

# Universidad Católica de Santa María

Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica



**“EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA  
TÓPICA DE LOS EXTRACTOS EN GEL DE *Baccharis  
genistelloides* L. “KIMSAK’UCHU” Y *Grindelia boliviana* “CHIRI  
CHIRI” EN MODELOS DE EXPERIMENTACIÓN. AREQUIPA  
2018”**

Tesis presentado por las Bachilleres en  
Farmacia y Bioquímica:

**Alfaro Meneses, Yolanda  
Vargas Payahuanca, Rebeca Soledad**

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

Asesora:  
**Mgter. Guillen Núñez María Elena**

**Arequipa – Perú**

**2018**

UNIVERSIDAD CATOLICA DE SANTA MARIA  
Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas  
y Biotecnológicas  
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

Expediente N°. 2017000028273

N° Trámite en Fac. 1708-2017  
Fecha 26-06-2017

FORMATO DE TITULACION PROFESIONAL

DE: ALFARO MENESES, Yolanda  
VARGAS PAYEHUANCA, Rebeca Soledad

TITULO DEL PROYECTO DE TESIS:

"EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE LA ASOCIACION DE LOS EXTRACTOS DE *Baccharis genistelloides* "Kimsak'uchu" Y *Grindelia* sp. "Chiri chiri" EN MODELOS DE EXPERIMENTACION-AREQUIPA 2017

DICTAMINADORES: 1) Dra. Roxana Gutiérrez Aranibar 2) Dr. Carlos Medina Pomareda

DICTAMEN DE PLAN: Señor Decano de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas, en atención a su designación, como Dictaminadores del Plan de Tesis presentado por la recurrente, se ha procedido a la revisión del trabajo de investigación y hechas las observaciones y sugerencias correspondientes, consideramos que se encuentra APTO para continuar con los trámites estipulados en el Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad

Atentamente

Firmas: (Devolver antes de 8 días hábiles) Fecha 03 julio 2017

ASESOR: Mgter. Maria Elena Guillén Núñez

DICTAMEN DE ASESOR: Señor Decano de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas, en atención a su designación se ha asesorado el presente Trabajo de Investigación y después de efectuadas las observaciones, considero que el título debe cambiar a: "EVALUAR LA ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA TOPICA DE LOS EXTRACTOS EN GEL DE *Baccharis genistelloides* L. "KIMSAK'UCHU" Y *Grindelia boliviana* "CHIRI CHIRI" EN MODELOS DE EXPERIMENTACION. AREQUIPA 2018" y luego de verificado el cumplimiento de los objetivos y la redacción del informe con los resultados, discusión y conclusiones correspondientes considero se encuentra APTO para continuar con los trámites estipulados en el Reglamento de Grados y Títulos de nuestra Facultad.

Atentamente

Firma: Fecha 12/09/18

DICTAMINADORES BORRADOR DE TESIS:

- 1) Mgter. Angélica Corzo Salas 3) Dr. Carlos Medina Pomareda   
2) Dra. Roxana Gutiérrez Aranibar

DICTAMEN DE BORRADOR:

Señor Decano de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas, en atención a su designación, hemos procedido a revisar el Borrador de Tesis presentado por la recurrente, debiendo cambiar el título a. "EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA TÓPICA DE LOS EXTRACTOS EN GEL DE *Baccharis genistelloides* L. "KIMSAK'UCHU" Y *Grindelia boliviana* R. "CHIRI CHIRI" EN MODELOS DE EXPERIMENTACIÓN. AREQUIPA 2018", y habiéndose cumplido con las correcciones respectivas, consideramos que el presente trabajo de investigación se encuentra APTO para continuar con el trámite, en conformidad con el Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad (Devolver antes de 15 días hábiles) Fecha

Atentamente

JURADOS: Presidente DRA. ROXANA GUTIERREZ ARANIBAR  
Vocal MA ANGELICA CORZO SALAS  
Secretario DR. CARLOS MEDINA POMAREDA

SUSTENTACIÓN DE TRABAJO:

Fecha: 26/11/18 Hora: 19:00 Local: C- 402 (SUM)

DECANO

## DEDICATORIAS

*A mis padres David y Domitila, por su  
apoyo incondicional, quienes con sus  
palabras de aliento no me dejaron  
decaer...*

*...A mi abuelita María que desde  
donde está siempre me da su  
bendición...*

*...A mi amado hijo Adriano por ser mi  
fuente de motivación para poder  
superarme cada día más.*

*Yolanda.*

*A mi madre Luzmila Payahuanca Q. quien con su infinito amor, paciencia y trabajo; me ha permitido llegar a cumplir un sueño más, por inculcar en mí el ejemplo de esfuerzo y de no temer a las adversidades. Gracias, mamá.*

*A mi padre Cerapio Vargas Ch. pilar fundamental en mi vida. Por su tenacidad y lucha insaciable por su confianza y por todo lo que me ha dado a lo largo de mi carrera y de mi vida. Gracias papá.*

*A mi hermana Ruth Vargas por su cariño y apoyo incondicional, por estar conmigo en todo momento. Gracias.*

*A Valeria y Andre, mis hijos quienes son mi mayor tesoro y motivación*

*Rebeca.*

## ÍNDICE

	Pág.
<b>RESUMEN</b>	
<b>ABSTRACT</b>	
<b>INTRODUCCIÓN</b>	
<b>OBJETIVOS</b>	
<b>HIPÓTESIS</b>	
<b>CAPÍTULO I</b>	<b>1</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b>	<b>1</b>
<b>1.1. KIMSAK'UCHU</b>	<b>1</b>
1.1.1. NOMBRES CIENTÍFICOS	1
1.1.2. NOMBRES COMUNES	2
1.1.3. DESCRIPCIÓN BOTÁNICA	2
1.1.4. TAXONOMÍA	2
1.1.5. QUÍMICA	3
1.1.6. USOS MEDICINALES	3
1.1.7. OTROS USOS	3
1.1.8. DISTRIBUCIÓN	3
<b>1.2. CHIRI CHIRI</b>	<b>4</b>
1.2.1. NOMBRES CIENTÍFICOS	4
1.2.2. NOMBRES COMUNES	4
1.2.3. DESCRIPCIÓN BOTÁNICA	4
1.2.4. TAXONOMÍA	5
1.2.5. QUÍMICA	5
1.2.6. USOS MEDICINALES	5
1.2.7. OTROS USOS	5
1.2.8. DISTRIBUCIÓN	6
<b>1.3. INFLAMACIÓN</b>	<b>6</b>
1.3.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES	6
1.3.2. CAUSAS	6
1.3.3. TIPOS DE INFLAMACIÓN	7
1.3.3.1 INFLAMACIÓN AGUDA	7
1.3.3.2 INFLAMACIÓN CRÓNICA	7

1.3.3.3	CAMBIOS HEMODINÁMICOS	8
1.3.3.4	ALTERACIÓN DE LA PERMEABILIDAD VASCULAR	9
1.3.3.5	MODIFICACIONES LEUCOCITARIAS	10
1.3.3.6	MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN	10
<b>1.4.</b>	<b>GELES</b>	<b>13</b>
1.4.1.	TIPOS DE GELES	13
1.4.1.1	LIPOGELES	14
1.4.1.2	HIDROGELES	14
<b>1.5.</b>	<b>DICLOFENACO TÓPICO</b>	<b>14</b>
1.5.1.	FARMACOCINÉTICA VÍA TÓPICA	15
1.5.1.1	ABSORCIÓN	15
1.5.1.2	DISTRIBUCIÓN	15
1.5.1.3	METABOLISMO	15
1.5.1.4	ELIMINACIÓN	15
1.5.2.	FARMACODINAMIA	15
1.5.3.	POSOLOGÍA	16
1.5.4.	REACCIONES ADVERSAS	16
1.5.5.	CONTRAINDICACIONES	16
<b>CAPÍTULO II</b>		<b>18</b>
<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b>		<b>18</b>
<b>2.1.</b>	<b>LUGAR DE INVESTIGACION:</b>	<b>18</b>
<b>2.2.</b>	<b>MATERIALES</b>	<b>18</b>
2.2.1.	MATERIAL BIOLÓGICO Y SUSTANCIAS ACTIVAS	18
2.2.1.1	MATERIAL VEGETAL	18
2.2.1.2	MATERIAL ANIMAL	18
2.2.2.	UTILLAJE DE LABORATORIO	19
2.2.3.	EQUIPOS DE LABORATORIO	19
2.2.4.	REACTIVOS	19
2.2.5.	OTROS	20
<b>2.3.</b>	<b>MÉTODOS</b>	<b>21</b>
2.3.1.	TIPO DE INVESTIGACIÓN	21
2.3.2.	DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	21
2.3.3.	MÉTODOS DE FARMACOGNOSIA	21

2.3.3.1	RECOLECCIÓN	21
2.3.3.2	SELECCIÓN	21
2.3.3.3	ESTABILIZACIÓN	22
2.3.3.4	DESECACIÓN	22
2.3.3.5	TRITURACIÓN	22
2.3.3.6	EXTRACCIÓN	22
2.3.3.7	CONCENTRACIÓN	23
2.3.4.	MÉTODOS ANALÍTICOS	24
2.3.4.1	CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA	24
2.3.5.	MÉTODOS DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	25
2.3.5.1	MÉTODO	25
2.3.5.2	FÓRMULA PATRÓN	26
2.3.5.3	PROCEDIMIENTO	26
2.3.6.	MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOLOGÍA	26
2.3.6.1	ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO	26
2.3.6.2	CONDICIONES DE UN ESTUDIO EXPERIMENTAL	27
2.3.6.3	MODELO DE EXPERIMENTACIÓN	27
2.3.6.4	ETAPA 1: CONCENTRACIÓN EFICAZ DEL EXTRACTO	29
2.3.6.5	ETAPA 2: EVALUACIÓN DE ASOCIACIONES	30
2.3.7.	MÉTODOS PARA EL ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN	31
2.3.7.1	PORCENTAJE DE CAMBIO DE AUMENTO	31
2.3.7.2	PORCENTAJE DE CAMBIO DE DISMINUCIÓN	31
2.3.7.3	PROMEDIO	32
2.3.7.4	ANÁLISIS DE VARIANZA	32
2.3.7.5	TEST DE TUKEY	32
	<b>CAPÍTULO III</b>	<b>34</b>
	<b>RESULTADOS</b>	<b>34</b>
3.1.	<b>ELABORACIÓN DEL EXTRACTO</b>	<b>35</b>
3.2.	<b>CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA</b>	<b>36</b>
3.3.	<b>FORMULACIÓN DEL GELES CON EXTRACTOS</b>	<b>39</b>
3.4.	<b>EVALUACIÓN DEL EFECTO ANTINFLAMATORIO DE LOS GELES</b>	<b>43</b>

3.4.1. PRIMERA ETAPA: DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE LOS EXTRACTOS EN GEL	43
3.4.2. SEGUNDA ETAPA: EVALUACIÓN DE ASOCIACIONES DE EXTRACTOS EN GEL	51
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>59</b>
<b>SUGERENCIAS</b>	<b>61</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>62</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>65</b>
<b>ANEXO 1: MATRIZ INVESTIGATIVA</b>	<b>66</b>
<b>ANEXO 2: ANÁLISIS TAXONÓMICO</b>	<b>70</b>



## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1: FASES MÓVILES Y REVELADORES	25
TABLA 2: CONFORMACIÓN DE GRUPOS PARA LA DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN EFICAZ DE EXTRACTOS EN LA ETAPA 1	29
TABLA 3: CONFORMACIÓN DE GRUPOS PARA LA DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN EFICAZ DE EXTRACTOS EN LA ETAPA 2	30
TABLA 4: DATOS DE LA EXTRACCIÓN CON SOXHLET PARA AMBAS DROGAS	35
TABLA 5: FÓRMULA GEL CON EXTRACTO DE <i>BACCHARIS GENISTELLOIDES</i> PERS 10%	39
TABLA 6: FÓRMULA GEL CON EXTRACTO DE <i>BACCHARIS GENISTELLOIDES</i> PERS 30%	40
TABLA 7: FÓRMULA GEL CON EXTRACTO DE <i>GRINDELIA BOLIVIANA</i> RUSBY 10%	40
TABLA 8: FÓRMULA GEL CON EXTRACTO DE <i>GRINDELIA BOLIVIANA</i> RUSBY 30%	41
TABLA 9: FÓRMULA GEL ASOCIACIÓN 1	41
TABLA 10: FÓRMULA GEL ASOCIACIÓN 0.5	42
TABLA 11: PORCENTAJE DE INCREMENTO Y DISMINUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN. PRIMERA ETAPA, GRUPO CONTROL.	43
TABLA 12: PORCENTAJE DE INCREMENTO Y DISMINUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN. PRIMERA ETAPA, GRUPO EXTRACTO <i>BACCHARIS GENISTELLOIDES</i> PERS EN GEL AL 10%	44
TABLA 13: PORCENTAJE DE INCREMENTO Y DISMINUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN. PRIMERA ETAPA, GRUPO EXTRACTO <i>BACCHARIS GENISTELLOIDES</i> PERS EN GEL AL 30%.	46
TABLA 14: PORCENTAJE DE INCREMENTO Y DISMINUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN. PRIMERA ETAPA, GRUPO EXTRACTO <i>GRINDELIA BOLIVIANA</i> RUSBY EN GEL AL 10%	47

TABLA 15: PORCENTAJE DE INCREMENTO Y DISMINUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN. PRIMERA ETAPA, GRUPO EXTRACTO <i>GRINDELIA BOLIVIANA</i> RUSBY EN GEL AL 30%.	48
TABLA 16: ANÁLISIS DE VARIANZA AL PORCENTAJE DE DISMINUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN DE LA PRIMERA ETAPA	49
TABLA 17: TEST DE TUKEY AL PORCENTAJE DE DISMINUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN DE LA PRIMERA ETAPA	49
TABLA 18: PORCENTAJE DE INCREMENTO Y DISMINUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN. SEGUNDA ETAPA, GRUPO EXTRACTO <i>BACCHARIS GENISTELLOIDES</i> PERS EN GEL AL 30%	51
TABLA 19: PORCENTAJE DE INCREMENTO Y DISMINUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN. SEGUNDA ETAPA, GRUPO EXTRACTO <i>GRINDELIA BOLIVIANA</i> RUSBY EN GEL AL 10%	52
TABLA 20: PORCENTAJE DE INCREMENTO Y DISMINUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN. SEGUNDA ETAPA, GRUPO ASOCIACIÓN 1	53
TABLA 21: PORCENTAJE DE INCREMENTO Y DISMINUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN. SEGUNDA ETAPA, GRUPO ASOCIACIÓN 0.5	55
TABLA 22: PORCENTAJE DE INCREMENTO Y DISMINUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN. SEGUNDA ETAPA, GRUPO FARMACOLÓGICO.	56
TABLA 23: ANÁLISIS DE VARIANZA AL PORCENTAJE DE DISMINUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN DE LA SEGUNDA ETAPA	57
TABLA 24: TEST DE TUKEY AL PORCENTAJE DE DISMINUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN DE LA SEGUNDA ETAPA	57

## RESUMEN

En base a la hipótesis de nuestro problema de investigación se planteó como objetivo general: Evaluar la actividad antiinflamatoria de los extractos en gel de *Baccharis genistelloides* Pers. y *Grindelia boliviana* R en animales de experimentación.

Fue necesario primero tratar el material vegetal, para obtener el extracto de ambas drogas. Los extractos se obtuvieron mediante el método de extracción con equipo Soxhlet, cuya concentración final fue de (1:2), a partir de una cantidad aproximada de 20 gramos de cada órgano utilizado de la planta medicinal, se utilizó como disolvente etanol.

Se realizó el análisis de cromatografía en capa fina para cada extracto fluido, los reactivos y las coloraciones que permitieron obtener, indicaron la presencia de terpenos, saponinas, esteroides, flavonoides y taninos, en ambos extractos.

Posteriormente se elaboraron geles con los extractos, se realizaron cuatro formulaciones: gel con extracto de *Baccharis genistelloides* Pers al 10% y otro al 30%. Del mismo modo dos geles con extracto de *Grindelia boliviana* Rusby al 10% y 30%.

Estos geles fueron elaborados y evaluados en una primera etapa, donde además de los grupos por cada gel de tratamiento se incluyó un grupo control, utilizando 25 animales de experimentación (5 por cada grupo). El procedimiento para evaluar la actividad inflamatoria fue mediante administración de carragenina por vía SC, luego se midieron los volúmenes inflamatorios a las 1, 2 y 3 horas (inflamación máxima) se administraron los tratamientos y se volvió a medir los volúmenes inflamatorios a las 1, 2 y 4 horas.

Los resultados para la primera etapa indicaron que el grupo con mayor porcentaje de disminución (o de desinflamación) corresponden a los grupos tratados

con gel de *Grindelia boliviana* Rusby al 10 y 30 % junto con el gel de *Baccharis genistelloides* Pers al 30%. Esta conclusión es bajo el análisis estadístico conocido como Test de Tukey a un nivel de confianza del 95% y significancia del 0.05. En base a estos resultados se definió como grupos para la segunda etapa el gel con extracto de *Grindelia boliviana* Rusby al 10%, que presentó un 94.4 % de disminución; y el gel con extracto de *Baccharis genistelloides* Pers al 30% que presentó un 73.8% de disminución.

Para la segunda etapa se trabajó además del grupo control un grupo gel de diclofenaco al 1%; un grupo que recibió gel con extracto de *Baccharis genistelloides* Pers al 30%, gel de *Grindelia boliviana* Rusby 10%, un gel con la asociación de ambos al 40%, y otro gel con una asociación al 20%, bajo el mismo método de evaluación farmacológica y estadística se observó que el grupo con mayor porcentaje de disminución (o de desinflamación) respecto al volumen máximo de inflamación corresponde al grupo tratado con gel de diclofenaco al 1%, luego el grupo tratado con la Asociación 1 (30% de extracto fluido de *Baccharis genistelloides* L. y 10% de extracto fluido de *Grindelia boliviana* Rusby), que se ubica después del grupo farmacológico con 136% de disminución, y se diferencia del resto de grupos de tratamiento (gel con extracto fluido de *Grindelia boliviana* Rusby al 10%, grupo con extracto fluido de *Baccharis genistelloides* Pers al 30%, grupo Asociación 0.5), los que se ubican por debajo. Por lo que el grupo de mayor eficacia sería el grupo tratado con gel con la asociación de 30% de extracto fluido de *Baccharis genistelloides* L. y 10% de extracto fluido de *Grindelia boliviana* Rusby, y al ser este gel una mezcla de dos extractos cuya eficacia es mayor a los geles que tienen solo extracto de una sola droga, se concluye que habría un sinergismo ya que la eficacia total es mayor a la individual.

***Palabras clave:*** gel, inflamación

## ABSTRACT

Based on the hypothesis of our research problem, the following was proposed as a general objective: To evaluate the anti-inflammatory activity of gel extracts of *Baccharis genistelloides* Pers. And *Grindelia boliviana* R in experimental animals.

It was necessary to first treat the plant material, to obtain the extract of both drugs. The extracts were obtained by means of the extraction method with Soxhlet equipment, whose final concentration was (1: 2), from an approximate amount of 20 grams of each organ used in the medicinal plant, ethanol solvent was used.

The thin layer chromatography analysis was performed for each fluid extract, the reagents and the colorations that allowed obtaining, indicated the presence of terpenes, saponins, sterols, flavonoids and tannins, in both extracts.

Subsequently, gels were made with the extracts, four formulations were made: gel with *Baccharis genistelloides* extract 10% and another 30%. In the same way two gels with 10% and 30% *Grindelia boliviana* Rusby extract.

These gels were elaborated and evaluated in a first stage, where in addition to the groups for each treatment gel a control group was included, using 25 experimental animals (5 for each group). The procedure to evaluate the inflammatory activity was by administration of carrageenan by SC, then the inflammatory volumes were measured at 1, 2 and 3 hours (maximum inflammation) the treatments were administered and the inflammatory volumes were re-measured at 1 o'clock, 2 and 4 hours.

The results for the first stage indicated that the group with the highest percentage of decrease (or inflammation) corresponds to the groups treated with 10% and 30% *Grindelia boliviana* Rusby gel together with 30% *Baccharis genistelloides* Pers gel. This conclusion is under the statistical analysis known as the Tukey test at a confidence level of 95% and significance of 0.05. Based on these results, the gel was defined as groups for the second stage with 10% *Grindelia boliviana* Rusby extract, which showed a 94.4% decrease; and the gel with 30% *Baccharis genistelloides* Pers extract, which showed a 73.8% decrease.

For the second stage, a gel group of diclofenac at 1% was also used; a group that received gel with extract of *Baccharis genistelloides* Pers at 30%, gel of *Grindelia boliviana* Rusby 10%, a gel with the association of both at 40%, and another gel with a 20% association, under the same evaluation method pharmacological and statistical study it was observed that the group with the highest percentage of decrease (or inflammation) with respect to the maximum volume of inflammation corresponds to the group treated with diclofenac gel at 1%, then the group treated with Association 1 (30% of fluid extract of *Baccharis genistelloides* L. and 10% of fluid extract of *Grindelia boliviana* Rusby), which is located after the pharmacological group with 136% decrease, and differs from the rest of treatment groups (gel with fluid extract of *Grindelia boliviana* Rusby at 10 %, group with fluid extract of *Baccharis genistelloides* Pers at 30%, group Association 0.5), those that are located below. Therefore, the most effective group would be the group treated with gel with the association of 30% of fluid extract of *Baccharis genistelloides* L. and 10% of fluid extract of *Grindelia boliviana* Rusby, and since this gel is a mixture of two extracts whose efficacy is greater than gels that have only extract of a single drug, it is concluded that there would be a synergism since the total effectiveness is greater than the individual.

**Keywords:** gel, inflammation

## INTRODUCCIÓN

El Perú al ser un país mega diverso posee diversas especies vegetales que podrían presentar actividad farmacológica, considerando que existe un amplio uso y cultura tradicional de plantas medicinales, sin embargo, hasta la fecha existen muchas especies vegetales que aún no se han estudiado o hay muy poca información sobre sus posibles efectos benéficos, más aun en forma de asociaciones, a pesar de que en el comercio de productos naturales incluso se disponen de gran número de productos con asociaciones de diversas drogas. <sup>(31)</sup>

Actualmente en el Perú y en el mundo se utilizan AINES para el tratamiento de lesiones, contusiones, desgarros que a su vez van acompañados de relajantes musculares como la orfenadrina y el pridinol entre otros, que muchas veces resultan presentar efectos secundarios no deseados.

Por otra parte, existen plantas medicinales que al menos poseen algunos estudios además de su amplia etnobotánica como la uña de gato que son utilizados en distintas formas con fines antiinflamatorios.

Considerando estas premisas problemáticas, el presente estudio evalúa dos drogas presentes en nuestra mega diversidad de flora, y son las hojas de *Baccharis genistelloides* Pers. “kinsak’kuchu” y las ramas floridas de *Grindelia boliviana* R, con respecto a la primera existe etnobotánica relacionada a su actividad antiinflamatorio, para la segunda droga además de la etnobotánica presente, dispone de estudios farmacológicos sobre su actividad.

Por lo tanto, el presente trabajo estudia la actividad antiinflamatoria de ambas plantas medicinales mediante un extracto fluido (1:2) de ambas drogas, utilizando animales de experimentación a los que se les indujo un proceso inflamatorio

local mediante la administración SC de carragenina en la aponeurosis plantar de los animales. Se precisó de una forma farmacéutica tópica en gel que contenga a los extractos fluidos y permita la administración de los mismos, y su permanencia en la zona de aplicación. El estudio fue dividido en dos etapas para mejor organización y ejecución de la parte experimental. Todo ello con el afán de buscar un tratamiento de mayor eficacia bajo la posibilidad de que ocurra un sinergismo farmacológico.



## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

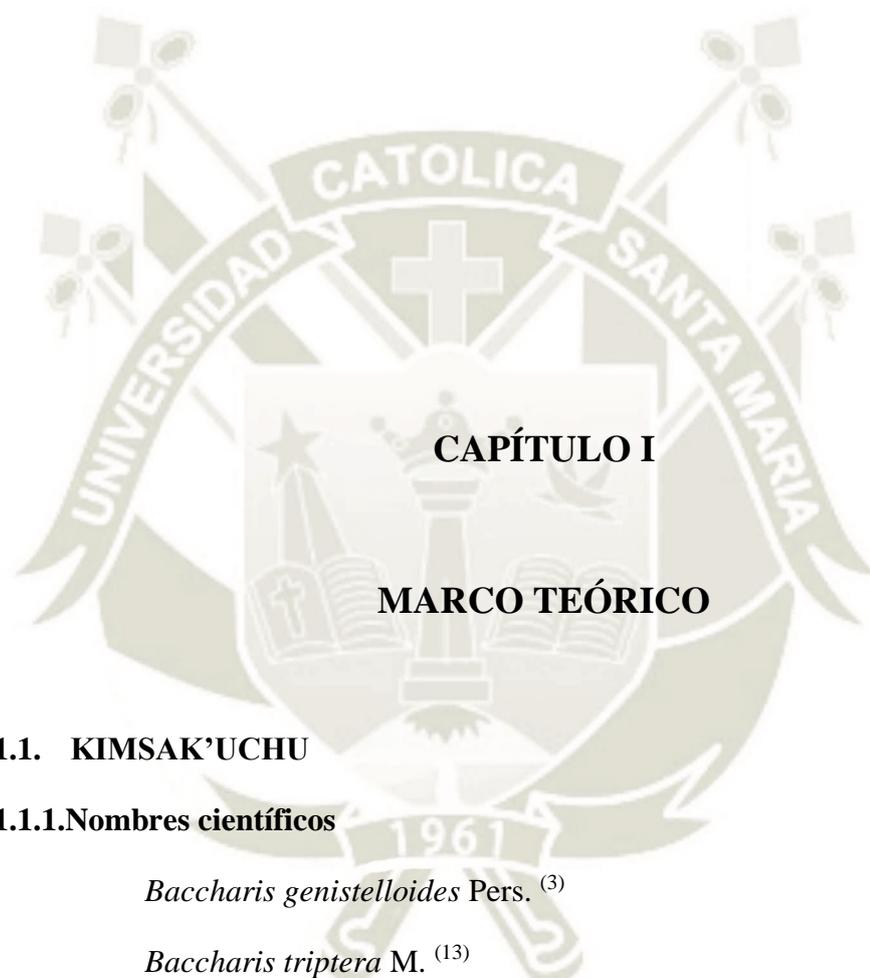
Evaluar la actividad antiinflamatoria tópica de los extractos en gel de *Baccharis genistelloides* y *Grindelia boliviana* en modelos de experimentación.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Obtener extractos de las hojas de *Baccharis genistelloides* Pers. y de las hojas de *Grindelia boliviana* R.
2. Realizar un estudio fitoquímico preliminar al extracto de *Baccharis genistelloides* Pers. y al extracto de *Grindelia boliviana* R, componentes serán determinados mediante cromatografía en capa fina.
3. Formular formas farmacéuticas en gel, con los extractos fluidos solos de *Baccharis genistelloides* Pers. y de *Grindelia boliviana* R y con las asociaciones de ambas drogas.
4. Encontrar la concentración eficaz de los extractos fluidos solos de *Baccharis genistelloides* Pers. y de *Grindelia boliviana* para demostrar el carácter antiinflamatorio, dichos extractos serán incorporados en geles de carbopol.
5. Mediante una prueba final evaluar la actividad antiinflamatoria de los extractos de *Baccharis genistelloides* Pers. y de *Grindelia boliviana* R y las asociaciones de estos en geles, en distintas proporciones en animales de experimentación, en presencia de diclofenaco en gel al 1%.

## HIPÓTESIS

Dado que existen antecedentes etnobotánicos e investigativos del efecto antiinflamatorio de *Baccharis genistelloides* y *Grindelia boliviana rusbi*, es probable que la asociación de los extractos de ambas drogas, bajo la forma farmacéutica en gel, presenten un efecto antiinflamatorio tópico en un modelo experimental.



## CAPÍTULO I

### MARCO TEÓRICO

#### 1.1. KIMSAK'UCHU

##### 1.1.1. Nombres científicos

*Baccharis genistelloides* Pers. <sup>(3)</sup>

*Baccharis triptera* M. <sup>(13)</sup>

*Baccharis reticulata* Ruiz & Pavón. <sup>(13)</sup>

*Cacalia decurrens* Vell. <sup>(13)</sup>

*Caniza genistelloides* Lamarck. <sup>(13)</sup>

*Molina reticulata* Ruiz & Pavón. <sup>(13)</sup>

### 1.1.2. Nombres comunes

Kimsak'uchu. <sup>(31)</sup>. Carqueja <sup>(13)</sup>. Callua-callua, cuchu cuchu, tullima, karkeja, quinsa cuchu, muku-muku, nudo-nudo, qinsa-kuchu, taya. <sup>(3)</sup>

### 1.1.3. Descripción botánica

Arbusto de 0.6 metros de alto ramificado hacia el ápice, tallo triciliado, alas de 1-2 mm de ancho. Hojas no observadas. Capitulescencia solitaria. Capítulos femeninos solitarios, acampanados de 1 cm de alto por 3-4 mm de diámetro, filarias numerosas externas pequeñas aovado lanceolado; las internas de 6mm de largo lineal lanceolada márgenes escariosos dorsalmente glabras, ápice obtuso. Flores femeninas aproximadamente 26 diliformes, estilo largamente exserto. Aquenios comprimidos de 1 mm de alto, papus blanco resquebradizo. <sup>(31)</sup>



**Figura N° 1: *Baccharis genistelloides* Pers.** <sup>(35)</sup>

### 1.1.4. Taxonomía

- División: Magnoliophyta
- Clase: Magnoliópsida
- Subclase: Asteridae
- Orden: Asterales

- Familia: Asteraceae
- Género: Baccharis
- Especie: *Baccharis genistelloides* (Lam.) pers.

### 1.1.5. Química

Se ha registrado la presencia de los siguientes compuestos en partes aéreas de la planta: flavonoides: apigenina, cirsiolol, cirsimaritina, eriodictiol, eupatrina; sesquiterpenos. <sup>(13)</sup> El aceite esencial contiene; nopineno carquejil acetato y ledol, clerodano dilactona, tetra-norclerodano tipo diterpeno, ester aromático. <sup>(3)</sup>

### 1.1.6. Usos medicinales

Como antipalúdico: Infusión de las hojas; antirreumático: tintura en frotaciones; contra dolores de estómago: infusión de las hojas; contra dislocaciones; curar afecciones hepáticas; malestares uterinos. <sup>(3)</sup>

En Brasil, se le atribuyen propiedades como aperitivo, estomáquico, diurético, hipoglucemiante, febrífugo, antirreumático y antidiabético, afrodisiaco, tónico, antihelmíntico, en la gastroenteritis, anorexia, gripe y resfriados, en el tratamiento de heridas y ulceraciones. Además de su empleo como abortivo, se usa en paludismo y en disturbios digestivos y hepáticos. <sup>(13)</sup>

### 1.1.7. Otros usos

Las hojas se usan para teñir de color amarillo o verde. El procedimiento de teñido es el mismo que con aliso (*Alnus acuminata*). <sup>(3)</sup>

### 1.1.8. Distribución

Planta perenne que crece en suelos arenosos pedregosos y en laderas de cerros entre los 3800 – 4200 msnm. <sup>(31)</sup>

## 1.2. CHIRI CHIRI

### 1.2.1. Nombres científicos

*Grindelia boliviana* Rusby. <sup>(3)</sup>

### 1.2.2. Nombres comunes

Ch'ele, ch'ri, chanllanko. (Aedes), chiri-chiri, chchiri-chchiri, flor de chiri.  
<sup>(3)</sup>

### 1.2.3. Descripción botánica

Subfrútice resinoso anual, erguido de 30-40 cm de altura, glabro, densamente hojosa en la parte inferior y laxa en la parte superior. Hojas inferiores oblongo-lanceoladas agudas en el ápice, uniformemente aserradas en el margen de 30-50 mm, de largo por 10-15 mm de ancho. Hojas superiores sésiles y en la base. Capítulos solitarios radiados, involucreo hemisférico de 10-20 mm de altura y 12-20 mm de diámetro. Filarias en 3-4 series: las exteriores lanceoladas recurvadas y las interiores e intermedias oblongas, atenuadas en el ápice en un apéndice lineal. Flores amarillas dimorfas, flores del margen femeninas liguladas de 20-23 mm de longitud, del disco numerosas hermafroditas con corola tubulosa pentadentada de 11 mm de longitud. Anteras con apéndice conectival ovado y tecas obtusas en su base. Fruto aquenio glabro más o menos cuadrangular, papus con 4 cerdas rígidas fácilmente caedizas. <sup>(31)</sup>



**Figura N° 2:** *Grindelia boliviana*

#### 1.2.4. Taxonomía

- División: Magnoliophyta
- Clase: Magnoliópsida
- Subclase: Asteridae
- Orden: Asterales
- Familia: Asteraceae
- Género: *Grindelia*
- Especie: *Grindelia boliviana* Rusby

#### 1.2.5. Química

Es característica de las especies de *Grindelia* la presencia de ácidos diterpénicos, los que son componentes de la fracción resinosa como ácidos grindélicos. La fracción resinosa por si sola hace 10-20% del peso seco de la droga, flavonoides, ácidos fenolcarbónicos, aceite esencial (0.3-0.5%), poliacetilenos, material tánico 5.3%, saponinas, fitosterol y alcaloide. <sup>(30)</sup>

#### 1.2.6. Usos medicinales

Contusiones/inflamaciones: emplastro de las hojas y flores; vulneraria: se mastican las hojas; asma: calma los ataques de tos asmática (infusión de la flor); bronquitis: tomar la infusión de las flores y frutos. <sup>(3)</sup>

#### 1.2.7. Otros usos

Etnoveterinaria: para curar hinchazones (frotar la zona afectada). <sup>(3)</sup>  
Frecuentemente encontramos en el campo las plantas enteras y secas, como cercos de cultivos ya que es muy frondoso. También es empleado como combustible. Por otro lado, los campesinos lo usan como emplastro para fracturas de animales junto con “lloque” *Kagenekia lanceolata*, “chilco” *Baccharis sp* y resina de “yareta” *Azorella*

*compacta*; todo junto se pone sobre un papel y este sobre la fractura hasta que se desprenda y si fuera necesario se prepara otro emplasto. <sup>(30)</sup>

### **1.2.8. Distribución**

Subarbusto que vegeta en laderas de cerros pedregosos, terrenos arenosos poco frecuente en la zona. Desde los 2900 – 3500 msnm. <sup>(31)</sup>

## **1.3. INFLAMACIÓN**

### **1.3.1. Características generales**

La inflamación es una respuesta del tejido vivo vascularizado a la lesión. Puede ser causada por infecciones microbianas, agentes físicos o químicos, tejido necrótico o reacciones de tipo inmunitario. La inflamación tiene la finalidad de contener y aislar la lesión, destruir microorganismos invasores e inactivar toxinas, y preparar el tejido para la cicatrización y reparación. Aunque es fundamentalmente una respuesta protectora, la inflamación también puede ser nociva; puede causar reacciones de hipersensibilidad graves o una lesión orgánica inexorable y progresiva por inflamación crónica y posterior fibrosis (p.ej., artritis reumatoide, aterosclerosis). La inflamación se caracteriza, generalmente, por: <sup>(23)</sup>

- Dos componentes principales: una respuesta vascular y una respuesta inflamatoria celular. <sup>(23)</sup>
- Efectos mediados por las proteínas circulantes en el plasma y por factores producidos localmente por las células de la pared vascular o inflamatorias.
- Finalización cuando es eliminado el agente agresor y son retirados los mediadores secretados; también están implicados mecanismos antiinflamatorios activos. <sup>(23)</sup>

### **1.3.2. Causas**

Los agentes causantes de inflamación pueden ser los siguientes: <sup>(23)</sup>

- Agentes infecciosos, como las bacterias, los virus y sus toxinas, los hongos y los parásitos.
- Agentes inmunitarios, como las reacciones mediadas por células y antígeno-anticuerpo.
- Agentes físicos, como el calor, frío, la radiación y los traumatismos mecánicos.
- Agentes químicos, como venenos orgánicos e inorgánicos.
- Materiales inertes, como cuerpos extraños. <sup>(24)</sup>

### 1.3.3. Tipos de inflamación

Según la capacidad defensiva del huésped y la duración de la respuesta, la inflamación puede clasificarse en aguda y crónica. <sup>(24)</sup>

#### 1.3.3.1 Inflamación aguda

Es de corta duración – dura menos de dos semanas – y representa la reacción temprana del cuerpo. Se resuelve rápidamente y es seguida de la curación.

Las principales características de la inflamación aguda son: <sup>(24)</sup>

- La acumulación de líquido y plasma en el sitio afectado
- La activación intravascular de plaquetas y
- Células inflamatorias, neutrófilos polimorfonucleares.

En algunos casos, la respuesta inflamatoria aguda puede ser muy intensa, y se denomina *inflamación aguda fulminante*. <sup>(24)</sup>

#### 1.3.3.2 Inflamación crónica

Es de mayor duración y se produce cuando el agente causal de la inflamación aguda persiste un tiempo prolongado, o cuando el estímulo induce una inflamación crónica desde el comienzo. Una variante es la *inflamación crónica activa*,

un tipo de inflamación crónica en la que durante el curso de la enfermedad aparecen exacerbaciones agudas de la actividad. <sup>(24)</sup>

La inflamación crónica se caracteriza por la presencia de células inflamatorias crónicas, como linfocitos, células plasmáticas y macrófagos, formación de tejido de granulación, y en situaciones específicas de inflamación granulomatosa.

En algunos casos, el término *inflamación subaguda* se utiliza para describir una inflamación entre aguda y crónica. <sup>(24)</sup>

En nuestro trabajo de investigación con la administración del agente flogógeno se generó una inflamación aguda esta es sinónimo de reacción inmunitaria innata, y en ella se distinguen tres factores clave:

- Cambios hemodinámicos.
- Alteración de la permeabilidad capilar vascular.
- Modificaciones leucocitarias. <sup>(29)</sup>

#### 1.3.3.3 Cambios hemodinámicos

Ocurren simultáneamente; paso a paso son: <sup>(29)</sup>

- Vasodilatación arteriolar y capilar. Acción de la histamina y el óxido nítrico sobre el músculo liso vascular, provocando apertura de capilares y vénulas.
- Aumento en la velocidad del flujo sanguíneo: causa hiperemia y eritema.
- Aumento de la permeabilidad de la microcirculación: salida de exudado hacia los tejidos extravasculares, y aparece el edema.
- Acumulación anormal y excesiva de sangre: aumentan la viscosidad y la concentración de eritrocitos (congestión venosa).
- Disminución de la velocidad de la sangre en vasos pequeños (estasis sanguínea).
- Acumulación periférica de los leucocitos: marginación leucocitaria.
- Activación de las células endoteliales por mediadores de la inflamación.

- Paso de leucocitos de los vasos al intersticio: primero neutrófilos, seguidos por macrófagos.

Durante la fase de reparación que sigue a la inflamación aguda y durante la inflamación crónica se produce un fenómeno de proliferación de vasos sanguíneos, denominado angiogénesis. <sup>(29)</sup>

#### 1.3.3.4 Alteración de la permeabilidad vascular

En condiciones normales el endotelio no permite la salida de proteínas, y el intercambio se produce por pinocitosis. Durante la inflamación y por acción de los mediadores químicos se alteran las bases morfológicas del endotelio, produciéndose una alteración de las uniones celulares y las cargas negativas de la membrana basal. Generalmente esto ocurre en las vénulas, pero si es muy intensa alcanza a los capilares y la extravasación es por rotura. El aumento de la permeabilidad vascular se produce por varios mecanismos que pueden ocurrir simultáneamente: <sup>(29)</sup>

- Contracción de las células endoteliales: sustancias como la histamina, la bradicinina, los leucotrienos y la sustancia P hacen que aumenten los espacios interendoteliales. <sup>(29)</sup>
- Daño endotelial: la necrosis de células endoteliales produce su separación del vaso, creando una apertura en sí mismo. Ocurre en heridas severas, quemaduras o acción tóxica de microbios que afectan directamente el endotelio. La pérdida del líquido continúa hasta que se forma un trombo o se repara el daño. <sup>(29)</sup>

Aumento de la transitisión: se efectúa transporte de fluidos y proteínas a través de las células endoteliales. <sup>(29)</sup>

Respuesta de los vasos linfáticos: normalmente el sistema linfático controla las pequeñas cantidades de líquido extravascular perdido en los capilares. Durante la inflamación la cantidad de líquido aumenta y el sistema linfático participa en la eliminación del edema y los leucocitos, restos celulares y microbios. Los vasos y los ganglios linfáticos pueden inflamarse en forma secundaria (linfangitis y linfadenitis). <sup>(29)</sup>

### 1.3.3.5 Modificaciones leucocitarias

Los leucocitos fagocitan a los patógenos, destruyen a bacterias y degradan el tejido necrótico; sin embargo, también pueden prolongar la lesión tisular al liberar enzimas, mediadores químicos y radicales libres de oxígeno. Los leucocitos más importantes en el proceso de inflamación son los polimorfonucleares y los macrófagos. Los macrófagos son los elementos principales en el proceso de inflamación, ya que poseen receptores específicos capaces de reconocer microbios y células muertas. Cuando reconocen a estos elementos los macrófagos producen las citocinas IL-1 y TNF- $\alpha$ , que desencadenan la inflamación propiamente dicha actuando sobre las células endoteliales de los vasos sanguíneos cercanos, en especial sobre las vénulas poscapilares, para permitir la migración transendotelial de los leucocitos. Los leucocitos que atraviesan los capilares se dirigen a la zona afectada por quimiotaxis. Una vez ahí fagocitan a los microbios y los destruyen, generando la producción de pus. Si el pus está en contacto con el exterior es eliminada, o se genera un absceso si la zona en donde se ha formado el pus está en el interior de un órgano. <sup>(29)</sup>

### 1.3.3.6 Mediadores de la inflamación

#### 1.3.3.6.1 El sistema del complemento

Esta secuencia en cascada de proteínas séricas comprende más de 20 componentes; el producto activado de una proteína activa a la siguiente. Las proteínas del complemento realizan múltiples funciones en la respuesta del organismo frente a la infección. Este sistema se puede activar de cuatro formas durante la respuesta inflamatoria aguda: <sup>(29)</sup>

- a. Las células necróticas liberan enzimas capaces de activar el complemento.
- b. Los complejos antígeno-anticuerpo activan el complemento por la vía clásica.
- c. Las endotoxinas de las bacterias gramnegativas activan el complemento por la vía alternativa.
- d. Los productos de los sistemas fibrinolítico y de las quininas activan el complemento.

#### **1.3.3.6.2 Quininas**

Las quininas son péptidos vasoactivos pequeños (unos 10 aminoácidos). El mejor conocido es la bradiquinina. Realiza su acción aumentando la permeabilidad vascular y produce dolor. Estos dos efectos son rasgos fundamentales de la inflamación aguda. <sup>(29)</sup>

El sistema de las quininas se estimula por el factor de la coagulación XII activado (factor de Hageman). <sup>(29)</sup>

#### **1.3.3.6.3 Ácido araquidónico, prostaglandinas y leucotrienos**

Durante la inflamación aguda, los fosfolípidos de la membrana de los neutrófilos y mastocitos se metabolizan para formar prostaglandinas y leucotrienos.

La acción antiinflamatoria de los fármacos (p. ej., glucocorticoides, aspirina y fármacos parecidos a la aspirina) se debe a su capacidad de inhibir la producción de prostaglandinas. <sup>(29)</sup>

#### **1.3.3.6.4 Factores activadores de las plaquetas**

Los factores activadores de las plaquetas son liberados por los mastocitos y neutrófilos durante la desgranulación. Tienen los siguientes efectos: <sup>(29)</sup>

- a. Inducen la agregación y desgranulación plaquetaria.
- b. Aumentan la permeabilidad vascular.
- c. Inducen la adhesión de los leucocitos al endotelio.
- d. Estimulan la síntesis de los derivados del ácido araquidónico.

#### **1.3.3.6.5 Aminas vasoactivas**

Se trata de mediadores de la inflamación preformados que pueden ser liberados con rapidez por las células inflamatorias. El ejemplo más importante es la histamina, que se libera tras la desgranulación de los mastocitos. <sup>(29)</sup>

La histamina produce vasodilatación arteriolar y aumento de la permeabilidad vascular, como se observa en las fases precoces de la inflamación.

#### 1.3.3.6.6 Citocinas

Las citocinas son una familia de mensajeros químicos que actúan a corta distancia (autocrina y/o paracrina) mediante la unión a receptores específicos de la superficie de las células diana. Incluyen: <sup>(29)</sup>

- a. Linfocinas: citocinas producidas por los linfocitos.
- b. Monocinas: citocinas producidas por monocitos/macrófagos.
- c. Interleucinas: citocinas que actúan entre los leucocitos (más de 15 tipos).
- d. Interferones: inhiben la replicación de los virus dentro de las células y activan a los macrófagos y las células citolíticas naturales (NK, del inglés natural killers).
- e. Factores de crecimiento.
- f. Factores de necrosis tumoral: destruyen células tumorales, pero también estimulan el catabolismo del tejido adiposo y muscular provocando pérdida de peso.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina 1 (IL-1) son citocinas clave en la inflamación aguda.

#### 1.3.3.6.7 Óxido nítrico

El óxido nítrico (NO) es un potente vasodilatador que se libera de las células endoteliales y macrófagos. Se produce por la acción de la sintasa del óxido nítrico sobre la L-arginina. El NO se comporta como un regulador de la inflamación, reduciendo de forma activa los efectos de otros mediadores proinflamatorios. <sup>(29)</sup>

#### 1.3.3.6.8 Proteínas de fase aguda

Las proteínas cuyas concentraciones séricas aumentan de forma espectacular durante la inflamación se llaman proteínas de fase aguda. Se producen en el hígado y se inducen por las concentraciones circulantes de IL-1 (p. ej., proteína C reactiva).<sup>(29)</sup>

### 1.4. GELES

Los geles son sistemas coloidales transparentes de dos componentes que presentan una estructura continua que les confiere características propias de los semisólidos.<sup>(11)</sup>

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

Los geles presentan la ventaja de que son bien tolerados, son refrescantes y fácilmente lavables.<sup>(11)</sup>

Los inconvenientes derivan del hecho que su incompatibilidad con muchos principios activos y su tendencia a la desecación.<sup>(11)</sup>

#### 1.4.1. Tipos de geles

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

Estas preparaciones contienen líquidos hidrófobos o hidrófilos que han gelificado por acción de un gelificante. El gelificante, en el caso de los geles hidrófobos, puede ser polietileno, sílice coloidal o algunos jabones. En el caso de los geles hidrófilos los gelificantes puede ser derivados de celulosa, gomas, poliacrilamidas, derivados del almidón, silicatos de magnesio y aluminio, etc.<sup>(11)</sup>

#### 1.4.1.1 Lipogeles

Son geles que se utilizan para tratar dermatitis crónicas por ser emolientes y lubricantes y aunque, siendo farmacológicamente inertes incluso, pueden originar reacciones alérgicas. Su consistencia permite mayor tiempo de contacto con la zona de aplicación, hecho especialmente relevante en la formulación de preparados oftálmicos, al aumentar el tiempo de permanencia de estos en la superficie del ojo. Su inercia química los hace aptos para la formulación de preparados de principios activos inestables. <sup>(11)</sup>

Se pueden adicionar ceras (en pequeña proporción), derivados de lanolina o alcoholes grasos de peso molecular elevado para aumentar la consistencia y estabilidad de los lipogeles. <sup>(11)</sup>

#### 1.4.1.2 Hidrogeles

Los hidrogeles están formulados a base de agua, que constituye el componente mayoritario y es la responsable de la solubilización de los principios activos hidrosolubles, glicerol, propilenglicol y otros líquidos hidrófilos a los que se añade el agente gelificante correspondiente. <sup>(11)</sup>

### 1.5. DICLOFENACO TÓPICO

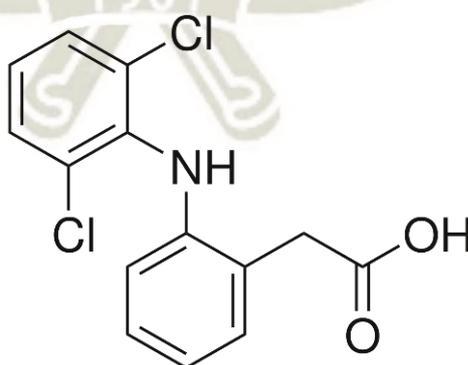


Figura N° 3: Estructura del diclofenaco

### 1.5.1. Farmacocinética vía tópica

#### 1.5.1.1 Absorción

- Gel: biodisponibilidad del 6%. La Cmax es de 15-53,8 ng/ml, alcanzándose al cabo de 10-14 horas de la aplicación. <sup>(16)</sup>
- Apósitos transdérmicos: El diclofenaco se absorbe fácilmente por vía cutánea. Se produce una liberación continua y sostenida obteniéndose Cp de 3ng/ml. <sup>(16)</sup>
- Emulsión tópica: Después de la aplicación local se obtienen concentraciones altas en los tejidos subcutáneos próximos a la zona de aplicación. Aproximadamente el 10% de la dosis tópica administrada 4 veces al día, durante 7 días fue absorbida sistémicamente. A las 5-8 horas de la aplicación tópica se produce un pico de la Cp de 4-5 ng/ml. <sup>(16)</sup>

#### 1.5.1.2 Distribución

Alta unión a proteínas plasmáticas (99%), fundamentalmente a albúmina. Vd de 1.3 l/kg. <sup>(17)</sup>

#### 1.5.1.3 Metabolismo

Se metaboliza casi completamente en el hígado, mediante reacciones de hidroxilación y conjugación con glucurónico. <sup>(20)</sup>

#### 1.5.1.4 Eliminación

Se elimina en orina (65%) y bilis (35%), fundamentalmente como metabolitos conjugados. Se detectan pequeñas cantidades de diclofenaco inalterado en orina y bilis. El t<sub>1/2</sub> es de 2 horas. <sup>(20)</sup>

### 1.5.2. Farmacodinamia

Antiinflamatorio y analgésico tópico. El diclofenaco es un antiinflamatorio no esteroídico derivado del ácido fenilacético, que actúa impidiendo la síntesis de

prostaglandinas y otros prostanoïdes, mediante la inhibición de la ciclooxigenasa que interviene en procesos inflamatorios. <sup>(16, 28)</sup>

### 1.5.3.Posología

- Adultos y adolescentes mayores de 14 años: aplicar una fina capa 3-4 veces/24 horas. La cantidad a aplicar depende del tamaño del área afectada. Normalmente 2-4 g (equivalente al tamaño de una cereza y una nuez respectivamente) son suficientes para tratar un área entre 400-800 cm<sup>2</sup>. <sup>(21)</sup>
- Niños menores de 14 años: no se recomienda. <sup>(2)</sup>
- Ancianos: no requiere ajuste posológico. <sup>(2)</sup>

Duración del tratamiento: evaluar al paciente si los síntomas persisten o empeoran después de 7 días de tratamiento. <sup>(2)</sup>

### 1.5.4.Reacciones adversas

- Dermatológicas: Frecuentes (1-10%) reacciones locales en la zona de aplicación, como prurito, irritación cutánea, eritema, erupciones exantemáticas, con aparición de pústulas o pápulas en ocasiones. <sup>(2, 9)</sup>
- Alérgicas: Poco frecuentes (0.1-1.0%) reacciones de hipersensibilidad, dermatitis de contacto, casos puntuales de anafilaxia, angioedema y reacciones de fotosensibilidad. <sup>(2, 9)</sup>

En caso de absorción importante, podrían aparecer las reacciones adversas sistémicas del diclofenaco. <sup>(2, 9)</sup>

### 1.5.5.Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a diclofenaco o a cualquier otro componente del medicamento. Existen comunicaciones de reacciones alérgicas cruzadas entre distintos AINE, así como con salicilatos, por lo que tampoco se recomienda usar diclofenaco en caso de alergia a aine o alergia a salicilatos. <sup>(2, 9)</sup>

- Úlcera péptica activa. A pesar de que la aplicación tópica limita la absorción de diclofenaco, no se recomienda su utilización en pacientes con úlcera péptica ante el potencial agravamiento de la úlcera. <sup>(2,9)</sup>



## CAPÍTULO II

### MATERIALES Y MÉTODOS

#### 2.1. LUGAR DE INVESTIGACION:

El presente trabajo de investigación se realizó en el laboratorio H-103 y en el bioterio de la Universidad Católica de Santa María.

#### 2.2. MATERIALES

##### 2.2.1. Material biológico y sustancias activas

##### 2.2.1.1 Material vegetal

En el presente trabajo de investigación se utilizó las hojas secas de *Baccharis Genistelloides* L. y sumidades floridas de *Grindelia boliviana* Rusby

##### 2.2.1.2 Material animal

Se utilizaron en total 25 ratas como animales de experimentación; con un peso corporal comprendido entre 180-270 g de raza “Holtzman”, especie *Rattus rattus*, variedad albina (machos) cuya alimentación fue estándar, provenientes del bioterio de la Universidad Católica de Santa María.

### 2.2.2. Utillaje de laboratorio

- Baguetas de vidrio
- Matraces
- Pipetas graduadas
- Probetas graduadas de 50 y 100 ml
- Tubos de ensayo
- Vasos precipitados de 50, 100 y 250 ml

### 2.2.3. Equipos de laboratorio

- Balanza analítica OHAUS® PIONEER
- Balanza gramera
- Baño maría
- Lámpara de luz UV MINERALIGHT®
- Equipo rotavapor
- Equipo Soxhlet NORMAX
- Estufa MEMMERT
- Frigorífico
- Pletismómetro digital LE 7500
- Potenciómetro Metrohm®

### 2.2.4. Reactivos

- Acetato de etilo ACS J.T BAKER®
- Ácido acético ACS J.T BAKER®
- Ácido fórmico QP LOBA CHEMIE

- Ácido sulfúrico ACS J.T BAKER®
- Agua destilada
- Carbopol 940
- Carragenina
- Cloruro de aluminio Q.P RIEDEL DE HAEN®
- Cloruro férrico ACS MERCK®
- Etanol 96° CARTAVIO
- Metanol ACS MERCK®
- Metilparabeno
- Propilenglicol QP MERCK
- Propilparabeno
- Reactivo de Dragendorf
- Reactivo de Lieberman Burchard
- Trietanolamina
- Vainillina

#### 2.2.5.Otros

- Cuba cromatográfica
- Gorro de laboratorio
- Guantes de examen
- Jeringa de tuberculina
- Mascarilla
- Molino de granos
- Papel filtro
- Placas de silica gel

- Potes de plástico

## 2.3. MÉTODOS

### 2.3.1. Tipo de Investigación

La presente investigación es de tipo experimental, se manipuló intencionalmente una variable que es la administración de extractos, con la intención de ver efectos en otra variable como es el proceso inflamatorio, todo ello en presencia de grupos controles, con asignación aleatoria de la muestra de estudio.

### 2.3.2. Diseño de investigación

Como diseño de investigación se utilizó el de pre prueba (mediciones basales y volumen máximo de inflamación) y de post prueba (mediciones post administración de tratamientos), con grupo control.

### 2.3.3. Métodos de Farmacognosia

#### 2.3.3.1 Recolección

El material vegetal consistente en *Baccharis Genistelloides L.* y *Grindelia boliviana* Rusby. fueron recolectadas específicamente en las zonas altas del departamento de Puno, proceden de la comunidad de Catamuro distrito de Ilave; comunidad que fue visitada durante el mes de mayo de 2017, y posteriormente fueron identificadas en el *Herbarium arequipense* de la Universidad Nacional de San Agustín.

#### 2.3.3.2 Selección

De las ramas de *Baccharis Genistelloides L.* se seleccionaron las hojas sanas y en buen estado y de las ramas de *Grindelia boliviana* Rusby, se seleccionaron las sumidades floridas, del mismo modo sumidades sanas y en buen estado.

### 2.3.3.3 Estabilización

Una vez realizada la selección se siguió con la estabilización de ambas drogas, al ser ambas de tipo arbustivo se sometieron a las mismas condiciones de estabilización, que fue en estufa a una temperatura de 100° C durante 4 minutos.

### 2.3.3.4 Desección

Luego de estabilizar nuestras drogas de *Baccharis Genistelloides L.* y *Grindelia boliviana* Rusby. se desecaron hasta obtener un peso constante en estufa a una temperatura de 60° C, el proceso tomo cerca de 5 horas aproximadamente.

### 2.3.3.5 Trituración

Después de secar y estabilizar las hojas de *Baccharis Genistelloides L.* y *Grindelia boliviana* Rusby. se pulverizaron con ayuda de un mortero de porcelana, para el caso de *Grindelia boliviana* Rusby hasta la obtención de un polvo uniforme; en cambio para *Baccharis Genistelloides* se precisó de un molino de granos debido a la dureza del material; este procedimiento de trituración se hizo con el objetivo de aumentar la superficie de contacto al momento de interaccionar con el solvente, así optimizar la extracción.

### 2.3.3.6 Extracción

#### 2.3.3.6.1 Método

La extracción que se utilizó para la obtención de extractos fue mediante equipo de destilación Soxhlet.

#### 2.3.3.6.2 Fundamento

Se basa en un sistema de reflujo que garantiza la provisión del disolvente puro. Para ello se requiere un extractor Soxhlet y una fuente de calor que permita la ebullición del disolvente. El disolvente orgánico se va reciclando durante el proceso, mientras el principio activo se va concentrando en el balón de destilación. El proceso se repite hasta conseguir el agotamiento del deseado material. El extractor Soxhlet garantiza un flujo continuo de disolventes a través de la muestra <sup>(18) (36)</sup>

### 2.3.3.6.3 Procedimiento

20 gramos de cada droga triturada, fueron empaquetados en papel filtro, este se llevó a la cámara de extracción del equipo Soxhlet. En el balón del equipo se añadieron 150 ml de etanol de 96°, luego se armó el equipo y se inició con la extracción a una temperatura constante de 70°C, el tiempo que tomo la extracción hasta agotamiento de las drogas fue aproximadamente de 6 horas.

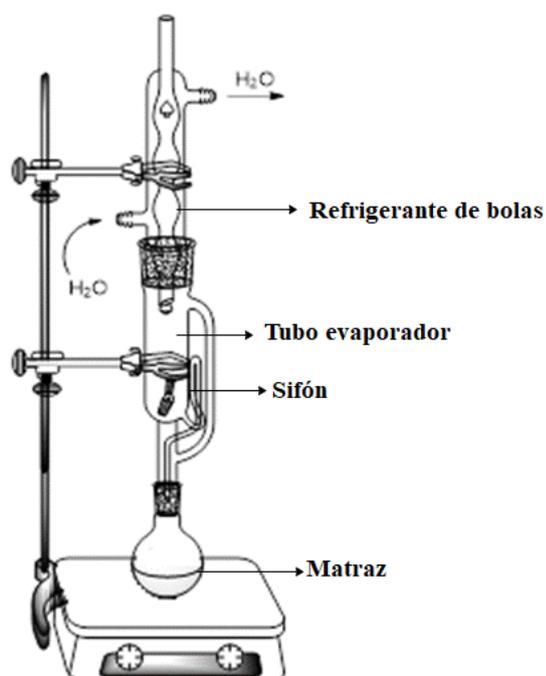


Figura N° 4: Equipo Soxhlet

### 2.3.3.7 Concentración

Obtenido el producto de extracción mediante equipo Soxhlet se procedió a concentrar dicho producto, mediante la eliminación parcial del disolvente. Para ello en primer lugar se transfirió cada producto extractivo al rotavapor, en este se concentró parcialmente, luego para culminar y ajustar el volumen a concentrar se llevó a cabo a baño maría, hasta obtener un residuo del volumen esperado.

### **2.3.4. Métodos Analíticos**

#### **2.3.4.1 Cromatografía en capa fina**

La cromatografía en capa fina se utilizó para realizar un análisis fitoquímico preliminar, y determinar que compuestos del metabolismo secundario están presentes en el extracto, de ambas drogas.

##### **2.3.4.1.1 Fundamento**

Este proceso físico se basa, en que los componentes de una mezcla se separan por la distribución diferente entre una fase móvil y una fase estacionaria. Durante el proceso cromatográfico de separación, la fase móvil transporta el espécimen a lo largo de la capa o columna que contiene la fase estacionaria. A medida que la fase móvil fluye por la estacionaria, los solutos se distribuyen entre ambas fases. Los que son más afines a la fase móvil viajan más rápido que los que no lo son. <sup>(37)</sup>

##### **2.3.4.1.2 Procedimiento**

Para ambas plantas medicinales se procedió del siguiente modo general: En primer lugar, se procedió con la preparación de las fases móviles (el detalle tabla 1) para los metabolitos secundarios a analizar que fueron la reacción general, terpenos, flavonoides y taninos. Además de ello se procedió a cortar las láminas de sílica gel, para cada análisis, una vez cortadas se procedió a delimitar, la frontera del frente del disolvente y línea de sembrado.

Posteriormente se sembraron ambos extractos en cada placa, luego del sembrado las placas se colocaron en el recipiente con las fases móviles y se cubrió para el desarrollo cromatográfico.

Una vez que el disolvente llegó a la línea límite se retiraron las placas y se procedió a secarlas para luego continuar con el revelado, con los reactivos según el grupo de compuestos a identificar, los mismos que se detallan en el cuadro siguiente, en donde se describen los reactivos utilizados para cada compuesto.

**TABLA 1: FASES MÓVILES Y REVELADORES**

Metabolito secundario	Fase móvil	Revelador	Colores característicos
<b>General</b>	Acetato de etilo, metanol, agua (97:20:10)	Reactivo de vainillina-ácido sulfúrico	(Marrón) lactonas sesquiterpénicas, (morado, verde, azul) terpenos, (amarillo) flavonoides.
<b>Terpenos</b>	Tolueno, acetato de etilo (95:5)	Reactivo de Liebermann Burchard	Triterpenos y esteroides (Verde), esteroides (púrpura rojizo a azul verdoso), y saponinas (rosa o rojo oscuro).
<b>Flavonoides</b>	Ácido fórmico, acetato de etilo, ácido acético, agua. (11:100:11:27)	AlCl <sub>3</sub> 1%	verde, amarillo, rojo, azul, colores presuntivos que indican la aparición de flavonoides.
<b>Taninos</b>	Metanol, agua. (70:30)	Reactivo de cloruro férrico	(Azul o marrón) taninos.

Fuente: Elaboración propia

#### 2.3.4.1.3 Factor de Retraso

Posteriormente se calculó el factor de retraso, magnitud que representa la retención en base a la competencia que se establece entre el soluto a separar y la fase móvil por adsorberse a los centros activos polares de la fase estacionaria. Así, las moléculas de soluto se encuentran adsorbidas en la fase estacionaria y a medida que se produce la elución van siendo desplazadas por la fase móvil.

Para calcular el  $R_f$  se aplica la siguiente expresión:

$$R_f = \frac{\text{distancia recorrida por el compuesto X}}{\text{distancia recorrida por el eluyente Y}}$$

#### 2.3.5. Métodos de Tecnología Farmacéutica

##### 2.3.5.1 Método

Elaboración de hidrogeles.

### 2.3.5.2 Fórmula patrón

Extracto de drogas:	10 o 30 %
Gel base csp	100 g

### 2.3.5.3 Procedimiento

Para preparar en primer lugar se elaboró una base de gel de carbopol.

Para la base de gel de carbopol 940 en primer lugar se disolvieron 0.02 g de propilparabeno y 0.08 g de metilparabeno en 5 g de propilenglicol, mediante agitación, esta disolución se incorporó al agua destilada, sobre esta mezcla total se añadió 1.2 g de carbopol mediante agitación constante, hasta total disolución del carbopol. Posteriormente se añadió la trietanolamina gota a gota hasta gelificación completa a un pH 7.

Ya con el gel base de carbopol elaborado se incorporaron los extractos de *Baccharis Genistelloides L.* y *Grindelia boliviana* Rusby. o mezcla de ellos, para su adecuada incorporación cada extracto o mezcla de ellos se disolvió en la misma proporción de una mezcla de partes iguales conformada por propilenglicol y tween 20.

### 2.3.6. Métodos de investigación en Farmacología

#### 2.3.6.1 Organización del estudio

Debido a la evaluación de dos extractos de drogas que fueron *Baccharis Genistelloides L.* y *Grindelia boliviana* Rusby. y sus correspondientes geles el estudio se dividió en dos etapas, la primera tuvo como finalidad evaluar la concentración efectiva de cada extracto en forma de hidrogel farmacéutico, y la segunda fase tuvo como finalidad evaluar la concentración de la droga en gel de *Baccharis Genistelloides L.* y *Grindelia boliviana* Rusby. de mayor eficacia de la primera fase en comparación a geles que incluyan la asociación a concentraciones efectivas, además en esta fase incluimos un grupo al que se aplicó un fármaco (gel de diclofenaco al 1%) constituyendo por tanto el grupo control positivo.

### **2.3.6.2 Condiciones de un estudio experimental**

Ambas fases de experimentación cumplieron todas las condiciones de experimentación aquí detalladas.

#### **2.3.6.2.1 Asignación aleatoria a cada grupo experimental**

Los animales de experimentación fueron sometidos a la misma alimentación y condiciones de cautiverio durante 15 días, posteriormente fueron identificados coloreando partes de su cuerpo (p.ej., coloreando las patas o las orejas), luego ello se pudo asignar a cada animal mediante sorteo a cada grupo experimental.

#### **2.3.6.2.2 Asignación del grupo control**

Una condición indispensable para un estudio experimental, es la presencia de un grupo control, este grupo permite verificar si la intervención del investigador es real, es decir, es producto de su intervención. Por ello se asignó un grupo control al que se le administró solo el agente flogógeno.

### **2.3.6.3 Modelo de experimentación**

El modelo de experimentación fue el de inducción de edema en la aponeurosis plantar inducido por carragenina al 1%.

#### **2.3.6.3.1 Inducción de la inflamación**

La inflamación se produjo administrando 0.1 ml de una solución de carragenina al 1 %, por vía SC en la aponeurosis plantar del animal de experimentación.

#### **2.3.6.3.2 Procedimiento**

Ambas fases de investigación siguieron el siguiente procedimiento de evaluación del efecto antiinflamatorio.



**Figura N° 5: Esquema para la evaluación de la actividad antiinflamatoria**

Se procedió a marcar la pata posterior derecha de la rata, trazando una línea alrededor de la pata a la altura del carpo, con esta marca se fija hasta donde se introducirá la pata en el recipiente del equipo pleetismómetro digital.

Se midió el volumen inicial de la pata.

Luego se administró por vía subcutánea 0.1 ml de carragenina a través de una aguja hipodérmica de 21 x 1 ½ pulgada, con una jeringa de tuberculina, en la zona denominada aponeurosis plantar.

Para evaluar la inflamación producida por la carragenina se esperó un tiempo de 3 horas previo al ensayo en el cual se logró la inflamación máxima (constante). Se midió el volumen de la pata en el tiempo antes mencionado.

Posteriormente se aplicó los geles a ensayar, y se tomó mediciones en pletismómetro digital a las 1, 2 y 3 horas posteriores a la aplicación de los tratamientos.

#### 2.3.6.4 Etapa 1: Concentración eficaz del extracto

La etapa 1, tuvo como finalidad evaluar geles con los extractos de las drogas de *Baccharis Genistelloides L.* y *Grindelia boliviana Rusby*, a dos concentraciones ello con la finalidad de determinar cuál de las dos concentraciones resultaba eficaz, para posteriormente determinar si esta concentración individual tiene una eficacia igual, superior o inferior a la asociación, ciertamente no se trata de una evaluación piloto sino más bien de una primera evaluación.

En la Tabla 2 se muestra los grupos que comprende esta etapa, así como los tratamientos en geles a recibir, se estableció una dosis baja y una dosis alta, que es tres veces superior a la primera.

**TABLA 2: CONFORMACIÓN DE GRUPOS PARA LA DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN EFICAZ DE EXTRACTOS EN LA ETAPA 1**

Grupo	Nombre del grupo	Nº	Tratamiento
G1	Grupo Control	5	Base gel de carbopol
G2	Grupo gel <i>Baccharis genistelloides</i> Pers 10%	5	Gel con extracto de <i>Baccharis genistelloides</i> Pers 10%
G3	Grupo gel <i>Baccharis genistelloides</i> Pers 30%	5	Gel con extracto de <i>Baccharis genistelloides</i> Pers 30%
G4	Grupo gel <i>Grindelia boliviana</i> Rusby 10%	5	Gel con extracto de <i>Grindelia boliviana</i> Rusby 10%
G5	Grupo gel <i>Grindelia boliviana</i> Rusby 30%	5	Gel con extracto de <i>Grindelia boliviana</i> Rusby 30%

Fuente: Elaboración propia

### 2.3.6.5 Etapa 2: Evaluación de asociaciones

La etapa 2 tuvo como finalidad evaluar las asociaciones de los extractos incorporados en el gel de carbopol, en esta fase se incluyó los geles con eficacia evidenciada en la etapa 1 a sus concentraciones dadas, que a la luz de los resultados hallados queda tal como se muestra en la tabla 3; observamos en esta tabla un grupo tratado con gel de *Baccharis genistelloides* Pers al 30%, otro con gel de *Grindelia boliviana* Rusby al 10%, un grupo con la asociación de ambos al 40%. Además, se incluyó una asociación con una dosis 0.5 veces menor a la hallada en la etapa uno, en la tabla es el grupo 5. También se incluyó un grupo farmacológico consistente en gel de diclofenaco al 1% (G6 en la tabla 3). En esta etapa se trabajó con los mismos animales de experimentación anteriores los que pasaron de etapa a etapa por las condiciones antes señaladas. También se consideró administrar el agente flogógeno en la pata izquierda posterior.

**TABLA 3: CONFORMACIÓN DE GRUPOS PARA LA EVALUACIÓN ANTIINFLAMATORIA DE LAS ASOCIACIONES DE LOS EXTRACTOS EN GEL EN LA ETAPA 2**

Grupo	Nombre del grupo	N°	Tratamiento
G1	Grupo Control	5	Base gel de carbopol
G2	Grupo gel <i>Baccharis genistelloides</i> Pers 30%	5	Gel con extracto de <i>Baccharis genistelloides</i> Pers 30%
G3	Grupo gel <i>Grindelia boliviana</i> Rusby 10%	5	Gel con extracto de <i>Grindelia boliviana</i> Rusby 10%
G4	Grupo gel Asociación 1 al 40%	5	Gel con extracto de <i>Baccharis genistelloides</i> Pers 30% + extracto de <i>Grindelia boliviana</i> Rusby 10%
G5	Grupo gel Asociación 2 al 20%	5	Gel con extracto de <i>Baccharis genistelloides</i> Pers 15% + extracto de <i>Grindelia boliviana</i> Rusby 5%
G6	Grupo gel farmacológico	5	Gel con diclofenaco al 1%

Fuente: Elaboración propia

### 2.3.7. Métodos para el análisis de la información

Con los volúmenes de inflamación hallados mediante el pletismómetro digital en primer lugar se calcularán los porcentajes de cambio siguientes:

#### 2.3.7.1 Porcentaje de cambio de aumento

El porcentaje de cambio de aumento señala en cuanto aumenta alguna observación en un periodo de tiempo, comparando datos de una fecha anterior con una reciente. Se calcula utilizando la siguiente ecuación: <sup>(22)</sup>

$$P_{ca} = \frac{M - m}{m} * 100$$

Donde:

$P_{ca}$ = Es el porcentaje de cambio de aumento

$M$ = es la cantidad mayor o reciente.

$m$ = es la cantidad menor o valor anterior.

100= es el valor constante, que incrementa en 100 el resultado, y permite obtener el resultado final en porcentaje. <sup>(22)</sup>

Este porcentaje se utilizó para calcular cuánto incrementó la inflamación respecto del valor basal (valor anterior).

#### 2.3.7.2 Porcentaje de cambio de disminución

El porcentaje de cambio de disminución indica cuanto de porcentaje disminuye una cantidad con relación a otra. Para calcular este porcentaje, se utiliza la siguiente ecuación: <sup>(8, 22)</sup>

$$P_{cd} = \frac{M - m}{M} * 100$$

Donde:

$P_{cd}$ = Es el porcentaje de cambio de disminución.

M= es la cantidad mayor o anterior.

m= es la cantidad menor o valor reciente.

100= es el valor constante, que incrementa en 100 el resultado, y permite obtener el resultado final en porcentaje.

Este porcentaje se utilizó para calcular cuánto disminuyó la inflamación respecto al volumen de inflamación máxima (valor anterior medido en la hora 3 o 3H).

### 2.3.7.3 Promedio

Es el resultado de sumar todos los valores que toma la variable en el conjunto y dividir esa cantidad entre el número de elementos del conjunto. Por definición, cada conjunto tiene solo un promedio. <sup>(27)</sup>

Este estadístico fue utilizado para tener una medida representativa por cada medición en el tiempo y poder construir un gráfico de promedios.

### 2.3.7.4 Análisis de varianza

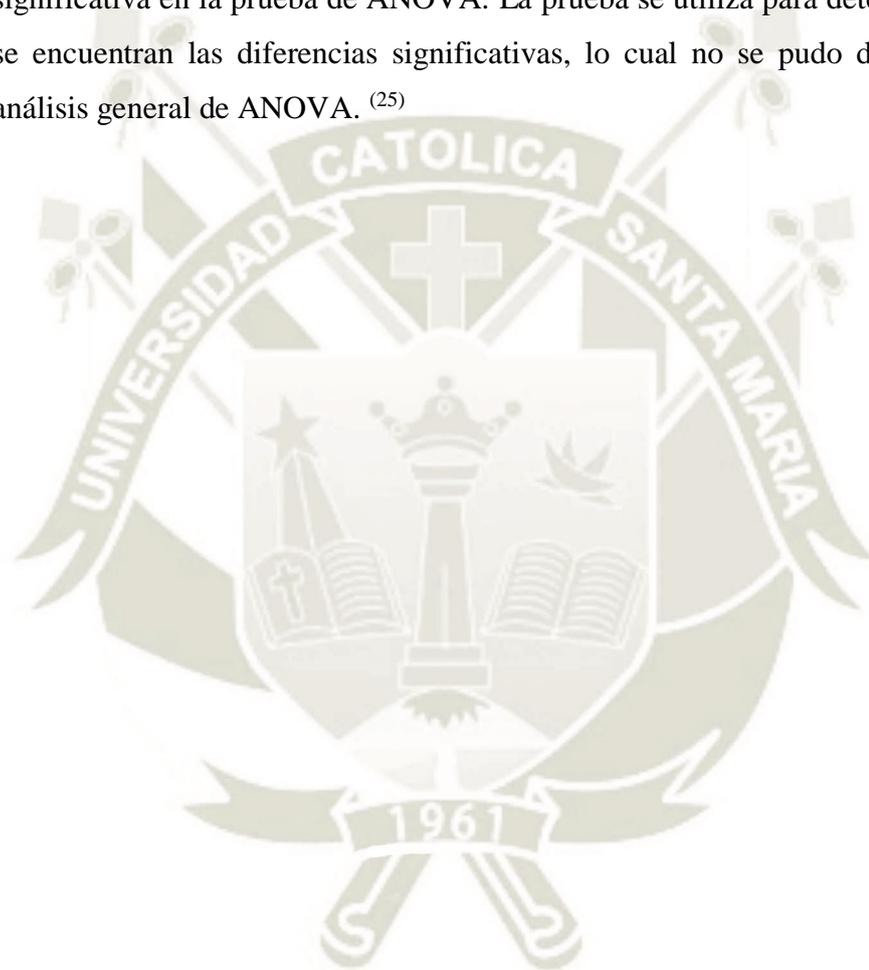
El análisis de varianza, o más brevemente ANOVA, se refiere en general a un conjunto de situaciones experimentales y procedimientos estadísticos para el análisis de respuestas cuantitativas de unidades experimentales. El problema ANOVA más simple se conoce indistintamente como unifactorial, de clasificación única o ANOVA unidireccional e implica el análisis de datos muestreados de más de dos poblaciones (distribuciones) numéricas o de datos de experimentos en los cuales utilizaron más de dos tratamientos. La característica que diferencia los tratamientos o poblaciones una de otra se llama **factor** en estudio y los distintos tratamientos o poblaciones se conocen como **niveles** del factor. <sup>(7)</sup>

### 2.3.7.5 Test de Tukey

Cuando en ANOVA se obtienen diferencias estadísticamente significativas entre más de dos promedio o grupos, es necesario realizar un análisis de seguimiento, también llamado *post hoc* o de comparaciones múltiples. Algunos de estos procedimientos llevan el nombre de sus inventores, como por ejemplo Duncan,

Dunn, Dunnett, Newman-Keuls, Scheffe y Tukey. Estas pruebas difieren entre sí por ser más o menos conservadores y porque se usan con muestras de igual tamaño (Tukey, Newman-Keuls) o de diferente tamaño (Tukey/Kramer, Scheffe). <sup>(25)</sup>

En nuestra investigación se utilizó el análisis *post hoc* de Tukey. Esta prueba se llama Tukey's HSD (*Tukey's Honestly Significant Difference Test*), y consiste en realizar comparaciones múltiples luego de haber obtenido una razón F significativa en la prueba de ANOVA. La prueba se utiliza para determinar en donde se encuentran las diferencias significativas, lo cual no se pudo determinar con el análisis general de ANOVA. <sup>(25)</sup>





### **CAPÍTULO III**

### **RESULTADOS**

### 3.1. ELABORACIÓN DEL EXTRACTO

Para la obtención de extractos por Soxhlet se procedió a pesar aproximadamente 20 g de nuestra muestra conformada por hojas y sumidades floridas de *Baccharis genistelloides* L. y *Grindelia boliviana* Rusby. respectivamente, las que fueron estabilizadas, desecadas y trituradas. Estos 20 g de cada droga fueron empaquetados en un cartucho poroso (papel filtro) para luego ser sometidos a extracción hasta agotamiento por un tiempo de 6 horas. El disolvente utilizado fue alcohol etílico de 96°.

Los productos de extracción fueron posteriormente llevados a un rota vapor con la finalidad de concentrar mediante la eliminación parcial del disolvente y obtener extractos fluidos vegetales, sin embargo, la culminación de esta eliminación parcial del disolvente se realizó en baño maría, todo estos procedimientos finales, fue tomando la precaución de realizarlos en un vaso de precipitados de peso conocido, para luego por diferencia hallar el peso del extracto final, y poder calcular las concentraciones que se muestran en la Tabla 4.

**TABLA 4: DATOS DE LA EXTRACCIÓN CON SOXHLET PARA AMBAS DROGAS**

Repetición	<i>Baccharis genistelloides</i>			<i>Grindelia boliviana</i>		
	Droga (g)	Extracto (g)	Conc.	Droga (g)	Extracto (g)	Conc.
1	20.08	40.03	(1:2)	20.01	40.1	(1:2)
2	19.9	39.06	(1:2)	20.05	39.8	(1:2)
3	20	40.08	(1:2)	20.03	40.07	(1:2)
<b>Promedio</b>	19.99	39.72	---	20.03	39.99	---
<b>D. E.</b>	0.0902	0.575	---	0.02	0.1652	---
<b>C.V.</b>	0.45	1.45	---	0.1	0.41	---

Fuente: Elaboración propia

La Tabla 4 muestra los resultados para la extracción con equipo Soxhlet realizada para ambas drogas, para su cálculo se utilizaron los datos de tres extracciones para cada droga observamos que ambos casos de *Baccharis genistelloides* y *Grindelia boliviana* Rusby. se logró la reducción parcial del disolvente hasta obtener un producto final de 39.72 g en promedio para la primera droga, y de 39.99 g de promedio para la

segunda, en ambos casos se consiguió la obtención de un extracto fluido (1:2). Este tipo de extracto fue elegido debido a que es más factible su incorporación a una forma farmacéutica en gel.



**Figura N° 6: Extracción de las plantas en equipo Soxhlet**

### 3.2. CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA

Posteriormente se desarrolló la identificación de los compuestos del metabolismo secundario, dando positivas para ambos extractos, las reacciones para compuestos tipo terpenos, saponinas, flavonoides y taninos por cromatografía en capa fina dichos extractos obtenidos por el método de Soxhlet. Tal como se mencionó en el capítulo de métodos, se sembraron ambos extractos de las plantas medicinales en la misma placa.

En la primera figura de los resultados de la cromatografía en capa fina se aprecia en el cromatograma en silica gel de la reacción general correspondiente al extracto etanólico obtenido por Soxhlet (der.) presentando  $R_f$ s de 0.94 y 0.87 *Baccharis genistellioides* y en el caso de *Grindelia boliviana Rusby*. (izq.)  $R_f$ s de 0.94, 0.88, 0.61, 0.41 y 0.23. En ambos casos se aprecian manchas rosas características para saponinas y azul para terpenos.

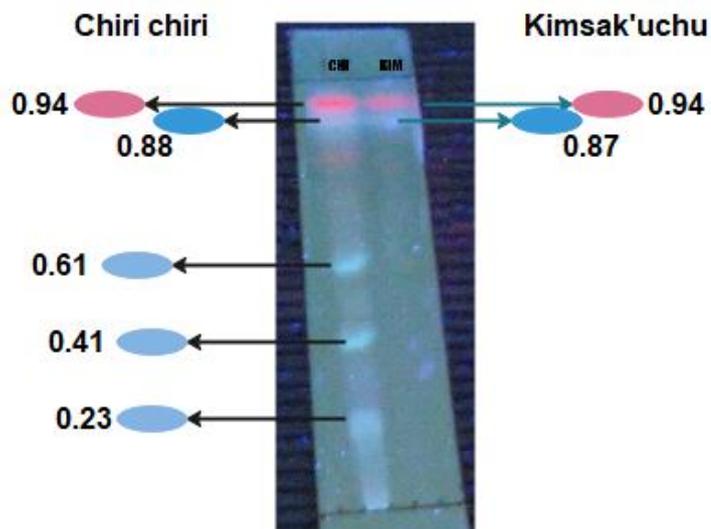


Figura N° 7: Lámina de sílica gel para la reacción general

En la siguiente figura de los resultados de la cromatografía en capa fina se aprecia en el cromatograma en sílica gel correspondiente a la identificación de terpenos en el extracto etanólico de *Grindelia boliviana Rusby*. (der.) obteniéndose Rfs de 0.93, 0.78, 0.71, 0.65, 0.55, 0.44, 0.36, 0.22 y 0.11 y en el extracto etanólico de *Baccharis genistellioides* (izq.) Rfs de 0.97, 0.71, 0.66, 0.57, 0.34, 0.23 y 0.11. Se aprecian manchas rojo oscuras características para saponinas, azul verdosas para esteroides.

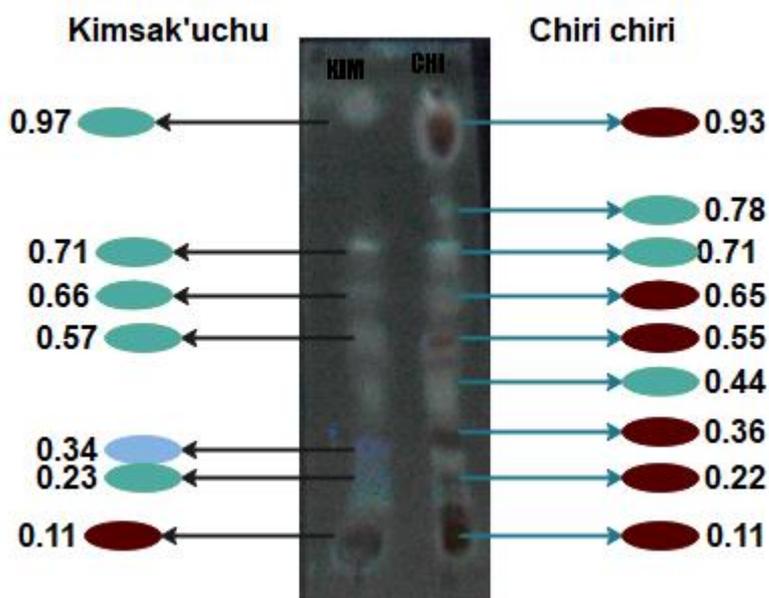
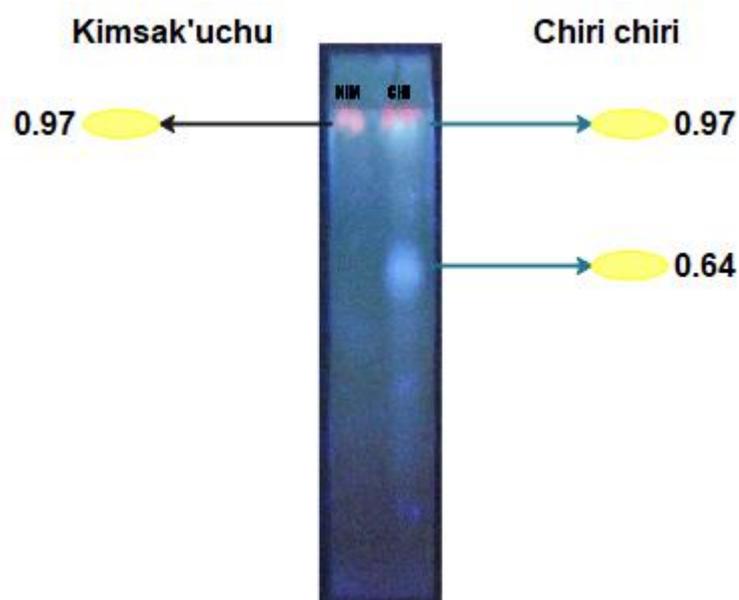


Figura N° 8: Lámina de sílica gel para la reacción con terpenos

En la siguiente figura de los resultados de la cromatografía en capa fina se aprecia en el cromatograma en sílica gel correspondiente a la identificación de flavonoides en el extracto etanólico de *Grindelia boliviana Rusby*. (der.) obteniéndose Rfs de 0.97 y 0.64 y en el extracto etanólico de *Baccharis genistellioides* (izq.) Rfs de 0.97. Se aprecian manchas con fluorescencia amarilla características para flavonoides.



**Figura N° 9: Lámina de sílica gel para la reacción con flavonoides**

En la siguiente figura de los resultados de la cromatografía en capa fina se aprecia en el cromatograma en sílica gel correspondiente a la identificación de taninos en el extracto etanólico de *Grindelia boliviana Rusby*. (izq.) obteniéndose Rfs de 0.85, 0.80, 0.71, 0.56 y 0.48 y en el extracto etanólico de *Baccharis genistellioides* (der.) Rfs de 0.55, 0.49 y 0.20. Se aprecian manchas rojo oscuras características para saponinas, azul y marrones para taninos.

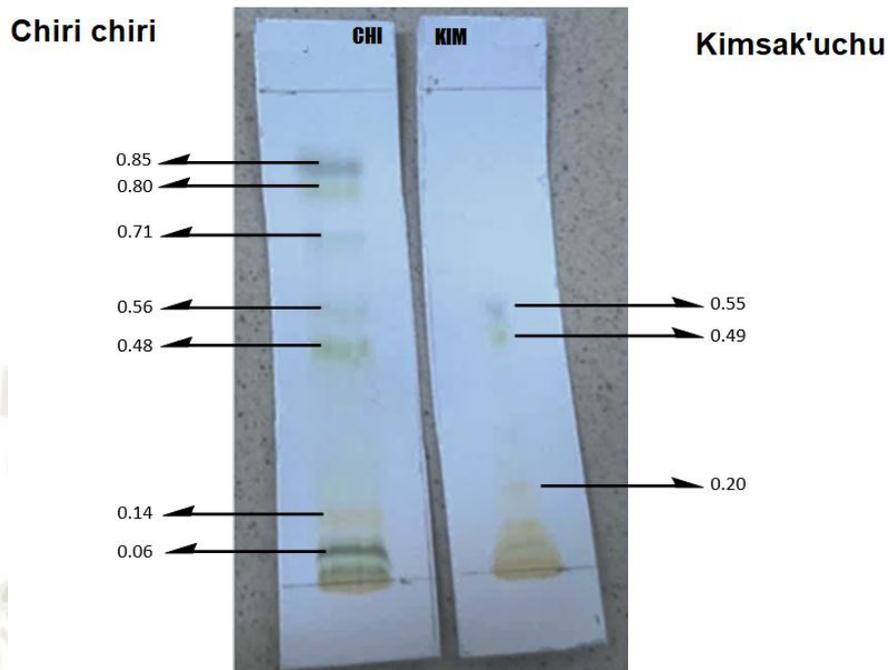


Figura N° 10: Lámina de sílica gel para la reacción con taninos

### 3.3. FORMULACIÓN DEL GELES CON EXTRACTOS

La elaboración de los geles, requirió en primer lugar la incorporación de un agente emulsificante que participe como disolvente en el gel, este fue el tween 20. Las formulaciones finales fueron las siguientes:

TABLA 5: FÓRMULA GEL CON EXTRACTO DE *BACCHARIS GENISTELLOIDES* PERS 10%

Cod	Descripción	Cantidad
A	Extracto fluido de <i>Baccharis genistelloides</i> Pers	10 g
B	Tween 20	1 g
C	Carbopol 940	1.2 g
D	Propilenglicol	5 g
E	Sorbitol	3 g
F	Metilparabeno	0.08 g
G	Propilparabeno	0.02 g
H	Agua destilada csp	100 g
I	Trietanolamina csp	pH 7

Fuente: Elaboración propia

**TABLA 6: FÓRMULA GEL CON EXTRACTO DE *BACCHARIS GENISTELLOIDES* PERS 30%**

Cod	Descripción	Cantidad
A	Extracto fluido de <i>Baccharis genistelloides</i> Pers	30 g
B	Tween 20	3 g
C	Carbopol 940	1.2 g
D	Propilenglicol	5 g
E	Sorbitol	3 g
F	Metilparabeno	0.08 g
G	Propilparabeno	0.02 g
H	Agua destilada csp	100 g
I	Trietanolamina csp	pH 7

Fuente: Elaboración propia

**TABLA 7: FÓRMULA GEL CON EXTRACTO DE *GRINDELIA BOLIVIANA* RUSBY 10%**

Cod	Descripción	Cantidad
A	Extracto fluido de <i>Grindelia boliviana</i> Rusby	10 g
B	Tween 20	1 g
C	Carbopol 940	1.2 g
D	Propilenglicol	5 g
E	Sorbitol	3 g
F	Metilparabeno	0.08 g
G	Propilparabeno	0.02 g
H	Agua destilada csp	100 g
I	Trietanolamina csp	pH 7

Fuente: Elaboración propia

El procedimiento de elaboración comenzó con la pesada de los materiales a utilizar, posteriormente en un vaso se disuelve B en A, es decir, el tween 20 en el extracto (adicionando también A' para el caso de las asociaciones de extractos), posteriormente a esta mezcla se añade D o propilenglicol. Esta mezcla se reserva. Luego en vaso aparte se disuelve F y G en H, metilparabeno y propilparabeno en el

agua destilada, mediante agitación, luego se añade E (sorbitol), se homogeniza agitando y se añade C (carbopol). Se procede agitando y se deja en reposo durante 24 horas, transcurrido este periodo se añade gota a gota I, hasta el pH indicado verificando el pH. Se obtiene un gel cristalino, a este gel se añade la mezcla reservada de extracto mediante agitación y se envasa en pote oscuro.

**TABLA 8: FÓRMULA GEL CON EXTRACTO DE *GRINDELIA BOLIVIANA* RUSBY 30%**

Cod	Descripción	Cantidad
A	Extracto fluido de <i>Grindelia boliviana</i> Rusby	30 g
B	Tween 20	3 g
C	Carbopol 940	1.2 g
D	Propilenglicol	5 g
E	Sorbitol	3 g
F	Metilparabeno	0.08 g
G	Propilparabeno	0.02 g
H	Agua destilada csp	100 g
I	Trietanolamina csp	pH 7

Fuente: Elaboración propia

**TABLA 9: FÓRMULA GEL ASOCIACIÓN 1**

Cod	Descripción	Cantidad
A	Extracto fluido de <i>Grindelia boliviana</i> Rusby	10 g
A'	Extracto fluido de <i>Baccharis genistelloides</i> Pers	30 g
B	Tween 20	4 g
C	Carbopol 940	1.2 g
D	Propilenglicol	5 g
E	Sorbitol	3 g
F	Metilparabeno	0.08 g
G	Propilparabeno	0.02 g
H	Agua destilada csp	100 g
I	Trietanolamina csp	pH 7

Fuente: Elaboración propia

Todos los geles mostraron en apariencia buenas características, ya que tenían una consistencia adecuada (ni muy duros y ni muy sueltos), eran de color verde cristalino, no tenían un aspecto turbido, luego de extenderlos no presentaban grumos, eran uniformes, y en cuanto al aroma la mezcla de ambos extractos brinda un olor característico, sin describirse como desagradable.

**TABLA 10: FÓRMULA GEL ASOCIACIÓN 0.5**

Cod	Descripción	Cantidad
A	Extracto fluido de <i>Grindelia boliviana</i> Rusby	5 g
A'	Extracto fluido de <i>Baccharis genistelloides</i> Pers	15 g
B	Tween 20	1.5 g
C	Carbopol 940	1.2 g
D	Propilenglicol	5 g
E	Sorbitol	3 g
F	Metilparabeno	0.08 g
G	Propilparabeno	0.02 g
H	Agua destilada csp	100 g
I	Trietanolamina csp	pH 7

Fuente: Elaboración propia



**Figura N° 11: Geles con extracto al 10 y 30% de extracto de *Baccharis genistelloides* Pers**

### 3.4. EVALUACIÓN DEL EFECTO ANTINFLAMATORIO DE LOS GELES

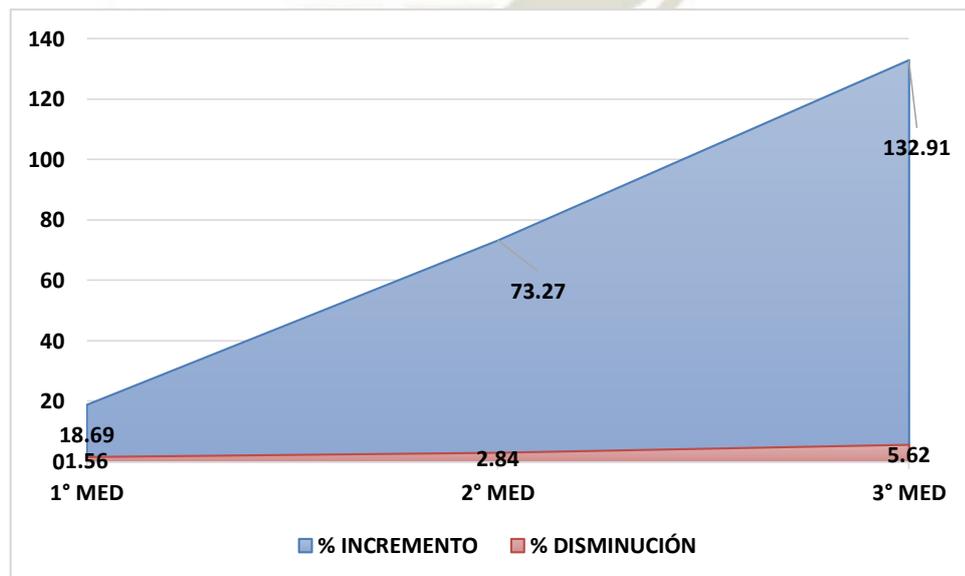
#### 3.4.1. Primera etapa: Determinación de la concentración de los extractos en gel

**TABLA 11: PORCENTAJE DE INCREMENTO Y DISMINUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN. PRIMERA ETAPA, GRUPO CONTROL.**

N	% de incremento (inflamación)			% de disminución (desinflamación)			
	1 H	2 H	3 H	1 H	2 H	4 H	Σ
1	14.04	35.09	121.05	0.79	2.38	2.38	5.55
2	5.17	58.62	125.86	4.58	5.34	7.63	17.55
3	16.00	78.00	150.00	0.80	4.00	4.00	8.80
4	7.27	43.64	112.73	0.85	1.71	2.56	5.12
5	50.98	150.98	154.90	0.77	0.77	11.54	13.08
$\bar{x}$	<b>18.69</b>	<b>73.27</b>	<b>132.91</b>	<b>1.56</b>	<b>2.84</b>	<b>5.62</b>	<b>10.02</b>

Fuente: Elaboración propia

**Gráfico N° 1.** Promedios Porcentaje de incremento y disminución de la inflamación. Primera etapa, Grupo control.



La Tabla 11 y su gráfico reúne los resultados tanto del porcentaje de incremento y de disminución, provenientes de los mililitros de volumen inflamatorio recogidos mediante el pletismómetro. Se observa que el mayor porcentaje de incremento de la inflamación ocurre en la tercera hora luego de administrar la carragenina, con un promedio de los 5 animales de experimentación de 132.91%. Este porcentaje promedio desciende muy poco luego de hasta 4 horas (4h) con solo un 10.02%, que es el promedio de la sumatoria de porcentajes de disminución; ello probablemente a que solo se administró en este grupo la base gel que no incluía ninguna sustancia activa. Esta tendencia se observa mejor en el gráfico 1, en donde ambas mediciones se superponen con la finalidad de observar la recuperación (desinflamación) respecto de la injuria (inflamación).

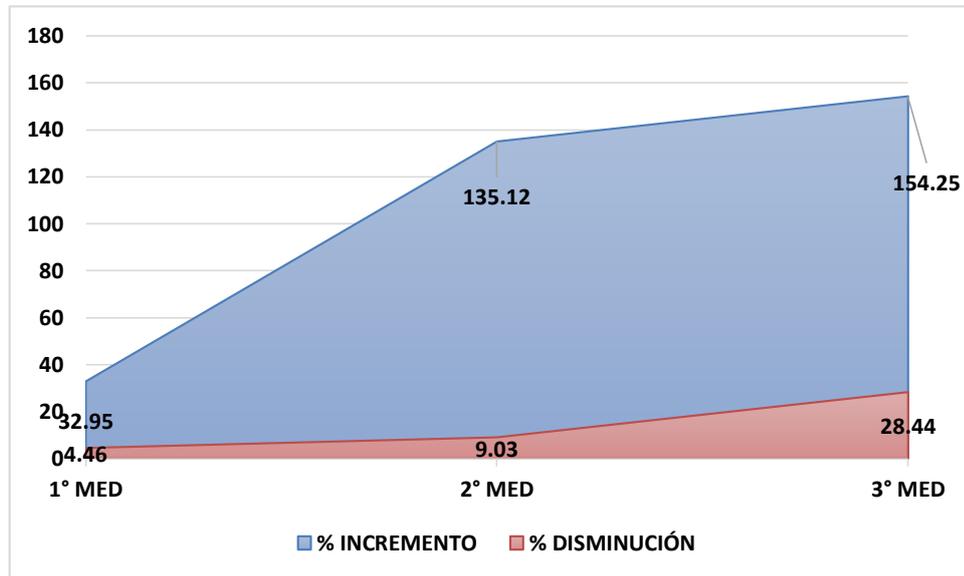
La Tabla 12 reúne los resultados del porcentaje de incremento y de disminución, correspondientes al grupo de animales de experimentación tratados con un gel que contenía extracto fluido de *Baccharis genistelloides* Pers al 10%, en estos resultados se observa que también en la tercera hora se genera el mayor porcentaje de inflamación promedio con 154.25%. Este máximo porcentaje promedio desciende hasta un 28.44% a la cuarta hora de administrar el tratamiento y séptima de administrar la carragenina, el promedio de la sumatoria total es de 41.93%.

**TABLA 12: PORCENTAJE DE INCREMENTO Y DISMINUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN. PRIMERA ETAPA, GRUPO EXTRACTO *BACCHARIS GENISTELLOIDES* PERS EN GEL AL 10%**

N	% de incremento (inflamación)			% de disminución (desinflamación)			
	1 H	2 H	3 H	1 H	2 H	4 H	Σ
1	36.00	126.00	142.00	4.96	9.92	32.23	47.11
2	17.65	152.94	178.43	4.23	4.23	30.28	38.74
3	34.00	150.00	166.00	4.51	9.02	21.80	35.33
4	54.55	150.91	176.36	6.58	11.84	32.89	51.31
5	22.54	95.77	108.45	2.03	10.14	25.00	37.17
$\bar{x}$	<b>32.95</b>	<b>135.12</b>	<b>154.25</b>	<b>4.46</b>	<b>9.03</b>	<b>28.44</b>	<b>41.93</b>

Fuente: Elaboración propia

**Gráfico N° 2:** Promedios del Porcentaje de incremento y disminución de la inflamación. Primera etapa, Grupo extracto *Baccharis genistelloides* Pers en gel al 10%.



**Figura N° 12:** Administracion de la carragenina

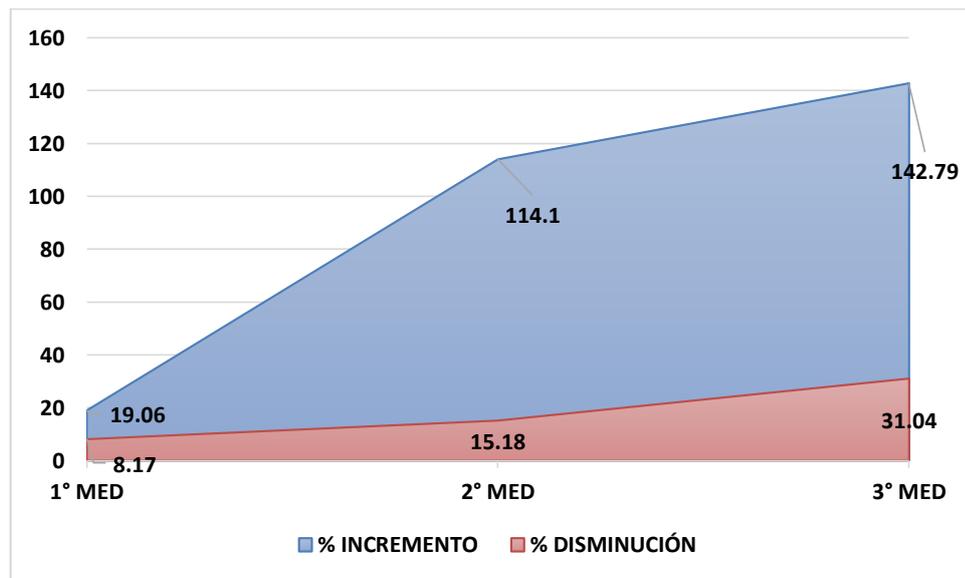
La Tabla 13 reúne los resultados del porcentaje de incremento y de disminución, correspondientes al grupo de animales de experimentación tratados con un gel que contenía extracto fluido de *Baccharis genistelloides* Pers al 30%, se observa también que en la tercera hora se genera el mayor porcentaje de inflamación promedio con 142.79%. Este máximo porcentaje promedio desciende hasta un 31.04% a la cuarta hora de administrar el tratamiento y séptima de administrar la carragenina, el promedio de la sumatoria total es de 54.39%.

**TABLA 13: PORCENTAJE DE INCREMENTO Y DISMINUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN. PRIMERA ETAPA, GRUPO EXTRACTO *BACCHARIS GENISTELLOIDES* PERS EN GEL AL 30%.**

N	% de incremento (inflamación)			% de disminución (desinflamación)			
	1 H	2 H	3 H	1 H	2 H	4 H	Σ
1	4.00	120.00	152.00	14.29	28.57	26.98	69.84
2	26.32	163.16	177.19	10.13	13.29	35.44	58.86
3	23.53	111.76	137.25	5.79	16.53	33.06	55.38
4	28.57	114.29	141.07	5.19	8.15	37.04	50.38
5	12.90	61.29	106.45	5.47	9.38	22.66	37.51
$\bar{x}$	<b>19.06</b>	<b>114.1</b>	<b>142.79</b>	<b>8.17</b>	<b>15.18</b>	<b>31.04</b>	<b>54.39</b>

Fuente: Elaboración propia

**Gráfico N° 3:** Promedios del Porcentaje de incremento y disminución de la inflamación. Primera etapa, Grupo extracto *Baccharis genistelloides* Pers en gel al 30%. *Baccharis genistelloides* Pers



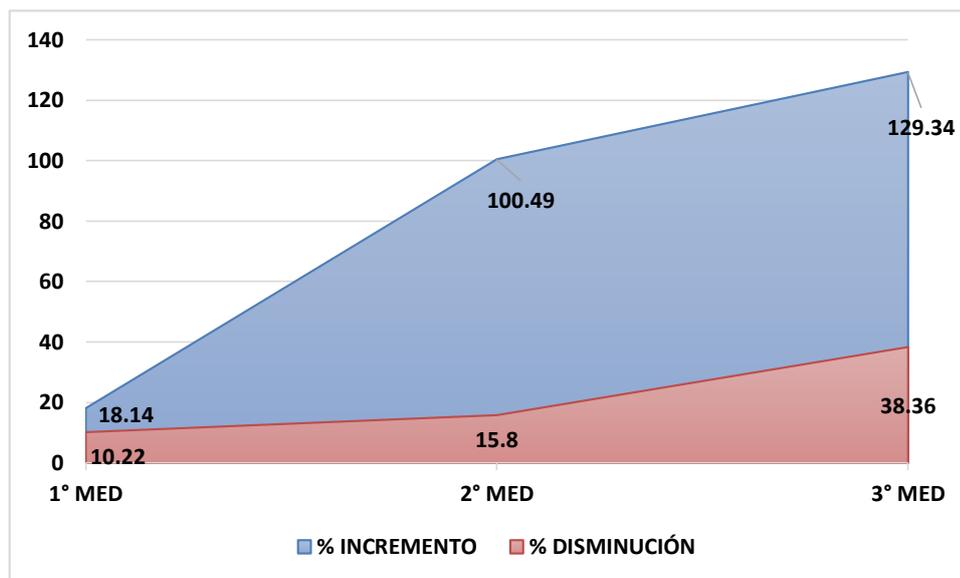
La Tabla 14 reúne los resultados del porcentaje de incremento y de disminución, del grupo de animales de experimentación tratados con un gel que contenía extracto fluido de *Grindelia boliviana* Rusby 10%, se observa también que en la tercera hora se genera el mayor porcentaje de inflamación promedio con 129.34%. Este máximo porcentaje promedio desciende hasta un 38.36% a la cuarta hora de administrar el tratamiento y séptima de administrar la carragenina, el promedio de la sumatoria total es de 64.38%.

**TABLA 14: PORCENTAJE DE INCREMENTO Y DISMINUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN. PRIMERA ETAPA, GRUPO EXTRACTO *GRINDELIA BOLIVIANA* RUSBY EN GEL AL 10%**

N	% de incremento (inflamación)			% de disminución (desinflamación)			
	1 H	2 H	3 H	1 H	2 H	4 H	Σ
1	11.32	126.42	132.08	6.50	11.38	34.15	52.03
2	12.73	103.64	147.27	22.79	29.41	38.97	91.17
3	28.07	92.98	128.07	9.23	13.85	40.00	63.08
4	25.45	90.91	132.73	7.03	15.63	42.97	65.63
5	13.11	88.52	106.56	5.56	8.73	35.71	50.00
$\bar{x}$	<b>18.14</b>	<b>100.49</b>	<b>129.34</b>	<b>10.22</b>	<b>15.8</b>	<b>38.36</b>	<b>64.38</b>

Fuente: Elaboración propia

**Gráfico N° 4:** Promedios del Porcentaje de incremento y disminución de la inflamación. Primera etapa, Grupo extracto *Grindelia boliviana* Rusby i en gel al 10%.



La Tabla 15 reúne los resultados del porcentaje de incremento y de disminución, del grupo de animales de experimentación tratados con un gel que contenía extracto fluido de *Grindelia boliviana* Rusby al 30%, se observa también que en la tercera hora se genera el mayor porcentaje de inflamación promedio con 134.14%. Este máximo porcentaje promedio desciende hasta un 38.08% a la cuarta

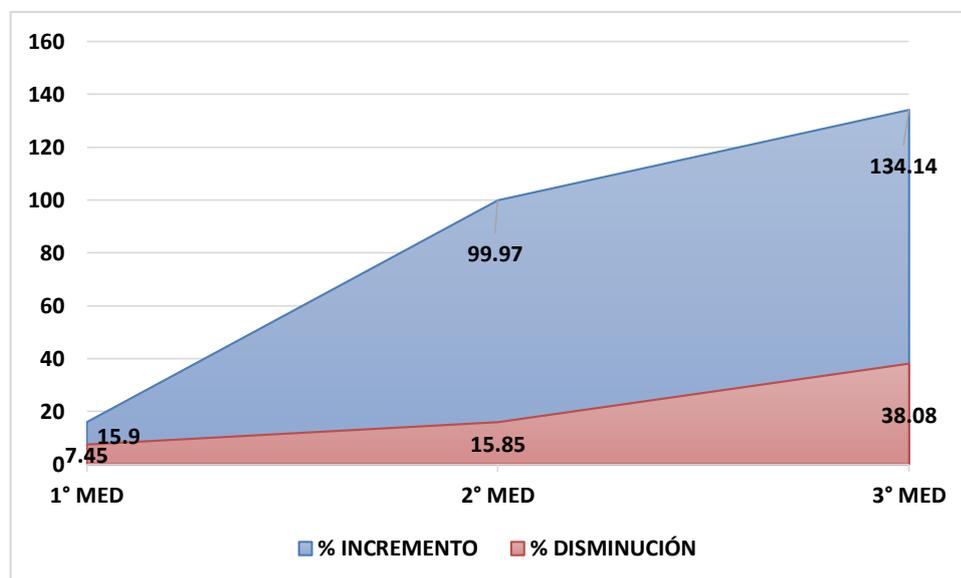
hora de administrar el tratamiento y séptima de administrar la carragenina, el promedio de la sumatoria total es de 61.38%.

**TABLA 15: PORCENTAJE DE INCREMENTO Y DISMINUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN. PRIMERA ETAPA, GRUPO EXTRACTO *GRINDELIA BOLIVIANA* RUSBY EN GEL AL 30%.**

N	% de incremento (inflamación)			% de disminución (desinflamación)			
	1 H	2 H	3 H	1 H	2 H	4 H	Σ
1	9.62	128.85	142.31	10.32	12.70	38.10	61.12
2	7.84	111.76	162.75	11.94	32.84	34.33	79.11
3	14.75	73.77	118.03	4.51	12.78	40.60	57.89
4	18.97	74.14	115.52	5.60	12.80	42.40	60.80
5	28.30	111.32	132.08	4.88	8.13	34.96	47.97
$\bar{x}$	<b>15.9</b>	<b>99.97</b>	<b>134.14</b>	<b>7.45</b>	<b>15.85</b>	<b>38.08</b>	<b>61.38</b>

Fuente: Elaboración propia

**Gráfico N° 5:** Promedios del Porcentaje de incremento y disminución de la inflamación. Primera etapa, Grupo extracto *Grindelia boliviana* Rusby en gel al 30%.



Luego de realizar un análisis descriptivo de los porcentajes de incremento y disminución de los grupos de tratamiento se realizó un análisis de varianza (ANOVA), entre las sumatorias totales de los 5 grupos experimentales (geles con extracto de *Baccharis genistelloides* Pers y *Grindelia boliviana* Rusby al 10 y 30%

respectivamente más un grupo control). Este análisis se realizó a un nivel de confianza del 95%, con una significancia mínima del 0.05, siendo la hipótesis nula aquella que sobrepasa este valor asumiendo la igualdad de promedios, en cambio si el valor es inferior se rechaza la hipótesis nula y se asume la diferencia de promedios entre los grupos de tratamiento.

**TABLA 16: ANÁLISIS DE VARIANZA AL PORCENTAJE DE DISMINUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN DE LA PRIMERA ETAPA**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Entre grupos</b>	9775,310	4	2443,828	19,946	,000
<b>Dentro de grupos</b>	2450,461	20	122,523		
<b>Total</b>	12225,771	24			

Fuente: Elaboración propia

La Tabla 16, presenta el estadístico F para el Análisis de varianza, este tiene asociado una significancia de 0.000, que es menor a 0.05, por lo que se rechaza la hipótesis de nulidad y se concluye que los distintos grupos de tratamiento son diferentes en cuanto a sus promedios y varianzas.

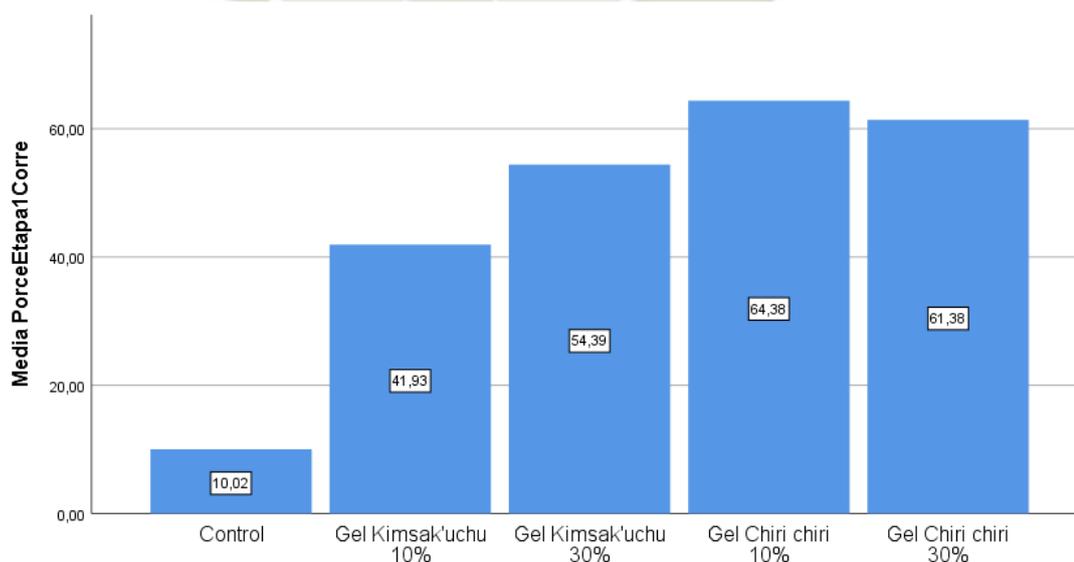
**TABLA 17: TEST DE TUKEY AL PORCENTAJE DE DISMINUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN DE LA PRIMERA ETAPA**

Grupo	N	Subconjunto para alfa = 0.05		
		1	2	3
<b>Control</b>	5	10,0200		
<b>Gel <i>Baccharis genistelloides</i> Pers 10%</b>	5		41,9320	
<b>Gel <i>Baccharis genistelloides</i> Pers 30%</b>	5		54,3940	54,3940
<b>Gel <i>Grindelia boliviana</i> Rusby 30%</b>	5		61,3780	61,3780
<b>Gel <i>Grindelia boliviana</i> Rusby 10%</b>	5			64,3820
<b>Sig.</b>		1,000	,077	,619

Fuente: Elaboración propia

La Tabla 17, resume el análisis Test de Tukey que es una prueba post hoc del Análisis de varianza, se realizó para hacer comparaciones múltiples y ver diferencias específicas grupo vs grupo, se observa que el grupo con mayor porcentaje de disminución (o de desinflamación) corresponde al grupo tratado con gel de *Grindelia boliviana* Rusby al 30 y 10 % junto con el gel de *Baccharis genistelloides* Pers al 30%, salvo que este grupo tiene además cierta semejanza con el gel de *Baccharis genistelloides* Pers al 10%, que ocupa un lugar claramente del medio, todos los grupos de tratamiento difirieron estadísticamente del grupo control. Con estos resultados para la evaluación de las asociaciones se eligieron al gel con extracto fluido de *Grindelia boliviana* Rusby al 10% ya que es claramente diferente del resto de grupos experimentales; y el gel con extracto fluido de *Baccharis genistelloides* Pers al 30%.

**Gráfico N° 6:** Promedios Porcentaje de disminución de la inflamación. Primera etapa de los cinco grupos experimentales



### 3.4.2. Segunda etapa: Evaluación de asociaciones de extractos en gel

La segunda etapa de nuestra investigación tuvo por finalidad evaluar asociaciones de ambos extractos fluidos de *Baccharis Genistelloides L.* y *Grindelia boliviana* Rusby. a las concentraciones establecidas en la etapa anterior, que fue de 30 y 10% respectivamente, por lo que se elaboró un gel que presentaba una concentración al 40%, es decir, 30% para el *Baccharis genistelloides* Pers y 10% para *Grindelia boliviana* Rusby, la asociación fue para observar si la eficacia se incrementa, esta asociación se denominó Asociación 1 debido a que tenía una parte de la concentración eficaz de *Baccharis Genistelloides L.* y *Grindelia boliviana Rusby*. Además, se añadió un grupo denominado Asociación 0.5, que contenía media parte de cada extracto fluido, y probar también la eficacia. Se incorporó un grupo control farmacológico y otra vez (con fines comparativos y de reproductibilidad de resultados) al gel que contiene solo extracto fluido de *Grindelia boliviana* Rusby al 10% y gel con extracto fluido de *Baccharis genistelloides* Pers al 30%.

**TABLA 18: PORCENTAJE DE INCREMENTO Y DISMINUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN. SEGUNDA ETAPA, GRUPO EXTRACTO *BACCHARIS GENISTELLOIDES PERS* EN GEL AL 30%**

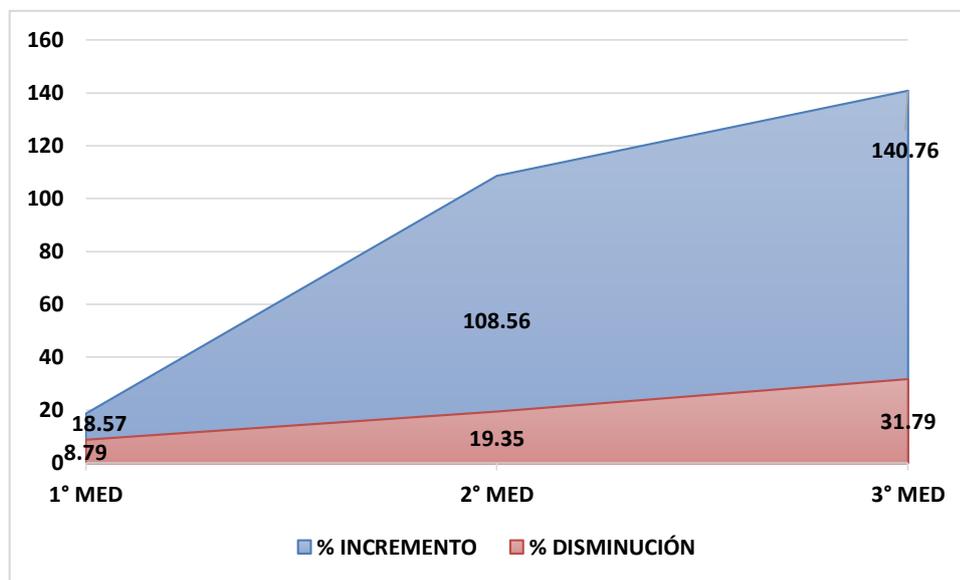
N	% de incremento (inflamación)			% de disminución (desinflamación)			
	1 H	2 H	3 H	1 H	2 H	4 H	Σ
1	18.18	81.82	138.18	10.69	24.43	30.53	65.65
2	19.30	145.61	159.65	8.11	22.97	31.76	62.84
3	11.86	88.14	125.42	12.03	18.80	33.83	64.66
4	25.86	101.72	127.59	2.27	19.70	31.06	53.03
5	17.65	125.49	152.94	10.85	10.85	31.78	53.48
$\bar{x}$	<b>18.57</b>	<b>108.56</b>	<b>140.76</b>	<b>8.79</b>	<b>19.35</b>	<b>31.79</b>	<b>59.93</b>

Fuente: Elaboración propia

La Tabla 18 reúne los resultados tanto del porcentaje de incremento y de disminución, correspondientes al grupo tratado con gel con extracto fluido de *Baccharis genistelloides* Pers al 30%. Se observa que el mayor porcentaje de incremento de la inflamación ocurre en la tercera hora luego de administrar la carragenina, con un promedio de los 5 animales de experimentación de 140.76%. Este

porcentaje promedio desciende a las 4 horas (4H) a 31.79%, con una sumatoria total de 59.93%. Esta tendencia se observa mejor en el gráfico 7, en donde además del gráfico de medias se ha añadido la línea de tendencia media móvil, que suaviza la anterior y se aprecia más claramente esta evolución.

**Gráfico N° 7:** Promedios del Porcentaje de incremento y disminución de la inflamación. Segunda etapa, Grupo extracto *Baccharis genistelloides* Pers en gel al 30%.



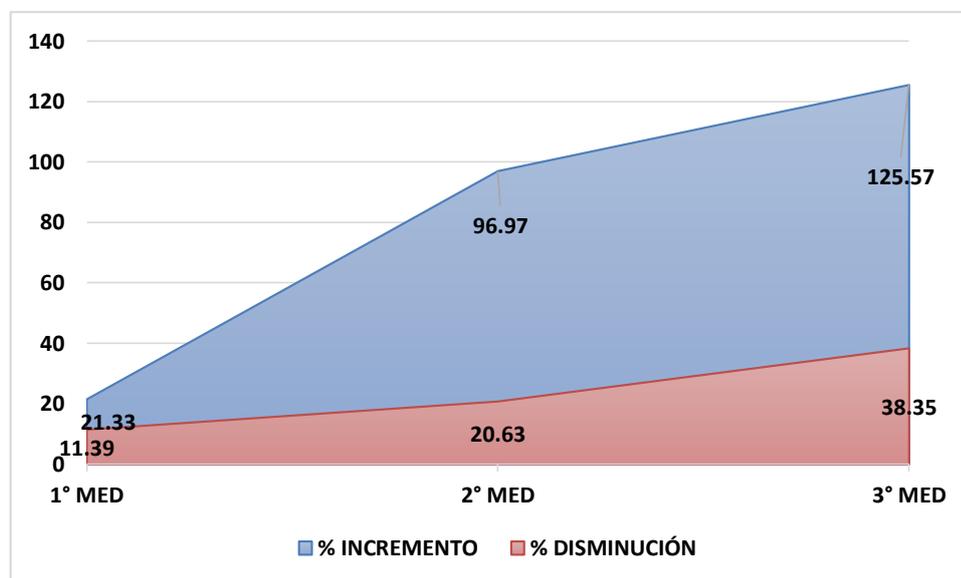
**TABLA 19: PORCENTAJE DE INCREMENTO Y DISMINUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN. SEGUNDA ETAPA, GRUPO EXTRACTO *GRINDELIA BOLIVIANA* RUSBY EN GEL AL 10%**

N	% de incremento (inflamación)			% de disminución (desinflamación)			Σ
	1 H	2 H	3 H	1 H	2 H	4 H	
1	10.53	112.28	124.56	10.94	17.97	38.28	67.19
2	11.67	91.67	125.00	11.85	19.26	40.00	71.11
3	20.34	93.22	122.03	12.21	23.66	36.64	72.51
4	29.63	96.30	140.74	10.77	23.85	39.23	73.85
5	34.48	91.38	115.52	11.20	18.40	37.60	67.20
$\bar{x}$	21.33	96.97	125.57	11.39	20.63	38.35	70.37

Fuente: Elaboración propia

La Tabla 19 reúne los resultados tanto del porcentaje de incremento y de disminución, correspondientes al grupo tratado con gel con extracto fluido de *Grindelia boliviana* Rusby al 10%. Se observa que el mayor porcentaje de incremento de la inflamación ocurre en la tercera hora luego de administrar la carragenina, con un promedio de 125.57%. Este porcentaje promedio desciende a las 4 horas (4H) a 38.35%, con una sumatoria total de 70.37%.

**Gráfico N° 8:** Promedios del Porcentaje de incremento y disminución de la inflamación. Segunda etapa, Grupo extracto *Grindelia boliviana* Rusby en gel al 30%.

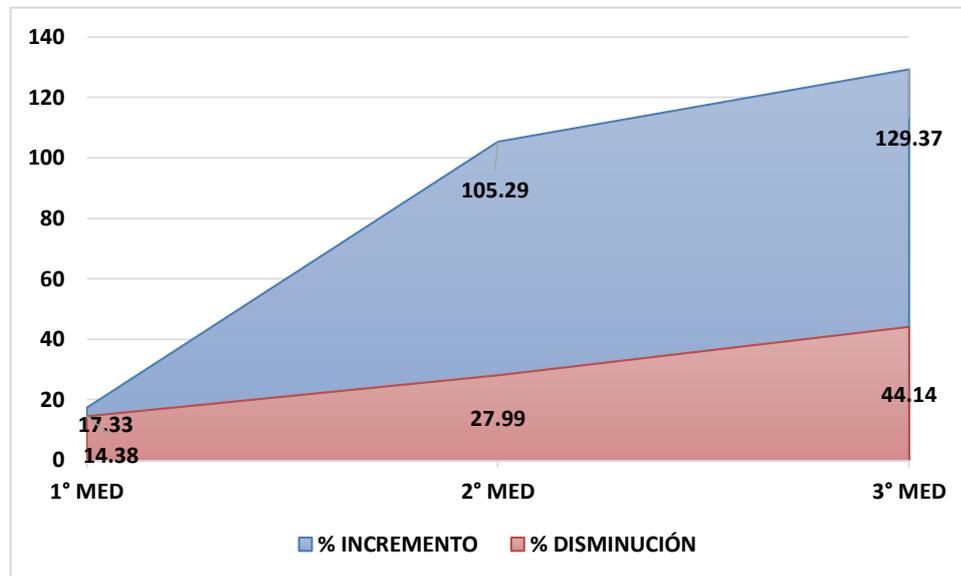


**TABLA 20: PORCENTAJE DE INCREMENTO Y DISMINUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN. SEGUNDA ETAPA, GRUPO ASOCIACIÓN 1**

N	% de incremento (inflamación)			% de disminución (desinflamación)			
	1 H	2 H	3 H	1 H	2 H	4 H	Σ
1	11.86	101.69	132.20	13.14	27.01	48.18	88.33
2	15.09	122.64	149.06	12.88	33.33	40.15	86.36
3	18.33	101.67	115.00	15.50	20.93	46.51	82.94
4	25.00	105.36	137.50	16.54	24.06	46.62	87.22
5	16.39	95.08	113.11	13.85	34.62	39.23	87.70
$\bar{x}$	17.33	105.29	129.37	14.38	27.99	44.14	86.51

Fuente: Elaboración propia

**Gráfico N° 9:** Promedios del Porcentaje de incremento y disminución de la inflamación. Segunda etapa, Grupo Asociación 1 en gel al 30%.



La Tabla 20 reúne los resultados tanto del porcentaje de incremento y de disminución, correspondientes al grupo tratado con la Asociación 1 (30% de extracto fluido de *Baccharis Genistelloides L.* y 10% de extracto fluido de *Grindelia boliviana Rusby.*). Se observa que el mayor porcentaje de incremento de la inflamación ocurre en la tercera hora luego de administrar la carragenina, con un promedio de 129.37%. Este porcentaje promedio desciende a las 4 horas (4H) a 44.14%, con una sumatoria total de 86.51%.

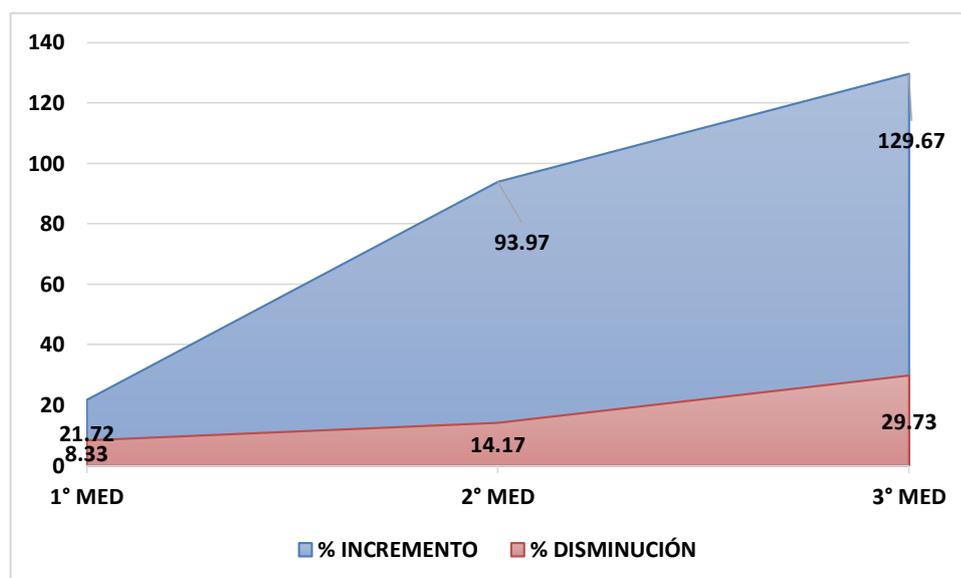
La Tabla 21 (página siguiente) reúne los resultados tanto del porcentaje de incremento y de disminución, correspondientes al grupo tratado con la Asociación 0.5 (15% de extracto fluido de *Baccharis Genistelloides L.* y 5% de extracto fluido de *Grindelia boliviana Rusby.*). Se observa que el mayor porcentaje de incremento de la inflamación ocurre en la tercera hora luego de administrar la carragenina, con un promedio de 129.67%. Este porcentaje promedio desciende a las 4 horas (4H) a 29.63%, con una sumatoria total de 52.23%.

**TABLA 21: PORCENTAJE DE INCREMENTO Y DISMINUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN.  
SEGUNDA ETAPA, GRUPO ASOCIACIÓN 0.5**

N	% de incremento (inflamación)			% de disminución (desinflamación)			
	1 H	2 H	3 H	1 H	2 H	4 H	Σ
1	16.07	112.50	125.00	10.32	12.70	24.60	47.62
2	20.34	83.05	127.12	11.94	20.15	34.33	66.42
3	27.27	92.73	141.82	4.51	12.78	31.58	48.87
4	18.97	74.14	115.52	5.60	12.80	25.60	44.00
5	25.93	107.41	138.89	9.30	12.40	32.56	54.26
$\bar{x}$	<b>21.72</b>	<b>93.97</b>	<b>129.67</b>	8.33	14.17	29.73	52.23

Fuente: Elaboración propia

**Gráfico N° 10:** Promedios y tendencia media móvil del Porcentaje de incremento y disminución de la inflamación. Segunda etapa, Grupo Asociación 0.5 en gel al 30%.



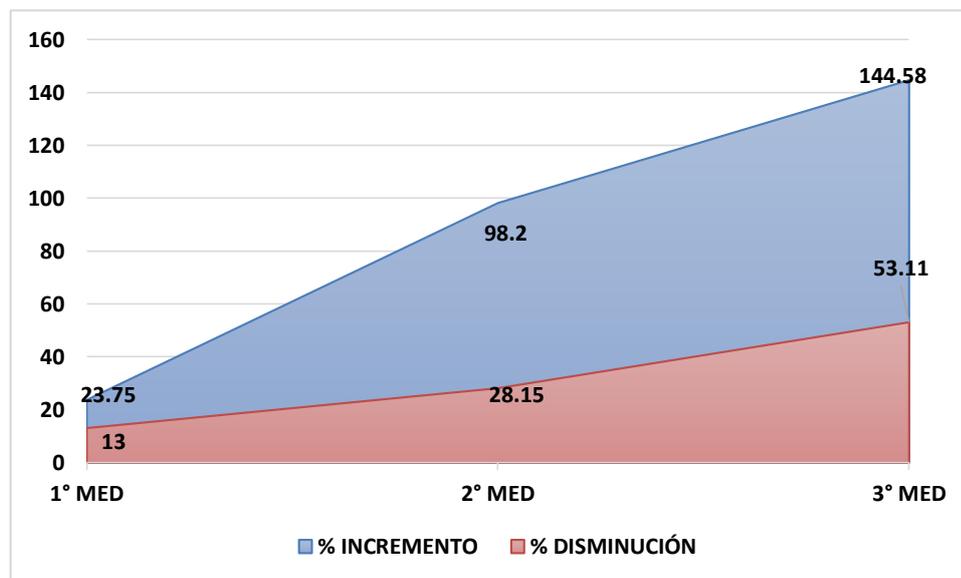
La Tabla 22 reúne los resultados tanto del porcentaje de incremento y de disminución, correspondientes al grupo tratado con un gel de diclofenaco al 1%. Se observa que el mayor porcentaje de incremento de la inflamación ocurre en la tercera hora luego de administrar la carragenina, con un promedio de 144.58%. Este porcentaje promedio desciende a las 4 horas (4H) a 53.11%, con una sumatoria total de 94.25%.

**TABLA 22: PORCENTAJE DE INCREMENTO Y DISMINUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN.  
SEGUNDA ETAPA, GRUPO FARMACOLÓGICO.**

N	% de incremento (inflamación)			% de disminución (desinflamación)			
	1 H	2 H	3 H	1 H	2 H	4 H	Σ
1	40.38	128.85	161.54	17.65	35.29	55.15	108.09
2	13.21	103.77	154.72	15.56	31.11	57.78	104.45
3	20.37	96.30	140.74	3.08	22.31	51.54	76.93
4	33.90	71.19	118.64	14.73	24.81	49.61	89.15
5	10.91	90.91	147.27	13.97	27.21	51.47	92.65
$\bar{x}$	<b>23.75</b>	<b>98.2</b>	<b>144.58</b>	<b>13</b>	<b>28.15</b>	<b>53.11</b>	<b>94.25</b>

Fuente: Elaboración propia

**Gráfico N° 11:** Promedios del Porcentaje de incremento y disminución de la inflamación. Segunda etapa, Grupo Farmacológico en gel.



La Tabla 23, presenta el estadístico F para el Análisis de varianza, este tiene asociado una significancia de 0.000, que es menor a 0.05, por lo que se rechaza la hipótesis de nulidad y se concluye que los distintos grupos de tratamiento son diferentes en cuanto a sus promedios y varianzas.

**TABLA 23: ANÁLISIS DE VARIANZA AL PORCENTAJE DE DISMINUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN DE LA SEGUNDA ETAPA**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Entre grupos</b>	22562,157	5	4512,431	86,666	,000
<b>Dentro de grupos</b>	1249,604	24	52,067		
<b>Total</b>	23811,761	29			

Fuente: Elaboración propia

**TABLA 24: TEST DE TUKEY AL PORCENTAJE DE DISMINUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN DE LA SEGUNDA ETAPA**

Grupo	N	Subconjunto para alfa = 0.05			
		1	2	3	4
<b>Control</b>	5	10,0200			
<b>Gel Asociación 0.5</b>	5		52,2340		
<b>Gel <i>Baccharis genistelloides</i> Pers 30%</b>	5		59,9320	59,9320	
<b>Gel <i>Grindelia boliviana</i> Rusby 10%</b>	5			70,3720	
<b>Gel Asociación 1</b>	5				86,5100
<b>Gel Farmacológico</b>	5				94,2540
<b>Sig.</b>		1,000	,553	,238	,547

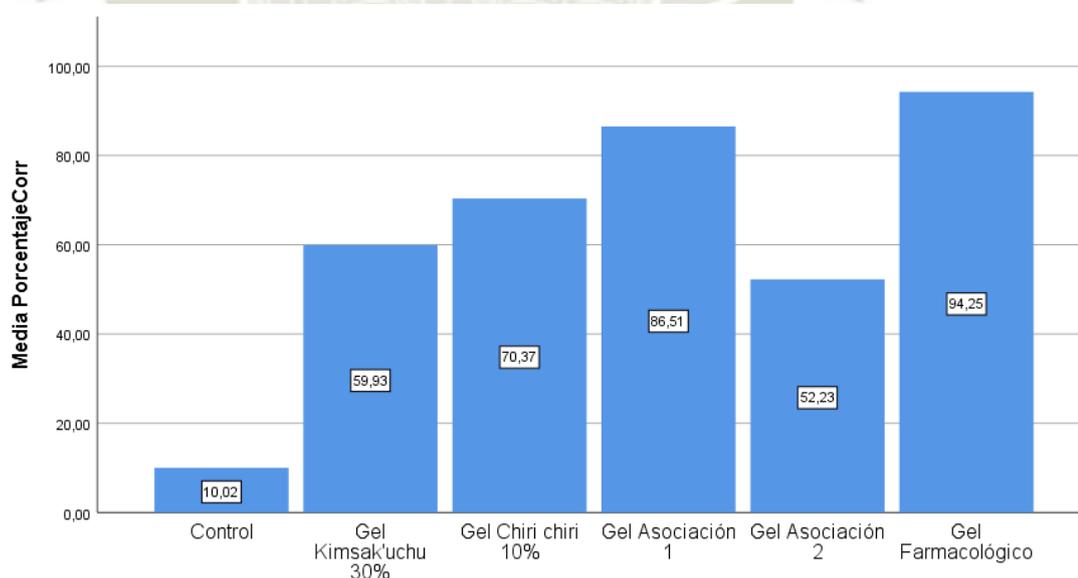
Fuente: Elaboración propia

La Tabla 24, resume el análisis Test de Tukey que es una prueba post hoc? del Análisis de varianza, se realizó para hacer comparaciones múltiples y ver diferencias específicas grupo vs grupo, se observa que el grupo con mayor porcentaje de disminución (o de desinflamación) respecto al volumen máximo de inflamación corresponde al grupo tratado con gel de diclofenaco al 1%, luego se ubica el grupo tratado con la Asociación 1 (30% de extracto fluido de *Baccharis Genistelloides L.* y 10% de extracto fluido de *Grindelia boliviana* Rusby.), que es estadísticamente similar al grupo farmacológico, el grupo tratado con gel de *Grindelia boliviana* Rusby al 10% junto con el gel de *Baccharis genistelloides* Pers al 30% se ubican luego, por debajo de los anteriores. En cuanto al grupo tratado con la Asociación 0.5 (15% de extracto

fluido de *Baccharis Genistelloides L.* y 5% de extracto fluido de *Grindelia boliviana* Rusby.), se ubica en último lugar, pero diferente al grupo control. Los datos de este último grupo fueron los mismos que la primera etapa, ya que se disponían solo de 25 animales, y al ser un grupo control se consideró no necesaria la repetición habiendo una data bien establecida.

Por lo que se concluye a un nivel de confianza del 95% y por una significancia menor a 0.05, que de los cuatro grupos experimentales con drogas (gel con extracto fluido de *Grindelia boliviana* Rusby al 10%, grupo con extracto fluido de *Baccharis genistelloides* Pers al 30%, grupo Asociación 1, grupo Asociación 0.5), el grupo tratado con la asociación 1 (30% de extracto fluido de *Baccharis Genistelloides L.* y 10% de extracto fluido de *Grindelia boliviana* Rusby) es el de mayor eficacia antiinflamatoria, y al ser su efecto mayor a las monodrogas, se concluye que habría un sinergismo farmacológico.

**Gráfico N° 12:** Promedios Porcentaje de disminución de la inflamación. Segunda etapa de los cinco grupos experimentales



## CONCLUSIONES

### Primera

Se evaluó la actividad antiinflamatoria del gel y los extractos de *Baccharis genistelloides* Pers. y *Grindelia boliviana* R en animales de experimentación, mediante dos etapas, una que determinó la concentración de los extractos de ambas drogas en gel y otra segunda, que evaluó las asociaciones de estos extractos en forma de gel farmacéutico.

### Segunda

Se obtuvieron extracto fluidos de *Baccharis genistelloides* Pers. y *Grindelia boliviana* R mediante destilación en equipo Soxhlet utilizando alcohol etílico como disolvente, la concentración del extracto fluido fue de (1:2).

### Tercera

Se realizó un estudio fitoquímico preliminar a los extractos fluidos de *Baccharis genistelloides* Pers. y *Grindelia boliviana* R, detectándose para el primer extracto la presencia de terpenos, saponinas, esteroides, flavonoides y taninos, para el segundo extracto se detectó los mismos grupos de compuestos con la diferencia de mayor ocurrencia de manchas.

### Cuarta

Se formularon geles para la incorporación de los extractos fluidos de *Baccharis genistelloides* Pers. y *Grindelia boliviana* R, utilizando como base el gel de carbopol al que se incorporó 10 y 30% de los extractos como monodroga, y asociaciones de ambos, una denominada Asociación 1 al 40% (10% de *Grindelia boliviana* Rusby + 30% de *Baccharis genistelloides* Pers) y otra Asociación 0.5 al 20% (5% de *Grindelia boliviana* Rusby + 15% de *Baccharis genistelloides* Pers).

### Quinta

Se determinó la concentración eficaz de los extractos fluidos de ambas drogas incorporadas al gel frente a un grupo control al que se le administró solo la base del gel, para *Baccharis genistelloides* Pers. fue del 30% y de *Grindelia boliviana* R al 10%.

### Sexta

Se evaluó las asociaciones de los extractos fluidos de *Baccharis genistelloides* Pers. y de *Grindelia boliviana* R, además de un grupo farmacológico, concluyéndose a un nivel de confianza del 95% y por una significancia menor a 0.05, que de los cuatro grupos experimentales con drogas (gel con extracto fluido de *Grindelia boliviana* Rusby al 10%, grupo con extracto fluido de *Baccharis genistelloides* Pers al 30%, grupo Asociación 1, grupo Asociación 0.5), el grupo tratado con la asociación 1 (30% de extracto fluido de *Baccharis Genistelloides* L. y 10% de extracto fluido de *Grindelia boliviana* Rusby.) es el de mayor eficacia antiinflamatoria, y al ser su efecto mayor a las monodrogas, se concluye que habría un sinergismo farmacológico.

## SUGERENCIAS

### Primera

Realizar un estudio para determinar la seguridad y tolerancia cutánea de los extractos fluidos de *Baccharis genistelloides* Pers. y de *Grindelia boliviana* R incorporadas en un gel en concentraciones de 30 y 10% respectivamente.

### Segunda

Evaluar la seguridad del extracto de *Grindelia boliviana* R así como de la asociación de los extractos fluidos de *Baccharis genistelloides* Pers. y de *Grindelia boliviana* R incorporadas en un gel en concentraciones de 30 y 10% respectivamente.

### Tercera

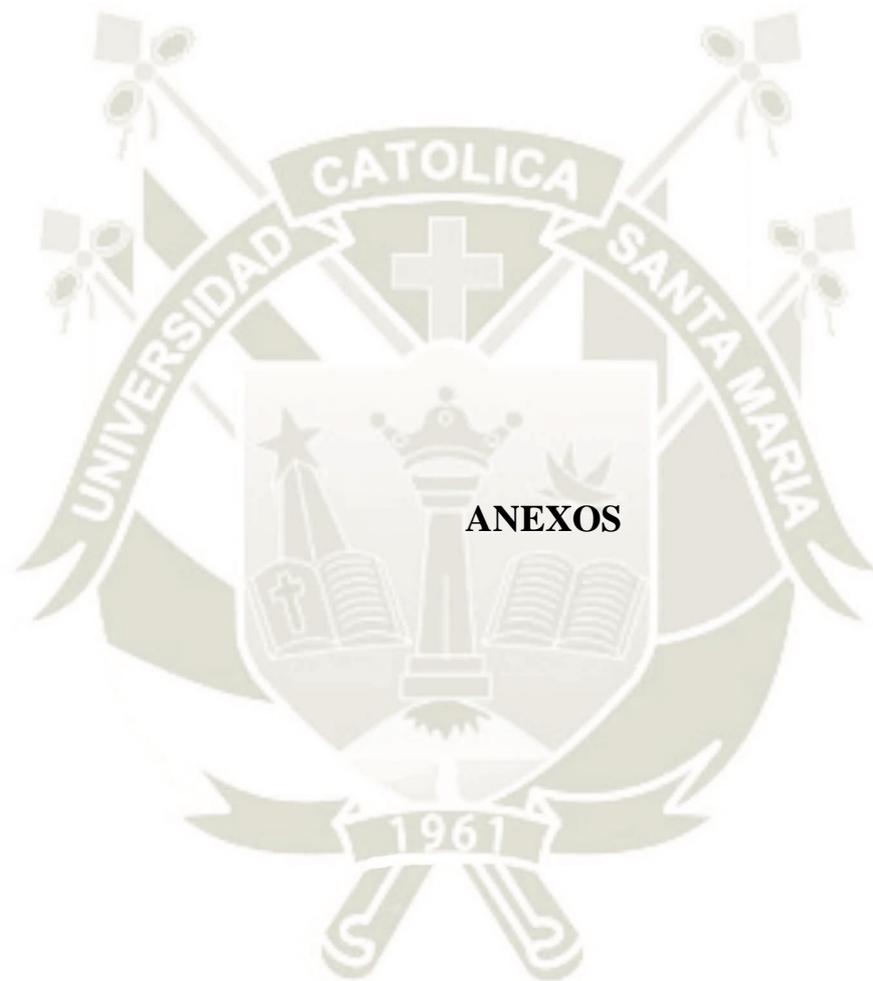
Evaluar la actividad inflamatoria sistémica en animales de experimentación del extracto fluido de *Grindelia boliviana* R así como de la asociación de los extractos fluidos de *Baccharis genistelloides* Pers. y de *Grindelia boliviana* R.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: Formulario Nacional. 1ª Edición. Ministerio de Sanidad y Consumo de España. 2003.
2. Alvarado Alva J.: Apuntes de Farmacología. 3ª Edición. Editorial Apuntes Médicos del Perú, Lima-Perú. 2008.
3. Brack Egg Antonio: Diccionario Enciclopédico de Plantas Útiles del Perú. 1ª Edición. Lima, Perú. 1999.
4. Bravo Díaz Luis: Farmacognosia. 1ª Edición. Editorial Elsevier. Madrid, España. 2003.
5. Bruneton J.: Farmacognosia Fitoquímica Plantas Medicinales. 2ª Edición. Editorial Acribia S.A. 2001.
6. Brunton L, Chabner B. Knollman B.: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 12ª Edición. McGraw-Hill Interamericana. México. 2012
7. Devore Jay: Probabilidad y Estadística. Para Ingeniería y Ciencias. 7ª Edición. Editorial Cengage Learning, México. 2008.
8. Fernández Fernández Santiago y otros: Estadística Descriptiva. 2ª Edición. Editorial Escuela Superior de Gestión Comercial y Marketing, Madrid, España. 2008.
9. Flórez Jesús (Dir.): Farmacología Humana, 6ª Edición. Editorial Elsevier España. Barcelona España. 2014.
10. Ganong William: Ganong Fisiología Médica. 23ª Edición. Editorial McGraw Hill-Interamericana. México. 2010.
11. García Gamiz Mari; Molinero Leyva María Jesús: Formulación Magistral. 1ª Edición. Ediciones Paraninfo SA. Madrid. España. 2014.
12. Gennaro Alfonso: Remington Farmacia. 20ª Edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina. 2003.
13. Gupta Mahabir (Edit): 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. 1ª Edición. Editorial CYTED-CECAB. Santafé de Bogotá. Colombia. 1995.

14. Harvey Richard. (Editor): Farmacología. 5ª Edición. Editorial Lippincott Williams Wilkins. España. 2014.
15. James Robbers, Varro Tyler: Las Hierbas Medicinales de Tyler. 1ª Edición. Editorial Acribia. 2003.
16. Kalant Harold & Roschlau Walter: PRINCIPIOS BÁSICOS DE FARMACOLOGÍA MÉDICA. 6ª Edición. Editorial Oxford University Press. México. 2002.
17. Katzung Bertram G.: Farmacología Básica y Clínica. 12ª Edición. Editorial McGraw Hill Interamericana. México. 2013.
18. Kukllinski C.: Farmacognosia, Estudio de las Drogas y Sustancias Medicamentosas De Origen Natural, 1ª Edición. Ediciones Omega S.A. 2000.
19. Lock de Ugaz O.: INVESTIGACIÓN FITOQUÍMICA MÉTODOS EN EL ESTUDIO DE PRODUCTOS NATURALES. 1ª Edición. Fondo Editorial Pontificia Universidad Católica del Perú. 1988.
20. López A., Moreno L., Villagrasa V.: Manual de Farmacología, Guía Para el Uso Racional del Medicamento. 1ª Edición. Editorial ELSEVIER S.A. 2006.
21. Lorenzo P., Moreno A., Leza J.C. y Moro M.A.: Velázquez Farmacología Básica y Clínica, 18ª Edición. Editorial Médica Panamericana. 2008.
22. Martínez Vaca Walter: Estadística Descriptiva con énfasis en Salud Pública. 1ª Edición. Editorial La Hoguera, Santa Cruz, Bolivia. 2003.
23. Mitchel Richard; Kumar Vinay; Abbas Abul; Fausto Nelson: Compendio de Robbins y Cotran Patología Estructural y Funcional. 7ª Edición. Editorial Elsevier Saunders S.A. Madrid España. 2007.
24. Mohan Harsh: Patología. 6ª Edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina. 2010.
25. Moncada Jiménez José: Estadística para ciencias del movimiento humano. 1ª Edición. Editorial de la Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. 2005.
26. Mostacero J.; Mejía F.; Gamarra O.: Taxonomía de las Fanerógamas Útiles del Perú. 1ª Edición. Editorial Normas Legales S.A.C. Perú. 2002.

27. Moya Ligia: Introducción a la Estadística de la Salud. Curso Básico para estudiantes de ciencias de la Salud. 1ª Edición. Editorial de la Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. 2005.
28. Pérez Torres Hernán: Farmacología y Terapéutica Odontológica, 2ª Edición. Editorial Médica Celsus. Bogotá, Colombia. 2005.
29. Ruiz Speare José; Barrón Vargas: Aprenda Medicina sonriendo. 2ª Edición. Editorial Alfil S.A. México. 2014.
30. Sotta Apaza Norma: Plantas Medicinales y Aromáticas de la Región Arequipa. 1ª Edición. Ediciones CORDAID. 2000.
31. Tejada Cano M. (Director): Estudio de la biodiversidad Cuenta Del Cotahuasi: La Unión Arequipa Flora Medicinal. 1ª Edición. Asociación Especializada para el desarrollo. 1998.
32. Thompson Judith: Práctica Contemporánea en Farmacia, 2ª Edición. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. 2006.
33. Vila Jato José Luis (Editor): Tecnología Farmacéutica. 1ª Edición. Editorial SINTESIS S.A. 2001.
34. Villar del Fresno A. (Editor): Farmacognosia General. 1ª Edición. Editorial Síntesis S.A. 2000.
35. Station Alpine Joseph Fourier (France). (Santiago Madriñán: Flora ilustrada del Páramo de Chingaza Guía de campo de plantas comunes segunda edición)
36. Casado Canchez EM, Duran Barquero P, Miro Arias T, Paredes de La Sal AJ. Operaciones básicas de laboratorio. In. Madrid: Paraninfo; 2012. p. 165-185.
37. Técnicas y Métodos de Laboratorio Clínico (Terza edizione), 2010, Pages 197-210, José Manuel González de Buitrago,
38. Evaluación del Efecto Antiinflamatorio Tópico de la Asociación del Extracto de Punica Granatum L “Granada” y Plantago Lanceolata L. “llantén” en animales de experimentación, Arequipa 2016, Jacobo Cardenas Daniel Amilcar, Zuñiga Ortiz Gleizy Fatima, Universidad Católica de Santa María.



## ANEXO 1: MATRIZ INVESTIGATIVA

### ETAPA 1

#### *Grupo control*

N	Basal	ml de incremento			ml de disminución		
		1 H	2 H	3 H	1 H	2 H	4 H
1	0.57	0.65	0.77	1.26	1.25	1.23	1.23
2	0.58	0.61	0.92	1.31	1.25	1.24	1.21
3	0.5	0.58	0.89	1.25	1.24	1.2	1.2
4	0.55	0.59	0.79	1.17	1.16	1.15	1.14
5	0.51	0.77	1.28	1.3	1.29	1.29	1.15

#### *Grupo Gel Baccharis genistelloides Pers 10%*

N	Basal	ml de incremento			ml de disminución		
		1 H	2 H	3 H	1 H	2 H	4 H
1	0.5	0.68	1.13	1.21	1.15	1.09	0.82
2	0.51	0.6	1.29	1.42	1.36	1.36	0.99
3	0.5	0.67	1.25	1.33	1.27	1.21	1.04
4	0.55	0.85	1.38	1.52	1.42	1.34	1.02
5	0.71	0.87	1.39	1.48	1.45	1.33	1.11

#### *Grupo Gel Baccharis genistelloides Pers 30%*

N	Basal	ml de incremento			ml de disminución		
		1 H	2 H	3 H	1 H	2 H	4 H
1	0.5	0.52	1.1	1.26	1.08	0.9	0.92
2	0.57	0.72	1.5	1.58	1.42	1.37	1.02
3	0.51	0.63	1.08	1.21	1.14	1.01	0.81
4	0.56	0.72	1.2	1.35	1.28	1.24	0.85
5	0.62	0.7	1	1.28	1.21	1.16	0.99

**Grupo Gel Grindelia boliviana Rusby 10%**

N	Basal	ml de incremento			ml de disminución		
		1 H	2 H	3 H	1 H	2 H	4 H
1	0.53	0.59	1.2	1.23	1.15	1.09	0.81
2	0.55	0.62	1.12	1.36	1.05	0.96	0.83
3	0.57	0.73	1.1	1.3	1.18	1.12	0.78
4	0.55	0.69	1.05	1.28	1.19	1.08	0.73
5	0.61	0.69	1.15	1.26	1.19	1.15	0.81

**Grupo Gel Grindelia boliviana Rusby 30%**

N	Basal	ml de incremento			ml de disminución		
		1 H	2 H	3 H	1 H	2 H	4 H
1	0.52	0.57	1.19	1.26	1.13	1.1	0.78
2	0.51	0.55	1.08	1.34	1.18	0.9	0.88
3	0.61	0.7	1.06	1.33	1.27	1.16	0.79
4	0.58	0.69	1.01	1.25	1.18	1.09	0.72
5	0.53	0.68	1.12	1.23	1.17	1.13	0.8

## ETAPA 2

### *Grupo control*

N	Basal	ml de incremento			ml de disminución		
		1 H	2 H	3 H	1 H	2 H	4 H
1	0.57	0.65	0.77	1.26	1.25	1.23	1.23
2	0.58	0.61	0.92	1.31	1.25	1.24	1.21
3	0.5	0.58	0.89	1.25	1.24	1.2	1.2
4	0.55	0.59	0.79	1.17	1.16	1.15	1.14
5	0.51	0.77	1.28	1.3	1.29	1.29	1.15

### *Grupo Gel Baccharis genistelloides Pers 30%*

N	Basal	ml de incremento			ml de disminución		
		1 H	2 H	3 H	1 H	2 H	4 H
1	0.55	0.65	1	1.31	1.17	0.99	0.91
2	0.57	0.68	1.4	1.48	1.36	1.14	1.01
3	0.59	0.66	1.11	1.33	1.17	1.08	0.88
4	0.58	0.73	1.17	1.32	1.29	1.06	0.91
5	0.51	0.6	1.15	1.29	1.15	1.15	0.88

### *Grupo Gel Grindelia boliviana Rusby 10%*

N	Basal	ml de incremento			ml de disminución		
		1 H	2 H	3 H	1 H	2 H	4 H
1	0.57	0.63	1.21	1.28	1.14	1.05	0.79
2	0.6	0.67	1.15	1.35	1.19	1.09	0.81
3	0.59	0.71	1.14	1.31	1.15	1	0.83
4	0.54	0.7	1.06	1.3	1.16	0.99	0.79
5	0.58	0.78	1.11	1.25	1.11	1.02	0.78

**Grupo Gel Asociación 1**

N	Basal	ml de incremento			ml de disminución		
		1 H	2 H	3 H	1 H	2 H	4 H
1	0.59	0.66	1.19	1.37	1.19	1	0.71
2	0.53	0.61	1.18	1.32	1.15	0.88	0.79
3	0.6	0.71	1.21	1.29	1.09	1.02	0.69
4	0.56	0.7	1.15	1.33	1.11	1.01	0.71
5	0.61	0.71	1.19	1.3	1.12	0.85	0.79

**Grupo Gel Asociación 2 (0.5)**

N	Basal	ml de incremento			ml de disminución		
		1 H	2 H	3 H	1 H	2 H	4 H
1	0.56	0.65	1.19	1.26	1.13	1.1	0.95
2	0.59	0.71	1.08	1.34	1.18	1.07	0.88
3	0.55	0.7	1.06	1.33	1.27	1.16	0.91
4	0.58	0.69	1.01	1.25	1.18	1.09	0.93
5	0.54	0.68	1.12	1.29	1.17	1.13	0.87

**Grupo Gel Farmacológico**

N	Basal	ml de incremento			ml de disminución		
		1 H	2 H	3 H	1 H	2 H	4 H
1	0.52	0.73	1.19	1.36	1.12	0.88	0.61
2	0.53	0.6	1.08	1.35	1.14	0.93	0.57
3	0.54	0.65	1.06	1.3	1.26	1.01	0.63
4	0.59	0.79	1.01	1.29	1.1	0.97	0.65
5	0.55	0.61	1.05	1.36	1.17	0.99	0.66

## ANEXO 2: ANÁLISIS TAXONÓMICO

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

**CONSTANCIA 26- 2017-HUSA**

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

HACE CONSTAR:

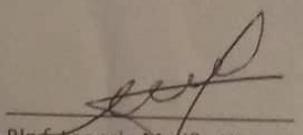
Se hace constar que las muestras frescas de hojas y tallos de la planta traída al laboratorio por las Srtas: Yolanda Alfaro Meneses y Rebeca Soledad Vargas Payehuanca, para el análisis botánico corresponde a la especie *Baccharis genistelloides* (Lam.) Pers "Kimsakuchu" y *Grindelia boliviana* Rusby "Chiri Chiri" de la familia Asteraceae. Dicha muestra fue obtenida de los mercados de Arequipa, para realizar el trabajo de investigación "Efecto antiinflamatorio de la asociación de los extractos de *Baccharis genistelloides* "kimsakuchu" y *Grindelia boliviana* "Chiri chiri" en modelos de experimentación de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Católica Santa María.

Los resultados de dicha identificación y tipificación corresponde a:

DIVISION : MAGNOLIOPHYTA  
CLASE: MAGNOLIOPSIDA  
SUBCLASE: ASTERIDAE  
ORDEN: ASTERALES  
FAMILIA: ASTERACEAE  
GENERO: Baccharis  
ESPECIE: *Baccharis genistelloides* (Lam.) pers  
GENERO: Grindelia  
ESPECIE : *Grindelia boliviana* Rusby

Se expide la presente constancia a solicitud de la interesada para los fines que se estime conveniente.

Arequipa 31 de Agosto del 2017

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

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