p.ej., morfina, codeína y muchos otros semisintéticos de la morfina) ejercen su acción a través de receptores opioides. Existen tres categorías de receptores opioides en el SNC, designados por la letra griega. Se induce analgesia, así como la depresión respiratoria, miosis, reducción de la motilidad gastrointestinal (que produce estreñimiento), sensación de bienestar o euforia y dependencia física como resultado sobre todo de la morfina y los analgésicos opioides similares a la morfina que actúan sobre receptores μ . Parte de las propiedades de alivio del dolor de los opioides endógenos exógenos como la morfina consisten en la liberación de opioides endógenos. ^(16, 31)

Los opioides se utilizan para el control del dolor agudo y crónico. Cuando se administran para el alivio del dolor temporal del dolor intenso, como el que se presenta después de una intervención quirúrgica, hay abundante evidencia de que los opioides administrados de forma sistemática antes del inicio del dolor o de que se vuelva extremo son mucho más efectivos que los suministrados de forma esporádica. Las personas que se tratan de esta manera suelen requerir menos dosis y son capaces de reanudar sus actividades habituales en menos tiempo. Los opioides también se emplean en personas con dolor crónico como el provocado por el cáncer. La morfina es aun el opioide fuerte más útil y la OMS ha recomendado que la morfina oral forma parte de la lista de fármacos esenciales y se encuentre disponible en todo el mundo como medicamento de elección para el dolor por cáncer. ^(16, 31)

1.4.3.2.3 Analgésicos coadyuvantes

Los analgésicos coadyuvantes incluyen fármacos como antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivos y ansiolíticos neurolepticos. El hecho de que el sistema de supresión del dolor tenga sinapsis de noradrenalina hace pensar en la posibilidad de que los fármacos potentes de acción central y no opioides sean útiles para aliviar el dolor. Se ha demostrado que la serotonina juega un importante papel en la producción de analgesia. Los antidepresivos tricíclicos bloquean la eliminación de serotonina de la hendidura sináptica han mostrado que producen alivio del dolor en

algunas personas. Estos fármacos son en particular útiles en algunas alteraciones dolorosas crónicas, como la neuralgia postherpética. Ciertos anticonvulsivos, que suprimen las activaciones neuronales espontáneas, son especialmente útiles en el control del dolor que ocurre después de una lesión nerviosa (dolor neuropático), incluidos la neuropatía diabética y el síndrome de dolor regional crónico. Otros fármacos, como los corticosteroides, pueden usarse para reducir la inflamación y los estímulos nociceptivos causantes del dolor. ^(16, 31)

1.4.3.3 Intervenciones quirúrgicas

Si la medida quirúrgica elimina el problema que causa el dolor, como en el caso de un tumor que presiona un nervio o apéndice inflamado, puede ser curativa. En otras situaciones, la operación se programa más para el control de los síntomas que para su curación. Sin embargo, con raras excepciones, los abordajes analgésicos no invasivos para el alivio del dolor deben ser anteriores a las medidas quirúrgicas invasivas. La intervención para el dolor intenso e intratable de origen periférico o central ha tenido cierto éxito. Puede indicarse para eliminar la causa o bloquear la transmisión de dolor intratable por dolor por miembro fantasma, neuralgia grave, cáncer de ciertos tipos inoperable y causalgia. ^(16, 31)

1.5. DICLOFENACO

1.5.1. Farmacodinamia

Pertenece al grupo de los derivados del ácido fenilacético, posee propiedades analgésicas, antipiréticas y mínima acción antiinflamatoria. Es un inhibidor potente de la ciclooxigenasa. ⁽¹⁴⁾

1.5.2. Farmacocinética

Se administra por vía oral, parenteral y tópica. Se absorbe en forma rápida. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 2 a 3 horas. Tiene

una vida media de 1 a 2 horas. Se une a las proteínas plasmáticas en 99%. Es metabolizado en hígado y eliminado en orina y bilis. ⁽¹⁴⁾

1.5.3.Indicación, dosis y presentación

Se usa en lesiones musculo esqueléticas agudas, dolor agudo de hombro, dolor posoperatorio y dismenorrea. La dosis que se administra es de 75 a 100 mg, 2 a 3 veces al día en adultos, en niños mayores de seis años se recomienda una dosis de 1 a 3 mg/kg por día en dosis fraccionadas. El medicamento se presenta en tabletas de 50, 75 y 100 mg, ampollas de 100 mg y solución oftálmica. Otras presentaciones: cápsulas, gel y parches. ⁽¹⁴⁾

1.5.4.Reacciones adversas

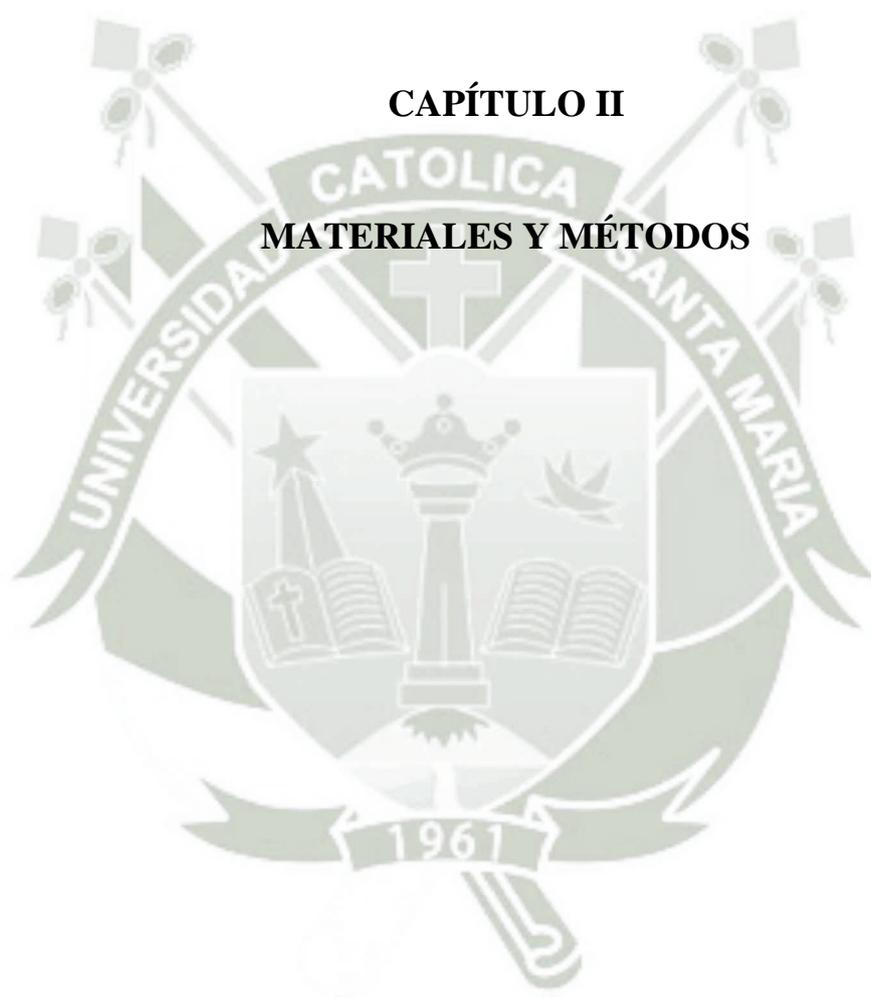
Su administración puede producir náuseas, vómitos, úlcera gástrica y hemorragia gastrointestinal. ⁽¹⁴⁾

1.5.5.Contraindicaciones

No se recomienda en caso de hipersensibilidad, enfermedad acidopéptica, niños, lactancia y embarazo. ⁽¹⁴⁾

CAPÍTULO II

MATERIALES Y MÉTODOS



2.1. LUGAR DE INVESTIGACIÓN

El presente trabajo de investigación se llevó a cabo durante los meses de setiembre a marzo del 2015 (pabellón H-103) la evaluación del efecto analgésico en animales de experimentación se llevó a cabo en el Bioterio, ambas instalaciones pertenecientes a la Universidad Católica de Santa María.

2.2. MATERIAL

2.2.1. Material de vidrio

- ❖ Varillas de vidrio
- ❖ Vasos de precipitados de 50mL, 100mL y 250mL.
- ❖ Capilares
- ❖ Pipeta graduada 5mL y 10 mL
- ❖ Probeta graduada de 100ml
- ❖ Tubos de ensayo

2.2.2. Equipos de Laboratorio

- ❖ Balanza de precisión
- ❖ Bañomaría
- ❖ Jaula con malla estimuladora eléctrica
- ❖ Equipo de destilación Soxhlet
- ❖ Estufa
- ❖ Lámpara de Luz UV

2.2.3.Reactivos

- ❖ Acetato de etilo, PA, MERCK.
- ❖ Ácido acético, QP, J.T. BAKER.
- ❖ Ácido fórmico, QP, MERCK.
- ❖ Ácido sulfúrico, QP. MERCK.
- ❖ Agua destilada DELTA QUÍMICA
- ❖ Alcohol etílico USP.
- ❖ Carbopol
- ❖ Cloruro de aluminio 3%
- ❖ Cloruro férrico 3%
- ❖ Metanol, QP, INDUQUIMICA S.R.
- ❖ Nipagin
- ❖ Nipasol
- ❖ Reactivo de Dragendorff
- ❖ Reactivo de Liebermann Bourchard
- ❖ Vainillina

2.2.4.Otros

- ❖ Cronómetro digital
- ❖ Espátulas de acero
- ❖ Guantes de cuero
- ❖ Jaulas metálicas para rata
- ❖ Mechero Bunsen
- ❖ Mortero de porcelana
- ❖ Papel filtro
- ❖ Placas de Silica Gel para cromatografía

- ❖ Termómetro de laboratorio

2.2.5. Material vegetal

Tallos de *Oreocereus leucotrichus* (abuelo o q'ealli).

2.2.6. Material animal

Ratas de laboratorio pertenecientes a la especie *Rattus norvegicus* en número de 20.

2.3. MÉTODOS

2.3.1. Métodos de muestreo y estandarización

Para el muestreo y constitución se utilizó como método el de selección aleatoria, para ello se identificaron a los animales pintando su cuerpo en distintos lugares de tal modo que se diferencien, luego esta característica fue anotada en un papel y se procedió a un sorteo, conformado de este modo los grupos esto fue realizado tanto para la prueba piloto como para el control. Tal como se muestra a continuación.

- ❖ Grupo de trabajo 1: grupo control → 5 animales
- ❖ Grupo de trabajo 2: grupo preparado comercial → 5 animales
- ❖ Grupo de trabajo 3: grupo emulgel con extracto de q'ealli → 5 animales
- ❖ Grupo de trabajo 4: grupo con extracto de q'ealli → 5 animales

Para que los animales tengan las mismas condiciones de experimentación y reducir la variabilidad interindividual se procedió de la siguiente manera:

- ❖ Todos los animales procedieron del Bioterio de la Universidad por lo que se encontraban en las mismas condiciones de cautiverio (alimentación y bebida), con las mismas horas de luz natural y noche.
- ❖ Todos los animales eran hembras, con un peso entre 245g y 275 g.

2.3.2. Procesamiento del material vegetal

2.3.2.1 Recolección

Se obtuvieron ejemplares de *Oreocereus leucotrichus* (abuelo o q'calli) del distrito de Ilave perteneciente al departamento de Puno en el mes de setiembre de 2014.

2.3.2.2 Selección

Para la selección del material a utilizar se tuvo en cuenta que todos los ejemplares pertenezcan a la especie bajo estudio, en tanto características morfológicas, tamaño y que no se encuentren material extraño en su superficie, además de la ausencia de signos de infección o parasitismo. Posteriormente se procedió a cortar en rodajas de un grosor aproximado de 1cm, esto fue con la finalidad de facilitar el pelado debido a la presencia de espinas, una vez peladas las rodajas se procedió a cortarlas aún más delgadas ello para facilitar la posterior desecación.

2.3.2.3 Estabilización y Desecación

Una vez obtenidas las “rodajas” frescas de *Oreocereus leucotrichus* (abuelo o q'calli) se procedió a la estabilización en la estufa a 90°C por 3 minutos. Luego se cortaron estas rodajas a la mitad y se procedió a desecar también en la estufa pero a una temperatura de 60°C durante 3 horas aproximadamente. Estas se conservaron en frascos de vidrio con tapa hermética.

2.3.2.4 Pulverización

Luego de secar los tallos de *Oreocereus leucotrichus* (abuelo o q'ealli) se pulverizó con un mortero de porcelana hasta un polvo uniforme, ello con el propósito de incrementar la superficie de contacto entre la droga y el disolvente, facilitando así la migración de las probables metabolitos secundarios.

2.3.3. Preparación de los extractos

2.3.3.1 Método

Extracción con Soxhlet

2.3.3.2 Fundamento

Es un método de extracción continuo que se utiliza para materiales sólidos. Consiste en colocar el material a extraer, previamente molido y pesado, en un cartucho de celulosa que se introduce en la cámara de extracción, conectada por una parte al balón de destilación y por otra a un refrigerante. El disolvente contenido en el balón se calienta a ebullición, el vapor asciende por el tubo lateral y se condensa en el refrigerante, cayendo sobre el material. Cuando alcanza el nivel conveniente sifona por el tubo regresando al balón. El proceso se repite hasta conseguir el agotamiento deseado del material.⁽³³⁾

2.3.3.3 Procedimiento

Para la obtención de los extractos de tallos de *Oreocereus leucotrichus* (abuelo o q'ealli) mediante el equipo de extracción Soxhlet se trabajó con alcohol etílico como disolvente, utilizándose un volumen igual a 180ml. Por otra parte la cantidad de droga que se utilizó fue de 12 gramos.

2.3.4. Análisis fitoquímico preliminar

La cromatografía en capa fina (CCF o TLC – sigla en inglés) es una forma de cromatografía de adsorción sólido-líquido que constituye una técnica importante en química orgánica para el análisis rápido de pequeñas cantidades de muestras. Esta técnica tiene utilidad cualitativa más no cuantitativa, así que frecuentemente se usa para la simple detección cualitativa del componente de una mezcla.⁽²⁶⁾

Es común el uso de cromatografía de capa fina en el seguimiento de la evolución del progreso de una reacción, o para el control y seguimiento de las separaciones que se producen mediante una cromatografía en columna preparativa. Inicialmente, la muestra aplicada en la capa, es adsorbida en la superficie del material por la acción de las fuerzas electrostáticas, fuerzas de Van der Waals, enlaces de hidrógenos, efectos inductivos, etc. Luego, cuando la capa es expuesta a un flujo líquido, por acción capilar, se inicia una competencia de enlaces entre los sitios activos del adsorbente y la sustancia con el disolvente.

Los adsorbentes (o fases estacionarias) más utilizados en la cromatografía de capa fina son: sílica gel (este se utiliza en el 80% de las separaciones), óxido de aluminio o alúmina ácida, neutra o básica, celulosa o poliamidas. La sílica-gel es la fase estacionaria utilizada en aproximadamente un 80% de las separaciones que a diario se llevan a cabo en los laboratorios de investigación.

Preparación de la placa cromatografica

Se usan como soporte del adsorbente, láminas de vidrio, plástico o metálicas (por ejemplo aluminio). Los tamaños de la placa para CCF convencional son: 20x20, 10x20 y 5x2. Hay placas que contienen un indicador de fluorescencia (F_{254} o F_{366}) el número que aparece como subíndice nos indica la longitud de onda a la cual se hace visible el indicador utilizado.⁽²⁶⁾

Aplicación de la muestra y desarrollo de la placa

La muestra se aplica con un capilar sobre la placa; el desarrollo de la placa es un proceso mediante el cual la muestra es transportada a través de la fase estacionaria por la fase móvil.

Detección o visualización

Si la muestra (o mancha) no es coloreada, se requiere de métodos que nos permitan visualizar el o los componentes presentes. También se conoce este procedimiento como revelado. Estos métodos son: químicos (por inmersión o rociado) o físicos (ópticos). Se utiliza radiación ultravioleta si los compuestos absorben activamente esta radiación. El nombre cromatografía fue dado por el investigador ruso Tswett, quien a principios del siglo consiguió la separación de pigmentos de plantas en un solvente (extendiéndose el método a compuestos incoloros).⁽²⁶⁾

2.3.4.1 Determinación de terpenos

La determinación de terpenos se realizó utilizando la siguiente fase móvil y revelador:⁽²⁷⁾

Fase móvil	Tolueno : Acetato de etilo 95 : 5
Revelador	Reactivo de Liebermann Burchard
	Se mezcla 5ml de ácido acético con 5ml de ácido sulfúrico concentrado. Luego esta mezcla en baño de agua fría se añade a 50ml de etanol. Manchas verdes: triterpenos y esteroides; Púrpura rojizo a azul verdoso: esteroides; Saponinas: rosa a rojo oscuro

2.3.4.2 Determinación de flavonoides

La determinación de flavonoides se realizó utilizando la siguiente fase móvil y revelador:⁽²⁷⁾

Fase móvil	Acetato de etilo: Metanol 90 : 10
Revelador	Reactivo de Cloruro de aluminio
	Se disuelve 1g de cloruro de aluminio en 100 ml de alcohol etílico 96°.
	Fluorescencia amarilla en luz UV a 365nm: Flavonoides

2.3.4.3 Determinación de taninos

La determinación de taninos se realizó utilizando la siguiente fase móvil y revelador:⁽²⁷⁾

Fase móvil	Metanol: Agua 90: 10
Revelador	Reactivo de Cloruro férrico
	Se disuelve 1g de cloruro férrico en 100 ml de alcohol etílico 96°.
	Manchas azules, marrones o verdes: Taninos

2.3.4.4 Determinación de alcaloides

La determinación de alcaloides se realizó utilizando la siguiente fase móvil y revelador:⁽²⁷⁾

Fase móvil	Ácido acético: Metanol: Agua 70: 10: 20
Revelador	Reactivo de Dragendorff
	Se disuelve 0.85g de nitrato básico de bismuto en 10 ml de ácido acético y 40ml de agua tibia. Constituyendo la solución A.
	Se disuelve 8g de yoduro de potasio en 30ml de agua destilada, constituyendo la solución B.
	Finalmente se mezcla A y B en partes iguales.
	Manchas rojo a naranja: Alcaloides

2.3.5.Preparación del emulgel

Para la preparación de todas las probables formulas del emulgel se siguió en primer lugar con el procedimiento general para la elaboración de geles, ello con la finalidad de elaborar en primer término al gel que constituirá la fase acuosa del emulgel: ⁽²⁵⁾

Formula general

❖ Complejo activo x%

Excipientes:

❖ Gelificante/s x%

❖ Regulador de pH c.s

❖ Diluyente o vehículo

FIGURA 2.1

EXCIPIENTES DEL EMULGEL



Fuente. Elaboración propia.

Procedimiento

- ❖ Pesar todos los componentes.
- ❖ Disolver en el diluyente todos los excipientes hidrosolubles como conservantes, humectantes, antioxidantes, etc.
- ❖ Dispersar el gelificante en el diluyente por toda la superficie, evitando la formación de grumos.

- ❖ Dejar reposar el tiempo suficiente hasta la total imbibición del diluyente.
- ❖ Agitar evitando la incorporación de aire, hasta obtener un gel uniforme.
- ❖ Incorporación del complejo activo:

Siempre que sea posible se incorporará disuelto en el diluyente antes de elaborar el gel.

Si no es así, una vez formada el gel, incorporar el resto de diluyente con los principios activos solubles.

Si son insolubles en el diluyente, disolverlos o dispersarlos en el mínimo volumen posible de un solvente con la polaridad adecuada.
- ❖ En caso de que sea necesario para la gelificación, agregar la sustancia reguladora del pH si procede, ajustando al pH deseado y controlándolo según procedimiento de medición de pH.
- ❖ La velocidad, tiempo de agitación, temperatura se especificaran en cada formulación en concreto.
- ❖ Proceder a la limpieza del material y equipo según se especifique en los procedimientos relimpieza correspondientes.

Posteriormente se siguió con el procedimiento general de elaboración de emulsiones semisólidas (cremas):

FIGURA 2.2

ELABORACIÓN DEL EMULGEL DE *Oreocereus Leucotrichus* (abuelo o q'ealli)



Fuente. Elaboración propia.

Formula general

❖ Principio activo x%

Excipientes:

❖ Fase oleosa 10-30%

❖ Fase acuosa (cremigel) 60-85%

❖ Emulgente <10%

Procedimiento

- ❖ Pesar los componentes de la fase oleosa, incluido los emulgentes, y reunirlos en un mismo recipiente o reactor en función del tamaño del lote a preparar.
- ❖ Pesar los componentes de la fase acuosa (cremigel) y reunirlos en otro recipiente.
- ❖ Si se precisa calentar, los componentes termolábiles o volátiles (principios activos y excipientes) tanto de la fase acuosa como de la oleosa. Deberán adicionarse a la emulsión al final del proceso de enfriamiento.
- ❖ Calentar la fase oleosa como mínimo de la temperatura de fusión del componente con punto de fusión más elevado, bajo agitación moderada para asegurar su homogeneidad.
- ❖ Calentar la fase acuosa a la misma temperatura que la fase oleosa, bajo agitación moderada para garantizar su homogeneidad.
- ❖ Emulsificar por adición de la fase acuosa sobre la oleosa. La velocidad de adición, duración, velocidad de agitación y tipo de agitación empleada, dependerá de las características de cada formulación.

- ❖ En los procesos de emulsificación caliente, proceder a estabilizar el sistema mediante agitación moderada durante toda la fase de enfriamiento.
- ❖ Incorporación del principio activo:

Principios activos termolábiles o insolubles en la fase externa: disolverlos o dispersarlos en el mínimo volumen posible de un solvente con la polaridad adecuada (glicerina, propilenglicol, vaselina líquida, etc.) incorporándolos cuando la temperatura de la emulsión haya descendido a unos 30-35°C en el caso de una emulsión en caliente.

Principios activos hidrosolubles no termolábiles: disolverlos en fase acuosa.

Principios activos liposolubles no termolábiles: disolverlos en la fase grasa.
- ❖ Proceder a la limpieza del material y equipo según especifique en los procedimientos de limpieza correspondientes.

2.3.6. Evaluación del efecto analgésico

2.3.6.1 Inducción del dolor por el método térmico

Método de inmersión de la cola

Este test se basó en la modificación del método descrito por Janssen *et al*, que consiste sumergir la cola del animal de experimentación en agua caliente evaluando el tiempo de reacción al estímulo térmico, que objetivamente sucede cuando el animal retira la cola del líquido caliente. Este método tiene la ventaja de que puede ejecutarse en el mismo animal en reiteradas oportunidades ya que el tiempo de latencia no se altera por la exposición repetida, es decir, no ocurre una sensibilización al dolor. El desarrollo del método fue como sigue: ⁽¹³⁾

- ❖ Los animales fueron randomizados para conformar los grupos de experimentación tanto para la fase piloto y final.
- ❖ Se preparó un baño de agua caliente a una temperatura de $55 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.
- ❖ Para medir la reacción al agua caliente se introdujo la parte terminal de la cola, estableciéndose la reacción al tiempo que demora en retirar la cola el animal, teniendo como tiempo límite de 10 s.
- ❖ Se midió un tiempo basal que se consideró como 0, y fue medido antes de administrar los tratamientos.
- ❖ Se procedió a la administración de los tratamientos.
- ❖ Luego de la administración se midió el tiempo de reacción a los 0, 30, 60, 90 y 150 minutos.

FIGURA 2.3**MÉTODO DE INMERSIÓN DE LA COLA**

Fuente. Elaboración propia.

2.3.6.2 Inducción del dolor por el método eléctrico**Método de parrilla eléctrica**

Este test consiste en someter al animal a un estímulo eléctrico sobre la planta de la pata del animal, a un determinado umbral preestablecido, la desventaja del método es que genera sensibilización al dolor y estrés del animal. El desarrollo del método fue como sigue:⁽¹³⁾

- ❖ Los animales fueron randomizados para conformar los grupos de experimentación para la prueba final.
- ❖ Para preestablecer el umbral del dolor ante el estímulo eléctrico se introdujeron todos los animales en la jaula con parrilla eléctrica y se sometieron a distintos voltajes de corriente hasta lograr un tiempo de reacción de 5 segundos, que correspondió a un umbral de 10.
- ❖ Pasadas 24 horas de fijar el umbral se procedió a medir el tiempo de reacción de todos los animales antes de administrar el tratamiento. Luego de 3 horas de esta evaluación se procedió a administrar los distintos tratamientos.
- ❖ Se midieron los tiempos de reacción post tratamiento a los 0, 30, 60, 90 y 150 minutos.

FIGURA 2.4
MÉTODO DE PARRILLA ELÉCTRICA



Fuente. Elaboración propia.

2.3.7. Estadística inferencial

2.3.7.1 Análisis de varianza (ANOVA)

Los modelos de análisis de varianza (ANOVA) con medidas repetidas (RP) sirven para estudiar el efecto de uno o más factores cuando al menos uno de ellos es un factor intra-sujetos.

En los factores inter-sujetos o completamente aleatorizados, a cada nivel del factor se le asigna o le corresponde un grupo diferente de sujetos. Por el contrario, un factor intra-sujetos o con medidas repetidas se caracteriza porque todos los niveles del factor se aplican a los mismos los sujetos.

$$\begin{cases} H_0 : \mu = \mu_0 \\ H1 : \mu \neq \mu_0 \end{cases}$$

2.3.7.2 Prueba estadística Dunnet

Una vez que se ha rechazado la hipótesis nula con el ANOVA, en ocasiones uno de los k tratamientos a comparar es el llamado tratamiento control y el interés fundamental es comparar k-1 tratamientos restantes con dicho control. El tratamiento control se identifica de esa manera porque por sus características es un estándar de referencia contra el cual es importante comparar el resto de los tratamientos.



3.1 OBTENCIÓN DEL EXTRACTO

Para la obtención del extracto de tallos de *Oreocereus leucotrichus* (abuelo o q'ealli) se utilizó como método la extracción con equipo Soxhlet, obteniéndose al final un extracto etílico de color verde intenso debido a la presencia de pigmentos como la clorofila que se ha extraído con el solvente etanol.

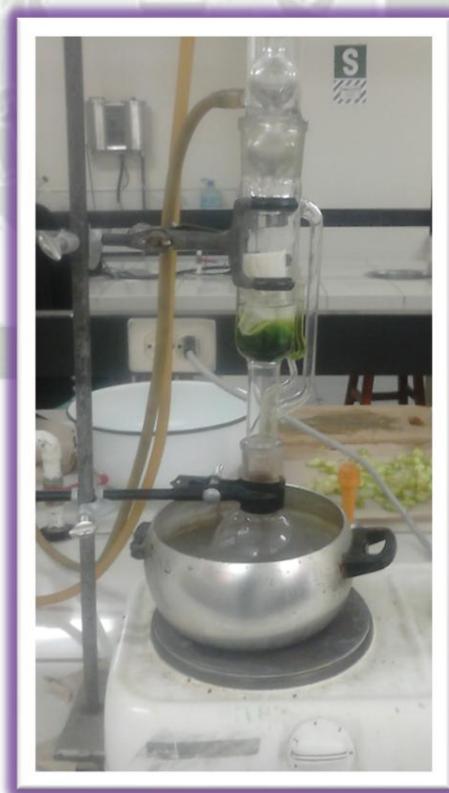
CUADRO 3.1

CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS DEL EXTRACTO DE *Oreocereus leucotrichus* (abuelo o q'ealli)

Característica	Descripción
Color	Verde oscuro
Olor	Característico
Aspecto	Líquido ligeramente turbio

FIGURA 3.1

EXTRACCIÓN MEDIANTE SOXHLET DE *Oreocereus leucotrichus* (abuelo o q'ealli)



Fuente. Elaboración propia.

3.2 CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA

La cromatografía en capa fina del extracto etanólico de los tallos de *Oreocereus leucotrichus* (abuelo o q'ealli), se realizó con el objetivo de identificar algunos de los principales metabolitos secundarios que serían los responsables del efecto analgésico.

Se utilizaron las siguientes fases móviles de acuerdo al tipo de compuesto a indagar.

CUADRO 3.2

CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA DEL EXTRACTO
DE *Oreocereus Leucotrichus* (abuelo o q'ealli)

Compuestos Secundarios	Fase estacionaria	Fase Móvil	Revelador	Color
Terpenos	Sílica gel	Tolueno : Acetato de etilo (70:30)	Liebermann Burchard	Verde (triterpenos, esteroides)
Flavonoides	Sílica gel	Acetato de etilo : Metanol (90:10)	Cloruro de aluminio al 1% en etanol	Amarillo en luz UV a 365nm (flavonoides)
Taninos	Sílica gel	Metanol : Agua (90:10)	Cloruro férrico al 1% en etanol	Azules, marrones o verdes
Alcaloides	Sílica gel	Ácido acético : Metanol : Agua (70:10:20)	Reactivo de Dragendorff	-----

Fuente. Elaboración propia.

3.2.1 Determinación de terpenos

Se utilizó como fase móvil la siguiente mezcla.

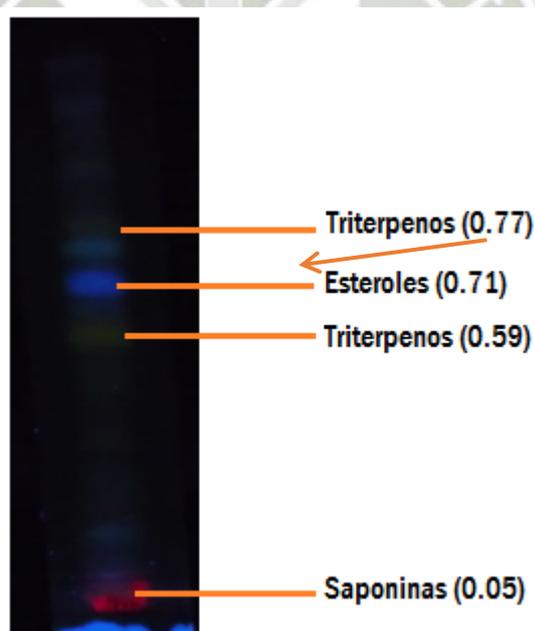
Tolueno	:	Acetato de etilo
70	:	30

La identificación fue positiva, por la observación de mancha azul verdosas. El revelado se realizó mediante el rocío del spray con reactivo de Liebermann Burchard. Lo que evidencia la presencia de terpenos en el extracto de *Oreocereus leucotrichus* (abuelo o q'ealli).

Los terpenos presentes en el extracto de *Oreocereus leucotrichus* (abuelo o q'ealli) son principalmente esteroides.

FIGURA 3.2

ANÁLISIS CROMATOGRÁFICO DE TERPENOS DEL EXTRACTO *Oreocereus leucotrichus* (abuelo o q'ealli).



Fuente. Elaboración propia.

3.2.2 Determinación de flavonoides

Se utilizó como fase móvil la siguiente mezcla.

Acetato de etilo	:	Metanol
90	:	10

La identificación fue positiva, por la observación de manchas amarillas característico para compuestos flavónicos. El revelado se realizó mediante el rocío del spray con cloruro de aluminio al 1% en solución alcohólica, se secó a temperatura ambiente y se observó bajo luz UV a 366nm.

Según investigaciones realizadas en la tesis sobre el “Efecto antioxidante in vitro de la *Cynara Scolymus L.* (alcachofa)” y teóricamente mencionados en el atlas titulado “*Plant Drug Analysis*” cuyos autores son H. Wagner y S. Bladt. Se puede decir que probablemente las manchas amarillas se traten de flavonoides.

3.2.3 Determinación de taninos

Se utilizó como fase móvil la siguiente mezcla.

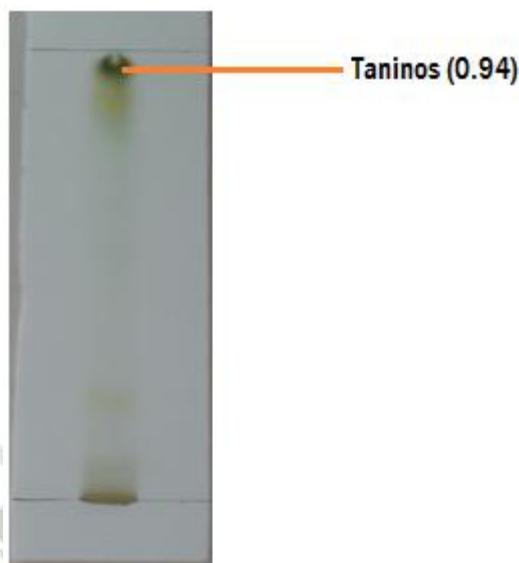
Metanol	:	Agua
90	:	10

La identificación fue positiva, debido a que se observaron manchas de color verdes o marrones característicos para este tipo de compuestos. El revelado se realizó mediante el rocío del spray con cloruro férrico en solución alcohólica al 1%, se secó a temperatura ambiente y se procedió a la observación de la placa cromatográfica.

Cuya referencias tomadas por la tesis titulada “Evaluación del efecto antiinflamatorio tópico del extracto y gel de *Polypodium Crassifolium L.* (Calaguala) en edema plantar inducido en animales de experimentación” y otros datos teóricos verificadas, se puede decir que se trate probablemente de taninos hidrolizables, compuestos polifenólicos, solubles en solventes orgánicos polares.

FIGURA 3.3

ANÁLISIS CROMATOGRÁFICO DE TANINOS DEL EXTRACTO *Oreocereus leucotrichus* (abuelo o q'ealli).



Fuente. Elaboración propia.

3.2.4 Determinación de alcaloides

Se utilizó como fase móvil la siguiente mezcla.

Ácido acético	:	Metanol	:	Agua
70	:	10	:	20

El revelado se realizó mediante el rocío del spray con Reactivo de Dragendorff se secó a temperatura ambiente y se procedió a la observación de la placa cromatográfica.

La identificación fue negativa, debido a que no se observaron manchas de color rojas o naranjas características para este tipo de compuestos.

No se observa bandas a la luz visible ni en luz UV (figura 3.4) lo cual indicaría la ausencia de alcaloides en el extracto de *Oreocereus leucotrichus* (abuelo o q'ealli).

FIGURA 3.4**ANÁLISIS CROMATOGRÁFICO DE ALCALOIDES DEL EXTRACTO**

Oreocereus leucotrichus (abuelo o q' ealli).



Fuente. Elaboración propia.

3.3 OBTENCIÓN DEL EMULGEL

La obtención del emulgel fue tras ensayar varias formulaciones, considerando la consistencia del gel (fase acuosa) y la cantidad de alcohol cetílico que finalmente definían la consistencia de la formulación final. Tanto la fase oleosa y la fase acuosa, fueron elaborados conforme los procedimientos descritos anteriormente.

Se practicaron cuatro formulaciones las que fueron elaboradas conforme el siguiente procedimiento específico de elaboración:

Se calculó la cantidad de cada ingrediente según la cantidad total a elaborar del preparado, que en la práctica fue de 100gramos conforme la fórmula.

Se midió y pesó la cantidad calculada para cada ingrediente.

Se dispersó el carbopol en la solución formada previamente por el agua destilada, el propilenglicol y los conservantes, dejar esta mezcla durante 24 horas.

Transcurrido este periodo, se gelificó con adición de trietanolamina gota a gota hasta pH=7.

Fundir en el baño maría el alcohol cetílico, el monoestearato y el Eumulgin B1 a 75°C. Esta mezcla constituye la fase oleosa.

En recipiente aparte, se calentó también en baño maría la fase gelificada elaborada.

Se retiró ambas fases del baño y se añadió la fase oleosa sobre la gelificada o acuosa en pequeñas porciones, agitando hasta enfriamiento.

Finalmente se incorporó el extracto, agitando hasta perfecta interposición.

Se procedió al envasado del producto.

FIGURA 3.5

INCORPORACIÓN DEL EXTRACTO *Oreocereus leucotrichus* (abuelo o q'ealli) A LA BASE CREMIGEL



Fuente. Elaboración propia.

CUADRO 3.3

DETALLE DE LAS FORMULACIONES DE *Oreocereus Leucotrichus* (abuelo o q'ealli)

Componente	Tipos de formulaciones			
	1	2	3	4
Alcohol cetílico	3.5 g	4.5 g	5.5 g	4.5 g
Monoestearato de glicerilo	4.5 g	4.5 g	4.5 g	4.5 g
Eumulgin B1	3.0 g	3.5 g	4 g	4 g
Extracto	20 g	20 g	20 g	20 g
Propilenglicol	5 g	5 g	5 g	5 g
Carbopol 940	0.8 g	1 g	1 g	1.2 g
Metilparabeno	0.08 g	0.08 g	0.08 g	0.08 g
Propilparabeno	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g
Agua destilada	60 ml	60 ml	60 ml	60 ml
Trietanolamina csp (pH 7)	0.25 ml	0.3 ml	0.3 ml	0.35 ml

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA

La fórmula 1 fue de poca consistencia casi líquida, la 3 y 4 resultaron muy consistentes y de difícil extensibilidad.

Finalmente de las cuatro preparaciones realizadas, la fórmula número dos fue la que mejor se homogenizó el extracto presentando mejor aspecto y consistencia, siendo esta la que se utilizó tanto para la evaluación piloto y la final.

3.4 EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANALGÉSICA

3.4.1 Evaluación piloto

Para la evaluación de la actividad analgésica del extracto de tallos de *Oreocereus leucotrichus* (abuelo o q'ealli) se realizó inicialmente una prueba piloto para verificar si el extracto poseía actividad analgésica y al mismo tiempo para

determinar la concentración a incorporar en el cremigel a base de *Oreocereus leucotrichus* (abuelo o q'ealli).

La prueba piloto realizada contó con 12 ratas de experimentación divididas en cuatro grupos de tratamiento, los cuales fueron: control, Cremigel 10%, Cremigel 20% y Cremigel base, los cuales fueron considerados como factor entre grupos; así mismo a cada grupo experimental se les sometió a estimulación dolorosa térmica evaluando la respuesta a dicho estímulo doloroso a cinco tiempos: 0, 30, 60, 90 y 150 minutos, tal y como se detalla en el cuadro 3.4.

El análisis estadístico realizado para la presente investigación fue un Análisis factorial mixto de medidas repetidas, detallando en la Tabla 3.5 la clasificación de los factores a evaluar y sus diferentes niveles.

FIGURA 3.6
ESTIMULACIÓN DOLOROSA TÉRMICA



Fuente. Elaboración propia.

CUADRO 3.4.

TIEMPO DE REACCIÓN (SEGUNDOS) AL ESTÍMULO TÉRMICO PARA LAS DIFERENTES FORMULACIONES EVALUADAS EN LA PRUEBA PILOTO.

Ratas	Grupo	Minutos				
		0	30	60	90	150
1	Control	5.1	4.6	4	3.6	2.8
2	Control	4.8	4.2	3.9	3.5	2.4
3	Control	4.7	4.3	3.8	3	2.5
4	Cremigel 10%	4.5	4.3	5	4.3	4
5	Cremigel 10%	5.3	4.9	4.1	4.2	4.2
6	Cremigel 10%	5.1	5.1	4.5	4	3.8
7	Cremigel 20%	5	4.5	4.5	4.1	4
8	Cremigel 20%	5.3	4.8	4.6	4.7	4.3
9	Cremigel 20%	4.8	4.9	4.8	4.8	4.2
10	Cremigel base	4.9	4.6	4.3	4	3.6
11	Cremigel base	4.5	4.5	4.2	3.9	3.5
12	Cremigel base	4.9	4.2	4	3.8	3.9

Fuente: Elaboración propia

CUADRO 3.5

FACTORES EVALUADOS PARA EL ANÁLISIS FACTORIAL MIXTO DE MEDIDAS REPETIDAS.

Factor entre grupos	Grupos de tratamiento	Control Cremigel 10% Cremigel 20% Cremigel base
Factor intra grupo	Tiempo	0 minutos 30 minutos 60 minutos 90 minutos 150 minutos

Fuente: Elaboración propia

Los valores promedios de la respuesta al estímulo doloroso en segundos, para cada grupo y tiempo se muestran en el cuadro 3.6, en ella se observa que a los cero minutos las ratas en cada grupo experimental muestran una mayor resistencia al estímulo doloroso, siendo 4.87 segundos para el grupo control, 4.97 segundos para el

grupo de Cremigel 10%, 5.03 segundos para el grupo Cremigel 20% y 4.77 segundos para el grupo de Cremigel base.

El comportamiento a través del tiempo (0, 30, 60,90 y 150minutos) se muestra en la Figura 3.7, en la cual se puede observar que los cuatro grupos experimentales muestran

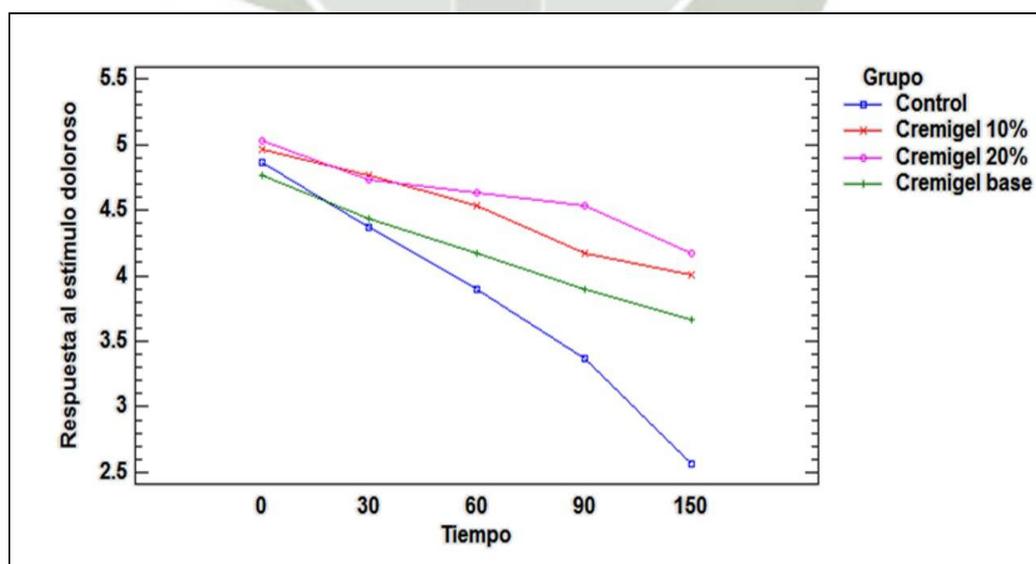
CUADRO 3.6

TABLA DE MEDIAS PARA LA RESPUESTA AL ESTÍMULO DOLOROSO CON INTERVALOS DE CONFIANZA DEL 95.0%

Grupo	Minutos				
	0	30	60	90	150
Control	4.87+/-0.29	4.37+/-0.29	3.9+/-0.29	3.37+/-0.29	2.57+/-0.29
Cremigel 10%	4.97+/-0.29	4.77+/-0.29	4.53+/-0.29	4.17+/-0.29	4+/-0.29
Cremigel 20%	5.03+/-0.29	4.73+/-0.29	4.63+/-0.29	4.53+/-0.29	4.17+/-0.29
Cremigel base	4.77+/-0.29	4.43+/-0.29	4.17+/-0.29	3.9+/-0.29	3.67+/-0.29

Fuente: Elaboración propia

FIGURA 3.7
GRÁFICA DE TENDENCIAS PARA LOS GRUPOS EXPERIMENTALES RESPECTO AL TIEMPO

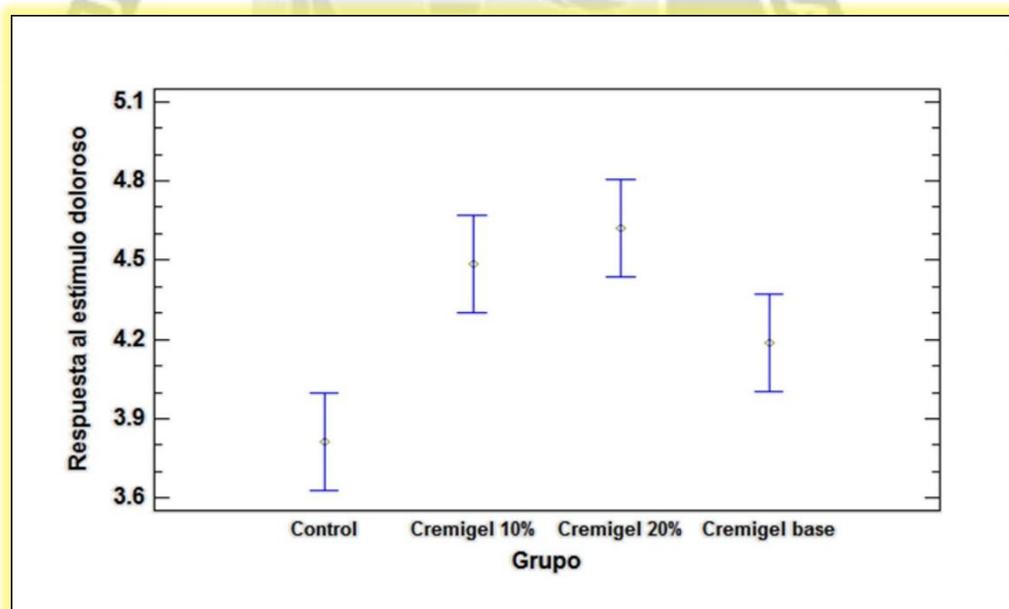


Fuente. Elaboración propia.

Se puede observar que el grupo correspondiente a cremigel 20% presenta mayor resistencia al dolor, seguido de cremigel 10 %, ambos con una tendencia similar. Por su parte el grupo control muestra un promedio por debajo de los otros tres grupos en los cinco tiempos evaluados.

La grafica de medias para los cuatro grupos experimentales mostrada en la Figura 3.8, permite identificar que el grupo control, con un promedio de 3.81, presenta una respuesta por debajo de los demás grupos, el cremigel base muestra una respuesta superior en menos de 1 segundo (promedio 4.19) respecto al control, sin embargo los grupos a los cuales se les aplicó las formulaciones a base de cremigel 10% y cremigel 20%, muestran una mayor resistencia al dolor, con promedios de 4.49 y 4.62 segundos respectivamente.

FIGURA 3.8
RESPUESTA MEDIA AL ESTÍMULO DOLOROSO (SEGUNDOS) PARA CADA GRUPO EXPERIMENTAL



Fuente. Elaboración propia.

Por lo tanto para determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos mencionados se procedió a realizar el Análisis de varianza correspondiente para ello, previamente se procedió a realizar el test de Mauchly para esfericidad, el cuál identifica igualdad de varianzas, una condición necesaria para aplicar el ANOVA respectivo; debido a que se identificó un valor- P de 0.3345, se aceptó el supuesto de esfericidad a un 95% de confianza.

El cuadro 3.7 muestra el Análisis de varianza para la respuesta al estímulo doloroso, en ella se puede identificar si existe diferencia estadísticamente significativa entre los grupos evaluados (valor-p= 0.0004), así como también en la respuesta a través del tiempo (valor-p = 0.0000). Además se observa que la interacción tiempo-grupo es estadísticamente significativa (valor-p=0.0017) lo cual se puede interpretar indicando que existe diferencias cuando se trabaja a diferentes tiempos en diferentes grupos simultáneamente

CUADRO 3.7
ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LA RESPUESTA AL ESTÍMULO
DOLOROSO

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Grupo	5.77133	3	1.92378	20.36	0.0004
ERROR(Rata)	0.75600	8	0.0945	1.59	0.1658
Tiempo	12.3373	4	3.08433	52.02	0.0000
Tiempo*Grupo	2.58533	12	0.215444	3.63	0.0017
ERROR(Tiempo)	1.89733	32	0.0592917		
Total (corregido)	23.3473	59			

Fuente: Elaboración propia

Seguidamente se realizó la prueba de Múltiples rangos, en el Cuadro 3.8 se muestra la prueba de Dunnet para identificar las diferencias respecto al grupo control, evidenciando que los tres grupos experimentales fueron estadísticamente diferentes del grupo control. Además en el Cuadro 3.9 se muestra que no existe diferencia estadísticamente significativa entre el cremigel al 10% y el cremigel al 20%, pero si entre éstos y el cremigel base.

Finalmente se tomó la decisión de seleccionar al cremigel 20% como la concentración a incorporar.

CUADRO 3.8

COMPARACIONES MÚLTIPLES PARA LA RESPUESTA AL ESTÍMULO
DOLOROSO.

<i>Contraste</i>	<i>Sig.</i>	<i>Diferencia</i>	<i>Límites +/-</i>
Cremigel 10% - Control	*	0.673333	0.332035
Cremigel 20% - Control	*	0.806667	0.332035
Cremigel base - Control	*	0.373333	0.332035

* denota una diferencia estadísticamente significativa.

CUADRO 3.9

COMPARACIONES MÚLTIPLES PARA LA RESPUESTA AL ESTÍMULO
DOLOROSO POR GRUPO EN LA PRUEBA PILOTO.

<i>Grupo</i>	<i>Recuento</i>	<i>Media MC</i>
Control	15	3.81 ^a
Cremigel 10%	15	4.49 ^c
Cremigel 20%	15	4.62 ^c
Cremigel base	15	4.19 ^b

Fuente: Elaboración propia

3.4.2 Evaluación Final

Para la prueba final se trabajó con el cremigel al 20% y se añadió el grupo farmacológico como control positivo y consistió en aplicar una forma farmacéutica comercial analgésica en emulgel.

FIGURA 3.9

EVALUACIÓN FINAL DE LOS TRATAMIENTOS, (emulgel q'ealli, extracto q'ealli, preparado comercial)



Fuente. Elaboración propia.

CUADRO 3.10

TIEMPO DE REACCIÓN (SEGUNDOS) LOS GRUPOS EXPERIMENTALES
SOMETIDOS A DOS ESTÍMULOS DE INDUCCIÓN DEL DOLOR Y
EVALUADOS A CINCO DIFERENTES TIEMPOS.

Sujeto	Grupo	Estímulo Eléctrico					Estímulo Térmico				
		0	30	60	90	150	0	30	60	90	150
1	Control	4.0	4.2	4.1	4.2	3.9	5.0	4.8	4.5	4.6	4.1
2	Control	5.0	5.2	4.3	4.1	3.6	5.2	4.1	4.7	4.0	3.9
3	Control	5.1	5.3	3.6	4.2	4.1	4.1	5.2	4.5	4.0	4.3
4	Control	4.0	4.2	3.2	4.5	4.3	3.3	4.2	4.2	4.1	3.8
5	Control	4.1	3.9	3.1	4.8	4.1	4.7	5.4	4.1	3.6	4.3
6	Extracto q'ealli	3.5	6.2	7.3	9.0	4.3	3.5	2.9	4.8	2.9	2.7
7	Extracto q'ealli	2.8	3.9	4.2	5.6	4.7	4.1	4.8	5.5	4.3	4.5
8	Extracto q'ealli	3.5	5.1	5.5	6.8	5.3	3.7	6.2	8.7	4.7	4.2
9	Extracto q'ealli	3.6	4.2	5.5	5.1	5.9	3.2	5.9	6.4	4.0	2.3
10	Extracto q'ealli	2.9	4.1	4.9	5.3	4.5	4.0	6.4	5.3	4.9	3.2
11	Emulgel q'ealli	4.9	6.1	7.8	6.5	7.9	4.1	5.6	6.8	4.3	4.3
12	Emulgel q'ealli	2.9	2.9	3.6	7.9	5.6	5.0	7.4	6.0	5.6	5.4
13	Emulgel q'ealli	3.1	4.9	6.5	7.2	8.3	5.4	9.2	6.9	5.4	5.4
14	Emulgel q'ealli	2.8	3.9	4.9	6.1	5.8	5.3	6.5	6.5	5.5	5.1
15	Emulgel q'ealli	3.5	4.8	6.1	7.9	7.2	4.1	6.2	6.7	5.1	4.9
16	Comercial	5.1	5.2	7.5	5.9	5.3	4.7	5.2	6.2	5.9	5.2
17	Comercial	4.1	6.2	8.1	7.1	6.1	4.1	6.2	8.4	5.1	4.3
18	Comercial	3.9	5.5	8.2	6.1	5.1	3.9	5.2	7.3	5.4	4.9
19	Comercial	4.1	4.1	6.8	5.5	5.8	4.1	4.1	6.2	4.5	4.3
20	Comercial	4.3	6.3	7.5	6.2	5.3	4.2	6.3	6.9	5.8	4.4

Fuente: Elaboración propia

Como control positivo el cual consistió de una forma comercial analgésica en emulgel.

Se emplearon en total 20 ratas, destinando 5 por grupo, a cada una de ellas se les realizó dos tratamientos de inducción al dolor: el estímulo eléctrico y el estímulo térmico, midiendo en cada caso la resistencia al dolor en cinco tiempos de 0, 30, 60, 90 y 150 minutos respectivamente. Las mediciones para cada rata se muestran en el Cuadro 3.10.

De igual manera que la prueba piloto se realizó un análisis factorial mixto de medidas repetidas, seleccionando como factor entre grupos a los cuatro grupos conformados y como factor intra grupos a los diferentes estímulos de inducción al dolor y al tiempo, tal y como se detalla en el Cuadro 3.11.

CUADRO 3.11

FACTORES EVALUADOS PARA EL ANÁLISIS FACTORIAL MIXTO DE MEDIDAS REPETIDAS EN LA PRUEBA FINAL.

Factor entre grupos	Grupos de tratamiento	Control Preparado comercial Emulgel q'ealli Extracto q'ealli
Factores intra grupo	Estímulo de inducción al dolor	Eléctrico Térmico
	Tiempo	0 minutos 30 minutos 60 minutos 90 minutos 150 minutos

Fuente: Elaboración propia

Los valores promedio para cada grupo en cada tiempo se muestran en el cuadro 3.12, en ella se puede identificar que el grupo control no sufre mayor variación en sus promedios a través del tiempo, más sí lo hacen los demás grupos experimentales. Esta variación de promedios a través del tiempo se muestran en una representación gráfica en la Figura 3.10, en la cual se identifica que para el estímulo eléctrico, el grupo con el preparado comercial presenta un pico de tolerancia al dolor a los 60 minutos disminuyendo a los 90 y 150 minutos, por su parte el grupo con emulgel q'ealli muestra un máximo efecto a los 90 minutos el cual se mantiene hasta los 150 minutos.

CUADRO 3.12

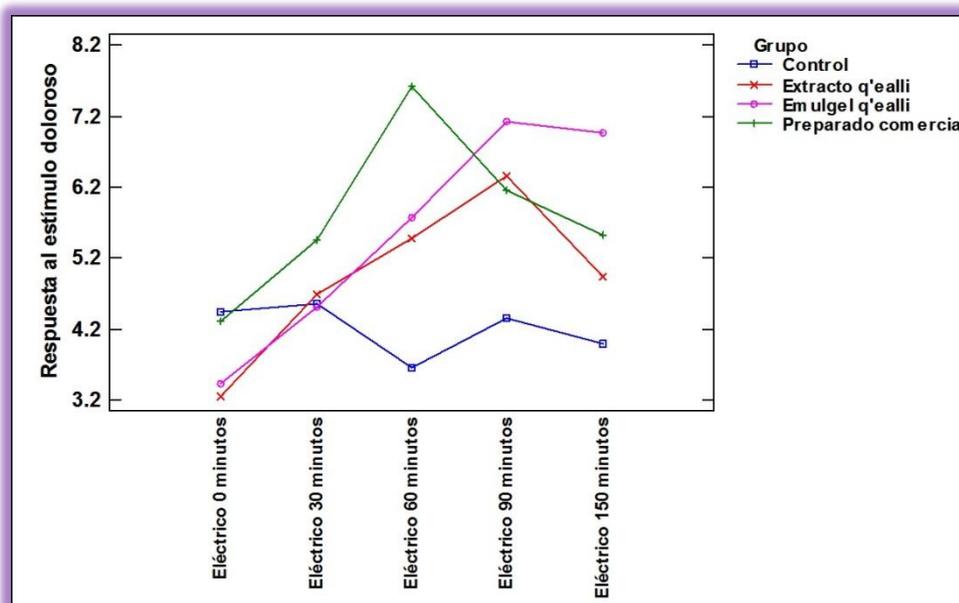
TABLA DE MEDIAS PARA LA RESPUESTA AL ESTÍMULO DOLOROSO EN LA PRUEBA FINAL

	Control	Preparado comercial	Emulgel q'ealli	Extracto q'ealli
Eléctrico 0 minutos	4.44	4.3	3.44	3.26
Eléctrico 30 minutos	4.56	5.46	4.52	4.7
Eléctrico 60 minutos	3.66	7.62	5.78	5.48
Eléctrico 90 minutos	4.36	6.16	7.12	6.36
Eléctrico 150 minutos	4	5.52	6.96	4.94
Térmico 0 minutos	4.46	4.2	4.78	3.7
Térmico 30 minutos	4.74	5.4	6.98	5.24
Térmico 60 minutos	4.4	7	6.58	6.14
Térmico 90 minutos	4.06	5.34	5.18	4.16
Térmico 150 minutos	4.08	4.62	5.02	3.38

Fuente: Elaboración propia

FIGURA 3.10

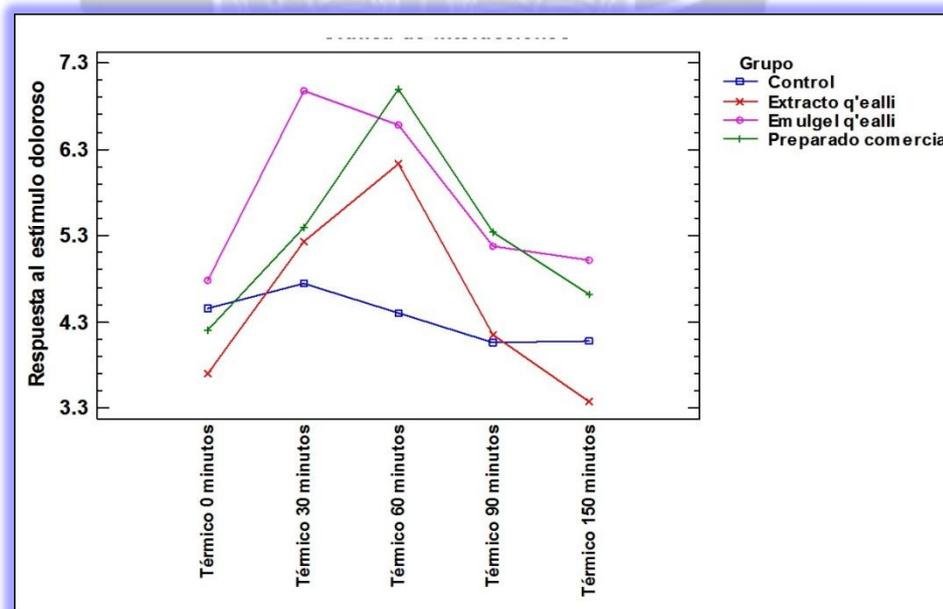
COMPORTAMIENTO DE LA RESPUESTA AL ESTÍMULO ELÉCTRICO
RESPECTO AL TIEMPO EN CADA GRUPO EXPERIMENTAL



Fuente. Elaboración propia.

FIGURA 3.11

COMPORTAMIENTO DE LA RESPUESTA AL ESTÍMULO TÉRMICO
RESPECTO AL TIEMPO EN CADA GRUPO EXPERIMENTAL



Fuente. Elaboración propia.

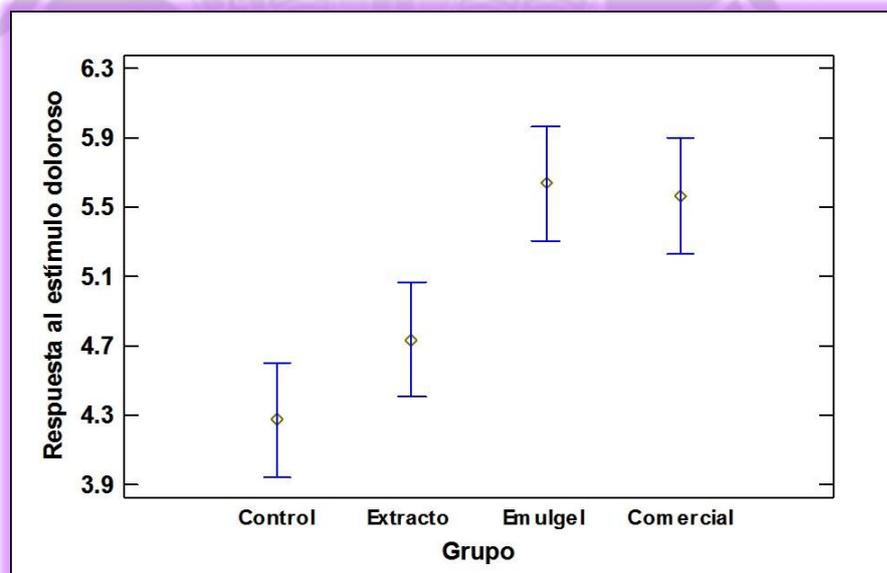
A diferencia del estímulo térmico, en la Figura 3.11 se observa que para el grupo del emulgel q'éalli, la mayor tolerancia al estímulo doloroso se obtiene a los 30 minutos disminuyendo sólo de 6.98 a 6.58 segundos (Cuadro 3.12) y luego disminuyendo hasta 5.18 segundos en la medición realizada a los 90 minutos. Por su parte la respuesta con el preparado comercial es similar tanto en el estímulo eléctrico como en el térmico presentado el pico característico.

En la gráfica de medias mostrada en la Figura 3.12, se observa que el grupo del emulgel q'éalli muestra un promedio por encima del control y del extracto, siendo de 5.64 segundos versus un 4.28 segundos del grupo control y 4.74 del grupo del extracto de q'éalli (ver Anexo). Sin embargo el emulgel q'éalli y el preparado comercial presentan un promedio cercano de 5.64 segundos y 5.56 segundos respectivamente, siendo necesaria una prueba estadística para verificar si son realmente diferentes.

De igual manera en la Figura 3.13, se observa un promedio similar entre el estímulo eléctrico a los 90 minutos y el estímulo térmico a los 60 minutos, con 6.0 segundos y 6.03 segundos respectivamente.

FIGURA 3.12

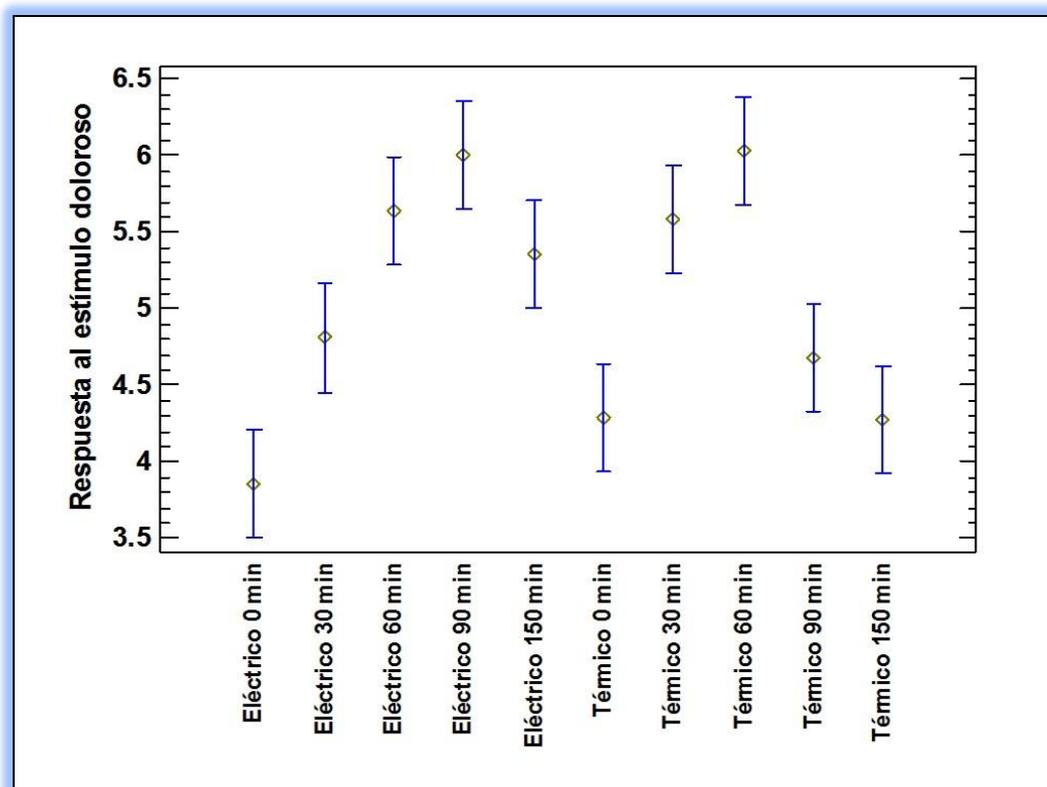
RESPUESTA MEDIA AL ESTÍMULO DOLOROSO (segundos) PARA CADA GRUPO EXPERIMENTAL EN LA PRUEBA FINAL



Fuente. Elaboración propia.

FIGURA 3.13

RESPUESTA MEDIA AL ESTÍMULO DOLOROSO (SEGUNDOS) PARA CADA
INDUCTOR DEL DOLOR Y TIEMPOS EN LA PRUEBA FINAL



Fuente. Elaboración propia.

Por ello para comprobar las diferencias entre los grupos, para cada estímulo y tiempo evaluado se procedió a realizar el análisis estadístico realizando el test de Mauchly para esfericidad, el cuál es una condición necesaria para aplicar el análisis de varianza respectivo, debido a que se identificó un valor- P de 0.4723, se aceptó el supuesto de esfericidad a un 95% de confianza procediendo a continuación con el análisis de varianza respectivo mostrado en el cuadro 3.13.

En el Cuadro 3.13, lo cual muestra el análisis de varianza realizado a las respuestas mostradas en el cuadro 3.10, se puede identificar que existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, así como también entre los tiempos y estímulos y en la interacción de los tiempos, estímulos y grupos, todos ellos con un valor-p de 0.000.

CUADRO 3.13

ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LA RESPUESTA AL ESTÍMULO
DOLOROSO EN LA PRUEBA FINAL

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Grupo	65.1594	3	21.7198	17.70	0.0000
ERROR(Rata)	19.6344	16	1.22715	1.93	0.0220
Tiempo	107.649	9	11.961	18.81	0.0000
Tiempo*Grupo	77.0822	27	2.85489	4.49	0.0000
ERROR(Tiempo)	91.5736	144	0.635928		
Total (corregido)	361.099	199			

Fuente: Elaboración propia

La prueba de múltiples rangos realizada a los grupos experimentales mostrada en el Cuadro 3.14 evidencia que los grupos control y extracto q'ealli son estadísticamente similares entre sí, así como también lo son los grupos de emulgel q'ealli y el preparado comercial. Sin embargo el emulgel q'ealli y el preparado comercial son estadísticamente diferentes del grupo control y el extracto q'ealli.

CUADRO 3.14

COMPARACIONES MÚLTIPLES PARA LA RESPUESTA AL ESTÍMULO
DOLOROSO POR GRUPO EN LA PRUEBA FINAL.

Grupo	Recuento	Media MC
Control	50	4.276 ^a
Extracto q'ealli	50	4.736 ^a
Preparado comercial	50	5.562 ^b
Emulgel q'ealli	50	5.636 ^b

* Método: 95.0 porciento Bonferroni

Fuente: Elaboración propia

CUADRO 3.15

COMPARACIONES MÚLTIPLES DE LA RESISTENCIA AL DOLOR FRENTE
AL ESTÍMULO DOLOROSO POR TIEMPO EN LA PRUEBA FINAL.

Tiempo	Recuento	Media MC
Eléctrico 0 minutos	20	3.86 ^a
Eléctrico 30 minutos	20	4.81 ^{bcd}
Eléctrico 60 minutos	20	5.635 ^{de}
Eléctrico 90 minutos	20	6.00 ^e
Eléctrico 150 minutos	20	5.355 ^{cde}
Térmico 0 minutos	20	4.285 ^{ab}
Térmico 30 minutos	20	5.59 ^{de}
Térmico 60 minutos	20	6.03 ^e
Térmico 90 minutos	20	4.685 ^{abc}
Térmico 150 minutos	20	4.275 ^{ab}

Método: 95.0 porciento Bonferroni

Fuente: Elaboración propia

Por su parte la prueba de múltiples rangos realizada para comparar las respuestas a los estímulos dolorosos a diferentes tiempos mostrada en el cuadro 3.15 evidencia que no existe diferencia estadísticamente significativa en la respuesta obtenida al aplicar estímulo eléctrico a los 90 minutos y estímulo térmico a los 60 minutos.

Cuando el animal es sometido a estímulo eléctrico presenta mayor resistencia al dolor a los 60 minutos con el preparado comercial (promedio 7.62 segundos), pero si se le somete a estímulo térmico se evidencia una menor respuesta aunque similar en los grupos con el extracto q'ealli, el emulgel q'ealli y con el preparado comercial, con 6.14, 6.58, y 7.0 segundos respectivamente, tal y como se muestra en los cuadros 3.16 y 3.17.

CUADRO 3.16

COMPARACIONES MÚLTIPLES DE LA RESISTENCIA AL DOLOR DE LOS DIFERENTES GRUPOS EXPERIMENTALES A UN MISMO TIEMPO CON ESTÍMULO ELÉCTRICO.

	Estímulo Eléctrico				
	0	30	60	90	150
Control	4.44 (a)	4.56 (a)	3.66 (a)	4.36 (a)	4.0 (a)
Extracto q'ealli	3.26 (a)	4.7 (a)	5.48 (b)	6.36 (b)	4.94 (a,b)
Emulgel q'ealli	3.44 (a)	4.52 (a)	5.78 (b)	7.12 (b)	6.96 (c)
Preparado comercial	4.3 (a)	5.46 (a)	7.62 (c)	6.16 (b)	5.52 (b,c)

Fuente: Elaboración propia

CUADRO 3.17

COMPARACIONES MÚLTIPLES DE LA RESISTENCIA AL DOLOR DE LOS DIFERENTES GRUPOS EXPERIMENTALES A UN MISMO TIEMPO CON ESTÍMULO TÉRMICO

	Estímulo Térmico				
	0	30	60	90	150
Control	4.46 (a)	4.74 (a)	4.4 (a)	4.06 (a)	4.08 (a,b)
Extracto q'ealli	3.7 (a)	5.24 (a)	6.14 (b)	4.16 (a)	3.38 (a)
Emulgel q'ealli	4.78 (a)	6.98 (b)	6.58 (b)	5.18 (a)	5.02 (b)
Preparado comercial	4.2 (a)	5.4 (a)	7.0 (b)	5.34 (a)	4.62 (a,b)

Fuente: Elaboración propia

Así mismo en el Cuadro 3.18, se puede identificar que el emulgel q'ellai genera su máximo nivel de protección al dolor, 7.12 segundos en promedio, frente a un

estímulo eléctrico a los 90 minutos de haberse aplicado. Sin embargo cuando se trabaja con un estímulo térmico el emulgel q'ealli presenta un máximo nivel de resistencia al dolor (promedio=6.98) a los 30 minutos, no identificándose diferencias estadísticamente significativas entre los dos promedios.

En el caso del preparado comercial, éste presenta una mayor tolerancia al dolor, 7.62 segundos, con estímulo eléctrico a los 60 minutos de la aplicación, seguido del estímulo térmico a los 60 minutos de aplicación.

Mencionando nuevamente que entre la máxima tolerancia reportada por el emulgel q'ealli y el preparado comercial no existieron diferencias estadísticamente significativas, sin embargo el emulgel presenta mayor resistencia al dolor a los 90 minutos la cual se mantiene hasta los 150 minutos con el tratamiento eléctrico, y el preparado comercial si bien presenta un promedio mayor a los 60 minutos (7.62 segundo) con el estímulo eléctrico el cual es estadísticamente similar al obtenido por el emulgel q'ealli a un tiempo de 90 minutos, el preparado comercial no mantiene la tolerancia la dolor sino que disminuye al paso del tiempo a 90 y 150 minutos. (Cuadro 3.17)

Así mismo con el emulgel q'ealli y un tratamiento térmico la mayor resistencia al dolor es a los 30 minutos disminuyendo a los, 60, 90 y 150 paulatinamente.

CUADRO 3.18

COMPARACIONES MÚLTIPLES DE LA RESISTENCIA AL DOLOR DE LAS DIFERENTES INDUCCIONES Y TIEMPO PARA UN MISMO GRUPO EXPERIMENTAL.

	<i>Control</i>	<i>Extracto q'ealli</i>	<i>Emulgel q'ealli</i>	<i>Preparado comercial</i>
Eléctrico 0 minutos	4.44 (a)	3.26 (a)	3.44 (a)	4.3 (a)
Eléctrico 30 minutos	4.56 (a)	4.7 (a,b,c,d,e)	4.52 (a,b)	5.46 (a,b,d)
Eléctrico 60 minutos	3.66 (a)	5.48 (b,c)	5.78 (b,c,d)	7.62 (c)
Eléctrico 90 minutos	4.36 (a)	6.36 (b)	7.12 (c)	6.16 (b,c,d)
Eléctrico 150 minutos	4.0 (a)	4.94 (b,c,d,e)	6.96 (c)	5.52 (a,b,d)
Térmico 0 minutos	4.46 (a)	3.7 (a,d,e)	4.78 (a,b)	4.2 (a)
Térmico 30 minutos	4.74 (a)	5.24 (b,c,d)	6.98 (c)	5.4 (a,b,d)
Térmico 60 minutos	4.4 (a)	6.14 (b)	6.58 (c,d)	7.0 (b,c)
Térmico 90 minutos	4.06 (a)	4.16 (a,c,d,e)	5.18 (b,d)	5.34 (a,b,d)
Térmico 150 minutos	4.08 (a)	3.38 (a,e)	5.02 (a,b,d)	4.62 (a,d)

Fuente: Elaboración propia

CONCLUSIONES

PRIMERA

Se obtuvo un extracto de los tallos de *Oreocereus leucotrichus* (abuelo o q'ealli) mediante el método de extracción con equipo Soxhlet, con un aspecto ligeramente turbio de color verde oscuro y olor característico. La identificación fitoquímica preliminar mediante las fases móviles y reveladores correspondientes dieron positivo para compuestos de naturaleza terpénica, flavónica, y taninos sin embargo, fue negativo alcaloides.

SEGUNDA

La prueba piloto realizada permitió identificar la actividad analgésica de los preparados a base del extracto de *Oreocereus leucotrichus* (abuelo o q'ealli), seleccionando como la concentración de 20% de dicho extracto para su incorporación en la forma farmacéutica tipo emulgel por ser estadísticamente diferente y superior al grupo control evaluado con una respuesta al dolor con un promedio de 4.62 segundos versus un 3.81 segundos del grupo control.

TERCERA

Se determinó que el efecto analgésico del extracto del tallo de *Oreocereus leucotrichus* (abuelo o q'ealli) con un promedio de 4.74 segundos fue similar al grupo control evaluado con promedio 4.28 segundos. A diferencia, la formulación de emulgel q'ealli con promedio 5.64 segundos fue estadísticamente diferente del grupo control.

CUARTA

Al realizar la comparación de la actividad analgésica del extracto del tallo de *Oreocereus leucotrichus* (abuelo o q'ealli) y su emulgel con un preparado comercial a base de diclofenaco, se evaluó que no se encontraron diferencia estadísticamente

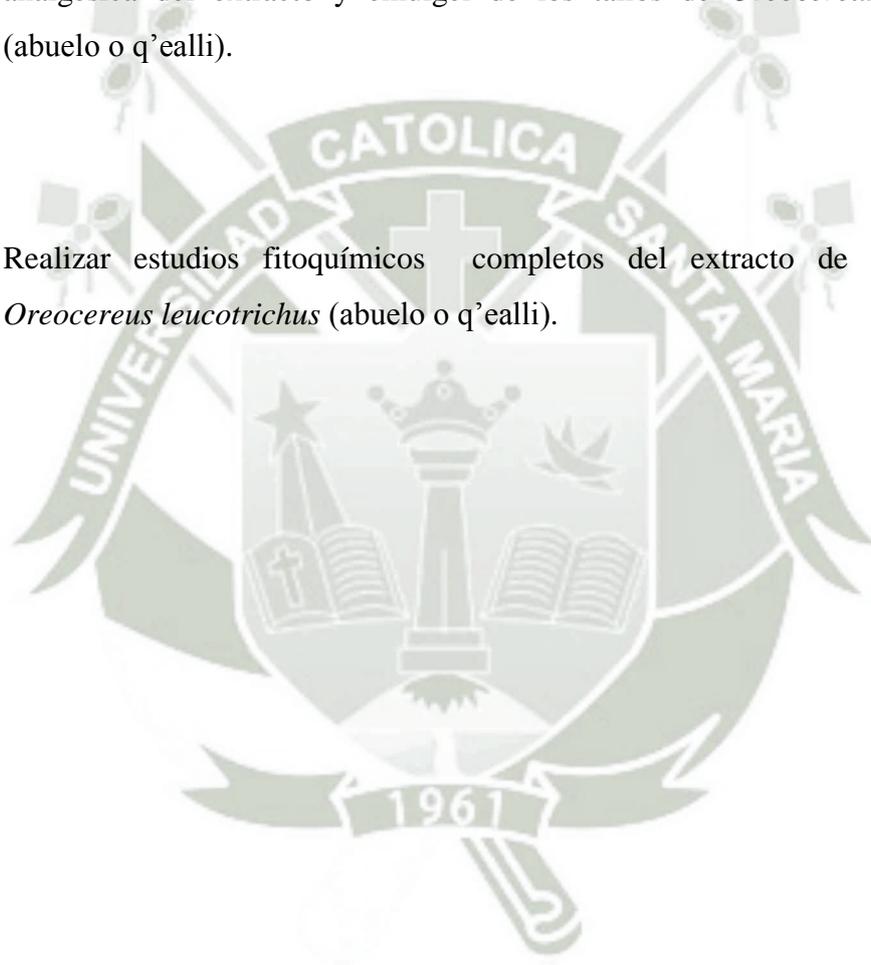
significativa entre la actividad analgésica del emulgel qéalli y el preparado comercial con un promedio de 5.56 segundos y 5.64 segundos respectivamente para cada grupo.

Además con el tratamiento eléctrico el mayor efecto analgésico del emulgel q'éalli se dio a los 90 minutos (7.12 segundos), manteniéndose hasta los 150 minutos (6.96 segundos) a diferencia del preparado comercial el cual presenta mayor actividad a los 60 minutos (7.62 segundos) para luego disminuir con el paso del tiempo. Similar respuesta se observó con el tratamiento térmico en el cual el emulgel q'éalli presentó su mayor efecto analgésico a los 30 minutos (6.98 segundos) , manteniéndose hasta los 60 minutos (6.58 segundos) sin presentar diferencias estadísticamente significativas; en el caso del preparado comercial su mayor efecto fue a los 60 minutos (7.0 segundos) disminuyendo progresivamente.



RECOMENDACIONES

- ❖ Realizar estudios toxicológicos en animales de experimentación de los tallos de *Oreocereus leucotrichus* (abuelo o q'ealli).
- ❖ Realizar un estudio que relacione la composición fitoquímica con la eficacia analgésica del extracto y emulgel de los tallos de *Oreocereus leucotrichus* (abuelo o q'ealli).
- ❖ Realizar estudios fitoquímicos completos del extracto de los tallos de *Oreocereus leucotrichus* (abuelo o q'ealli).



BIBLIOGRAFÍA

1. Aiyelero O, *et al.* Analgesic and anti-inflammatory properties of the metanol leaf extract of *Ficus ingens* (Moraceae) in rodents. Journal Pharmacology Sciencie. Vol 8 Nro 2. Nigeria. 2009.
2. Aldave Pajares Augusto; Mostacero León José: Botánica Farmacéutica. 1ª Edición. 1988. Editorial Libertad. Lima, Perú.
3. Alvarado Alva J.: Apuntes De Farmacología. 3ª Edición, 2008. Editorial Apuntes Médicos del Perú, Lima-Perú.
4. Boris Mónica y Toso Ricardo: Comparación de la acción antiinflamatoria y analgésica del polvo de *Salpichora organifolia* con aines utilizados en medicina veterinaria. Revista Sociedad Química del Perú. 2009.
5. Bowman W.C. y Rand M.J.: Farmacología Bases Bioquímicas Y Patológicas Aplicaciones Clínicas, 2ª Edición. 1984. Nueva Editorial Interamericana, México D.F.
6. Brack Egg Antonio: Diccionario Enciclopédico De Plantas Útiles Del Perú. 1ª Edición. 1999.
7. Bravo Díaz Luis: Farmacognosia. 1ª Edición. 2003. Editorial Elsevier. Madrid, España.
8. Carruthers G. & Hoffman B. & Melmon K. & Nierenberg D.: Clinical Pharmacology. 4ª Edition, 2000. Editorial McGraw Hill.
9. Córdoba Palacios, Martinez Tellería A.: Diseño práctico del trabajo de investigación del Dolor. V Reunión Científica de la SED y Jornada de actualización del dolor. 2003.
10. Dagnino Jorge: Definiciones y clasificación del dolor, Boletín de Medicina. Universidad Católica de Chile. Vol 23. 1994.
11. Daniel Wayne: Bioestadística, Base Para El Análisis De Las Ciencias De La Salud. 4ª Edición, 2007. Editorial Limusa S.A. México.
12. Farreras Rozman: Medicina Interna, 13ª Edición. 2003. Editorial Elsevier.

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

27. Lock de Ugaz O.: Investigación Fitoquímica Métodos En El Estudio De Productos Naturales. 1ª Edición. 1988. Fondo Editorial Pontificia Universidad Católica del Perú.
28. Lorenzo P., Moreno A., Leza J.C. y Moro M.A.: Velázquez Farmacología Básica Y Clínica, 18ª Edición. 2009. Editorial Médica Panamericana.
29. Miladiyah Isnatin *et al.* Analgesic activity of ethanolic extract of *Manihot esculenta* Crantz leaves in mice. *Universa Medicinal* Vol 30. Nro 1. 2011.
30. Ministerio de Sanidad y Consumo de España: FORMULARIO NACIONAL, 1ª Edición. 2003. Editorial Ministerio de Sanidad y Consumo de España.
31. Moreno Brea María: Inhibidores de la COX-2: Mecanismo de acción. *Revista Sedolor, Reunión Científica de la Sociedad Española del Dolor*. España 2000.
32. Mostacero J.; Mejia F.; Gamarra O.: Taxonomía De Las Fanerógamas Útiles Del Perú. 1ª Edición. 2002. Editorial Normas Legales S.A.C. Perú.
33. Ocampo Rogelio y otros: Curso Práctico De Química Orgánica Enfocado A Biología Y Alimentos. 1ª Edición. 2008. Comité Editorial Universidad de Caldas.
34. Perez Manuel: Manual de Técnicas de Investigación Programa Interamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo. 1993
35. Perez Molina I.: Dolor Neuropático, servicio de Neurología Toledo, España 2010.
36. Pérez Torres Hernán: Farmacología Y Terapéutica Odontológica, 2ª Edición. 2005. Editorial Médica Celsus. Bogotá, Colombia.
37. Rang H. & Dale M.: *Pharmacology*, 6ª Edition, 2007. Editorial Elsevier.
38. Rowe R.; Sheskey P. & Owen S. (Editores): *Handbook Of Pharmaceutical Excipients*. 5ª Edición. 2006. Pharmaceutical Press.
39. Sotta Apaza Norma: *Plantas Medicinales Y Aromáticas De La Región Arequipa*. 1ª Edición 2000. Ediciones CORDAID.
40. Ramabadran K, Banshinath M.: A critical analysis of the experimental evaluation of nociceptive reaction in animal, *Pharmacol Res*, 3 (1986) 263.
41. Sung Isable: *Fitomedicina 1100 Plantas medicinales*. Tomo I. Lima Perú.

42. Tejada Cano M. (Director): Estudio De La Biodiversidad Cuenta Del Cotahuasi: La Unión Arequipa Flora Medicinal. 1ª Edición. 1998. Asociación Especializada para el desarrollo.
43. Toro Vega Valentina: Evaluación de la Actividad analgésica aguda y crónica de *Phytolacca dioica*. Tesis Universidad de Chile 2009.
44. Torres Flores V.: “Evaluación de la actividad analgésica local del extracto metanólico, etéreo y el gel de las hojas de *Baccharis scandens* (chilca) comparados con gel de diclofenaco en animales de experimentación. Arequipa, 2013”. Universidad Católica de Santa María. Arequipa 2013.
45. Vélez Hernán y otros: Dolor y cuidados Paliativos. 1ª Edición. 2005. Corporación para Investigaciones Biológicas. Medellín, Colombia.
46. Verlag Stuttgart: Manual De Química Orgánica. 19ª Edición 1988. Editorial Reverté S.A. España.
47. Vila Jato José Luis (Editor): Tecnología Farmacéutica. 1ª Edición 2001. Editorial Síntesis S.A.



ANEXO 1: PRUEBA PILOTO

**Tabla de Medias de Mínimos Cuadrados para Respuesta al estímulo doloroso
Con intervalos de confianza del 95.0%**

			<i>Error</i>	<i>Límite</i>	<i>Límite</i>
<i>Nivel</i>	<i>Recuento</i>	<i>Media</i>	<i>Estándar</i>	<i>Inferior</i>	<i>Superior</i>
MEDIA GENERAL	60	4.28	0.0314	4.21	4.34
Grupo					
Control	15	3.81	0.0794	3.63	4.0
Cremigel 10%	15	4.49	0.0794	4.3	4.67
Cremigel 20%	15	4.62	0.0794	4.44	4.8
Cremigel base	15	4.19	0.0794	4.0	4.37
Rata dentro Grupo					
1 Control	5	4.02	0.109	3.8	4.24
2 Control	5	3.76	0.109	3.54	3.98
3 Control	5	3.66	0.109	3.44	3.88
4 Cremigel 1	5	4.42	0.109	4.2	4.64
5 Cremigel 1	5	4.54	0.109	4.32	4.76
6 Cremigel 1	5	4.5	0.109	4.28	4.72
7 Cremigel 2	5	4.42	0.109	4.2	4.64
8 Cremigel 2	5	4.74	0.109	4.52	4.96
9 Cremigel 2	5	4.7	0.109	4.48	4.92
10 Cremigel b	5	4.28	0.109	4.06	4.5
11 Cremigel b	5	4.12	0.109	3.9	4.34
12 Cremigel b	5	4.16	0.109	3.94	4.38
Tiempo					
0	12	4.91	0.0703	4.77	5.05
30	12	4.58	0.0703	4.43	4.72
60	12	4.31	0.0703	4.17	4.45
90	12	3.99	0.0703	3.85	4.13
150	12	3.6	0.0703	3.46	3.74
Tiempo por Grupo					
0 Control	3	4.87	0.141	4.58	5.15
0 Cremigel 1	3	4.97	0.141	4.68	5.25
0 Cremigel 2	3	5.03	0.141	4.75	5.32
0 Cremigel b	3	4.77	0.141	4.48	5.05
30 Control	3	4.37	0.141	4.08	4.65
30 Cremigel 1	3	4.77	0.141	4.48	5.05
30 Cremigel 2	3	4.73	0.141	4.45	5.02
30 Cremigel b	3	4.43	0.141	4.15	4.72
60 Control	3	3.9	0.141	3.61	4.19
60 Cremigel 1	3	4.53	0.141	4.25	4.82
60 Cremigel 2	3	4.63	0.141	4.35	4.92
60 Cremigel b	3	4.17	0.141	3.88	4.45
90 Control	3	3.37	0.141	3.08	3.65
90 Cremigel 1	3	4.17	0.141	3.88	4.45

90	Cremigel 2	3	4.53	0.141	4.25	4.82
90	Cremigel b	3	3.9	0.141	3.61	4.19
150	Control	3	2.57	0.141	2.28	2.85
150	Cremigel 1	3	4.0	0.141	3.71	4.29
150	Cremigel 2	3	4.17	0.141	3.88	4.45
150	Cremigel b	3	3.67	0.141	3.38	3.95

ANEXO 2: PRUEBA FINAL

Tabla de Medias de Mínimos Cuadrados para Respuesta al estímulo doloroso con intervalos de confianza del 95.0%

<i>Nivel</i>	<i>Recuento</i>	<i>Media</i>	<i>Error Estándar</i>	<i>Límite Inferior</i>	<i>Límite Superior</i>
MEDIA GENERAL	200	5.05	0.0564	4.94	5.16
Grupo					
Control	50	4.28	0.157	3.94	4.61
Extracto q'ealli	50	4.74	0.157	4.4	5.07
Emulgel q'ealli	50	5.64	0.157	5.3	5.97
Preparado comercial	50	5.56	0.157	5.23	5.89
Rata dentro Grupo					
1 Control	10	4.34	0.252	3.84	4.84
2 Control	10	4.41	0.252	3.91	4.91
3 Control	10	4.44	0.252	3.94	4.94
4 Control	10	3.98	0.252	3.48	4.48
5 Control	10	4.21	0.252	3.71	4.71
6 Preparado	10	5.62	0.252	5.12	6.12
7 Preparado	10	5.97	0.252	5.47	6.47
8 Preparado	10	5.55	0.252	5.05	6.05
9 Preparado	10	4.95	0.252	4.45	5.45
10 Preparado	10	5.72	0.252	5.22	6.22
11 Emulgel q'	10	5.83	0.252	5.33	6.33
12 Emulgel q'	10	5.23	0.252	4.73	5.73
13 Emulgel q'	10	6.23	0.252	5.73	6.73
14 Emulgel q'	10	5.24	0.252	4.74	5.74
15 Emulgel q'	10	5.65	0.252	5.15	6.15
16 Extracto q	10	4.71	0.252	4.21	5.21
17 Extracto q	10	4.44	0.252	3.94	4.94
18 Extracto q	10	5.37	0.252	4.87	5.87
19 Extracto q	10	4.61	0.252	4.11	5.11
20 Extracto q	10	4.55	0.252	4.05	5.05
Tiempo					
Eléctrico 0 minutos	20	3.86	0.178	3.51	4.21
Eléctrico 30 minutos	20	4.81	0.178	4.46	5.16
Eléctrico 60 minutos	20	5.63	0.178	5.28	5.99
Eléctrico 90 minutos	20	6.0	0.178	5.65	6.35
Eléctrico 150 minutos	20	5.35	0.178	5.0	5.71

Térmico 0 minutos	20	4.28	0.178	3.93	4.64
Térmico 30 minutos	20	5.59	0.178	5.24	5.94
Térmico 60 minutos	20	6.03	0.178	5.68	6.38
Térmico 90 minutos	20	4.68	0.178	4.33	5.04
Térmico 150 minutos	20	4.27	0.178	3.92	4.63
Tiempo por Grupo					
Eléctrico Control	5	4.44	0.357	3.74	5.14
Eléctrico Extracto q	5	3.26	0.357	2.56	3.96
Eléctrico Emulgel q'	5	3.44	0.357	2.74	4.14
Eléctrico Preparado	5	4.3	0.357	3.6	5.0
Eléctrico Control	5	4.56	0.357	3.86	5.26
Eléctrico Extracto q	5	4.7	0.357	4.0	5.4
Eléctrico Emulgel q'	5	4.52	0.357	3.82	5.22
Eléctrico Preparado	5	5.46	0.357	4.76	6.16
Eléctrico Control	5	3.66	0.357	2.96	4.36
Eléctrico Extracto q	5	5.48	0.357	4.78	6.18
Eléctrico Emulgel q'	5	5.78	0.357	5.08	6.48
Eléctrico Preparado	5	7.62	0.357	6.92	8.32
Eléctrico Control	5	4.36	0.357	3.66	5.06
Eléctrico Extracto q	5	6.36	0.357	5.66	7.06
Eléctrico Emulgel q'	5	7.12	0.357	6.42	7.82
Eléctrico Preparado	5	6.16	0.357	5.46	6.86
Eléctrico Control	5	4.0	0.357	3.3	4.7
Eléctrico Extracto q	5	4.94	0.357	4.24	5.64
Eléctrico Emulgel q'	5	6.96	0.357	6.26	7.66
Eléctrico Preparado	5	5.52	0.357	4.82	6.22
Térmico 0 Control	5	4.46	0.357	3.76	5.16
Térmico 0 Extracto q	5	3.7	0.357	3.0	4.4
Térmico 0 Emulgel q'	5	4.78	0.357	4.08	5.48
Térmico 0 Preparado	5	4.2	0.357	3.5	4.9
Térmico 30 Control	5	4.74	0.357	4.04	5.44
Térmico 30 Extracto q	5	5.24	0.357	4.54	5.94
Térmico 30 Emulgel q'	5	6.98	0.357	6.28	7.68
Térmico 30 Preparado	5	5.4	0.357	4.7	6.1
Térmico 60 Control	5	4.4	0.357	3.7	5.1
Térmico 60 Extracto q	5	6.14	0.357	5.44	6.84
Térmico 60 Emulgel q'	5	6.58	0.357	5.88	7.28
Térmico 60 Preparado	5	7.0	0.357	6.3	7.7
Térmico 90 Control	5	4.06	0.357	3.36	4.76
Térmico 90 Extracto q	5	4.16	0.357	3.46	4.86
Térmico 90 Emulgel q'	5	5.18	0.357	4.48	5.88
Térmico 90 Preparado	5	5.34	0.357	4.64	6.04
Térmico 15 Control	5	4.08	0.357	3.38	4.78
Térmico 15 Extracto q	5	3.38	0.357	2.68	4.08
Térmico 15 Emulgel q'	5	5.02	0.357	4.32	5.72
Térmico 15 Preparado	5	4.62	0.357	3.92	5.32

PRUEBAS DE MÚLTIPLES RANGOS

<i>Contraste</i>	<i>Sig.</i>	<i>Diferencia</i>	<i>Límites +/-</i>
Emulgel q'ealli - Control	*	1.36	0.588003
Extracto q'ealli - Control		0.46	0.588003
Preparado comercial - Control	*	1.286	0.588003

<i>Contraste</i>	<i>Sig.</i>	<i>Diferencia</i>	<i>Límites +/-</i>
Control - Emulgel q'ealli	*	-1.36	0.666509
Control - Extracto q'ealli		-0.46	0.666509
Control - Preparado comercial	*	-1.286	0.666509
Emulgel q'ealli - Extracto q'ealli	*	0.9	0.666509
Emulgel q'ealli - Preparado comercial		0.074	0.666509
Extracto q'ealli - Preparado comercial	*	-0.826	0.666509

Dunnet

<i>Contraste</i>	<i>Sig.</i>	<i>Diferencia</i>	<i>Límites +/-</i>
Eléctrico 30 minutos - Eléctrico 0 minutos	*	0.95	0.72135
Eléctrico 60 minutos - Eléctrico 0 minutos	*	1.775	0.72135
Eléctrico 90 minutos - Eléctrico 0 minutos	*	2.14	0.72135
Eléctrico 150 minutos - Eléctrico 0 minutos	*	1.495	0.72135
Térmico 0 minutos - Eléctrico 0 minutos		0.425	0.72135
Térmico 30 minutos - Eléctrico 0 minutos	*	1.73	0.72135
Térmico 60 minutos - Eléctrico 0 minutos	*	2.17	0.72135
Térmico 90 minutos - Eléctrico 0 minutos	*	0.825	0.72135
Térmico 150 minutos - Eléctrico 0 minutos		0.415	0.72135

* denota una diferencia estadísticamente significativa.

Método: 95.0 porciento Bonferroni

<i>Tiempo</i>	<i>Recuento</i>	<i>Media MC</i>	<i>Sigma MC</i>	<i>Grupos Homogéneos</i>
Eléctrico 0 minutos	20	3.86	0.178315	X
Térmico 150 minutos	20	4.275	0.178315	XX
Térmico 0 minutos	20	4.285	0.178315	XX
Térmico 90 minutos	20	4.685	0.178315	XXX
Eléctrico 30 minutos	20	4.81	0.178315	XXX
Eléctrico 150 minutos	20	5.355	0.178315	XXX
Térmico 30 minutos	20	5.59	0.178315	XX
Eléctrico 60 minutos	20	5.635	0.178315	XX
Eléctrico 90 minutos	20	6.0	0.178315	X
Térmico 60 minutos	20	6.03	0.178315	X

<i>Contraste</i>	<i>Sig.</i>	<i>Diferencia</i>	<i>Límites +/-</i>
Eléctrico 0 minutos - Eléctrico 30 minutos	*	-0.95	0.839205
Eléctrico 0 minutos - Eléctrico 60 minutos	*	-1.775	0.839205
Eléctrico 0 minutos - Eléctrico 90 minutos	*	-2.14	0.839205
Eléctrico 0 minutos - Eléctrico 150 minutos	*	-1.495	0.839205
Eléctrico 0 minutos - Térmico 0 minutos		-0.425	0.839205
Eléctrico 0 minutos - Térmico 30 minutos	*	-1.73	0.839205
Eléctrico 0 minutos - Térmico 60 minutos	*	-2.17	0.839205
Eléctrico 0 minutos - Térmico 90 minutos		-0.825	0.839205
Eléctrico 0 minutos - Térmico 150 minutos		-0.415	0.839205
Eléctrico 30 minutos - Eléctrico 60 minutos		-0.825	0.839205
Eléctrico 30 minutos - Eléctrico 90 minutos	*	-1.19	0.839205
Eléctrico 30 minutos - Eléctrico 150 minutos		-0.545	0.839205
Eléctrico 30 minutos - Térmico 0 minutos		0.525	0.839205
Eléctrico 30 minutos - Térmico 30 minutos		-0.78	0.839205
Eléctrico 30 minutos - Térmico 60 minutos	*	-1.22	0.839205
Eléctrico 30 minutos - Térmico 90 minutos		0.125	0.839205
Eléctrico 30 minutos - Térmico 150 minutos		0.535	0.839205
Eléctrico 60 minutos - Eléctrico 90 minutos		-0.365	0.839205
Eléctrico 60 minutos - Eléctrico 150 minutos		0.28	0.839205
Eléctrico 60 minutos - Térmico 0 minutos	*	1.35	0.839205
Eléctrico 60 minutos - Térmico 30 minutos		0.045	0.839205
Eléctrico 60 minutos - Térmico 60 minutos		-0.395	0.839205
Eléctrico 60 minutos - Térmico 90 minutos	*	0.95	0.839205
Eléctrico 60 minutos - Térmico 150 minutos	*	1.36	0.839205
Eléctrico 90 minutos - Eléctrico 150 minutos		0.645	0.839205
Eléctrico 90 minutos - Térmico 0 minutos	*	1.715	0.839205
Eléctrico 90 minutos - Térmico 30 minutos		0.41	0.839205
Eléctrico 90 minutos - Térmico 60 minutos		-0.03	0.839205
Eléctrico 90 minutos - Térmico 90 minutos	*	1.315	0.839205
Eléctrico 90 minutos - Térmico 150 minutos	*	1.725	0.839205
Eléctrico 150 minutos - Térmico 0 minutos	*	1.07	0.839205
Eléctrico 150 minutos - Térmico 30 minutos		-0.235	0.839205
Eléctrico 150 minutos - Térmico 60 minutos		-0.675	0.839205
Eléctrico 150 minutos - Térmico 90 minutos		0.67	0.839205
Eléctrico 150 minutos - Térmico 150 minutos	*	1.08	0.839205
Térmico 0 minutos - Térmico 30 minutos	*	-1.305	0.839205
Térmico 0 minutos - Térmico 60 minutos	*	-1.745	0.839205
Térmico 0 minutos - Térmico 90 minutos		-0.4	0.839205
Térmico 0 minutos - Térmico 150 minutos		0.01	0.839205
Térmico 30 minutos - Térmico 60 minutos		-0.44	0.839205
Térmico 30 minutos - Térmico 90 minutos	*	0.905	0.839205
Térmico 30 minutos - Térmico 150 minutos	*	1.315	0.839205
Térmico 60 minutos - Térmico 90 minutos	*	1.345	0.839205
Térmico 60 minutos - Térmico 150 minutos	*	1.755	0.839205
Térmico 90 minutos - Térmico 150 minutos		0.41	0.839205

ANEXO 3: DATOS TÉCNICOS DE LOS EXCIPIENTES DEL GEL

ALCOHOL CETÍLICO

a. Nombre genérico

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

b. Sinónimos

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

c. Nombre químico y número de registro CAS:

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

d. Fórmula empírica y peso molecular

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

e. Categoría funcional

Agente de refuerzo, agente emulsionante, agente de recubrimiento.

f. Aplicaciones en tecnología farmacéutica.

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

impermeable. En lociones, cremas y ungüentos el alcohol cetílico se utiliza debido a sus propiedades emolientes, absorbente de agua y propiedades emulsionantes. Las propiedades emolientes son debido a la absorción y la retención del alcohol cetílico en la epidermis, donde lubrica y suaviza la piel al tiempo que imparte una textura aterciopelada.

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

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

g. Descripción

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

h. Propiedades físicas

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

i. Incompatibilidades

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

j. Seguridad

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

CARBOPOL

a. Nombre genérico

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

b. Sinónimos

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

c. Nombre químico y número de registro CAS:

Carbomer [9003-01-4]

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

d. Fórmula empírica y peso molecular

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

e. Categoría funcional

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

f. Aplicaciones en tecnología farmacéutica.

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

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

Los carbómeros son usados como emulsificantes en la preparación de emulsiones aceite /agua para uso externo. Para este propósito, el carbómero es neutralizado parcialmente con hidróxido de sodio y con una amina de cadena larga como estearilamina, también son usados en cosméticos.

g. Descripción

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

h. Propiedades físicas

– *Acidez alcalinidad:*

2,7-3,5 para dispersión acuosa al 0.5% p/v

2,5-3,0 para dispersión acuosa al 1% p/v

– *Punto de fusión:* 260°C.

– *Contenido de humedad:* El contenido de humedad normal es superior al 2% p/p, sin embargo, los carbómeros son higroscópicos y el típico equilibrio de

humedad a 25°C y 50% de humedad relativa ambiental es 10%; el contenido de humedad no afecta su acción y eficiencia, pero en incremento del porcentaje de humedad dificulta mucho su manipulación y es más difícil de dispersar.

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

Durante la preparación del gel la solución debe ser agitada suavemente para evitar la inclusión de burbujas de aires. Los geles acuosos de carbomer neutralizados son más viscosos a pH 6 a 11, la viscosidad se ve reducida considerablemente a menos de pH 3 y a más de pH 12, la viscosidad también se ve reducida en presencia de electrolitos fuertes, el gel pierde rápidamente su viscosidad cuando es expuesto a la luz, pero esto es solucionado con la adición de algún antioxidante.

i. Estabilidad

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

Los polvos secos de carbomer no promueven el crecimiento de hongos y levaduras, sin embargo los microorganismos crecen bien en dispersiones acuosas de carbomer

sin preservantes, algunos preservantes pueden añadirse como clorocresol 0,1% p/v, metilparabeno 0,1% p/v o timerosal 0,1% p/v, también se añaden otros conservadores como cloruro de benzalconio, ácido benzoico, y benzoato de sodio; concentraciones altas de conservadores en general pueden causar la disminución de la viscosidad, geles acuosos pueden esterilizarse por autoclavado.

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

j. Incompatibilidades

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

k. Método de manufactura

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

I. Seguridad

Los carbómeros son usados ampliamente en formulaciones no parenterales, particularmente líquidos tópicos y preparaciones semisólidas, algunos carbómeros pueden ser utilizados en formulaciones pero de ciertos tipos y con bajo contenido de benceno; no hay evidencia de hipersensibilidad o de reacciones alérgicas para formulaciones tópicas en humanos (DL₅₀ oral en ratas de carbomer 910 es de 10,25 g/kg).

m. Categoría regulatoria

Incluidos en la lista de ingredientes inactivos por la FDA (suspensiones orales y tabletas, preparaciones rectales, oftálmicas y tópicas) autorizada como excipiente no parenteral en el Reino Unido

METILPARABENO

a. Nombre genérico

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

b. Sinónimos

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

c. Nombre químico y número de registro CAS:

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

d. Fórmula empírica y peso molecular

C₈H₈O₃ 152.15

e. Categoría funcional

Preservante antimicrobiano.

f. Aplicaciones en tecnología farmacéutica.

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

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

A causa de la solubilidad pobre de los parabenos, sus sales (en particular la sal sódica) son más seguidas usadas en formulaciones. El metilparabeno (0.18 %) conjuntamente con propilparabeno (0.02 %) ha servido para la preservación de diversas formulaciones farmacéuticas parenterales. El rango de pH donde es estable el metilparabeno es de 4 a 8.

g. Descripción

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

h. Propiedades físicas

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

- *Gravedad específica:* 1,352 g/cm³

i. Incompatibilidades

Similares al propilparabeno, presenta incompatibilidad con polisorbato 80, la cual se ve disminuida con la adición de 10% de propilenglicol para evitar micelización. Se ha reportado incompatibilidades con bentonita, trisilicato de magnesio, talco, goma tragacanto, alginato de sodio, aceites esenciales, sorbitol y atropina, se recomienda el uso de polietileno de alta densidad en los envases que sirvan para contener formulaciones que contengan metilparabeno, el rango de pH donde es estable metilparabeno es de 4-8.

j. Método de manufactura

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

k. Seguridad

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

PROPILENGLICOL

a. Nombre genérico

- BP: Propilenglicol
- JP: Propilenglicol
- PhEur: Propylenglycolum
- USP: Propilenglicol

b. Sinónimos

1,2-dihidroxiopropano, 2-hidroxiopropanol, metilenglicol, propanol 1,2-diol, metiletilenglicol.

c. Nombre químico y número de registro CAS:

1,2-Propanodiol [57-55-6]

d. Fórmula empírica y peso molecular

$C_3H_8O_2$ 76.09

e. Categoría funcional

Preservante antimicrobiano, desinfectante, humectante, plastificante, solvente, estabilizante de vitaminas, codisolvente miscible en agua.

f. Aplicaciones en tecnología farmacéutica.

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

g. Descripción

Líquido claro viscoso, inodoro.

h. Propiedades físicas

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

i. Incompatibilidades

Propilenglicol es incompatible con agentes oxidantes como permanganato de potasio.

j. Método de manufactura

El propileno es convertido a clorhidrina por agua clorada e hidrolizado a 1,2-óxido de propileno. Con más hidrólisis el 1,2-óxido de propileno es convertido a propilenglicol.

k. Seguridad

Este ingrediente se utiliza en alimentos y en formulaciones farmacéuticas, es considerado como material no tóxico (DL₅₀ por vía oral en ratas 21-33g/kg).

PROPILPARABENO**a. Nombre genérico**

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

b. Sinónimos

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

c. Nombre químico y número de registro CAS:

Propil 4-hidroxibenzoato [94-13-3]

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

Preservante antimicrobiano.

f. Aplicaciones en tecnología farmacéutica.

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

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

g. Descripción

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

h. Propiedades físicas

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

i. Incompatibilidades

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

j. Método de manufactura

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

k. Seguridad

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

TRIETANOLAMINA

a. Nombre genérico

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

b. Sinónimos

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

c. Nombre químico y número de registro CAS:

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

d. Fórmula empírica y peso molecular

$C_6H_{15}NO_3$ 149.19

e. Categoría funcional

Agente alcalinizante y emulsificante.

f. Aplicaciones en tecnología farmacéutica.

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

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

g. Descripción

Líquido ligeramente amarillento, viscoso, olor amoniacal poco pronunciado.

h. Propiedades físicas

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

i. Incompatibilidades

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

j. Método de manufactura

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

k. Seguridad

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