



**ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

**“ELABORACIÓN DE TABLETAS ADELGAZANTES A  
PARTIR DE TRES PLANTAS EXISTENTES EN LA  
PROVINCIA DE CHIMBORAZO A ESCALA PILOTO”**

**TESIS DE GRADO**

**PREVIA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE**

**BIOQUÍMICO FARMACEÚTICO**

**PRESENTADO POR:**

**SAMANTA ALEXANDRA AMAGUAYO SÁNCHEZ**

**RIOBAMBA – ECUADOR**

**2013**

## **DEDICATORIA**

*A Dios por haberme permitido existir y ser feliz*

*A mis padres por haber dedicado su juventud a educarme,  
cuidarme*

*A Lida y todos mis tíos por su apoyo y sus palabras que me  
han ayudado a formarme y por enseñarme como una  
familia unida puede salir adelante*

*A mis hermanos por ser mi compañía y apoyo en mi camino*

## **AGRADECIMIENTO**

*A la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo por haber constituido el soporte institucional que hizo posible el presente logro académico*

*A la Dra. Cumandá Játiva por todas sus enseñanzas tanto en lo profesional como en lo personal que me ha brindado desde que fue mi maestra y sobre todo gracias por su amistad*

*Al BQF Víctor Guangasig por la colaboración que me ha brindado en el transcurso del trabajo de tesis y por sus conocimientos que han ayudado a estructurar este trabajo.*

**ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

El Tribunal de Tesis certifica que el trabajo de investigación: “ELABORACION DE TABLETAS ADELGAZANTES A PARTIR DE TRES PLANTAS EXISTENTES EN LA PROVINCIA DE CHIMBORAZO A ESCALA PILOTO” de responsabilidad de la señorita Samanta Alexandra Amaguayo Sánchez, ha sido prolijamente revisado por los Miembros del Tribunal de Tesis, quedando autorizada su presentación.

<b>NOMBRE</b>	<b>FIRMA</b>	<b>FECHA</b>
Dr. Silvio Álvarez L. <b>DECANO FAC. CIENCIAS</b>	-----	-----
Dr. Iván Ramos <b>DIRECTOR ESCUELA BIOQUÍMICA Y FARMACIA</b>	-----	-----
Dra. Cumandá Játiva <b>DIRECTOR DE TESIS</b>	-----	-----
BQF. Víctor Guangasig <b>MIEMBRO DEL TRIBUNAL</b>	-----	-----
Tc. Carlos Rodríguez <b>DIRECTOR CENTRO DE DOCUMENTACIÓN</b>	-----	-----
<b>NOTA DE TESIS</b>	-----	

Yo, Samanta Alexandra Amaguayo Sánchez, soy responsable de las ideas, doctrinas y resultados expuestos en esta Tesis; y el patrimonio intelectual de la Tesis de Grado pertenece a la ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO.

---

**(SAMANTA ALEXANDRA AMAGUAYO SÁNCHEZ)**

## INDICE DE ABREVIATURAS

CT	Cenizas Totales
CI	Cenizas Insolubles en Acido Clorhidrico
°C	Grados Celcius
g	Gramo
% H	Porcentaje de Humedad
Kg	Kilogramo
M	Masa de la cápsula vacia
M1	Masa de la cápsula con la muestra de ensayo desecada
M2	Masa de la cápsula con la muestra de ensayo
mg	Miligramos
mL	Mililitros
min	Minutos
N°	Número
NMP	Número más probable
OMS	Organización Mundial de la Salud
pH	Potencial Hidrógeno
P.A	Principio Activo
PVP	Polivinilpirrolidona
Rf	Factor de Retención
UFC	Unidades Formadoras de Colonias
UV	Ultra Violeta

## ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE CUADROS

ÍNDICE DE GRÁFICOS

ÍNDICE DE ANEXOS

INTRODUCCIÓN

<b>1.</b>	<b>MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>1</b>
1.1	Fitoterapia.....	1
1.2	Fitomedicamento.....	2
1.3	Plantas medicinales.....	3
1.4	Ajo.....	3
1.4.1	Descripción botánica.....	4
1.4.2	Composición química.....	4
1.4.3	Efectos farmacológicos.....	5
1.4.3.1	Efecto cardiotónico e hipoglucemiante.....	5
1.4.3.2	Efecto hipolipemiante.....	6
1.4.4	Efectos adversos.....	8
1.5	Manzanilla.....	8
1.5.1	Descripción botánica.....	9
1.5.2	Composición química.....	9
1.5.3	Efectos farmacológicos.....	9
1.5.4	Efectos adversos.....	11
1.5.5	Interacciones.....	11
1.5.6	Toxicidad.....	11
1.5.7	Dosis.....	12
1.6	Jengibre.....	12
1.6.1	Descripción botánica.....	12
1.6.2	Composición química.....	12
1.6.3	Efectos farmacológicos.....	12
1.6.4	Interacciones.....	16
1.6.5	Dosis.....	16
1.7	Tabletas.....	17
1.8	Partes de un fitomedicamento.....	22
1.9	Excipientes.....	22

1.9.1	Fosfato dicálcico .....	23
1.9.2	Povidona .....	23
1.9.3	Celulosa microcristalina.....	24
1.9.4	Estearato de magnesio.....	24
1.10	Compresión.....	25
1.10.1	Equipo de compresión.....	25
1.10.2	Método de compresión.....	26
1.10.3	Granulación húmeda .....	27
1.11	Control de calidad de tabletas.....	28
1.11.1	Tamaño, diámetro, y espesor.....	28
1.11.2	Dureza.....	29
1.11.3	Variación de peso .....	29
1.11.4	Friabilidad .....	30
1.11.5	Desintegración.....	31
1.12	Estabilidad y vida útil de un fitomedicamento .....	32
1.12.1	Factores que afectan la estabilidad.....	32
1.12.2	Factores extrínsecos .....	33
1.12.3	Incompatibilidad química .....	33
1.12.4	Zonas climáticas establecidas para estudio de estabilidad.....	34
1.12.5	Método de Poppe.....	35
<b>2.</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>40</b>
2.1	Lugar y pruebas de ensayo.....	40
2.2	Materiales, equipos y reactivos.....	40
2.2.1	Material vegetal.....	40
2.2.2	Materiales de laboratorio .....	40
2.2.3	Equipos .....	42
2.2.4	Reactivos.....	42
2.3	Técnicas .....	43
2.3.1	Pruebas de control de calidad de la especie vegetal .....	43
2.3.2	Determinación de humedad .....	44
2.3.3	Determinación de cenizas totales .....	45
2.3.4	Determinación de cenizas solubles en agua .....	46
2.3.5	Determinación de cenizas insolubles en ácido clorhídrico .....	47
2.3.6	Determinación de sustancias solubles .....	48
2.3.7	Determinación de microorganismos contaminantes en la droga cruda.....	49
2.3.7.1	Método de conteo de aerobios mesófilos totales en placa.....	49
2.3.8	Determinación de coliformes totales .....	49
2.3.9	Método de conteo de mohos en placa .....	51
2.3.10	Elaboración de extractos fluidos.....	52
2.3.11.1	Descripción organoléptica.....	53
2.3.11.2	Determinación de pH .....	53
2.3.11.3	Determinación del índice de refracción .....	54
2.3.11.4	Determinación de la densidad relativa .....	54
2.3.11.5	Determinación de sólidos totales.....	54

2.3.12	Identificación de compuestos representativos .....	55
2.4	Control de calidad de excipientes.....	56
2.4.1	Polivinilpirrolidona.....	56
2.4.2	Estearato de magnesio .....	57
2.4.3	Fosfato dicálcico.....	58
2.4.4	Celulosa microcristalina .....	58
2.5	Elaboración de tabletas .....	58
2.6	Control de calidad de comprimidos .....	60
2.6.1	Determinación de humedad del granulado .....	61
2.7	Control de calidad parametros físicos, químicos y microbiológico.....	61
2.7.1	Parámetros físicos ,químicos y microbiológicos.....	61
2.7.2.	Cuantificación de principios activos .....	63
2.8	Determinación de la vida útil de tabletas adelgazantes.....	64
2.9	Tipo de diseño experimental .....	64
<b>3.</b>	<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>65</b>
3.1	Control de calidad de especies vegetales. ....	65
3.1.1	Manzanilla ( <i>Matricaria recutita</i> ).....	65
3.1.2	Ajo ( <i>Allium sativum</i> ) .....	66
3.1.3	Jengibre ( <i>Zingiber officinale</i> ) .....	66
3.2	Determinación de microorganismos en la droga cruda.....	67
3.3	Control de calidad de los extractos.....	68
3.3.1	Análisis organoléptico y físico de los extractos de manzanilla ( <i>matricaria recutita</i> ), ajo ( <i>allium sativum</i> ), jengibre( <i>zingiber officinale</i> ).....	68
3.3.2	Análisis químico de los extractos de extractos de manzanilla ( <i>matricaria recutita</i> ), ajo ( <i>allium sativum</i> ), jengibre( <i>zingiber officinale</i> .....	69
3.3.2.1	Cromatografía de capa fina .....	69
3.3.2.2	Cuantificación de quercetina en cromatografía de capa fina .....	70
3.3.2.3	Cuantificación de alicina en el extracto de ajo.....	71
3.3.2.4	Cuantificación de gingeroles en el extracto de jengibre.....	72
3.4	Control de calidad de excipientes.....	74
3.5	Control de calidad de comprimidos.....	74
3.5.1	Aspecto .....	74
3.5.2	Datos obtenidos en el análisis físico, químico de tabletas adelgazantes.....	75
3.5.3	Identificación de quercetina en tabletas adelgazantes en condiciones aceleradas 40°C ± 2 y 70% hr ± 5	80
3.5.4	Identificación de alicina y gingeroles en tabletas adelgazantes en condiciones aceleradas 40°C ± 2 y 70% hr ± 5	82
3.6	Resultados test de Anova 1 factor 3 niveles por cuatro meses	84
3.7	Estabilidad del producto y determinación de vida útil	85
3.9	Análisis de costos de producción	88
<b>4</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>91</b>
<b>5</b>	<b>RECOMENDACIONES .....</b>	<b>93</b>
<b>6</b>	<b>RESUMEN .....</b>	<b>94</b>
	<b>SUMARY.....</b>	<b>95</b>

<b>7</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>96</b>
<b>8</b>	<b>ANEXOS .....</b>	<b>104</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA No. 1	Compuestos azufrados del ajo y sus efectos.....	7
TABLA No. 2	Compuestos no azufrados del ajo y sus efectos.....	7
TABLA No. 3	Descripción tableteadora Stokes RBII.....	26
TABLA No. 4	Zonas climáticas para un estudio de estabilidad.....	35
TABLA No 5.	Valores de constantes para diferentes temperaturas y energías de activación del método de Poppe. ....	38
TABLA No 6.	Datos para la interpretación del NMP para la determinación de coliformes totales .....	50

## ÍNDICE DE CUADROS

CUADRO No. 1	Longitudes de onda a la que fueron leídos los extractos.....	56
CUADRO No. 2	Formulación para la elaboración de un 1kg de tabletas adelgazantes .....	59
CUADRO No. 3	Parámetros analizados en el control de calidad de tabletas adelgazantes .....	61
CUADRO No. 4	Longitudes de onda y principios activos a identificar.....	64
CUADRO No. 5	Resultados control de calidad de la manzanilla .....	65
CUADRO No. 6	Resultados control de calidad de ajo .....	66
CUADRO No. 7	Resultados control de calidad del jengibre.....	66
CUADRO No. 8	Resultados control de microorganismos contaminantes en la droga cruda .....	67
CUADRO No. 9	Resultados análisis organoléptico y físico de los extractos de manzanilla ( <i>matricaria recutita</i> ), ajo ( <i>allium sativum</i> ), jengibre( <i>zingiber officinale</i> ).....	68
CUADRO No. 10	Concentración de quercetina en extracto de manzanilla ( <i>matricaria recutita</i> ).....	70
CUADRO No. 11	Concentración de alicina en extracto de ajo ( <i>allium sativum</i> ).....	71
CUADRO No. 12	Concentración de gingeroles en extracto de jengibre ( <i>zingiber officinale</i> ).....	72
CUADRO No. 13	Resultados control de calidad de excipientes .....	74
CUADRO No. 14	Resultados del análisis del aspecto de las tabletas adelgazantes	74
CUADRO No. 15	Resultados del análisis físico y químico de las tabletas adelgazantes lote 1 por 4 meses en condiciones aceleradas 40°C ± 2 y 70% hr ± 5 .....	75
CUADRO No. 16	Resultados del análisis físico y químico de las tabletas adelgazantes lote 2 por 4 meses en condiciones aceleradas 40°C ± 2 y 70% hr ± 5.....	76
CUADRO No. 17	Resultados del análisis físico y químico de las tabletas adelgazantes lote 3 por 4 meses en condiciones aceleradas 40°C ± 2 y 70% hr ± 5.....	78
CUADRO No. 18	Resultados test Anova para tres lotes durante cuatro meses en condiciones aceleradas 40°C ± 2 y 70% hr ± 5.....	84
CUADRO No. 19	Control de calidad de las tabletas adelgazantes lote 1 en condiciones aceleradas 40°C ± 2, 70% hr ± 5 .....	85
CUADRO No. 20	Control de calidad de las tabletas adelgazantes lote 2 en condiciones aceleradas 40°C ± 2, 70% hr ± 5.....	86

CUADRO No.21	Control de calidad de las tabletas adelgazantes lote 3 en condiciones aceleradas $40^{\circ}\text{c} \pm 2$ , 70% hr $\pm 5$ .....	87
CUADRO No.22	Datos para gráfico log % degradado vs. $1/t \times 10000$ para tabletas adelgazantes en condiciones aceleradas $40^{\circ}\text{c} \pm 2$ y 70% hr $\pm 5$ .....	88

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICA No. 01	Estabilidad del método de Poppe .....	38
GRÁFICO No. 02	Diagrama de flujo de la elaboración de tabletas adelgazantes.....	59
GRÁFICA No. 03	Regresión lineal para encontrar concentración de quercetina en extracto de manzanilla ( <i>matricaria recutita</i> ).....	71
GRÁFICA No. 04	Regresión lineal para encontrar concentración alicina en extracto de ajo ( <i>allium sativum</i> ).....	72
GRÁFICA No. 05	Regresión lineal para encontrar concentración gingeroles en extracto de jengibre ( <i>zingiber officinale</i> ).....	73
GRÁFICA No. 06	Log% de grado vs. $1/t \times 10000$ para las tabletas adelgazantes en condiciones aceleradas $40^{\circ}\text{C} \pm 2$ y $70\% \text{ hr} \pm 5$ .....	89

## ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS

FOTOGRAFÍA No. 01	Cromatografía capa fina del extracto de Manzanilla ( <i>Matricaria recutita</i> ).....	69
FOTOGRAFÍA No. 02	Cromatografía capa fina de los extractos de Ajo ( <i>Allium sativum</i> ), Jengibre( <i>Zingiber officinale</i> ).....	69
FOTOGRAFÍA No. 03	Cromatografía capa fina del tabletas adelgazantes fase acetato de etilo mes 0.....	80
FOTOGRAFÍA No. 04	Cromatografía capa fina del tabletas adelgazantes, fase cloroformo mes 1.....	80
FOTOGRAFÍA No. 05	Cromatografía capa fina del tabletas adelgazantes fase butanol mes 2.....	80
FOTOGRAFÍA No. 06	Cromatografía capa fina del tabletas adelgazantes fase acetato de etilo, mes 3.....	80
FOTOGRAFÍA No. 07	Cromatografía capa fina del tabletas adelgazantes fase cloroformo mes 4.....	80
FOTOGRAFÍA No. 08	Cromatografía capa fina del tabletas adelgazantes fase acetato de etilo .tesis Falconi.....	80
FOTOGRAFÍA No. 09	Cromatografía capa fina del tabletas adelgazantes a: fase cloroformo; b: fase butanol mes 0.....	82
FOTOGRAFÍA No. 10	Cromatografía capa fina del tabletas adelgazantes; a: fase cloroformo ;b: fase butanol mes 1.....	82
FOTOGRAFÍA No. 11	Cromatografía capa fina del tabletas adelgazantes; a: fase cloroformo; b: fase butanol mes 2.....	82
FOTOGRAFÍA No. 12	Cromatografía capa fina del tabletas adelgazantes; a: fase cloroformo; b: fase butanol mes 3.....	82
FOTOGRAFÍA No. 13	Cromatografía capa fina del Tabletadas adelgazantes, a: fase cloroformo, b: fase butanol, c: Tesis Falconi M. mes 4.....	82
FOTOGRAFÍA No. 14	Granulación húmeda tabletas adelgazantes.....	104
FOTOGRAFÍA No. 15	Secado del granulado.....	104
FOTOGRAFÍA No. 16	Compresión y tableteado.....	104
FOTOGRAFÍA No. 17	Tabletas adelgazantes.....	105
FOTOGRAFÍA No. 18	Medición de dureza y espesor.....	105
FOTOGRAFÍA No. 19	Medición diámetro.....	105
FOTOGRAFÍA No. 20	Barrido de tabletas adelgazantes de 200-500nm.....	105

## ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO No. 01	Elaboración y control de calidad de las tabletas adelgazantes.....	104
ANEXO No. 02	Determinación de principios activos.....	105
ANEXO No. 03	Resultado test de anova para el peso m0 .....	106
ANEXO No. 04	Resultado test de anova para el peso m1.....	106
ANEXO No. 05	Resultado test de anova para el peso m2.....	107
ANEXO No. 06	Resultado test de anova para el peso m3.....	107
ANEXO No. 07	Resultado test de anova para el peso m4.....	108
ANEXO No. 08	Resultado test de anova para el dureza m0 .....	108
ANEXO No. 09	Resultado test de anova para el dureza m1 .....	109
ANEXO No. 10	Resultado test de anova para el dureza m2 .....	109
ANEXO No. 11	Resultado test de anova para el dureza m3 .....	110
ANEXO No. 12	Resultado test de anova para el dureza m4 .....	110
ANEXO No. 13	Resultado test de anova para el espesor m0.....	111
ANEXO No. 14	Resultado test de anova para el espesor m1.....	111
ANEXO No. 15	Resultado test de anova para el espesor m2.....	112
ANEXO No. 16	Resultado test de anova para el espesor m3.....	112
ANEXO No. 17	Resultado test de anova para el espesor m4.....	113
ANEXO No. 18	Resultado test de anova para el friabilidad m0.....	113
ANEXO No. 19	Resultado test de anova para el friabilidad m1.....	114
ANEXO No. 20	Resultado test de anova para el friabilidad m2.....	115
ANEXO No. 21	Resultado test de anova para el friabilidad m3.....	115
ANEXO No. 22	Resultado test de anova para el friabilidad m4.....	116
ANEXO No. 23	Resultado test de anova para la desintegración m0.....	116
ANEXO No. 24	Resultado test de anova para la desintegración m1.....	117
ANEXO No. 25	Resultado test de anova para la desintegración m2.....	117
ANEXO No. 26	Resultado test de anova para la desintegración m3.....	118
ANEXO No. 27	Resultado test de anova para la desintegración m4.....	118
ANEXO No. 28	Resultado test de anova para la concentración de quercetina m0...	119
ANEXO No. 29	Resultado test de anova para la concentración de quercetina m1..	120
ANEXO No. 30	Resultado test de anova para la concentración de quercetina m3	120
ANEXO No. 31	Resultado test de anova para la concentración de quercetina m4...	121
ANEXO No. 32	Resultado test de anova para la concentración de alicina m0.....	121
ANEXO No. 33	Resultado test de anova para la concentración de alicina m1.....	122
ANEXO No. 34	Resultado test de anova para la concentración de alicina m2.....	122
ANEXO No. 35	Resultado test de anova para la concentración de alicina m3.....	123
ANEXO No.36	Resultado test de anova para la concentración de alicina m4.....	123
ANEXO No. 37	Resultado test de anova para la concentración de gingeroles m0...	124
ANEXO No. 38	Resultado test de anova para la concentración de gingeroles m1...	124
ANEXO No. 39	Resultado test de anova para la concentración de gingeroles m2...	125
ANEXO No. 40	Resultado test de anova para la concentración de gingeroles m3...	125
ANEXO No. 41	Resultado test de anova para la concentración de gingeroles m4...	125

## INTRODUCCIÓN

La obesidad y el sobrepeso se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. La OMS publicó en el 2012 las siguientes estadísticas, en el año 2008, 1400 millones de adultos (de 20 y más años) tenían sobrepeso, dentro de este grupo, más de 200 millones de hombres y cerca de 300 millones de mujeres eran obesos, el 65% de la población mundial vive en países donde el sobrepeso y la obesidad se cobran más vidas de personas.

Siendo este un problema mundial y dado que en la Facultad de Ciencias de la ESPOCH existen tesis que comprueban la actividad adelgazante de algunos fitomedicamentos como la de Falconí. M, que en 2011 comprobó la actividad adelgazante de comprimidos elaborados con manzanilla, ajo, jengibre y por otro lado Barros.K, en 2012 realizó la calificación a la tableteadora Stokes RBII que se encuentra en la Facultad de Ciencias, pareció oportuno realizar un trabajo en el que se pueda utilizar esos conocimientos y elaborar lotes piloto y comprobar estadísticamente que las tabletas adelgazantes mantienen las propiedades que le dan la acción farmacológica y conservan su biodisponibilidad a través del tiempo, para a futuro poder industrializarlas.

En nuestra sociedad es muy común el uso de fitomedicamentos pero las formas farmacéuticas en las que estos se comercializan y se utilizan (infusiones, decocciones, extractos, tinturas) que dependiendo de sus compuestos pueden tener sabores y texturas desagradables, ahora con la tecnología farmacéutica podemos elaborar un sin número de presentaciones entre ellas los comprimidos que son de fácil transporte, sin sabores desagradables y con mayor biodisponibilidad.

El objetivo de esta investigación fue elaborar tres lotes piloto de tabletas adelgazantes con una formulación que contiene fosfato di cálcico, polivinilpirrolidona (PVP), celulosa microcristalina, estearato de magnesio, extracto fluido de manzanilla, ajo, jengibre, y realizar el control de calidad y garantizar su estabilidad física, química, microbiológica.

## **CAPÍTULO I**

### **1. MARCO TEÓRICO**

#### **1.1 FITOTERAPIA**

La Organización Mundial de la Salud, OMS, ha definido fitoterapia como la aplicación de principios activos de origen vegetal en terapéutica, basado en el conocimiento científico moderno. Esto es una base que se sostiene en los pilares fundamentales de la farmacología y la terapéutica moderna, farmacodinamia, farmacocinética, estudios preclínicos, clínicos y la divulgación de éstos a través de medios reconocidamente validados por las comunidades científicas. (22)

Sin embargo, dada la diversidad regional en el uso y función de la medicina tradicional, incluyendo la medicina complementaria y alternativa, es posible que sean necesarias algunas modificaciones a fin de tener en cuenta las variaciones regionales. (8)

El empleo de las plantas medicinales con fines curativos es una práctica que se ha utilizado desde tiempo inmemorial, durante mucho tiempo los remedios naturales, y sobre todo las plantas medicinales, fueron el principal e incluso el único recurso de que disponían los

médicos. Esto hizo que se profundizara en el conocimiento de las especies vegetales que poseen propiedades medicinales y ampliar su experiencia en el empleo de los productos que de ellas se extraen. (22)

La fitoterapia, nombre que se aplica al uso medicinal de las plantas, nunca ha dejado de tener vigencia. En la época prehispánica se determinó a través de varios estudios relacionados con el uso, origen, evolución y domesticación y situación de las especies vegetales nativas empleadas en la alimentación y salud de cada pueblo.( 62) (63)

En los bosques de América del Sur, Africa y Asia se encuentran más de 170.000 especies de plantas vasculares que representan el 68% de las 250.000 existentes en el planeta, el Ecuador está dentro de este contexto se observa que es uno de los países con mayor número de especies por superficie de área, pues ocupando un 0.2% de territorio en la tierra, posee el 10% de especies de plantas que existen en el planeta, se calcula que tenemos de 20.000 a 30.000 especies de plantas vasculares y se estima que de 5000 a 8000 pueden ser útiles esta cifra estimada fue calculada con base en el número de especies de plantas que han sido reportadas en diversas investigaciones etnobotánicas.(64)

## **1.2 FITOMEDICAMENTO**

Contienen extractos vegetales estandarizados, normalizados y estabilizados y del cual se conoce una acción farmacológica definida y cuantificada, fabricado con tecnología farmacéutica moderna y que su utilización terapéutica está basada en resultados obtenidos de estudios clínicos diseñados y desarrollados de acuerdo con criterios internacionales. Dicho de modo simple, el fitofármaco contiene en ocasiones todos los componentes del vegetal y

en otras solo el principio activo como en los medicamentos alopáticos. Los fitomedicamentos se producen en variadas formas tales como: tabletas, grageas, comprimidos, cápsulas, gotas y jarabes. (28)

Según la Norma Ecuatoriana los fitomedicamentos se definen como preparados basándose en plantas a los que se les ha probado su actividad y pueden ser de varias categorías :

- Fitoterapico categoría A: producto respaldado por estudios farmacológicos y toxicológicos, experimentales preclínicos y clínicos
- Fitoterapico categoría B: productos respaldados por estudios farmacológicos y toxicológicos experimentales preclínicos
- Fitoterapico categoría C: productos respaldados por referencias bibliográficas y que no se presenten en formas farmacéuticas definidas (7)

### **1.3 PLANTAS MEDICINALES**

La información sobre plantas medicinales de los Andes ecuatorianos se ha difundido de diferentes maneras, desde la conquista española y su influencia en nuestras culturas, parte de la influencia de esta cultura colonizadora ha incluido también el uso de especies vegetales ampliamente cultivadas en Europa y en el resto del continente americano como es el caso de la manzanilla, el toronjil, romero, entre otras. En el mundo vegetal es frecuente q no sol en una parte de ella tenga actividad farmacológica (1)

### **1.4 AJO**

Nombre científico: (*allium sativum*)

Familia: alliaseae

#### 1.4.1 DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Es una planta bulbosa, cultivada, originaria del sur de Asia; de 30 a 40 cm. de altura; hojas alternas, largas y muy estrechas; del centro de las hojas surge el péndulo floral de 40 a 50 cm. de alto, hueco; flores agrupadas en umbelas terminales. Flores con pétalos blanquecinos a violáceos. Los frutos en capsula ovoidea. El bulbo o cabeza de ajo, es generalmente de color blanco y está dividido en partes (6 a 12) llamadas dientes de ajo, que se encuentran envueltos por una túnica blanquecina, que a veces es sonrosada y parecida a la membrana que cubre todo el bulbo. (27) (28)

#### 1.4.2 COMPOSICIÓN QUÍMICA

- Derivados del alquilcisteina como allínes (alilalliína, propenilalliína y metilalliína).
- Aceites esenciales (0,2-0,3%) como la garlicina o el sulfóxido de alilcisteina del bulbo intacto. Cuando el bulbo es triturado o partido, la aliína (inodora) hidroliza por la alliinasa produciendo alicina (responsable del olor característico del ajo), que se transforma rápidamente en disulfuro de alilo.
- Polisacáridos homogéneos. Fructosa (hasta un 75%)
- Saponinas triterpénicas (0,07%)
- Sales minerales (2%): hierro, sílice, azufre y yodo.
- Pequeñas cantidades de vitaminas (A, B1, B3, B6, C) y adenosina (3)

En general las características del ajo dependen de la riqueza del suelo donde crece. La planta da por destilación 0,25% de aceite esencial.

### 1.4.3 EFECTOS FARMACOLOGICOS

#### 1.4.3.1 EFECTO CARDITONICO E HIPOGLUCEMIENTE

Se han publicado algunos estudios que documentan la acción cardio protectora del ajo en la reducción de lípidos, reducción de la presión arterial, como antioxidante, como potenciador de la actividad fibrinolítica, inhibidor de la agregación plaquetario y reductor de la glucosa sanguínea, el potencial del ajo para evitar y controlar los trastornos cardiovasculares, la biodisponibilidad de la alicina se convirtió en un instrumento para realizar un estudio controlado sobre sus efectos sobre la presión arterial, triglicéridos y concentraciones de insulina en el modelo de Raven, en el cual la alimentación con cantidades elevadas de fructosa producía hiperinsulinemia, hipertensión e hipertrigliceridemia en ratas.(27)

Se ha demostrado que la alicina tiene la capacidad de reducir la presión arterial, la insulina y los triglicéridos. Desde que Loeper y Debray describieron los efectos hipotensores del ajo en 1921, numerosos estudios han comprobado la influencia beneficiosa del ajo sobre la presión arterial, una dosis de extracto de ajo de 0,5 mL/kg dada a ratas con hipertensión espontánea fue suficiente para inducir una reducción notable de la presión arterial hasta un valor normal, que fue mantenido durante 24 horas, el ajo también antagonizó in vivo la inhibición de NG-nitro-L-arginina-metil-éster L-NAME sobre la producción de ON, bloqueando así la hipertensión inducida por L-NAME, se ha observado que el ajo que producía vasodilatación leve sobre los vasos sanguíneos periféricos, incluidos los capilares de la conjuntiva y las arteriolas del extremo de los dedos, algunos estudios han demostrado el efecto hipoglucémico del ajo atribuible principalmente a componentes del tipo de alicina debido a dosis elevadas de S-alil-cisteína sulfóxido (aliína) (27)(28)

#### 1.4.3.2 EFECTO HIPOLIPEMIANTE

En 1989 Steinberg y colaboradores combinaban la teoría lipídica de la aterosclerosis y la respuesta al daño endotelial, con los conocimientos referentes a la modificación oxidativa de las LDL, insistiendo en el importante papel de las LDL oxidadas en la génesis y en la progresión del proceso aterosclerótico. Según Witztum algunos factores afectan de forma determinante la susceptibilidad de las LDL a la oxidación (29)

Entre los factores intrínsecos merecen destacarse el contenido en dichas lipoproteínas de ácidos grasos (AG) poliinsaturados y (AG) mono insaturados y antioxidantes endógenos, también el tamaño de estas partículas lipoproteicas. Respecto a los factores extrínsecos destaca el equilibrio entre el contenido extracelular de algunos componentes pro oxidantes y la concentración de antioxidantes, así como los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL). A su vez se ha demostrado en las lesiones ateroscleróticas la presencia de tales LDL-oxidadas y anticuerpos autoinmunes contra LDL- oxidadas (29) (30).

Según Holvoet y Collen estas partículas lipoproteicas y sus anticuerpos correspondientes acelerarían la progresión de las lesiones, incrementando la adhesión de monocitos y macrófagos generando células espumosas, induciendo la migración de las células de músculo liso y su proliferación y transformación en células espumosas, células de músculo liso, desencadenando trombosis, y dificultando la vasodilatación la cual resultaría en un incremento del stress circulatorio (31).

Ismail y colaboradores estudiaron en conejos las propiedades antioxidantes de dietas hipercolesterolemiantes enriquecidas con un 2% de ajo frente a otras conteniendo 10% de pectina, 2% de ginseng o 135 mg de gemfibrocil/kg de peso corporal. El incremento de la

peroxidación plasmática observado fue mucho significativamente menor en los animales que recibieron la dieta que contenía ajo (32).

TABLA N°1 COMPUESTOS AZUFRADOS DEL AJO Y SUS EFECTOS

Compuesto	Posible actividad biológica
Aliína	Hipotensora, hipoglucemiante
Ajoeno (ajocisteína)	Previene la formación de coágulos, ayuda a disolverlos. Anti-inflamatorio, vasodilatador, hipotensor, antibiótico
Alicina y Tiosulfatos	Antibiótica, antifúngica, antiviral.
Alil mercaptano	Hipocolesterolemiante, previene la aterosclerosis, antitumora, antidiabética, hipotensora
Sulfuro de dialilo y afines	Hipocolesterolemiante. Aumento la producción de enzimas desintoxicantes. Anticancerígeno. Previene los daños químicos del DNA.
S-alil-cisteína y compuestos al glutámico ∞	Hipocolesterolemiantes, antioxidantes, quimioprotectores frente al cáncer. Favorecen la acción desintoxicante del hígado frente a sustancias químicas.

Fuente: ALAN. 2000

TABLA N°2 COMPUESTOS NO AZUFRADOS DEL AJO Y SUS EFECTOS

Compuesto	Posible actividad biológica
Adenosina	Vasodilatadora, hipotensora, miorelajante. Estimula la síntesis de hormonas esteroidicas Estimula la liberación de glucagón
Fructanos (Escorodosa)	Efectos cardioprotectores
Fracción proteica F-4	Estimula el sistema inmune por medio de macrófagos y células esplénicas
Quercitina	Estabiliza los mastocitos. Ejerce por tanto efectos beneficiosos en el asma y la alergia
Saponinas (Gitonina F, Eurobósico B) Escordina	Hipotensoras. La Gitonina F es antivirica, el Erubósito B antifúngico Hipotensora en conejos y perros. Factor de crecimiento en dosis elevadas. Incrementa la utilización de la vitamina B1. Antibacteriana
Selenio	Antioxidantes. Antiinflamatorios.
Asidos fenólicos	Antiviricos y antibacterianos

Fuente: ALAN. 2000

#### 1.4.4 EFECTOS ADVERSOS

El consumo de ajo también puede producir, en algunos casos menos frecuentes y cuando el ajo se consume en dosis elevadas o en personas especialmente sensibles, dolor abdominal, sensación de saciedad, náuseas y flatulencia, raramente, podría producir síndrome de Ménière, infarto de miocardio, hematoma epidural o alteración en la coagulación.

Por otro lado, el poder alergénico del ajo está bien reconocido, ya que se han identificado alérgenos como el disulfuro de di alilo, el sulfuro de alilpropilo y la alicina (este último puede ser irritante). Se ha descrito la aparición de reacciones alérgicas por ingestión (33)

### 1.5 MANZANILLA

Nombre Científico: *Matricaria recutita*

Familia: Asteraceae

Genero: Compositae (40)

#### 1.5.1 DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Es una planta herbácea, anual, perteneciente a la familia de las Compuestas, caracterizada por presentar una altura de 30 cm aproximadamente; tallo cilíndrico erguido, ramoso, de color verde blanquecino; hojas alternas divididas en pequeños segmentos lineales muy finos. Cada ramita presenta en su extremo el botón floral de color amarillo-dorado y lígulas de color blanco. Estas últimas corresponden a la parte unisexuada de la flor, mientras que la amarilla, ubicada en la zona central, es la parte hermafrodita. Los frutos son pequeños, elipsoidales y de color pardo. Florece a partir de mes de abril y continúa su floración hasta la primavera. (40)

## 1.5.2 COMPOSICIÓN QUÍMICA

El aceite esencial (0,2-1,8%) está compuesto de:

- Camazuleno, alfa-bisabolol (levomenol) óxidos de bisabolol, óxidos de bisabolona, beta-trans-farnesina, espatulenol.
- Flavonoides: luteol, apigenol, quercetol, agliconas incluyendo quercetina, isohamnetina, patuletina, apigenina agliconas, luteolin, crisoeriol y los glicósidos principales de la apigenina-7-O-glucosido, apigenina glucósido acetato (43).
- Hidroxicumarinas: umbeliferona y herniaria. (43, 44, 45).
- Mucílagos: urónicos, ramnogalacturonanos. (43, 44, 45).
- Lactonas sesquiterpénicas (principios amargos: matricina, matricarina, precursoras del camazuleno) y sales minerales (8-10%) (43, 44, 45).
- Otros : aminoácidos, ácidos grasos, ácidos fenólicos, colina (más del 0.3%). (42)

## 1.5.3 EFECTOS FARMACOLÓGICOS

La manzanilla tiene un efecto antiinflamatorio, antiséptico, espasmolítico, carminativo, emenagogo y ligeramente sedante, acciones que son atribuidas a las cumarinas, los flavonoides y el bisabolol. Adicionalmente, el camazuleno inhibe la liberación de histamina y serotonina, a su vez inhibe la formación del leucotrieno B-4; lo que disminuye la inflamación (43, 44,45).

Su efecto antiinflamatorio fue inicialmente atribuido a los componentes azulénicos del aceite

volátil. El chamazuleno, que es el miembro más importante del grupo, fue posteriormente identificado. El grado de actividad antiinflamatoria de varias muestras no correlacionaban bien con el contenido chamazulénico en los aceites y esto indicaba la presencia de otro compuesto que contribuía con ésta actividad. En posteriores investigaciones se descubrió que los bisabololes también poseían actividad antiinflamatoria y que (-)-alfa-bisabolol resultó ser el componente más activo de la Chamomille recutita. Los demás: (+)-alfa-bisabolol, (+)-alfa-bisabolol, óxido de bisabolol, y óxido de bisabolol A presentaron cerca de la mitad de la potencia. El éter en-in- dicitelo también contribuye al efecto.(46)

Los componentes hidrófilos de la manzanilla, principalmente los flavonoides también contribuyen con el proceso antiinflamatorio, el componente más activo es la apigenina y la luteolina cuya potencia es similar a la indometacina. Los glicósidos son menos potentes. La apigenina aplicada tópicamente tiene efecto en la tumorigénesis de la piel al inhibir la formación de papilomas y disminuyendo la conversión de papilomas a carcinomas (42).

Los mucílagos son demulcentes y junto con el chamazuleno y el bisabolol, tienen un efecto reepitelizante. Las lactonas sesquiterpénicas son responsables de su actividad aperitiva, digestiva y colerética (45).

Los flavonoides son moléculas que activan el sistema nervioso y la modificación química del núcleo de la flavona incrementa dramáticamente la potencia ansiolítica. La apigenina es un ligando para el receptor benzodiazepínico ejerciendo un efecto ansiolítico y ligeramente sedante (42).

#### 1.5.4 EFECTOS ADVERSOS

La planta fresca puede causar dermatitis por contacto, conjuntivitis alérgica; el aceite esencial puede ser muy irritante para la piel y las mucosas (45).

#### 1.5.5 INTERACCIONES

Puede aumentar el efecto de los sedantes (benzodiacepinas, ansiolíticos) (44).

Alcohol: Debido a su débil acción ansiolítica el uso concomitante con alcohol debe ser evitado (42).

Anticoagulantes cumarínicos (warfarina): Puede haber un efecto aditivo (42,46).

#### 1.5.6 TOXICIDAD

Las flores secas pueden ser eméticas si son consumidas en grandes cantidades. Se pueden observar reacciones alérgicas (anafilaxia), dermatitis por contacto en personas hipersensibles (43).

#### 1.5.7 DOSIS

Se recomienda una dosis de 3 g de la cabeza entera de la flor, tres a cuatro veces al día entre las comidas. (46)

Como antiinflamatorio es seguro y efectivo cuando se utiliza para la infusión 3 g de manzanilla (la flor completa) en 250 mL de agua hirviente. Se debe tomar de tres a cuatro veces diarios o consumir la cantidad equivalente del extracto de hierbas en forma de cápsula. (43)

Extracto fluido (1:1): 20 a 50 gotas, una a tres veces al día. (45)

Extracto seco. (5:1): 0.3 g a 1g por día cada ocho horas. (45)

Uso externo: Infusión de 50 a 50 g por litro, para aplicar en forma de lavados, compresas, lociones, colutorios, irrigaciones vaginales o enemas. (42,45).

## **1.6 JENGRIBRE**

Nombre Científico: *Zingiber officinale Roscoe*

Familia: *Zingiberáceas*

### **1.6.1 DESCRIPCIÓN BOTÁNICA**

Hierba perenne que alcanza hasta un metro de altura con rizoma subterráneo, ramificado en forma digitada y del que arrancan hacia arriba tallos cubiertos por las vainas envolventes de las hojas. Hojas alternas, sésiles, lisas de color verde pálido y lanceolado, muy agudo en el ápice. Tallos florales, por lo común sin hojas, más cortos que los tallos de las hojas y llevando escaso número de flores, cada una de ellas rodeada por una delgada bráctea y situadas en las axilas de grandes brácteas obtusas de color amarillo verdoso, que se encuentran estrechamente apretadas al final del tallo floral formando, en conjunto, una espiga oblongo aovada. La flor es asimétrica y presenta un cáliz tubuloso, hendido hasta la

mitad por uno de los lados; una corola de color amarillo anaranjado compuesta de un tubo dividido en la parte superior en tres lóbulos oblongo lineales y redondeados en el borde; estaminodios 6 en dos filas, la externa insertada en la boca de la corola con dos estaminodios posteriores pequeños y córneos y el interior petaloide, de color púrpura, manchado o dividido en tres lóbulos redondeados. Ovario ínfero trilocular con estigma con forma de penacho. (47)

### 1.6.2 COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial en proporción del 1,5 a 3%, aunque corrientemente es del 2%, constituido en su mayor parte sesquiterpenos en un 50-66%. De los hidrocarburos sesquiterpenos un 20-30% corresponden a (-)- $\alpha$ -jengibreno, hasta un 12% al (-)- $\beta$ -bisaboleno, hasta un 19% al (ar-curcumeno) y hasta un 10% al farnesol. Un estudio sensorial completado en 1975 puso de manifiesto que el  $\beta$ -sesquifelandreno y el arcurcumeno eran los principales responsables del aroma a jengibre, mientras que el  $\alpha$ -terpineol y el citral causan el aroma a limón (48).

### 1.6.3 EFECTOS FARMACOLÓGICOS

El extracto etanólico y metanólico de la raíz de Jengibre han demostrado poseer una fuerte actividad antioxidante. De igual manera ratas alimentadas con Jengibre evidenciaron una disminución de la peroxidación lipídica, con aumento de la actividad de enzimas antirradicales como la superóxidodismutasa (SOD), catalasa y glutatión peroxidasa. Esta actividad demostró ser similar a la evidenciada por 100mg/Kg de ácido ascórbico. Entre los compuestos antioxidantes del jengibre tendrían injerencia glucósidos precursores o intermediarios del (6)-gingerdiol. (49)

Atribuida principalmente a un efecto local sobre el tracto gastrointestinal de los gingeroles y sogaoles. Estudios clínicos han demostrado que la administración oral de polvo de raíz de jengibre (940 mg) fue más efectiva que el dimenhidrinato (100 mg) en la prevención de los síntomas gastrointestinales de la cinetosis (mareo locomocional). Los resultados de este estudio sugieren que no actúa sobre el sistema nervioso central, pero tiene un efecto directo sobre el tracto gastrointestinal, por medio de sus propiedades aromáticas, carminativas y absorbentes, aumentando la motilidad gástrica y adsorbiendo toxinas y ácidos. (40)(50)

Estimulante de la secreción gástrica, salival, biliar y de lipasas pancreáticas y disacararas, la administración intraduodenal de extractos de jengibre a ratas, aumentó la secreción biliar por 3 horas. Esta actividad es causada por los (6)- y (10)-gingerol contenidos en el aceite esencial de jengibre. (78)

Estudios realizados en ratas con lesiones ulcerosas inducidas por etanol, encontrándose resultados inhibitorios de lesión cercanos al 97,5% con dosis de 1 g/Kg de extractos totales. En tal sentido se ha visto como más efectivo el extracto acetónico respecto al etanólico, en tanto los diarilheptanoides, uno de los principales componentes activos, sería útiles como preventivos de las úlceras inducidas por estrés. (40)(50)

En un estudio realizado en India sobre 20 pacientes voluntarios, la administración de 5 g diarios de polvo de jengibre tomados durante una semana, provocaban un significativo descenso de la adhesividad plaquetaria, evidenciándose paralelamente un descenso en la enzima tromboxanosintetasa. Estudios Preliminares in vitro con el extracto acuoso habían evidenciado una respuesta antiagregante de tipo dosis dependiente con inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa plaquetaria. El gingerol y los diarilheptanoides gingerdiona y dihidrogingerdiona han sido señalados como los principios activos con actividad inhibitoria de la síntesis de prostaglandinas y de la agregación plaquetaria. (40)

El Extracto alcohólico del rizoma de jengibre demostró en animales de laboratorio, actividad antiinflamatoria y antipirética similar al ácido acetil salicílico. Se postuló en este sentido una acción inhibitoria de los gingeroles sobre la lipooxigenasa. (40)(78)

Tanto el gingerol como la gingerdiona y la dihidrogingerdiona han sido reportados como potentes agentes inhibitorios de la biosíntesis de las prostaglandinas in vitro, con una eficacia superior a la indometacina. (40)

Uno de los mecanismos de la inflamación es el incremento de la oxigenación del ácido araquidónico, que es metabolizado por la ciclooxigenasa y la 5-lipoxigenasa, produciendo prostaglandina E2 y leucotrieno B4, dos potentes mediadores de la inflamación. Estudios in vitro han demostrado que extractos de jengibre inhiben las actividades de ambas enzimas en la cascada del ácido araquidónico, por lo tanto, sus efectos antiinflamatorios pueden ser debidos a la disminución de la formación de prostaglandinas y leucotrienos. (50)

El jengibre también es un potente inhibidor de la tromboxanosintetasa e incrementa los niveles de prostaciclina sin aumento concomitante de las prostaglandinas E2. (50)

Estudios in vivo han demostrado que la administración oral de extractos de jengibre disminuyeron el edema de la pata de rata. El (6)-Shogaol inhibió el edema de pata de rata inducido por carragenina inhibiendo la actividad de la ciclooxigenasa. (50)

Un estudio en China reportó que 113 pacientes con dolor reumático y lumbalgia crónica, a quienes se inyectó un extracto con 5–10% de jengibre en los puntos dolorosos, experimentaron alivio total o parcial del dolor, disminución de la inflamación articular y

mejoría o recuperación de la función articular. La administración oral de polvo de jengibre a pacientes con reumatismo u otras alteraciones musculo esqueléticas ha reportado alivio del dolor y la inflamación. (50)

Actividad hipocolesterolemiaante pudo ser comprobada en ratas a partir del suministro intragástrico de la oleorresina, como así también del extracto etanólico del rizoma de jengibre. Esta acción obedecería a la propiedad que tiene la oleorresina de “secuestro” los ácidos biliares, promoviendo a la vez una mayor excreción de colesterol por las heces.

Por otra parte, el extracto acuoso administrado en dosis orales de 500 mg/kg a ratas produjo, luego de 4 semanas de tratamiento, descensos significativos en los niveles de colesterol sanguíneo. Una dosis baja (50mg/kg) del extracto acuoso de raíz por vía intraperitoneal redujo también los niveles de colesterolemia de manera significativa. Tal actividad no pudo ser evidenciada por el mismo extracto y misma dosis, pero por vía oral (51)

#### 1.6.4 INTERACCIONES

Incrementa la absorción de sulfaguanidina desde el intestino delgado de las ratas por encima de un 150% comparado a grupos control. Debido a la actividad cardiotónica y antiagregante plaquetaria (in vitro) e hipoglucemiantes (in vivo) del jengibre, se recomienda no suministrar altas dosis ya que puede interferir con la medicación de base en pacientes con insuficiencia cardíaca, coagulopatías y diabetes. (40)

#### 1.6.5 DOSIS

Extracto Fluido: En relación 1:1, se recomienda la toma de 25 gotas, 2-3 veces al día antes de las comidas. (51)

Tintura: En relación 1:5, en 90% de etanol, se administran 50 gotas, 1-3 veces al día.

Según la Farmacopea de Brasileña la tintura fuerte lleva una relación 1:2 en 90% de etanol, administrándose 0.25-0.50 mL. (51)

Extracto seco: (5:1) a razón de 200-1000 mg diarios repartidos en 3-4 tomas. Como preventivo de nauseas o mareos del viajero, es muy recomendada la toma de una cápsula de 0.6 a 1 g, media hora antes de emprender un viaje. (51)

Aceite esencial: 1-3 gotas, 2 veces al día, sobre un terrón de azúcar si se prefiere.

También se lo combina (5-10 gotas) con aceite de almendras (25mL) en forma de circular sobre zonas adoloridas. (51)

## **1.7 TABLETAS**

Tabletas o comprimidos son una forma farmacéutica sólida que contiene uno o varios principios activos con actividad terapéutica y excipientes, formulado en tamaño y forma para un adecuado uso. Se obtienen aglomerando, por compresión, un volumen constante de partículas. Tienen grandes cualidades de almacenamiento y seguridad de dosis para el uso del paciente.

Un comprimido puede ser formulado para ofrecer una dosificación exacta en un sitio específico, generalmente se toman por vía oral, pero pueden ser administrados por vía sublingual, bucal, rectal o vaginal.

En el proceso de compresión, es importante que todos los ingredientes estén suficientemente secos, en polvo o gránulos, con un tamaño de las partículas uniforme, y que fluyan libremente. Mezclas de polvos diferente tamaño de partículas pueden separarse durante las operaciones de fabricación, debido a diferentes densidades, lo cual puede resultar en comprimidos pobres en principio activo, o que este último no se distribuya uniformemente. Mediante la granulación podemos evitar esto. La uniformidad de contenido permite que la misma dosis de principio activo se entregue con cada comprimido.

Son raros los casos en los que el comprimido se compone solamente de principio activo. La mayor parte de las formulaciones incluye excipientes. Normalmente, se incluye un diluyente para ayudar a mantener la forma del comprimido y darle fuerza. Una amplia variedad de diluyente se pueden utilizar, algunas comunes como la lactosa, el fosfato de calcio dibásico, la sacarosa, el almidón de maíz, la celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona (polímero de povidona) y celulosa modificada (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxietilcelulosa).

A menudo, también es necesario un desintegrante para ayudar a la desintegración del comprimido una vez ingerido, liberación del principio activo para su absorción. Algunos diluyentes, como el almidón y la celulosa, también son excelentes disgregantes.(14)

También se agregan generalmente pequeñas cantidades de lubricantes. Los más comunes de estos son el estearato de magnesio y el estearato de calcio.

Los comprimidos son simples y fáciles de usar. Proporcionan una dosis exactamente medida de ingrediente activo en un envase portátil cómodo, y pueden ser diseñados para proteger a los medicamentos inestables o disimular los ingredientes difíciles de digerir. Revestimientos de color, marcas en relieve e impresión se pueden utilizar para ayudar al reconocimiento de comprimidos. Distintos procesos y técnicas de fabricación pueden proporcionar a los comprimidos propiedades especiales, como por ejemplo, comprimidos de liberación sostenida o formulaciones de rápida disolución.(20)

La compresión de partículas es lo que define su naturaleza. Sin embargo, las distintas formas de administración hacen que podamos distinguir varios tipos de comprimidos (20)

- Comprimidos no recubiertos: obtenidos por simple compresión. Están compuestos por el fármaco y los excipientes (diluyentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes).
- Comprimidos de capas múltiples: obtenidos por múltiples compresiones con lo que se obtienen varios núcleos superpuestos, con distinta compactación en cada uno de ellos. Este tipo de comprimidos se utiliza bien para administrar dos o más fármacos incompatibles entre sí, o bien para obtener una acción más prolongada de uno de ellos. Otras veces, se pretende administrar un solo fármaco, pero compactados en núcleos concéntricos de diferente velocidad de liberación.
- Comprimidos recubiertos o grageas: el recubrimiento sirven para proteger al fármaco de la humedad y del aire, así como para enmascarar sabores y olores desagradables.

Químicamente, el recubrimiento puede ser de azúcar o de un polímero que se rompe al llegar al estómago.

- Comprimidos con cubierta gastrorresistente o entérica: resisten las secreciones ácidas del estómago, disgregándose finalmente en el intestino delgado. Se emplean para proteger fármacos que se alteran por los jugos gástricos o para proteger a la mucosa gástrica de fármacos irritantes.
- Comprimidos de liberación controlada: son sistemas que ejercen un control sobre la liberación del principio activo en el organismo. Según el tipo de sistema podemos elegir el lugar de liberación del principio activo (sistemas flotantes o mucoadhesivos) o el ritmo a la que se libera membrana semipermeable va a condicionar la mayor o menor entrada de agua y, por tanto, la velocidad de liberación del principio activo.
- Comprimidos efervescentes: se obtienen por compresión de un granulado de sales efervescentes, generalmente un ácido, como el ácido cítrico, y un álcali como el bicarbonato sódico. Estas sustancias, en contacto con el agua, originan anhídrido carbónico que va descomponiendo la masa del comprimido y liberando el principio activo.
- Comprimidos bucales: son comprimidos destinados a disolverse íntegramente en la boca, con objeto de ejercer una acción local sobre la mucosa. Se administran así fármacos antifúngicos (anfotericina B), antisépticos (clorhexidina), antiinflamatorios (succinato de hidrocortisona) o estimuladores de la salivación

Los tipos de defectos durante el proceso de compresión suelen presentarse muchos problemas que pueden agruparse en dos categorías: los relacionados con la formulación (ingredientes, granulometría del producto, contenido de agua, etc.) y la otra relacionada con el equipo y condiciones ambientales de producción el tipo de equipo utilizado. Los defectos de las tabletas son:

- Laminación y decapado (capping): Ocurre cuando en la eyección desde el punzón superior se arranca la parte superior de la tableta. Este defecto puede ocurrir en el momento del tableteado u horas después. Las causas son: gránulos frágiles y porosos que hacen que se entrape el aire durante la compresión, y no ;haya una deformación plástica. el exceso de finos que se genera al aplicar la presión de compresión, gránulos excesivamente secos o excesivamente húmedos, gránulos con fuerzas de adhesión muy fuertes, punzones no bien lubricados y excesiva velocidad de compresión, matrices con superficies de expansión que hacen que la tableta se parta cuando ascienda el punzón inferior al no haber espacio para desalojar el aire.(12)
- Pegado (sticking): De vez en cuando todo o parte del comprimido se pega a los punzones o a la matriz. La causa es la excesiva humedad del granulado o de los punzones, también puede ocurrir por lubricantes de bajo punto de fusión, punzones rayados y uso de una muy baja presión de compactación.
- Ruidos en la tableteadora: Se producen por el rozamiento por la adhesión de la masa de las tabletas a la pared de la matriz o a la cabeza del punzón inferior. Esto ocurre en

granulados muy húmedos, o muy poco lubricado o por el uso de punzones desgastados.

- Fragilidad: Ocurre cuando la forma y tamaño de los gránulos es muy irregular, también por granulados muy porosos y falta de aglutinantes e insuficiente presión de compactación.
- Excesiva dureza: Se produce por el exceso de aglutinantes, poca porosidad y humectabilidad del granulado, forma y tamaño irregular de este y excesiva presión de compactación. (12)

## **1.8 PARTES DE UN FITOMEDICAMENTO**

- Principio activo
- Excipientes

## **1.9 EXCIPIENTES**

Los excipientes están bien definidos en la farmacopea oficial. Sin embargo, se sabe que la farmacopea, puede tener especificaciones diferentes, tales como tamaño de partícula, impurezas, humedad, etc. (53)

### 1.9.1 FOSFATO DICÁLCICO

El fosfato dicálcico ( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ). Es la sal inorgánica más utilizada como diluyente. Su síntesis tiene lugar a través de un procedimiento complejo a partir de ácido fosfórico e hidróxido sódico, se utiliza como excipiente y como fuente de calcio en suplementos nutricionales. Su uso como excipiente se debe a sus propiedades de compactación así como a las buenas propiedades de flujo, no es higroscópico, incluso en presencia de humedad relativa superior al 80%. Es estable a temperatura ambiente, aunque pierde cantidades pequeñas de humedad cuando se expone a temperaturas elevadas (40-60) °C. (54)

### 1.9.2 POVIDONA

Es producto de polimerización de la N-vinilpirrolidona. Fue la polivinilpirrolidona soluble, patentada en 1939. La USP describe la povidona como un polímero sintético que consiste esencialmente de grupos lineales de 1-vinil-2-pirrolidona, el grado de polimerización del radical libre en agua o isopropanol con lleva polímeros de pesos moleculares variados. (55)

La povidona se usa en una gran variedad de formulaciones farmacéuticas, y en su mayoría en formas de dosificación sólidas. En formulación de comprimidos se emplean como aglutinante líquido (soluciones acuosas, a concentraciones del 2-6%) en procesos de granulación húmeda, si bien también puede adicionarse a mezclas de polvos en forma seca y granularse por adición de agua, alcohol e isopropanol. La povidona además se utiliza como disgregante y para favorecer la disolución de principios activos poco solubles. (56)

### 1.9.3 CELULOSA MICROCRISTALINA

La celulosa cristalina o Avicel PH 101 se obtiene a partir de la celulosa despolimerizada de alta pureza microbiológica y química, de peso molecular alrededor de 36000, la celulosa microcristalina es uno de los diluyentes más utilizados. Presenta excelentes propiedades como tal, y puede actuar también como a disgregante y aglutinante. De los diferentes excipientes de compresión directa existentes, la celulosa microcristalina es uno de los que presenta mejor compresibilidad, debido a las características de las partículas microcristalinas que durante la compresión se disponen en capas horizontales unidas por puentes de hidrógeno que se establecen entre moléculas adyacentes y confieren una elevada cohesividad y resistencia a la rotura del comprimido resultante. Presenta asimismo un elevado potencial de dilución debido a su baja densidad. Fisiológicamente es inerte, estable y compatible con la mayoría de excipientes y principios activos.

Se puede utilizar como diluyente en comprimidos y cápsulas, también en procesos de compresión vía húmeda o directa. Otras aplicaciones son como lubricante y disgregante en formulación de comprimidos. (57)

### 1.9.4 ESTEARATO DE MAGNÉSIO

El estearato magnésico es un compuesto de magnesio mezclado con ácidos orgánicos sólidos obtenidos de grasas, es un polvo muy fino blanco, untuoso al tacto, con ligero olor ceroso es prácticamente insoluble en etanol (95%), éter y agua, ligeramente soluble en benceno caliente o etanol caliente (95%), es incompatible con ácidos fuertes, bases fuertes y sales de hierro. No se debe mezclar con materiales fuertemente oxidantes.

Se utiliza principalmente como lubricante en capsulas y comprimidos entre las concentraciones de 0,25 y 2,0 %. También puede utilizarse en cosmética y en productos alimentarios.

El estearato de magnesio es hidrófobo y su presencia excesiva puede retardar la disolución de los fármacos sólidos y disminuir la dureza de los comprimidos o aumentar la friabilidad. El tiempo de mezclado ha de controlarse ya que también puede provocar aumento de variabilidad del proceso y disminución en la velocidad de disolución. (58)

## **1.10 COMPRESIÓN**

La fabricación de comprimidos sólidos es un proceso complejo, que requiere varios pasos para comprimir polvos. Como resultado, las formulaciones que proporcionan los fármacos al lugar de acción, mientras se mantiene un perfil de estabilidad apropiada, son valiosos.

Sin embargo, una formulación, requiere una comprensión del entorno de fabricación propicio para la fabricación de una forma de dosificación. (53)

### **1.10.1 EQUIPO DE COMPRESION**

Otra variable importante en el proceso de fabricación es la prensa de tabletas o una máquina de encapsulación, los equipos requieren granulaciones con buenas características de flujo y una buena uniformidad. Para las nuevas tableteadoras se debe controlar la variación de peso

por la fuerza de compresión y requieren granulación uniforme para funcionar correctamente,  
(53)

TABLA No3. DESCRIPCION TABLETEADORA STOKES RBII

Nombre:	Tableteadora	
Marca:	Stokes RBII	
Número de Serie:	B 01348	
Lote:	96820	
Punzones:	16	
Motor:	Electrical motors	

Fuente: Barros. K, ESPOCH 2012

### 1.10.2 MÉTODO DE COMPRESIÓN

La tecnología utilizada en la compresión directa supone de gran importancia en las formulaciones de tabletas, debido a que es a menudo el medio más barato, sobre todo en la producción de medicamentos genéricos. Los factores limitantes son las propiedades físicas de la sustancia activa y su concentración en los comprimidos. Incluso sustancias tales como ácido ascórbico que son poco adecuados para la compresión directa, debido a la friabilidad de sus cristales, normalmente puede comprimirse directamente en tabletas con

concentraciones de 30% a 40%. Sin embargo, esta técnica no es tan adecuada si el contenido de ácido ascórbico es mayor. Este límite puede ser desplazado hacia arriba por especial directos auxiliares de compresión, (53).

### 1.10.3 GRANULACIÓN HÚMEDA

Polvos de drogas a menudo no son fácilmente compresibles. Incluso si son compresibles, la pequeña cantidad que necesita ser dispensado requiere la adición de excipientes para aumento de volumen del producto; Sin embargo, la adición de estos agentes incompatibles pueden hacer que la mezcla sea menos compresible.

El dilema con los polvos es que debe fluir fácilmente para llenar las cavidades, pero como el tamaño de partícula se hace más pequeño y junto con la fricción entre partículas que mantiene el polvo para que fluya (ángulo de reposo), Por lo tanto, para que los polvos fluyan fácilmente en las cavidades de compresión, se debe tener presente la forma granular, en lugar de un polvo fino. Los polvos pueden ser convertidos a forma granular mojándolas y secándolas para formar los enlaces entre las partículas, en presencia de agentes de unión (el más popular es almidón). El proceso de granulación en húmedo, por lo tanto, implica la mezcla de los polvos con una pasta de almidón (generalmente aproximadamente el 30%) o el uso de polivinilpirrolidona (PVP) en un disolvente orgánico para hacer una masa húmeda.

En la mayoría de los casos se extiende en bandejas, y se seca a 50 °C a 60 °C o directamente se coloca en un secador de lecho fluido. La prueba de secado es que la LOD varía de 1% a 3%. Esto se conoce como granulación en húmedo.(53)

## **1.11 CONTROL DE CALIDAD DE TABLETAS**

### **1.11.1 TAMAÑO, DIÁMETRO Y ESPESOR**

Las medidas deben tener máximo una variación del 5% del valor estandarizado. Variaciones pequeñas de la altura o el diámetro no deben notarse a simple vista. Variaciones altas pueden producir dificultades al empacar las unidades tanto en el blisteado como en el llenado de recipientes de dosis múltiples. Si se mantiene la presión de la tableteadora constante, el grosor cambiará según las variaciones durante el llenado de matrices reflejándose en el peso del comprimido. Los factores que influyen el grosor de las tabletas son:

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

Indirectamente se controla el grosor, controlando las materias primas, condiciones de operación de la máquina, y las propiedades fundamentales del granulado. El grosor de la corona de tabletas individuales se puede medir con un micrómetro.

A veces el grosor de las tabletas se utiliza para medir las densidades bajo presiones estándar. Si se modifica una formulación haciendo más densa la tableta a cierta presión, provocará que estas tengan mayor fuerza mecánica y resistencia a la fricción, lo que conduce a que los tiempos de desintegración y de disolución se prolonguen. (59)

### 1.11.2 DUREZA

Es la fuerza de tensión que se aplica diametralmente a la tableta hasta fracturarla. Una tableta requiere una cierta cantidad de dureza (fuerza de rompimiento diametral) para soportar el choque mecánico por la manipulación durante su fabricación, empaque, distribución y uso. Por esta razón, se debe regular la presión y velocidad de compresión durante el proceso. (60)

### 1.11.3 VARIACIÓN DE PESO

Está relacionada con la uniformidad de dosis del fármaco. La variación de peso se debe a problemas de granulación y problemas mecánicos. El peso de las tabletas se determina por la geometría de la matriz y los punzones, además de la capacidad de flujo del granulado que puede causar llenados intermitentes de las matrices. El mal mezclado del aglutinante influye también. Si el tamaño del gránulo es muy grande influye negativamente en el llenado de las matrices. Si el granulado tiene un amplio tamaño de distribución de partícula, tendrán localizadas no uniformidades y estratificación (poco mezclado o mucha vibración) en la tolva. Pequeñas diferencias en la longitud del punzón, y suciedad interior puede causar también variación de peso. Otras causas de la variación de peso son:

- Tamaño y forma irregular del granulado
- Exceso de finos
- Humedad excesiva
- Exceso de velocidad de compresión
- Punzón inferior flojo. (59)

Como el peso se relaciona con las dimensiones de las tabletas, y como las tabletas contienen una cantidad de fármaco con respecto a la fórmula maestra, se puede chequear la cantidad de fármaco verificando durante el proceso el peso de un número establecido de tabletas en forma individual (las utilizadas para el ensayo), hallando la media y comparando los pesos individuales con esta. No más de 2 tabletas deben quedar por fuera del límite de %, y ninguna tableta debe diferir en más del doble del límite de porcentaje. La variación de peso puede deberse a la falta de uniformidad de los gránulos ya que el llenado siempre es volumétrico. (55)

#### 1.11.4 FRIABILIDAD

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

Para este análisis se acostumbran a utilizar dos equipos, el Erweka TAP y el Friabilizador Roche. El primero consiste de un disco con una serie de obstáculos en su borde interno en los cuales se colocan las tabletas haciéndolas chocar y friccionar simultáneamente. Este equipo actualmente es poco utilizado.

El segundo es el equipo Roche, existen equipos con doble compartimento para correr dos muestras simultáneas.

La USP 25 exige que se tomen 10 tabletas si su peso es superior a 650 mg, éstas se limpian y pesan exactamente, luego se someten a los efectos de abrasión y golpes utilizando una cámara plástica de 6 pulgadas de radio que gira a 25rpm por 4 a minutos (100 veces). Si al

final de la prueba queda alguna tableta partida, resquebrajada la prueba no se cumple. Si inicialmente se obtiene una friabilidad mayor de 1%, se debe repetir la prueba dos veces más y el promedio de las tres pruebas no debe exceder el 1.0. En general las tabletas que pierden entre 0.0 a 1.0% del peso se consideran aceptables. Algunas tabletas masticables y las efervescentes pueden tener una mayor friabilidad. Si en el resultado hay una tableta despicada aunque el peso del polvo sea pequeño se deben descartar las tabletas. La alta friabilidad puede deberse al desgaste de los punzones. Un bajo porcentaje de humedad ayuda como aglutinante (2-4%), humedades muy bajas (<1%) producirán tabletas más friables. (55)

#### 1.11.5 DESINTEGRACIÓN

La desintegración es el estado en que cualquier residuo de la unidad, excepto los fragmentos de recubrimiento insoluble o cápsulas permanece en la malla del equipo como una masa suave. La desintegración sirve al fabricante como guía en la preparación de una fórmula óptima y en las pruebas de control de proceso para asegurar la uniformidad de lote a lote. Si se desintegra una tableta no quiere decir que el fármaco se vaya a disolver.

El equipo de desintegración según la USP 25 se compone de 6 tubos de 3 pulgadas de largo abierto en la parte superior sostenidos por un tamiz # 10 (1700 $\mu$ M) o 8 (2000 $\mu$ M). En cada cilindro se coloca una tableta y la canasta se sumerge en un beaker de 1L con agua, fluido gástrico o fluido intestinal simulado a 37 $\pm$  2°C. Durante el movimiento de vaivén (30 veces/minuto) la canasta debe quedar entre 2.5 cm de la superficie y 2.5 cm del fondo del beaker. Los discos se utilizan para evitar que las tabletas floten. (55)

Especificaciones no mayor a 30 minutos.

En la desintegración de los fármacos depende del diluyente utilizado, el tipo y cantidad de aglutinante y de desintegrante, cantidad de lubricante, la presión de compactación y el método de incorporación. (59)

## **1.12 ESTABILIDAD Y VIDA UTIL DE UN FITOMEDICAMENTO**

El estudio de la estabilidad de productos naturales proporciona informaciones que indican el grado de estabilidad relativa de un producto en las variadas condiciones a las que pueda estar sujeto desde su fabricación hasta su expiración. (39)

Esta estabilidad es relativa, pues varía con el tiempo y en función de factores que aceleran o retardan alteraciones en los parámetros del producto. Modificaciones dentro de límites determinados pueden no configurar como motivo para reprobación del producto. (39)

El estudio de la estabilidad de productos cosméticos contribuye para; Orientar el desarrollo de la formulación y del material de acondicionamiento, adecuado, proporcionar ayudas para el perfeccionamiento de las formulaciones, estimar el plazo de validez y proporcionar informaciones para su confirmación, auxiliar en el monitoreo de la estabilidad organoléptica, físico-química y microbiológica, produciendo informaciones sobre la confiabilidad y seguridad de los productos. (39)

### **1.12.1 FACTORES QUE AFECTAN LA ESTABILIDAD**

Cada componente, activo o no, puede afectar la estabilidad de un producto. Variables relacionadas a la formulación, al proceso de fabricación, al material de acondicionamiento y a las condiciones ambientales y de transporte pueden influenciar en la estabilidad del producto. Conforme el origen, las alteraciones pueden ser clasificadas como extrínsecas,

cuando son determinadas por factores externos; o intrínsecas, cuando son determinadas por factores inherentes a la formulación. (39)

### 1.12.2 FACTORES EXTRÍNSECOS

Se refieren a factores externos a los cuales el producto está expuesto, tales como:

- 1) Tiempo: El envejecimiento del producto puede llevar a alteraciones en las características organolépticas, físico-químicas, microbiológicas y toxicológicas.
  
- 2) Temperatura: Temperaturas elevadas aceleran reacciones físico-químicas y químicas, ocasionando alteraciones en: la actividad de componentes, viscosidad, aspecto, color y olor del producto, bajas temperaturas aceleran posibles alteraciones físicas como turbiedad, precipitación, cristalización, problemas generados, en función de temperaturas elevadas o muy bajas, también pueden ser resultantes de disconformidades en el proceso de fabricación, almacenamiento o transporte del producto.

#### 3) Luz y Oxígeno

La luz ultravioleta, conjuntamente con el oxígeno, origina la formación de radicales libres y desencadena reacciones de óxido-reducción, Los productos sensibles a la acción de la luz deben ser acondicionados en lugares protegidos, en frascos opacos u oscuros y deben ser adicionadas sustancias antioxidantes en la formulación, con el propósito de retardar el proceso oxidativo. (39)

### 1.12.3 INCOMPATIBILIDAD QUIMICA

- 1) pH: Se deben compatibilizar tres diferentes aspectos relacionados al valor y para las estabilidad de los ingredientes de la formulación, eficacia y seguridad del producto.

2) Reacciones de Óxido-Reducción: Ocurren procesos de oxidación o reducción llevando a alteraciones de la actividad de las sustancias activas, de las características organolépticas y físicas de las formulaciones.

3) Reacciones de Hidrólisis: Suceden en la presencia del agua, siendo más sensibles las sustancias con funciones éster y amida. Cuanto más elevado es el contenido de agua en la formulación, es más probable que se presente este tipo de reacción.

4) Interacción entre los ingredientes de la formulación son reacciones químicas indeseables que pueden ocurrir entre ingredientes de la formulación anulando o alterando su actividad.

5) Interacción entre ingredientes de la formulación y el material de acondicionamiento son alteraciones químicas que pueden acarrear modificación a nivel físico o químico entre los componentes del material de acondicionamiento y los ingredientes de la formulación. (39)

#### 1.12.4 ZONAS CLIMATICAS ESTABLECIDAS PARA ESTUDIO DE ESTABILIDAD

Debido a que un producto farmacéutico puede ser comercializado en cualquier parte del mundo, y por ende hay una gran variedad de tipos de clima, los estudios de estabilidad se dividieron en las siguientes zonas climáticas (12).

**TABLA No 4. ZONAS CLIMÁTICAS PARA UN ESTUDIO DE ESTABILIDAD**

ZONA	DESCRIPCIÓN	TEMPERATURA	HUMEDAD
ZONA 1	Clima Templado	25°C+/- 2°C	45%+/- 5%
ZONA 2	Mediterráneo	25°C+/- 2°C	60%+/- 5%
ZONA 3	Caliente y seco	30°C+/- 2°C	35%+/- 5%
ZONA 4	Caliente y húmedo	30°C+/- 2°C	70%+/- 5%

FUENTE: BID (54).2108 PP.

#### 1.12.5 METODO DE POPPE

Es una variación del método de Arrhenius, es más práctico y seguro, no se necesita determinar el orden de reacción, no se necesita un porcentaje alto de degradación del principio activo.

Se basa en determinar tablas de contingencia y determinar el porcentaje degradado del principio activo a diferentes temperaturas considerando energías de activación usuales para productos farmacéuticos. Dependiendo del tiempo para el que se realicen las tablas de contingencia, se podrá estimar si el producto tiene determinados meses previamente establecidos de vida útil.

Este es un método muy utilizado en investigación y desarrollo de nuevos fármacos, este método se basa en la ecuación de Arrhenius:

$$K = (\kappa T / \eta) e^{-E_a}$$

En donde:

K= Velocidad de reacción.

$\kappa$  = Constante de Boltzman  $1.38 \times 10^{-16}$  erg. °K

$\eta$  = Constante de Plank  $6.624 \times 10^{-27}$  erg. s

Ea = Energía de activación.

## METODOLOGÍA

Se procede a elaborar la tabla de contingencia de la siguiente forma:

Basados en las dos ecuaciones:

$$K = (\kappa T / \eta) e^{-E_a}$$

$$K = A e^{-E/RT}$$

Igualamos ecuaciones y despejemos A:

$$A = [(1,38 \times 10^{-16}) \text{erg}^\circ \text{k} / (6,624 \times 10^{-27}) \text{erg} \cdot \text{seg}] T$$
$$A = ((2,0833 \times 10^{10}) ^\circ \text{K}^{-1} \cdot \text{seg}^{-1}) T$$

Calculando A, a dos temperaturas extremas 0°C y 50°C tenemos:

$$A = ((2,0833 \times 10^{10}) ^\circ \text{K}^{-1} \cdot \text{seg}^{-1}) \times 273^\circ \text{K} = 5,68741 \times 10^{12} \text{seg}^{-1}$$
$$A = ((2,0833 \times 10^{10}) ^\circ \text{K}^{-1} \cdot \text{seg}^{-1}) \times 323^\circ \text{K} = 6,72906 \times 10^{12} \text{seg}^{-1}$$

Los datos de A se mantienen constantes a diferentes temperaturas, por lo cual tenemos:

$$K_1 = A_1 e^{-E_a/RT_1}$$

$$K_2 = A_2 e^{-E_a/RT_2}$$

Dividiendo y eliminando A tenemos:

Aplicando logaritmos:

$$\frac{K_1}{K_2} = e^{(E_a/R)(T_1-T_2)/(T_1-T_2)}$$

Aplicando logaritmos

$$\ln\left(\frac{K_1}{K_2}\right) = \frac{(Ea/R)(T_1 - T_2)}{T_1 - T_2}$$

$$\ln K_2 = \frac{(Ea/R)(T_1 - T_2)}{T_1 - T_2} + \ln K_1$$

Posteriormente se calcula  $K_1$  a una temperatura de 25°C, siguiendo una cinética de orden uno, y un tiempo de 24 meses.

$$\ln C = \ln C_0 - K_1 t$$

$$K_1 = \frac{\ln C_0 - \ln C}{t}$$

$$K_1 = \frac{0,105}{t}$$

Siguiendo a esto podemos calcular  $K_2$  a 30°C tomando en cuenta las energías de activación de 10 Kcal/mol y 25 Kcal/mol:

$$\ln K_2 = \frac{(10000 / 1,987) \text{ cal.mol} / ^\circ \text{K} \cdot \text{cal.mol} (303 - 298) ^\circ \text{K}}{(303 \times 298) ^\circ \text{K}} + \ln 4,38 \times 10^{-3} = -5,1499$$

$$\text{anti ln} - 5,1499 = 5,8 \times 10^{-3} \text{ mes}^{-1}$$

Este mismo cálculo se realiza para una energía de activación de 25 Kcal/mol a 30°C, y similar para 40°C y 50°C.

De esta manera obtenemos la siguiente tabla:

**TABLA No 5. VALORES DE CONSTANTES PARA DIFERENTES TEMPERATURAS Y ENERGÍAS DE ACTIVACIÓN DEL MÉTODO DE POPPE.**

°C	°K	E <sub>a</sub> 10 Kcal/mol (mes <sup>-1</sup> )	E <sub>a</sub> 25 Kcal/mol (mes <sup>-1</sup> )
25	298	4.38x10 <sup>-3</sup>	4.38x10 <sup>-3</sup>
30	303	5.80x10 <sup>-3</sup>	8.81x10 <sup>-3</sup>
40	313	9.86x10 <sup>-3</sup>	3.32x10 <sup>-3</sup>
50	323	1.62x10 <sup>-3</sup>	1.15x10 <sup>-3</sup>

Una vez obtenidas las constantes procedemos a calcular el porcentaje remanente y el degradado:

$$C = C_0 e^{-kt}$$

$$C = 100 x e^{(4.39 \times 10^{-3})(3)\text{meses}}$$

$$C = 98.69\% \text{ remanente}$$

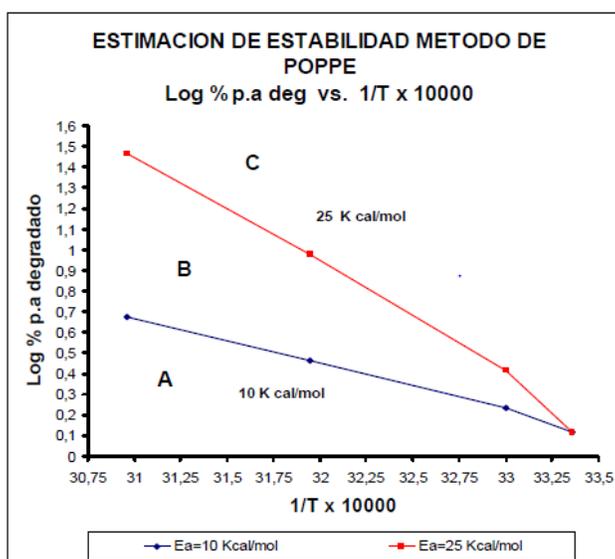
$$\% \text{ degradado} = 100 - 98,69 = 1,31\%$$

En donde:

C= Concentración final.

C<sub>0</sub>= Concentración inicial.

Una vez calculados todos los porcentajes, se procede a elaborar la tabla de contingencia a partir de la cual graficamos la curva Log % degradado vs. 1/T x 10000.



**GRÁFICO No. 1 ESTABILIDAD DE MÉTODO DE POPPE**

En base a la gráfica se obtiene el periodo de vida útil:

- Si se ubica en el área A, el producto tiene la probabilidad de tener un período de vida útil mayor a dos años.
- Si se ubica en el área B, el producto tiene buenas probabilidades de tener un período de vida útil de dos años.
- Si se ubica en el área C el periodo de vida útil del producto es muy probable que sea menor a dos años.

## **CAPÍTULO II**

### **2. PARTE EXPERIMENTAL**

#### **2.1 LUGAR Y PRUEBAS DE ENSAYO**

La presente investigación se desarrolló en el Laboratorio de Productos naturales, Tecnología Farmacéutica, Análisis de Medicamentos, laboratorio de Microbiología aplicada de la Facultad de Ciencias de la ESPOCH y en la Planta Piloto Farmacéutica de la Universidad Central del Ecuador.

#### **2.2 MATERIALES EQUIPOS Y REACTIVOS**

##### **2.2.1 MATERIA VEGETAL**

- Ajo (*Allium sativum*)
- Manzanilla (*Matricaria recutita*)
- Jengibre (*Zingiber officinale r.*)

##### **2.2.2 MATERIALES DE LABORATORIO**

- Varilla de agitación
- Probetas
- Pipetas volumétricas
- Pipetas 1, 5, 10 mL

- Pera de succión
- Erlenmeyer
- Picnómetro
- Mascarilla
- Recipientes de plástico 12L
- Papel Aluminio
- Masqui
- Placas para cromatografía en capa fina
- Algodón
- Mechero
- Cápsula de porcelana
- Desecador
- Trípode
- Embudo
- Vasos de precipitación
- Pinza para capsulas
- Pinza para buretas
- Soporte universal
- Tubos capilares
- Placas cromatográficas con indicador fluorescente
- Espátulas semi industriales
- Envases plásticos número 2 de 500mL
- Gradillas
- Tubos de ensayo

### 2.2.3 EQUIPO

- Tableadora Stokes RBII
- pH metro (Hanna HI98127)
- Balanza técnica (Orion)
- Balanza Analítica (Boeco)
- Estufa (Fanem)
- Cámara Digital
- Malla N° 12 y 16.
- Cámara de maduración.
- Friabilometro (Eweka)
- Reverbero Eléctrico
- Mufla
- Desecador
- Desintegrador pharma test
- Cámara de flujo laminar
- Autoclave
- Centrifuga

### 2.2.4 REACTIVOS

- Acetato de etilo
- Ácido acético glacial
- Ácido clorhídrico
- Acido fórmico
- Ácido sulfúrico concentrado
- Aerosil
- Agua destilada
- Almidón de maíz
- Almidón sodio gliconato
- Cinta de magnesio metálico

- Cloroformo
- Cloruro férrico
- Etanol 70%
- Estearato de magnesio
- Lactosa monohidratada
- Metanol
- Nihidrina 5% acetona
- Reactivo de Baljet
- Reactivo de Dragendorff
- Reactivo de Fehling
- Reactivo Libermann- Buchard
- Reactivo Rosenthaler
- Reactivo Sudan III
- Talco farmacéutico
- Tolueno
- Vainillina
- Vapores de amoniaco

## **2.3 TÉCNICAS**

### **2.3.1 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD DE LA ESPECIE VEGETAL**

El control de calidad de la droga se lo realizó considerando las metodologías de la OMS, y demás organismos encargados de asegurar la calidad de los productos fitofarmacéuticos.

Para el control de calidad de la droga cruda se realizan las siguientes pruebas:

- Determinación de la humedad
- Cenizas totales

- Cenizas solubles en agua
- Cenizas insolubles en ácido clorhídrico
- Determinación de sustancias solubles
- Determinación de microorganismos

### 2.3.2 DETERMINACIÓN DE HUMEDAD

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

Expresión de los resultados.

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

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

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

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

M = masa de la cápsula vacía.

100 = factor matemático.

### 2.3.3 DETERMINACIÓN DE CENIZAS TOTALES

Se determina la masa de 2.0 g. de la muestra de ensayo con una variación permisible de 0.5mg en un crisol de porcelana previamente tarado.

Calentar suavemente la porción de ensayo aumentando la temperatura hasta carbonizar y luego incinerar en un horno mufla a temperaturas de 700 a 750 °C, durante 2h.

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

Para obtener masa constante los intervalos entre calentamiento y pesada son de 30 min. Si el residuo presenta trazas de carbón, se le añaden unas gotas de solución de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> concentrado, ácido nítrico o solución de nitrato de amonio al 10% y se calienta hasta evaporar los solventes. Al enfriar el crisol el residuo es de color blanco.

Expresión de los resultados:

$$\%CT = \frac{M2 - M}{M1 - M} \times 100$$

%CT = porcentaje de cenizas totales en base hidratada.

M = peso del crisol vacío (g).

M1= peso del crisol con la porción de ensayo (g).

M2= peso del crisol con la ceniza (g).

100= factor matemático para los cálculos.

#### 2.3.4 DETERMINACIÓN DE CENIZAS SOLUBLES EN AGUA

A las cenizas totales obtenidas según el apartado anterior, se le añaden de 15 a 20 mL de agua. El crisol se tapa y se hierva suavemente a la llama del mechero durante 5 min.

La solución se filtra a través del papel de filtro libre de cenizas. El filtro con el residuo se transfiere al crisol inicial, se carboniza en un mechero y luego se incinera en un horno mufla de 700-750 °C., durante 2h. Posteriormente se coloca en una desecadora y cuando alcance la temperatura ambiente se pesa. Se repite el procedimiento hasta alcanzar peso constante.

Expresión de los resultados.

$$\%CA = \frac{M2 - Ma}{M1 - M} \times 100$$

%CA = porcentaje de cenizas solubles en agua en base hidratada.

M2 = peso del crisol con las cenizas totales (g).

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

M1 = peso del crisol con la muestra de ensayo (g).

M = peso del crisol vacío.

100 = factor matemático.

### 2.3.5 DETERMINACIÓN DE CENIZAS INSOLUBLES EN ACIDO CLORHIDRICO

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

La solución se filtra a través de un papel de filtro libre de cenizas; se lava el residuo con agua caliente hasta que el filtrado acidulado con ácido nítrico al cual se le añade una o dos gotas de solución de nitrato de plata 0.1M. No muestre presencia de cloruros.

El filtrado con el residuo se deseca de 100 a 105 °C., se transfiere al crisol inicial y se incinera en un horno mufla a una temperatura de 700-750 °C durante 2h00 (si no se señala otra temperatura en la norma específica) Posteriormente se coloca en una desecadora y cuando alcance la temperatura ambiente se pesa. Se repite el procedimiento hasta obtener masa constante.

Expresión de los resultados:

$$\%CI = \frac{M2 - M}{M1 - M} \times 100$$

%CI= porcentaje de cenizas insolubles en ácido clorhídrico en base hidratada.

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

M1= peso del crisol con cenizas insolubles en acido clorhidrico

M2= peso del crisol con la ceniza (g.)

100= factor matemático.

### 2.3.6 DETERMINACIÓN DE SUSTANCIAS SOLUBLES

De la muestra de ensayo previamente pulverizada y tamizada se pesa 5 g y se transfiere a un frasco cónico con tapa con capacidad de 250 mL. Se añade 100 mL de agua y se agita constantemente durante 6 horas. Dejar en reposo 24 horas, luego se agita 30 min. y se filtra por papel.

Se toma una alícuota de 20 mL, se transfiere a una cápsula de porcelana previamente tarada, evaporar sobre baño de agua, se deseca en estufa a 105 °C, durante 3 horas, se enfría en un desecador y se pesa. El ensayo se realiza por triplicado.

Expresión de los resultados.

$$\%Ss = \frac{R * 500 * 100}{M * (100 - H)}$$

%Ss = porcentaje de sustancias solubles en base hidratada.

H = Humedad de la muestra en %

R = Residuo de la muestra (g.)

M = Masa de la muestra de ensayo (g).

100 y 500 = factor matemático para los cálculos.

## 2.3.7 DETERMINACIÓN DE MICROORGANISMOS CONTAMINANTES EN LA DROGA CRUDA

### 2.3.7.1 MÉTODO DE CONTEO DE AEROBIOS MESÓFILOS TOTALES EN PLACA

- Pesar 25 g. de materia prima vegetal en un erlenmeyer estéril
- Agregar 250 mL de agua peptonada al 0.1% estéril y homogenizar; de este modo se obtiene una dilución de 10-1
- Dejar reposar por 1 hora.
- De esta dilución, tomar 1 mL y mezclar con 9 mL de agua peptonada 0.1% y obtener una dilución de 10-2. De este modo realizar otras diluciones.
- Se preparan tubos de ensayo tapa rosca con 15 mL de medio de cultivo PCA (Plate count agar).
- A cada tubo con agar se adiciona 1 mL de la dilución preparada en el agua peptonada al 0.1%.
- Homogenizar en un vortex, y el contenido de cada tubo verter en cajas petri.
- Incubar a  $35\pm 2^{\circ}\text{C}$  por 48 horas.
- Transcurrido este tiempo, realizar la lectura.
- Contar las colonias que se desarrollan y se anota el resultado de las placas con mayor número de colonias. (24)

## 2.3.8 DETERMINACIÓN DE COLIFORMES TOTALES

### a) PRUEBA PRESUNTIVA.

- Pesar 25 g de materia prima vegetal en un erlenmeyer estéril.
- Agregar 250 mL de agua peptonada al 0.1% estéril y homogenizar. De este modo se obtiene una dilución de 10-1.
- Dejar reposar por 1 hora.

- De esta dilución, tomar 1 mL y mezclar con 9 mL de agua peptonada 0.1% y obtener una dilución de 10-2.
- Colocar 1 mL de cada una de las diluciones en 10 mL de caldo lactosado.
- Incubar por 24-48 h. a  $35 \pm 2^\circ\text{C}$ .
- Observar si existe turbidez en el caldo lactosado y/o presencia de burbujas en la campana Durham (fermentación con formación de gas).

b) PRUEBA CONFIRMATORIA.

- De los tubos positivos en caldo lactosado tomar 2 o 3 asadas y sembrar en tubos 10mL de caldo BRILLA.
- Incubar por 24-48 h. a  $35 \pm 2^\circ\text{C}$ .
- Observar si existe turbidez en el caldo lactosado y/o presencia de burbujas en la campana Durham (fermentación con formación de gas).
- Los resultados se interpretaron según la tabla de NMP.

**TABLA No 6. DATOS PARA LA INTERPRETACIÓN DEL NMP PARA LA DETERMINACIÓN DE COLIFORMES TOTALES.**

COMBINACIÓN DE TUBOS.	NMP	COMBINACIÓN DE TUBOS.	NMP
0-0-0	<3	3-0-0	23
0-0-1	3	3-0-1	39
0-1-0	3	3-0-2	64
1-0-0	4	3-1-0	43
1-0-1	7	3-1-1	75
1-1-0	7	3-1-2	120
1-1-1	11	3-2-0	93
1-2-0	11	3-2-1	150
2-0-0	9	3-2-2	210
2-0-1	14	3-3-0	240



### 2.3.9.1 MÉTODO DE CONTEO EN PLACA

- Pesar 25 g. de materia prima vegetal en un erlenmeyer estéril.
- Agregar 250 mL de agua peptonada al 0.1% estéril y homogenizar; de este modo se obtiene una dilución de  $10^{-1}$ .
- Dejar reposar por 1 hora.
- De esta dilución, tomar 1 mL y mezclar con 9 mL de agua peptonada 0.1% y obtener una dilución de  $10^{-2}$ .
- Preparar cajas petri con medio de cultivo OGY.
- Sobre las cajas petri colocar 0.1 mL de las diluciones respectivas y extender mediante un extensor de vidrio.
- Incubar a temperatura ambiente por 5-7 días.
- Realizar el contaje.
- -El recuento del número de colonias formadas no debe ser mayor de 100 Colonias/caja. (24)

### 2.3.10 ELABORACIÓN DE EXTRACTOS FLUIDOS

Para la elaboración de extractos fluidos seguimos los siguientes pasos.

- En la materia prima vegetal previamente desinfectada, colocar alcohol al 70% en relación al peso del vegetal es decir por cada gramo de planta 1mL de alcohol
- Macerar por 48 horas
- Filtrar el macerado
- Destilar en rota vapor

## 2.3.11 CONTROL DE CALIDAD DE LOS EXTRACTOS

### 2.3.11.1 DESCRIPCIÓN ORGANOLÉPTICA.

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

### 2.3.11.2 DETERMINACIÓN DE pH.

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

### 2.3.11.3 DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE REFRACCIÓN

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

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

Donde:

(n)<sub>20</sub>: índice de refracción corregido.

(n<sub>T</sub>)<sub>d</sub>: índice de refracción determinado

0,00044 y 20: factores de corrección matemático

T: temperatura a la que se realiza la lectura.

#### 2.3.11.4 DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD RELATIVA

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

Donde:

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

D : densidad relativa.

M1 : peso del picnómetro con la muestra (g).

M2 : peso del picnómetro con el agua (g).

M : peso del picnómetro vacío (g).

#### 2.3.11.5 DETERMINACIÓN DE SÓLIDOS TOTALES

Transferir a una cápsula previamente tarada, 5 mL de muestra y llevar a baño maría, completar la evaporación en estufa a 105 °C. por 3 horas, pesar las cápsulas, y repetir el procedimiento hasta peso constante con intervalos de 30 minutos. Los resultados se expresan en porcentaje de sólidos totales y se reportan en cifras enteras, según fórmula:

Dónde:

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

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

P = masa de la cápsula vacía (g).

V = volumen de la porción de ensayo.

100 = factor matemático para el cálculo.

### 2.3.12 IDENTIFICACIÓN DE COMPUESTOS REPRESENTATIVOS

#### CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA

Para cada extracto fluido: Se aplica 10 µL del extracto de manzanilla, ajo, jengibre respectivamente en una placa cromatográfica de sílica gel con ayuda de un capilar, dejar secar después de cada aplicación, se introduce la placa en una cuba cromatografía con sistema de solvente de corrido hasta que el solvente recorra las  $\frac{3}{4}$  partes de la placa, retirar de la cuba y dejar secar para luego observar en la lámpara UV 365 nm, revelar la placa, dejar secar, calentar en la estufa y anotar los Rf.

Adsorbente: Sílica gel 60 F254 (Merck)

Sistema de solventes: Tolueno - Acetato de etilo (93:7)

Acetato de etilo- ácido fórmico - ácido acético glacial – agua (100:11:11:26).

Revelado: Ácido sulfúrico – vainillina.

Vapores de amonio

Sulfato de cerio

CÁLCULO:

$$Rf = \frac{\text{Distancia rrecorrida por la muestra}}{\text{Distancia rrecorrida por el solvente}}$$

#### CUANTIFICACIÓN DE PRINCIOS ACTIVOS

Para cuantificar cada uno de los compuestos responsables de la actividad adelgazante se toman 1mL de cada extracto y se lo lee a las siguientes longitudes de onda

**CUADRO No1. LONGITUDES DE ONDA A LA QUE FUERON LEIDOS LOS EXTRACTOS**

EXTRACTO	LONGITUD DE ONDA (nm)
MANZANILLA	254,4
AJO	254
JENGIBRE	282

Después se toma 10 mL de cada extracto y se lo lleva a un balón aforado de 10 mL y se lo diluye con etanol y se lee a las mismas longitudes de onda anteriores para obtener datos y realizar las curvas de calibración y establecer la concentración de cada compuesto con actividad adelgazante.

## **2.4 CONTROL DE CALIDAD DE EXCIPIENTES**

Los excipientes utilizados en la elaboración de los comprimidos Fito farmacéuticos son los siguientes:

### **2.4.1 Polivinilpirrolidona (PVP)**

#### **SOLUBILIDAD**

Soluble en agua, alcohol y cloroformo; insoluble en éter ,insoluble en cloroformo y éter. ph (Solución 1:20), el pH es entre 3 a 7 (34)

#### **IDENTIFICACIÓN**

- A: En 10 mL de solución 1:50, añadir 20 mL de HCl 1 N y 5 mL  $K_2Cr_2O_7$  TS. Se forma un precipitado naranja.

- B: Disolver 75 mg de nitrato de cobalto y 300 mg de tiocianato de amonio en 2 mL de agua. A esta solución se añade 5 mL de una solución de Povidona (1:50) y se acidifica con HCl 3N. Se forma un precipitado de color azul pálido.

- C: 5 mL de una solución (1 en 200) se adiciona unas gotas de Yoduro TS. Se produce un color rojo intenso. USP 25 2007

#### 2.4.2 ESTEARATO DE MAGNESIO

##### IDENTIFICACIÓN

A: Mezclar 25 g con 200 mL de agua caliente, añadir 60 mL de  $H_2SO_4$  2N y calentar la mezcla con agitación frecuente hasta que los ácidos grasos se separen completamente formando una capa transparente. Lavar los ácidos con agua hirviendo hasta que estén libres de sulfatos, recoger en un vaso y calentar en baño maría hasta que el agua se separe de los ácidos y sea clara.

B: Enfriar y separar la fase acuosa, entonces fundir los ácidos, filtrar en un vaso seco y secar a 100 °C por 20 minutos; la temperatura de solidificación de los ácidos grasos, no debe estar por debajo de los 54°C. USP 25 2007

##### SOLUBILIDAD

Es insoluble en agua, éter y alcohol. USP 25 2007

### 2.4.3 FOSFATO DICALCICO

#### SOLUBILIDAD

Ácido clorhídrico, agua. USP 25 2007

#### IDENTIFICACIÓN

A: Disolver 100mg en 5mL de ácido clorhídrico y 5mL de agua y añadir 2.5 mL de hidróxido de amonio y debe formarse un precipitado blanco. USP 25 2007

### 2.4.4 CELULOSA MICROCRISTALINA

Densidad 0.26g/mL -0,31g/mL, contenido de humedad menor al 5%, perdida por secado no mas del 10%. USP 25 2007

## 2.5 ELABORACIÓN DE TABLETAS

La tableteadora que se utiliza en el presente estudio se encuentra en el laboratorio de productos naturales de la Facultad de Ciencias de la ESPOCH, se calibra a una presión y volumen de llenado adecuado para la obtención de comprimidos con dureza que oscila entre 5 – 9 Kgf y pesos medios de 600 mg y posterior tratamiento de los datos.

METODO: Granulación húmeda

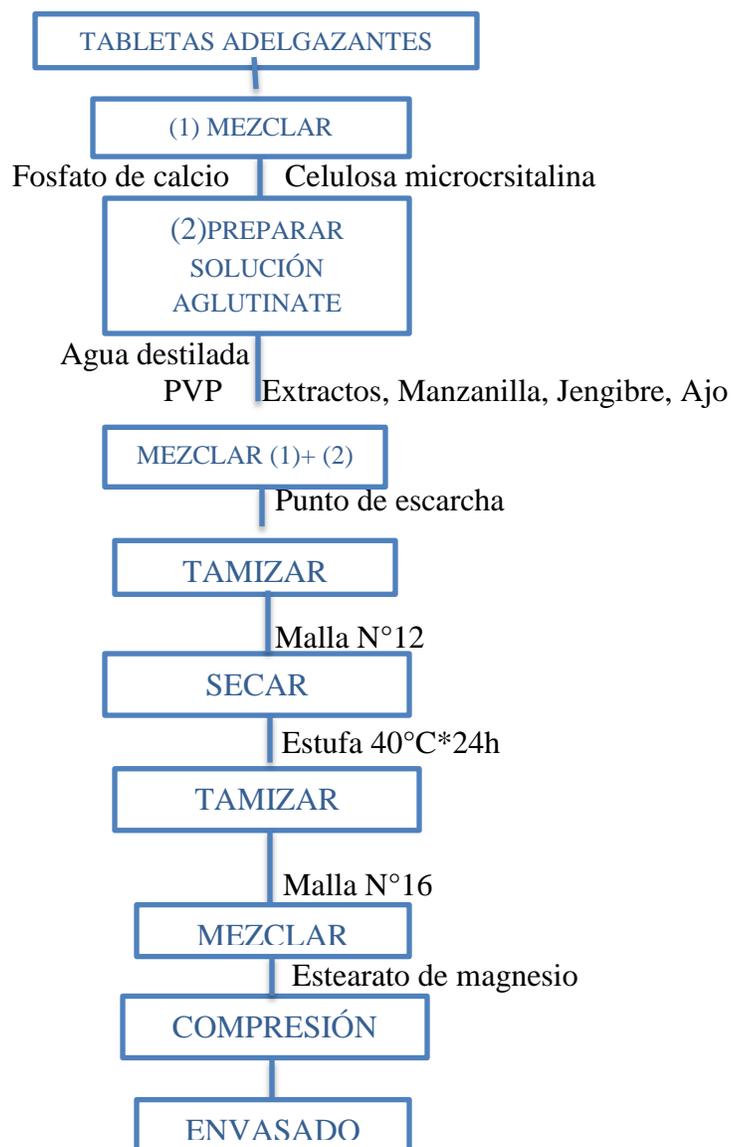
TAMAÑO DEL LOTE: 10 Kg

NUMERO DE LOTES: 3

**CUADRO No 2. FORMULACIÓN PARA LA ELABORACIÓN DE UN 1Kg DE TABLETAS ADELGAZANTES**

COMPUESTO		FUNCIÓN
FOSFATO DICÁLCICO	73%	DILUYENTE
CELULOSA MICROCRISTALINA	23%	DESINTEGRANTE
PVP	3%	AGLUTINANTE
ESTEARATO DE MAGNESIO	1%	LUBRICANTE
EXTRACTO DE MANZANILLA	115 mL	P.A
EXTRACTO DE AJO	68.9 mL	P.A
EXTRACTO DE JENGIBRE	44 mL	P.A

**GRAFICO No 2. DIAGRAMA DE FLUJO DE LA ELABORACIÓN DE TABLETAS ADELGAZANTES**



**PROCESO:**

1. Se pesó todos los constituyentes de la fórmula del lote
2. Se mezcló por 10 minutos la celulosa micro cristalina con el fosfato dicálcico
3. Preparación de la solución aglutinante en un vaso de precipitación constituida por povidona y los extractos de manzanilla, ajo, jengibre.
4. Se adiciono la solución aglutinante a la mezcla de los de la celulosa micro cristalina y fosfato dicálcico
5. Amasado hasta la obtención de un punto escarcha.
6. Se tamizó el granulado húmedo a través de una malla número 12.
7. Se secó la mezcla granulada en estufa a 40 °C durante 24 h
8. Se Tamizó la mezcla granulada y seca en malla número 16.
9. Finalmente se obtiene el granulado que será comprimido en la tableteadora

## **2.6 CONTROL DE CALIDAD DE COMPRIMIDOS**

### **2.6.1 DETERMINACIÓN DE HUMEDAD DEL GRANULADO**

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

CÁLCULO:

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

%H = Porcentaje de humedad.

MH = Muestra húmeda (g).

MS = Muestra seca (g)

100 = Factor matemático para los cálculos. (37)

## 2.7 CONTROL DE CALIDAD PARAMETROS FÍSICOS, QUÍMICOS Y MICROBIOLÓGICOS.

Tomar 20 comprimidos al azar de la muestra a analizar y por duplicado los siguientes parámetros:

### 2.7.1 PARÁMETROS FÍSICOS Y MICROBIOLÓGICOS

**CUADRO No 3. PARAMETROS ANALIZADOS EN EL CONTROL DE CALIDAD DE TABLETAS ADELGAZANTES**

PARAMETRO	METODO	EQUIPOS Y CONDICIONES	LIMITE
ASPECTO	Observación	Ojos	Color blanco, solido, sin polvo
PESO	Gravimetría	Balanza Analítica	590-610 mg
DUREZA *	Durometría	Durómetro Pharma test	5-9KgF
DIAMETRO		Durómetro Pharma test	
FRIABILIDAD*	Gravimetría	Friabilómetro Erweka (25 r.p.m ,4minutos) Balanza Analítica	Menor al 10%

DESINTEGRACIÓN	Solubilidad	Desintegrador QC-21 37°C ± 2°C.	Min 9 minutos Max 30 minutos
MICROBIOLÓGICOS	Método AOAC (990.12 recuento de aerobios en alimentos, film seco re hidratable, 35 cada 48 horas	Aerobios Mesófilos UFC g	10 <sup>5</sup>
	Método INEN 1529-6 técnica de número más probable 35 48horas	Coliformes totales NMP g	0
	Método INEN 1529-6 técnica de número más probable 35 48horas	Coliformes fecales y <i>E.coli.</i> NMP g	0

Fuente: USP 25; BARROS. K 2012

## 2.7.2 PARÁMETROS QUÍMICOS

### 2.7.2.1 CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA

1. Se tomó 10 comprimidos adelgazantes se pesaron, y trituraron en un mortero
2. Se adicionó 5mL alcohol y filtrar
3. Al filtrado se le adicionó 5mL de tolueno separar las dos fases, a la fase de tolueno colocar en un frasco ambar, y evaporar
4. A la fase de alcohol adicionar 5 mL de acetato de etilo, separar las dos fases a la fase de acetato de etilo colocar, en un frasco ambar y evaporar
5. A la fase con alcohol adicionar 5 mL de cloroformo, separar las dos fases a la fase de cloroformo, colocar en un frasco ambar y evaporar

6. A la fase con alcohol adicionar 5 mL de butanol, separar las dos fases a la fase de butanol, colocar en un frasco ambar y evaporar

Se colocó 10 µL de los evaporados de tolueno, acetato de etilo, cloroformo y butanol respectivamente en una placa cromatografía de sílica gel con ayuda de un capilar, dejar secar después de cada aplicación, se introduce la placa en una cuba cromatografía con sistema de solvente de corrido hasta que el solvente recorra las  $\frac{3}{4}$  partes de la placa, retirar de la cuba y dejar secar para luego observar en la lámpara UV 365 nm, Revelar la placa, dejar secar, calentar en la estufa y anotar los Rf.

Adsorbente: Sílica gel 60 F254 (Merck)

Sistema de solventes: Tolueno - Acetato de etilo (93:7)

Acetato de etilo- ácido fórmico - ácido acético glacial – agua (100:11:11:26).

Revelado: Vapores de amonio

Vainillina - Ácido sulfúrico

Sulfato de cerio

CÁLCULO:

$$R_f = \frac{\text{Distancia recorrida por la muestra}}{\text{Distancia recorrida por el solvente}}$$

#### 2.7.2.2. CUANTIFICACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS

Para cuantificar cada los compuestos responsables de la actividad adelgazante se toman todos los evaporados y se les añade 1mL de etanol al 95% y se lo lee en un rango de 254-352 nm, las siguientes longitudes de onda son las adecuadas para identificar los principios activos de interés para esta investigación

**CUADRO No 4 . LONGITUDES DE ONDA Y PRINCIPIOS ACTIVOS A IDENTIFICAR**

LONGITUD DE ONDA (nm)	EXTRACTO	PRINCIPIO ACTIVO
254,4	Manzanilla	Quercetina
254	Ajo	Alicina
282	Jengibre	Gingeroles

## **2.8 DETERMINACIÓN DE VIDA UTIL DE TABLETAS ADELGAZANTES**

Para determinar la vida útil de las tabletas adelgazantes se las envasa en frascos blancos PET número tres con tapa rosca y con capacidad para 30 tabletas, se tomó una muestra de 10 frascos de tabletas al azar y se lo pone en una cámara de maduración por 4 meses a la temperatura de  $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2$  y una humedad relativa de  $70\% \pm 5$  se realiza el control de calidad mencionado cada mes y se lo analizo estadísticamente y se realizó el cálculo del tiempo de vida útil con el método de Poppe .

## **2.9 TIPO DE DISEÑO EXPERIMENTAL**

Aleatorio al azar para 3 lotes de 10 Kg durante 4 meses.

### **2.9.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los datos se tabularon y se determinaron las medias de las distintas lecturas para realizar el análisis de varianza, separación de medias y análisis de regresión, con el software R versión 2.15.1 (2012-06-22) ISBN 3-90051-07-0.

#### **ANOVA PARA 1 FACTOR PARA 3 NIVELES DIFERENTES**

Método para comparar dos o más medidas, para medir la variación de las observaciones a las que se divide sus componentes.

## CAPITULO III

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 3.1 CONTROL DE CALIDAD ESPECIES VEGETALES

##### 3.1.1 Manzanilla (*Matricaria recutita*)

CUADRO NO 5. RESULTADOS CONTROL DE CALIDAD DE LA MANZANILLA

DETERMINACIÓN	RESULTADO	LIMITE
Humedad	61.23%	---
Cenizas Totales	9.19%	No más del 13%
Cenizas solubles en agua	0.25%	No más del 7%
Cenizas insolubles en ácido clorhídrico	8.94%	No más de 12%

El porcentaje de humedad para la manzanilla fue de 61.23% y está dentro de los parámetros establecidos en la Tesis de Falconi M., el porcentaje de cenizas totales es un indicativo del contenido total de minerales en la muestra, por lo que al observar los resultados del cuadro No 4 de 9.19% siendo su límite máximo 13%, el porcentaje de 0.25% de cenizas solubles en agua corresponde a material de tipo orgánico siendo su límite máximo 7%, mientras que el 8.94% de cenizas insolubles en ácido está relacionado a las sustancias minerales propias presentes en la planta siendo su límite máximo 12% , estos valores se encuentran dentro de los límites establecidos por la Real Farmacopea Española.

### 3.1.2 Ajo (*Allium sativum*)

**CUADRO No 6. RESULTADOS CONTROL DEL AJO**

DETERMINACIÓN	RESULTADO	LIMITE
Humedad	70.67%	---
Cenizas Totales	1.2%	No más de 5%
Cenizas solubles en agua	0.05%	No más del 2%
Cenizas insolubles en ácido clorhídrico	1.15%	No más del 2%

El porcentaje de humedad para el ajo fue de 70.67% y está dentro de los parámetros establecidos en la Tesis de Falconi M., el porcentaje de cenizas totales es un indicativo del contenido total de minerales en la muestra, por lo que al observar los resultados del cuadro No 5 de 1.2 % siendo su límite máximo 2%, el porcentaje de 0.05% de cenizas solubles en agua corresponde a material de tipo orgánico siendo su límite máximo 2%, mientras que el 1.15% de cenizas insolubles en ácido está relacionado a las sustancias minerales propias presentes en la planta siendo su límite máximo 2% , estos valores se encuentran dentro de los límites establecidos por la Real Farmacopea Española.

### 3.1.3 Jengibre (*Zingiber officinale*)

**CUADRO NO 7. RESULTADOS CONTROL DE CALIDAD DEL JENGIBRE**

DETERMINACIÓN	RESULTADO	LIMITE
Humedad	78.95%	---
Cenizas Totales	0.9%	No más de 6%
Cenizas solubles en agua	0.48%	No más de 1.9%
Cenizas insolubles en ácido clorhídrico	0.42%	No más del 2%

El porcentaje de humedad para el jengibre fue de 78.95% y está dentro de los parámetros establecidos en la Tesis de Falconi M., el porcentaje de cenizas totales es un indicativo del contenido total de minerales en la muestra, por lo que al observar los resultados del cuadro

No 6 de 0.09% siendo su límite máximo 6%, el porcentaje de 0.48% de cenizas solubles en agua corresponde a material de tipo orgánico siendo su límite máximo 1.9%, mientras que el 0.42% de cenizas insolubles en ácido está relacionado a las sustancias minerales propias presentes en la planta siendo su límite máximo 2% , estos valores se encuentran dentro de los límites establecidos por la Real Farmacopea Española.

### 3.2 DETERMINACIÓN DE MICROORGANISMOS CONTAMINANTES EN LA DROGA CRUDA

**CUADRO NO 8. RESULTADOS CONTROL DE MICROORGANISMOS CONTAMINANTES EN LA DROGA CRUDA**

DETERMINACIONES	MÉTODO USADO Y CONDICIONES DE INCUBACIÓN	VALORES DE REFERENCIA	MANZANILLA	AJO	JENGIBRE
Determinación del número de organismos Aerobios Mesófilos UFC g	Método AOAC 990.12 recuento de aerobios en alimentos, film seco re hidratable, 35 cada 48 horas	10 <sup>5</sup>	0	0	0
Determinación de microorganismos coliformes totales NMP g	Método INEN 1529-6 técnica de número más probable 35 48horas	0	0	0	0
Determinación de microorganismos coliformes fecales y <i>E.coli.</i> NMP g	Método INEN 1529-6 técnica de número más probable 35 48horas	0	0	0	0

Las especie vegetales que van hacer utilizadas para la elaboración de tabletas adelgazantes cumplen con los parámetros microbiológicos establecidos por lo que se pueden realizar los extractos que contendrán los principios activos de estas tabletas.

### 3.3 CONTROL DE CALIDAD DE LOS EXTRACTOS

#### 3.3.1 ANÁLISIS ORGANOLÉPTICO Y FÍSICO DE LOS EXTRACTOS DE MANZANILLA (*Matricaria recutita*), AJO (*Allium sativum*), JENGIBRE(*Zingiber officinale*)

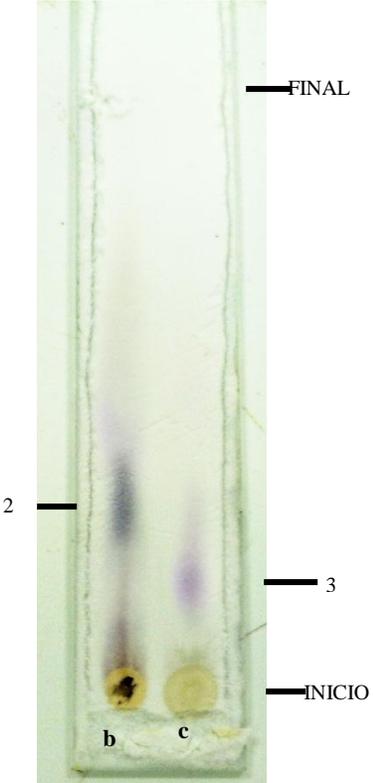
CUADRO NO 9. RESULTADOS ANÁLISIS ORGANOLÉPTICO Y FÍSICO DE LOS EXTRACTOS DE MANZANILLA (*Matricaria recutita*), AJO (*Allium sativum*), JENGIBRE(*Zingiber officinale*)

DETERMINACION	MANZANILLA	AJO	JENGIBRE
<b>COLOR</b>	Amarillo -Verdoso	Amarillo	Café
<b>OLOR</b>	Característico	Irritante	Irritante
<b>SABOR</b>	Amargo	Picante	Picante
<b>ASPECTO</b>	Transparente	Turbio	Turbio
<b>pH</b>	5.8	5.0	5.6
<b>INDICE DE REFRACCIÓN</b>	1.354	1.286	1.390
<b>DENSIDAD RELATIVA</b>	0.957	1.040	0.989
<b>SOLIDOS TOTALES</b>	3.7%	2.5%	3.4%

La evaluación organoléptica nos indica que las especies vegetales conservan sus características incluso en el medio etanólico y este análisis se lo realizo en forma subjetiva ya que no hay estándares para este; El análisis físico nos da valores muy útiles al momento de realizar la formulación que va a ser comprimida ya que con esto podemos ver si va a existir alguna incompatibilidad con los excipientes

### 3.3.2 ANÁLISIS QUÍMICO DE LOS EXTACTOS DE MANZANILLA (*Matricaria recutita*), AJO (*Allium sativum*), JENGIBRE(*Zingiber officinale*)

#### 3.3.2.1 CROMATOGRAFIA CAPA FINA

<p><b>DETERMINACIÓN DE FLAVONOIDES</b> <b>Fase estacionaria:</b> Sílica gel 60 F254 (Merck) <b>Fase móvil:</b> Acetato de etilo- ácido fórmico - ácido acético glacial – agua (100:11:11:26). <b>Revelador:</b> vapores de amoniaco Sulfato de cerio</p> 	<p><b>ACEITES ESENCIALES</b> <b>Fase estacionaria:</b> Sílica gel 60 F254 (Merck) <b>Fase móvil:</b> Tolueno - Acetato de etilo (93:7) <b>Revelador:</b> Vainillina - Acido Sulfurico.</p> 
<p>FOTOGRAFIA No 1. Cromatografía capa fina del extracto de Manzanilla (<i>Matricaria recutita</i>)</p>	<p>FOTOGRAFIA No 2. Cromatografía capa fina de los extractos de Ajo (<i>Allium sativum</i>), Jengibre(<i>Zingiber officinale</i>)</p>

En las cromatografías podemos observar que se realizaron con dos fases móviles diferentes, para el caso **a** acetato de etilo- ácido fórmico - ácido acético glacial – agua (100:11:11:26).

Con revelador de vapores de amonio y sulfato de cerio en este extracto de manzailla (*Matricaria recutita*) se encontró el compuesto de Rf de 0.93 que según bibliografía WARNER, H. 1996. Plant Drug Analysis, pertenece a quercetina .

En el caso **b** y **c** se utilizó la fase móvil de Tolueno - Acetato de etilo (93:7) con revelador Ácido sulfúrico – vainillina, en el caso **b** que pertenece al extracto de Jengibre (*Zingiber officinale*) se encontró un compuesto con un Rf de 0.25 que según la bibliografía WARNER, H. 1996. Plant Drug Analysis, pertenece a los gingeroles; El caso **c** que pertenece al extracto de Ajo (*Allium sativum*) nos dio un Rf de 0.23 que según la bibliografía WARNER, H. 1996 pertenece a la alicina.

### 3.3.2.2 CUANTIFICACIÓN DE QUERCETINA EN EXTRACTO DE MAZANILLA (*Matricaria recutita*),

**CUADRO No 10. CONCENTRACIÓN DE QUERCETINA EN EXTRACTO DE MANZANILLA (*Matricaria recutita*).**

Absorvancia (254,4nm)	a	B	c (mg/mL)
<b>4.481</b>	299	1	0.0150
<b>4.004</b>	299	1	0.0134
<b>2.212</b>	299	1	0.0074
<b>0.279</b>	299	1	0.0009
<b>0.103</b>	299	1	0.0003

La concentración de quercetina en 1mL de extracto fluido fue de 0.014 mg y la concentración final fue de 0.003 mg en 1 mL

### CONCENTRACIÓN DE QUERCETINA EN EXTRACTO DE MANZANILLA

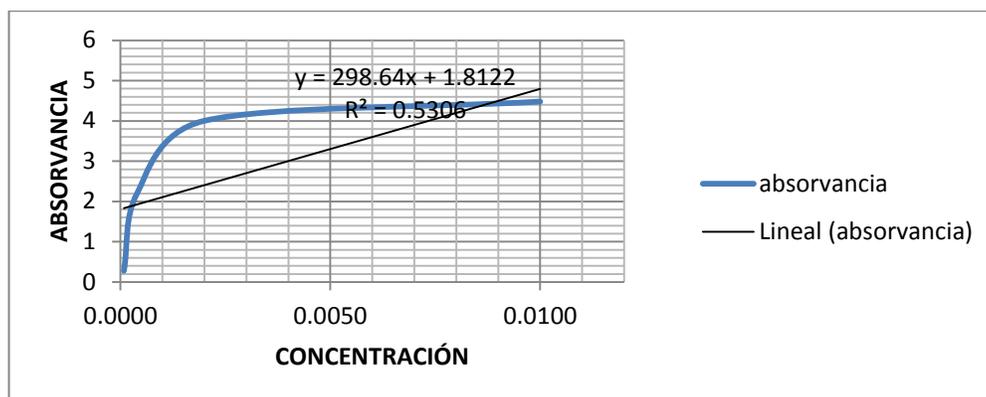


GRÁFICO No 3. REGRESION LINEAL PARA ENCONTRAR CONCENTRACION DE QUERCETINA EN EXTRACTO DE MANZANILLA (*Matricaria recutita*)

En este gráfico podemos observar la ecuación de la recta que nos permitió calcular la concentración real de quercetina y el valor de R que es la pendiente que cuando su valor es más cercano a uno nos indica mayor estabilidad y si es más degradable, el valor de 0.5306 nos indica que el compuesto es mediamente degradable y estable.

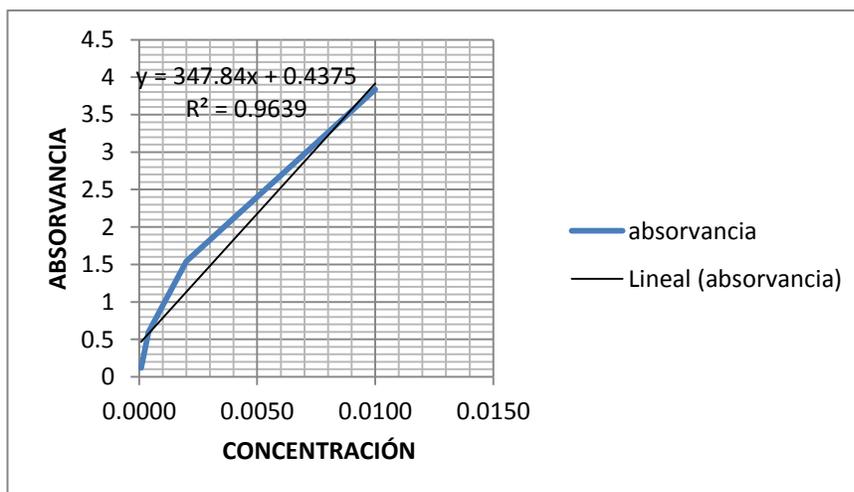
### 3.3.2.3 CUANTIFICACIÓN DE ALICINA EN EL EXTRACTO DE AJO

CUADRO No 11. CONCENTRACIÓN DE ALICINA EN EXTRACTO DE AJO (*Allium sativum*).

Absorvancia (254nm)	a	b	c (mg/mL)
3.836	391.4	1	0.0098
1.543	391.4	1	0.0039
0.595	391.4	1	0.0015
0.117	391.4	1	0.0003
0.096	391.4	1	0.0002

La concentración de alicina en 1mL de extracto fluido fue de 0.0098 mg y la última concentración fue de 0.0002 mg en 1mL.

### CONCENTRACIÓN DE ALICINA EN EXTRACTO DE AJO



**GRÁFICO No 4. REGRESION LINEAL PARA ENCONTRAR CONCENTRACION ALICINA EN EXTRACTO DE AJO (*Allium sativum*)**

En este gráfico podemos observar la ecuación de la recta que nos permitió calcular la concentración real de alicina y el valor de R que es la pendiente en este caso fue de 0.9639 lo que nos indica mayor estabilidad porque es un valor muy cercano a uno y si es menos degradable.

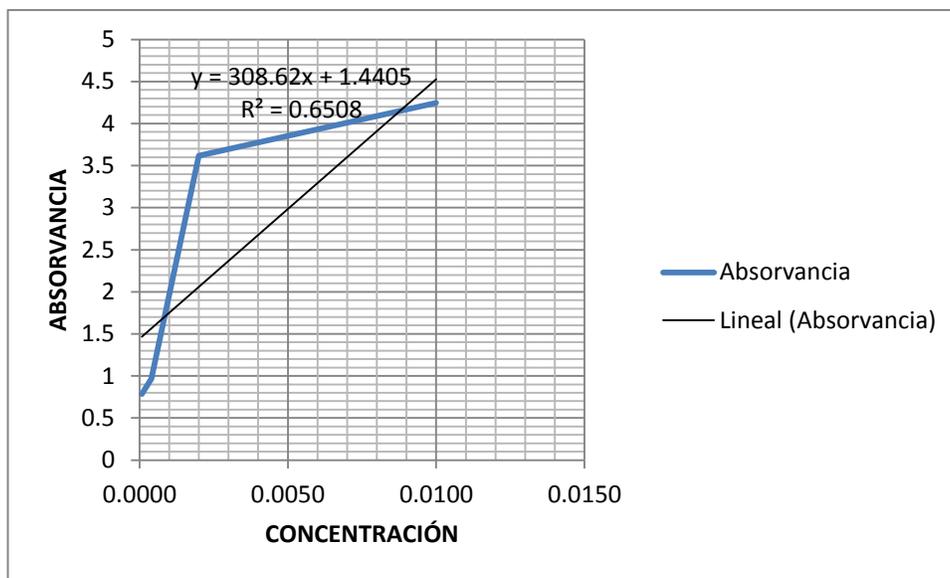
### 3.3.2.4 CUANTIFICACIÓN DE GINGEROLES EN EL EXTRACTO DE JENGIBRE

**CUADRO No 12. CONCENTRACIÓN DE GINGEROLES EN EXTRACTO DE JENGIBRE (*Zingiber officinale*)**

Absorvancia (282nm)	a	b	c (mg/mL)
4.244	466.4	1	0.0091
3.618	466.4	1	0.0078
0.966	466.4	1	0.0021
0.786	466.4	1	0.0017
0.609	466.4	1	0.0013

La concentración de gingeroles en 1mL de extracto fluido fue de 0.0090 mg y al final fue de 0.0013mg por ML.

### CONCENTRACIÓN DE GINGEROLES EN EXTRACTO DE JENGIBRE



**GRÁFICO No 5. REGRESION LINEAL PARA ENCONTRAR CONCENTRACION GINGEROLES EN EXTRACTO DE JENGIBRE (*Zingiber officinale*)**

En este gráfico podemos observar la ecuación de la recta que nos permitió calcular la concentración real de los gingeroles y el valor de R que es la pendiente, en este caso fue de 0.6508 que el compuesto es mediamente degradable y estable.

### 3.4 CONTROL DE CALIDAD DE EXCIPIENTES

CUADRO No 13. RESULTADOS CONTROL DE CALIDAD DE EXCIPIENTES

EXCIPIENTE	SOLUBILIDAD	IDENTIFICACIÓN
PVP	Agua, alcohol, cloroformo	A: precipitado azul palido B: precipitado rojo intenso
ESTEARATO DE MAGNESIO FOSFATO DE CALCIO	Agua, éter, alcohol	C: Temperatura de fusión 53°C
	Ácido clorhídrico, agua	A: precipitado blanco
CELULOSA MICRCRISTALINA	Agua, alcohol	Humedad: 3% Perdida por secado 10%

Los excipientes para la elaboración de las tabletas adelgazantes cumplen con todos los requisitos establecidos en la USP 25 del 2007 por lo que pueden utilizarse para la elaboración de tabletas adelgazantes sin ningún riesgo ya que las pruebas de identificación nos indica que son los excipientes adecuados

### 3.5 CONTROL DE CALIDAD DE COMPRIMIDOS

#### 3.5.1 ASPECTO

CUADRO No 14. RESULTADOS DEL ANALISIS DEL ASPECTO DE LAS TABLETAS ADELGAZANTES

LOTE	FORMA	COLOR	SABOR	OLOR
1	Redonda, plana	Blanco	Picante	Aromático
2	Redonda, plana	Blanco	Picante	Aromático
3	Redonda, plana	Blanco	Picante	Aromático

Los comprimidos de los tres lotes cumplen con la características establecidas y no se observa diferencias entre sí, como este análisis es subjetivo no se analiza estos datos estadísticamente.

### 3.5.2 DATOS OBTENIDOS EN EL ANÁLISIS FÍSICO, QUÍMICO DE TABLETAS ADELGAZANTES

**CUADRO No 15. RESULTADOS DEL ANÁLISIS FÍSICO Y QUÍMICO DE LAS TABLETAS ADELGAZANTES LOTE 1 POR 4 MESES EN CONDICIONES ACELERADAS 40°C ± 2 Y 70% HR ± 5**

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS	M0	M1	M2	M3	M4
<b>PESO (mg)</b>	602	601	602	600	595
	603	603	602	601	600
	605	603	603	601	598
	602	602	601	600	600
	608	605	603	600	600
<b>DUREZA (Kgf)</b>	8.3	7.3	6.3	8.9	7.6
	7.8	7.3	8	8.3	7.7
	8.6	8.7	8.1	6.9	7.3
	8	8.1	8.4	7.3	7.7
	6.4	8.5	7.9	7.8	9
<b>ESPESOR (mm)</b>	8.97	9.04	9.02	9.07	9.28
	8.96	9.06	9.04	8.92	9.07
	9.05	9.23	8.99	9.02	9.04
	8.93	8.92	9.28	9.1	9.08
	8.79	9.02	8.9	9.01	9.04
<b>FRIABILIDAD (%)</b>	0.39	0.48	0.41	0.5	0.46
	0.45	0.38	0.40	0.48	0.48
	0.46	0.46	0.37	0.42	0.39
	0.34	0.43	0.35	0.4	0.37
	0.35	0.46	0.37	0.35	0.46
<b>DESINTEGRACIÓN (min)</b>	1:53	1:51	1:41	1:45	1:34
	1:12	1:60	1:44	1:40	1:43
	1:58	1:54	1:56	1:51	1:54
	1:31	1:26	1:49	1:34	1:32

	1:39	1:46	1:54	1:35	1:42
--	------	------	------	------	------

	M0	M1	M2	M3	M4
<b>QUERCETINA</b> 254,4 nm Acetato de Etilo	0.0100	0.0097	0.0092	0.0084	0.0070
	0.0098	0.0096	0.0095	0.0087	0.0089
	0.0100	0.0098	0.0096	0.0085	0.0083
	0.0099	0.0095	0.0093	0.0088	0.0070
	0.0100	0.0099	0.0096	0.0087	0.0088
<b>ALICINA</b> 254 nm Cloroformo	0.0083	0.0081	0.0073	0.0066	0.0053
	0.0086	0.0080	0.0074	0.0063	0.0051
	0.0083	0.0079	0.0071	0.0064	0.0052
	0.0085	0.0081	0.0075	0.0061	0.0057
	0.0082	0.008	0.0073	0.0065	0.0055
<b>GINGEROLES</b> 262 nm Butanol	0.0025	0.0022	0.002	0.0011	0.0009
	0.0027	0.0023	0.0011	0.001	0.0007
	0.0026	0.002	0.0015	0.0012	0.0009
	0.0023	0.0017	0.0016	0.0014	0.0012
	0.0025	0.0019	0.0012	0.0011	0.001

**CUADRO No 16. RESULTADOS DEL ANÁLISIS FÍSICO Y QUÍMICO DE LAS TABLETAS ADELGAZANTES LOTE 2 POR 4 MESES EN CONDICIONES ACELERADAS 40°C ± 2 Y 70% HR ± 5**

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS	M0	M1	M2	M3	M4
<b>PESO (mg)</b>	604	603	601	600	599
	605	605	603	601	600
	603	601	601	600	598
	604	602	600	597	596
	603	601	601	600	599
<b>DUREZA (Kgf)</b>	8.9	8.2	8.4	8.5	8.3
	7.6	8.2	8.7	6.9	7.3
	8	8.3	6.3	7.9	6.2
	6.23	9	6.8	7.2	7.9

<b>ESPESOR</b>	9	8.5	8.1	8.2	7.7
	8	8.97	9.01	9.05	9.65
<b>(mm)</b>	8.55	9.03	9.02	8.91	9.05
	9.05	9.12	8.86	9.01	9.04
<b>FRIABILIDAD</b>	8.94	8.99	9.28	9.1	9.06
	8.8	9.04	8.7	9.23	9.04
<b>(%)</b>	0.33	0.48	0.36	0.5	0.44
	0.49	0.43	0.39	0.42	0.49
<b>DESINTEGRACIÓN</b>	0.43	0.44	0.42	0.49	0.37
	0.49	0.48	0.49	0.41	0.4
<b>(min)</b>	0.45	0.36	0.41	0.44	0.41
	1:32	1:45	1:56	1:53	1:41
	1:41	1:39	1:31	1:54	1:22
	1:29	1:42	1:40	1:35	1:31
	1:48	1:51	1:41	1:32	1:25
	1:21	1:24	1:25	1:44	1:51

	<b>M0</b>	<b>M1</b>	<b>M2</b>	<b>M3</b>	<b>M4</b>
<b>QUERCETINA</b>	0.0098	0.0096	0.0091	0.0085	0.0089
	254.4 nm	0.0096	0.0094	0.0093	0.0086
<b>Acetato de Etilo</b>	0.0099	0.0098	0.0095	0.0087	0.0083
	0.0997	0.0095	0.0092	0.0083	0.0081
<b>ALICINA</b>	0.0098	0.0097	0.0092	0.0087	0.0070
	254 nm	0.0082	0.008	0.0078	0.0062
<b>Cloroformo</b>	0.0083	0.0079	0.0073	0.006	0.0055
	0.0086	0.0075	0.0074	0.0062	0.0057
	0.0085	0.0081	0.0075	0.0067	0.0053
	0.0081	0.0076	0.0071	0.0062	0.0055
<b>GINGEROLES</b>	0.0028	0.0022	0.0021	0.0017	0.0013
	262 nm	0.0026	0.0021	0.0016	0.0012
<b>Butanol</b>	0.0025	0.0019	0.0015	0.0014	0.0011
	0.0027	0.0023	0.0011	0.001	0.0008
	0.0024	0.002	0.0013	0.0011	0.001

**CUADRO No 17. RESULTADOS DEL ANÁLISIS FÍSICO Y QUÍMICO DE LAS TABLETAS ADELGAZANTES LOTE 3 POR 4 MESES EN CONDICIONES ACELERADAS 40°C ± 2 Y 70% HR ± 5**

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS	M0	M1	M2	M3	M4
<b>PESO (mg)</b>	604	601	600	600	598
	602	600	600	598	596
	606	604	602	600	597
	605	603	601	600	600
	604	603	602	600	599
<b>DUREZA (Kgf)</b>	7.7	7.9	6.5	8.4	8.2
	7.9	6.9	6.3	7.3	9
	8.2	6.5	6.1	7.1	8.4
	8.1	7.9	6.2	8.2	6.5
	7.7	6.5	6	7.1	6.1
<b>ESPESOR (mm)</b>	8.8	9.05	9.03	9.08	9.3
	8.97	9.08	9.05	8.93	9.08
	9.06	9.24	8.9	9.03	9.05
	8.95	8.93	9.3	9.22	9.11
	8.86	9.03	8.85	9.32	9.02
<b>FRIABILIDAD (%)</b>	0.41	0.46	0.42	0.38	0.4
	0.45	0.48	0.34	0.39	0.44
	0.34	0.39	0.43	0.36	0.42
	0.44	0.35	0.34	0.43	0.35
	0.37	0.41	0.33	0.42	0.36
<b>DESINTEGRACIÓN (min)</b>	1:49	1:53	1:32	1:54	1:34
	1:34	1:30	1:42	1:45	1:51
	1:42	1:51	1:35	1:42	1:33
	1:36	1:40	1:33	1:34	1:40
	1:39	1:40	1:32	1:36	1:44

	M0	M1	M2	M3	M4
<b>QUERCETINA 254.4 nm Acetato de Etilo</b>	0.0097	0.0095	0.0091	0.0083	0.0081
	0.0099	0.0094	0.0093	0.0084	0.0082
	0.0099	0.0993	0.0095	0.0087	0.0081
	0.0996	0.0095	0.0092	0.0085	0.0083
	0.0098	0.0096	0.0089	0.0086	0.0080

<b>ALICINA 254 nm Cloroformo</b>	0.0085	0.0082	0.0078	0.0062	0.005
	0.0083	0.0073	0.0072	0.006	0.0055
	0.0087	0.0071	0.0065	0.0062	0.0053
	0.0084	0.0075	0.0067	0.0065	0.0055
	0.0086	0.0081	0.0071	0.0068	0.0051
<b>GINGEROLES 252 nm Butanol</b>	0.0027	0.0021	0.0018	0.0013	0.0010
	0.0026	0.0022	0.0015	0.0012	0.0009
	0.0023	0.0020	0.0016	0.0010	0.0008
	0.0024	0.0021	0.0020	0.0012	0.0011
	0.0028	0.0025	0.0015	0.0013	0.0012

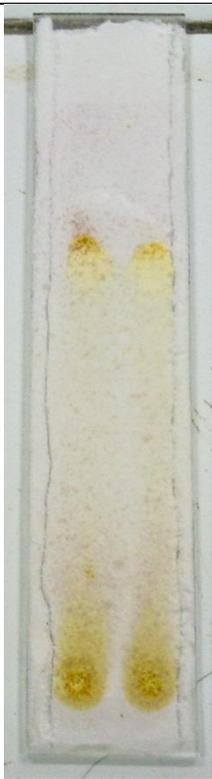
Los datos analizados fueron tomados de forma aleatoria de una muestra de 38 frascos de tabletas adelgazantes con un total de 1140 tabletas, a simple vista los resultados cumplen con las especificaciones establecidas anteriormente pero se comprobó estadísticamente también que no haya diferencias significativas entre los tres lotes.

3.5.3 IDENTIFICACIÓN DE QUERCETINA EN TABLETAS ADELGAZANTES EN CONDICIONES ACELERADAS  
40°C ± 2 Y 70% HR ± 5

**Fase estacionaria:** Sílica gel 60 F254 (Merck)

**Fase móvil:** Acetato de etilo- ácido fórmico - ácido acético glacial – agua (100:11:11:26).

**Revelador:** vapores de amoniaco, Sulfato de cerio



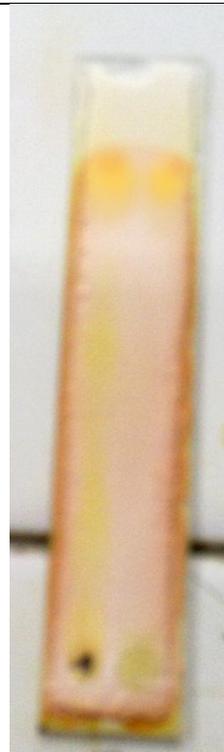
**FOTOGRAFIA No 3**  
Cromatografía capa fina del  
Tabletas adelgazantes fase  
acetato de etilo mes 0



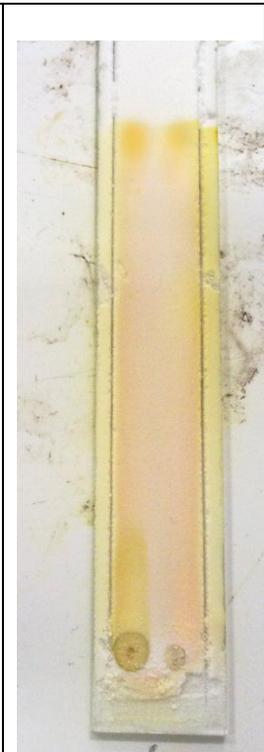
**FOTOGRAFIA No 4**  
Cromatografía capa fina  
del Tabletas adelgazantes,  
fase cloroformo mes 1



**FOTOGRAFIA No 5**  
Cromatografía capa  
fina del Tabletas  
adelgazantes fase  
butanol mes 2



**FOTOGRAFIA No 6**  
Cromatografía capa  
fina del Tabletas  
adelgazantes fase  
acetato de etilo , mes 3



**FOTOGRAFIA No 7**  
Cromatografía capa  
fina del Tabletas  
adelgazantes fase  
cloroformo mes 4

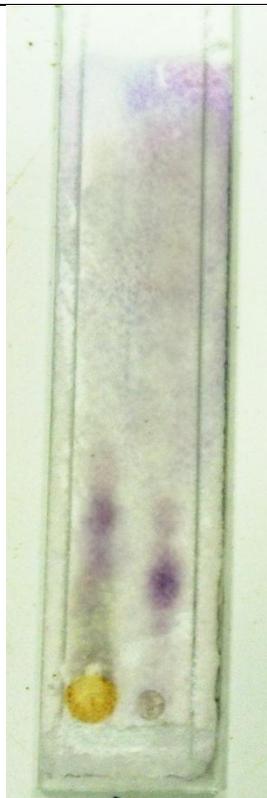


**FOTOGRAFIA No 8**  
Cromatografía capa fina  
del Tabletas adelgazantes  
fase acetato de etilo .tesis  
Falconi M.

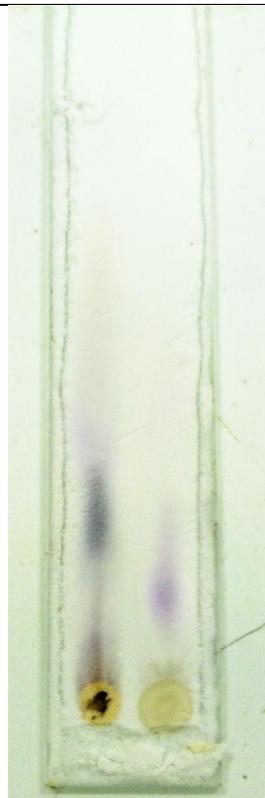
La identificación de los principios activos fue uno de los objetivos a cumplir en esta investigación, se realizó la cromatografía de capa fina de las tabletas adelgazantes después de tratar a las tabletas con la técnica de polaridad creciente en donde podemos observar que se obtuvo para el mes cero un Rf de 0.92 perteneciente a la quercetina, valor que concuerda con el Rf de la cromatografía realizada al extracto de manzanilla al inicio de este trabajo, mes uno, mes 2 con un Rf de 0.93, mes tres con un Rf de 0.92, mes cuatro con un Rf de 0,92 y al final tenemos un análisis con las tabletas elaboradas por Falconí M. en estas cromatografías podemos observar que el principio activo se mantiene a lo largo del tiempo y se presenta en todos los meses del estudio cabe recalcar que se analizó la fase con acetato de etilo por la polaridad de este solvente ya que es y su afinidad con la quercetina ya que es un polifenol, es decir el principio activo que estuvo en el extracto de manzanilla también se encuentra en las tabletas adelgazantes incluso después de ser expuesto a condiciones aceleradas  $40^{\circ}\text{C} \pm 2$  Y  $70\% \text{ HR} \pm 5$

3.5.4 IDENTIFICACIÓN DE ALICINA Y GINGEROLES EN TABLETAS ADELGAZANTES EN CONDICIONES ACELERADAS  $40^{\circ}\text{C} \pm 2$  Y  $70\% \text{ HR} \pm 5$

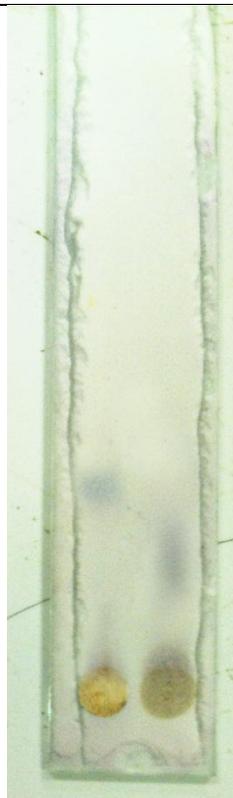
**Fase estacionaria:** Sílica gel 60 F254 (Merck)  
**Fase móvil:** Tolueno - Acetato de etilo (93:7)  
**Revelador:** Vainillina- Ácido sulfúrico



**FOTOGRAFIA No 9**  
Cromatografía capa fina del  
Tabletas adelgazantes  
a: fase cloroformo  
b: fase butanol  
mes 0



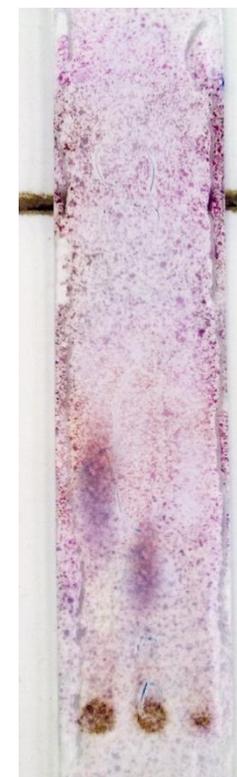
**FOTOGRAFIA No 10**  
Cromatografía capa fina  
del Tabletas adelgazantes  
a: fase cloroformo  
b: fase butanol  
mes 1



**FOTOGRAFIA No 11**  
Cromatografía capa fina  
del Tabletas adelgazantes  
a: fase cloroformo  
b: fase butanol  
mes 2



**FOTOGRAFIA No12**  
Cromatografía capa fina  
del Tabletas adelgazantes  
a: fase cloroformo  
b: fase butanol  
mes 3



**FOTOGRAFIA No 13** Cromatografía capa  
fina del Tabletas adelgazantes  
a: fase cloroformo  
b: fase butanol  
c: Tesis Falconi M.  
mes 4

Para la identificación de alicina en esta investigación, se realizó la cromatografía de capa fina de las tabletas adelgazantes después de tratar a las tabletas con la técnica de polaridad creciente en donde se escogió para el análisis la fase con cloroformo, podemos observar que se obtuvo para el mes cero en la un Rf de 0.23 perteneciente a la alicina esto concuerda con el resultado del análisis del extracto de ajo realizado anteriormente para el , mes uno un Rf de 0.22, mes 2 con un Rf de 0.23, mes tres con un Rf de 0.22, mes cuatro con un Rf de 0,23 y al final tenemos un análisis con las tabletas elaboradas por Falconi M. en estas cromatografías podemos observar que el principio activo se mantiene a lo largo del tiempo y se presenta en todos los meses del estudio cabe recalcar que se analizó la fase con cloroformo por la polaridad de este solvente y su afinidad con la alicina ya que esta es una sustancia que contiene azufre.

La identificación de los gingeroles en esta investigación, se realizó la cromatografía de capa fina de las tabletas adelgazantes después de tratar a las tabletas con la técnica de polaridad creciente en donde se escogió para el análisis la fase con butanol, podemos observar que se obtuvo para el mes cero en la un Rf de 0.25 perteneciente a los gingeroles esto concuerda con el resultado del análisis del extracto de jengibre realizado anteriormente con esto obtuvimos que para el mes uno un Rf de 0.25, mes 2 con un Rf de 0.24, mes tres con un Rf de 0.25, mes cuatro con un Rf de 0,23 y al final tenemos un análisis con las tabletas elaboradas por Falconi M. en estas cromatografías podemos observar que el principio activo se mantiene a lo largo del tiempo y se presenta en todos los meses del estudio cabe recalcar que se analizó la fase con butanol por la polaridad de este solvente y su afinidad con la gingeroles ya que estos compuestos son los principios amargos del extracto.

### 3.6 RESULTADOS TEST DE ANOVA 1 FACTOR 3 NIVELES POR CUATRO MESES

H0= Los tres lotes de tabletas adelgazantes presentan características físicas y químicas similares

H1= Los tres lotes de tabletas adelgazantes no presentan características físicas y químicas similares.

Pr (>f) debe ser mayor a 0.05 para que con un nivel de confianza de 95% se diga que los tres lotes son iguales.

**CUADRO No 18. RESULTADOS TEST ANOVA PARA TRES LOTES DURANTE CUATRO MESES EN CONDICIONES ACELERADAS 40°C ± 2 Y 70% HR ± 5**

CARACTERISTICA	M0	M1	M2	M3	M4
PESO	0.856	0.549	0.713	0.247	0.59
DUREZA	0.845	0.0891	0.12	0.615	0.711
ESPESOR	0.947	0.845	0.86	0.226	0.929
FRIABILIDAD	0.914	0.421	0.782	0.282	0.185
DESINTEGRACIÓN	0.862	0.512	0.155	0.821	0.924
QUERCETINA	0.392	0.239	0.0587	0.248	0.742
ALICINA	0.307	0.0745	0.254	0.808	0.605
GINGEROLES	0.715	0.209	0.331	0.751	0.592

El valor de Pr (>F) (ver del Anexo 4-42) es mayor a 0,05 en todos los casos por lo que se acepta H0, es decir el valor del peso, dureza, espesor, friabilidad, desintegración concentración de quercetina, alicina, y gingeroles en los meses M0,M1,M2,M3,M4 de los tres lotes no tienen una variación significativa, por lo tanto son iguales.

### 3.7 RESULTADOS CONTROL DE CALIDAD PRODUCTO TERMINADO

CUADRO No 19. CONTROL DE CALIDAD DE LAS TABLETAS ADELGAZANTES LOTE 1 EN CONDICIONES ACELERADAS 40°C ± 2 ,70% HR ±5

PARAMETROS	ESPECIFICACIÓN	RESULTADOS					MÉTODO
		*medias de datos obtenidos en cuatro meses					
		M0	M1	M2	M3	M4	
ASPECTO	Comprimidos, blancos de olor aromático, superficies lisas, bordes biselados	Comprimidos, blancos de olor aromático, superficies lisas, bordes biselados	Comprimidos, blancos de olor aromático, superficies lisas, bordes biselados	Comprimidos, blancos de olor aromático, superficies lisas, bordes biselados	Comprimidos, blancos de olor aromático, superficies lisas, bordes biselados	Comprimidos, blancos de olor aromático, superficies lisas, bordes biselados	Percepción
VIA DE ADMINISTRACIÓN	ORAL	ORAL	ORAL	ORAL	ORAL	ORAL	Percepción
PESO	590-610 mg	604 mg	602.1mg	601 mg	599 mg	600 mg	Gravimetría
DUREZA	5-9 Kgf	7.9 Kgf	7.9Kgf	7.2 Kgf	7.7 Kgf	7.6 Kgf	Durometria
ESPESOR	8-9mm	8.8 mm	9.1 mm	9.0 mm	9.1 mm	9.1 mm	Métrica
FRIABILIDAD	Menor al 1%	0.42%	0.43%	0.40%	0.44%	0.45%	Gravimetría
DESINTEGRACIÓN	Menor a 30 min	1.38 min	1.43 min	1.41 min	1.42 min	1.38 min	Solubilidad
QUERCETINA	Mayor a 0.0009 mg	0.022 mg	0.016 mg	0.009 mg	0.009 mg	0.009 mg	Espectroscopia UV
ALICINA	Mayor a 0.0003mg	0.008 mg	0.008 mg	0.007 mg	0.006 mg	0.005 mg	Espectroscopia UV
GINGEROLES	Mayor a 0.0017 mg	0.003 mg	0.002 mg	0.002 mg	0.001 mg	0.001 mg	Espectroscopia UV
AEROBIOS MESOFILOS	1*10 <sup>5</sup>	0	0	0	0	0	AOAC (990.12)
COLIFORMES TOTALES	0	0	0	0	0	0	INEN 1529-6 NMP
COLIFORMES FCALES y <i>E.coli</i>	0	0	0	0	0	0	INEN 1529-6 NMP

**CUADRO No 20. CONTROL DE CALIDAD DE LAS TABLETAS ADELGAZANTES LOTE 2 EN CONDICIONES ACELERADAS 40°C ± 2 ,70% HR ± 5**

PARAMETROS	ESPECIFICACIÓN	RESULTADOS					MÉTODO
		*medias de datos obtenidos en cuatro meses					
ASPECTO		M0	M1	M2	M3	M4	
	Comprimidos, blancos de olor aromático, superficies lisas, bordes biselados	Comprimidos, blancos de olor aromático, superficies lisas, bordes biselados	Comprimidos, blancos de olor aromático, superficies lisas, bordes biselados	Comprimidos, blancos de olor aromático, superficies lisas, bordes biselados	Comprimidos, blancos de olor aromático, superficies lisas, bordes biselados	Comprimidos, blancos de olor aromático, superficies lisas, bordes biselados	Percepción
VIA DE ADMINISTRACIÓN	ORAL	ORAL	ORAL	ORAL	ORAL	ORAL	Percepción
PESO	590-610 mg	602 mg	601mg	601 mg	603 mg	600 mg	Gravimetría
DUREZA	5-9 Kgf	8 Kgf	7.9Kgf	7.3 Kgf	7.5 Kgf	7.9 Kgf	Durometria
ESPESOR	8-9mm	9.0 mm	9.1 mm	9.0 mm	9.1 mm	9.1 mm	Métrica
FRIABILIDAD	Menor al 1%	0.42%	0.43%	0.40%	0.41%	0.45%	Gravimetría
DESINTEGRACIÓN	Menor a 30 min	1.40 min	1.36 min	1.41 min	1.45 min	1.41 min	Solubilidad
QUERCETINA	Mayor a 0.0009 mg	0.023 mg	0.018 mg	0.008 mg	0.009 mg	0.009 mg	Espectroscopia UV
ALICINA	Mayor a 0.0003mg	0.007 mg	0.008 mg	0.006 mg	0.006 mg	0.005 mg	Espectroscopia UV
GINGEROLES	Mayor a 0.0017 mg	0.003 mg	0.003 mg	0.002 mg	0.002 mg	0.001 mg	Espectroscopia UV
AEROBIOS MESOFILOS	1*10 <sup>5</sup>	0	0	0	0	0	AOAC (990.12)
COLIFORMES TOTALES	0	0	0	0	0	0	INEN 1529-6 NMP
COLIFORMES FECALES y <i>E.coli</i>	0	0	0	0	0	0	INEN 1529-6 NMP

**CUADRO No 21. CONTROL DE CALIDAD DE LAS TABLETAS ADELGAZANTES LOTE 3 EN CONDICIONES ACELERADAS 40°C ± 2 ,70% HR ± 5**

PARAMETROS	ESPECIFICACIÓN	RESULTADOS					MÉTODO
		*medias de datos obtenidos en cuatro meses					
		M0	M1	M2	M3	M4	
ASPECTO	Comprimidos, blancos de olor aromático, superficies lisas, bordes biselados	Comprimidos, blancos de olor aromático, superficies lisas, bordes biselados	Comprimidos, blancos de olor aromático, superficies lisas, bordes biselados	Comprimidos, blancos de olor aromático, superficies lisas, bordes biselados	Comprimidos, blancos de olor aromático, superficies lisas, bordes biselados	Comprimidos, blancos de olor aromático, superficies lisas, bordes biselados	Percepción
VIA DE ADMINISTRACIÓN	ORAL	ORAL	ORAL	ORAL	ORAL	ORAL	Percepción
PESO	590-610 mg	601 mg	602mg	603 mg	605 mg	600 mg	Gravimetría
DUREZA	5-9 Kgf	7.9 Kgf	8 Kgf	7.1 Kgf	7.5 Kgf	7.6 Kgf	Durometría
ESPESOR	8-9mm	9.0 mm	8.8 mm	9.0 mm	9.1 mm	9.0 mm	Métrica
FRIABILIDAD	Menor al 1%	0.42%	0.43%	0.40%			Gravimetría
DESINTEGRACIÓN	Menor a 30 min	1:45 min	1:44 min	1:43 min	1:42 min	1:35 min	Solubilidad
QUERCETINA	Mayor a 0.0009 mg	0.022 mg	0.016 mg	0.009 mg	0.009 mg	0.009 mg	Espectroscopia UV
ALICINA	Mayor a 0.0003mg	0.009 mg	0.008 mg	0.007 mg	0.006 mg	0.005 mg	Espectroscopia UV
GINGEROLES	Mayor a 0.0017 mg	0.002 mg	0.002 mg	0.003 mg	0.001 mg	0.001 mg	Espectroscopia UV
AEROBIOS MESOFILOS	1*10 <sup>5</sup>	0	0	0	0	0	AOAC (990.12)
COLIFORMES TOTALES	0	0	0	0	0	0	INEN 1529-6 NMP
COLIFORMES FECALES y <i>E.coli</i>	0	0	0	0	0	0	INEN 1529-6 NMP

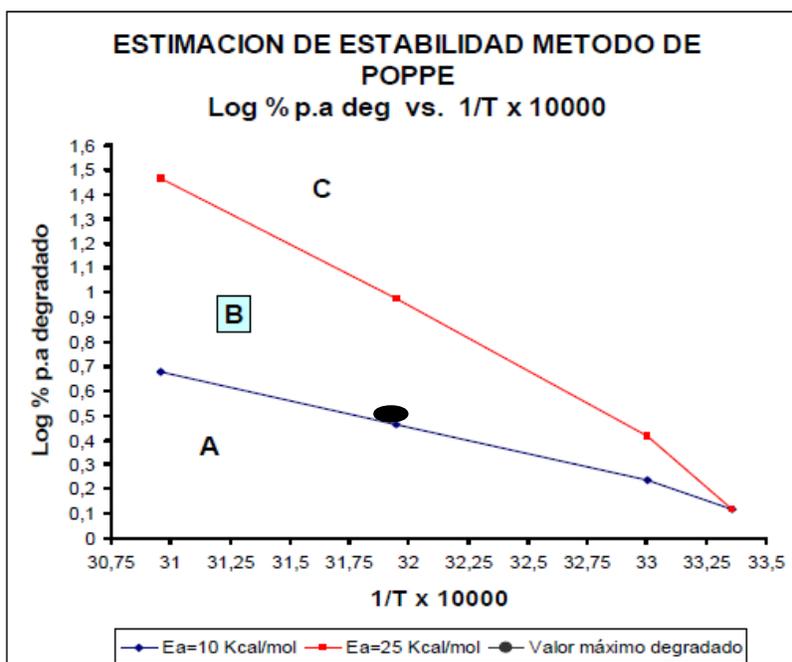
### 3.8 ESTABILIDAD DEL PRODUCTO Y DETERMINACIÓN DE VIDA UTIL

**CUADRO 21. DATOS PARA GRÁFICO LOG % DEGRADADO VS. 1/T X 10000 PARA TABLETAS ADELGAZANTES EN CONDICIONES ACELERADAS 40°C ± 2 Y 70% HR ± 5**

TIEMPO	CONCENTRACIÓN			%
MESES	QUERCETINA	ALICINA	GINGEROLES	TOTAL
0	10.5%	8.8%	12.7%	100%
1	9.8%	7.1%	11.3%	88.73%
3	9.5%	6.5%	10.8%	81.25%
6	8.7%	6.3%	9.5%	76.25%
Diferencia % concentraciones	1.5	1,9	1,4	8.75%
Log de diferencia	0.17	0.28	0.15	0.60

Los resultados de estabilidad nos muestran que la concentración de principios activos empezó al 100% y al pasar el tiempo disminuyó es así que para el mes uno tenemos una que la concentración se mantuvo en 88.73%, para el mes tres fue de 81.25% y para el mes seis fue de 76.25% estos valores no han bajado del 70% por lo que se considera que su acción farmacológica se mantiene a través del tiempo pero para ratificar esto se debería hacer un estudio de estabilidad en condiciones normales.

GRAFICO 6. Log% DEGRADO VS.1/T X 10000 PARA LAS TABLETAS ADELGAZANTES EN CONDICIONES ACELERADAS 40°C ± 2 Y 70% HR ± 5



En este grafico podemos observar que nuestros valores de estabilidad de se encuentran en el área B por lo que las tabletas adelgazantes tienen un periodo de vida útil de dos años, este análisis se lo realizó con las tabletas hechas en los tres lotes y además se realizó los mismos análisis a las tabletas de la Tesis en la que esta investigación de baso Falconi M .

Por lo que tenemos un dato más preciso de la vida útil de este producto.

### 3.9 ANÁLISIS DE COSTOS DE PRODUCCIÓN

Análisis Realizado para un lote de 10 kg

MATERIAL, INSUMOS, EXCIPIENTES		PRECIO Dólares
Tableteadora Stokes	<b>21,000.00</b>	<b>(3000)</b>
Polivinil pirrolidona		<b>5.00</b>
Celulosa microcristalina por Kg		<b>2.50</b>
Fosfato di cálcico por Kg		<b>1.50</b>
Estearato de magnesio por Kg		<b>3.00</b>
Malla metálica por metro		<b>25.00</b>
Manzanilla por Kg		<b>40</b>
Ajo por Kg		<b>25</b>
Jengibre por Kg		<b>35</b>
Empaques 100 Frascos		<b>50</b>
Costos de operación		<b>300</b>
<b>TOTAL</b>		<b>3.487</b>

Total de tabletas: 50.010

Total frascos: 1.667

Costo de producción cada frasco: \$2.09

Precio del producto con ganancia mínima: \$2.72

PRECIO DE VENTA: \$ 5.00

Nuestro producto tiene una ventaja competitiva por su precio bajo de fácil uso y transporte al compáralo con otros productos del mismo tipo se nota que hay una diferencia significativa en el precio ya que en mercado encontramos productos desde 11 a 35 dólares para bajar de peso.

## CAPITULO IV

### 4. CONCLUSIONES

1.- Se preparó tabletas adelgazantes a base de tres plantas existentes en la provincia de Chimborazo, manzanilla, ajo y jengibre por el método de granulación húmeda en tres lotes de diez kilogramos donde el peso, dureza, espesor, friabilidad, desintegración, concentración de quercetina, alicina, y gingeroles fueron iguales para todos los lotes.

2.- Los extractos fluidos de manzanilla (*Matricaria recutita*) con una humedad de 61.23%; 9.19% de cenizas totales, 0.25% de cenizas insoluble en agua, 8.94% de cenizas insolubles en ácido clorhídrico, el marcador analizado fue la quercetina con un Rf de 0.93 y una concentración de 0.0149 mg/mL; El extracto de ajo (*Allium sativum*) con una humedad de 70.67% ; 1.2% de cenizas totales, 0.05% de cenizas insoluble en agua, 1.15% de cenizas insolubles en ácido clorhídrico, el marcador analizado en este extracto fue la alicina con un Rf de 0.23 y una concentración de 0.0098 mg/mL; El extracto de jengibre (*Zingiber officinale*) con una humedad de 78.95% con un contenido de 0.9% de cenizas totales, 0.48% de cenizas insoluble en agua, 0.42% de cenizas insolubles en ácido clorhídrico, el metabolitos analizados en este extracto fueron los gingeroles con un Rf de 0.25 y una concentración de 0.0090 mg/mL.

3.- La formulación adecuada para la elaboración de tabletas adelgazantes fue de un 73% de fosfato dicálcico, 23% de celulosa micro cristalina, 3% de poli vinil pirrolidona, 1% de estearato de magnesio, 10.9% de extracto de manzanilla , 6.5% de extracto de ajo, y 4.2% de extracto de jengibre , para tres lotes piloto de 10 Kg cada uno con un total de 50010 tabletas que se envasaron en frascos de 30 tabletas con un total de 1667 frascos.

4.- Se realizó el control de calidad de los comprimidos tomando una muestra aleatoria de 37 frascos a los que analizó por medio de un test de Anova de un factor a tres niveles (tres lotes L1, L2.L3) durante 4 meses y no se encontró diferencia estadística significativa en las características evaluadas obteniendo las siguientes medias: peso de 601.6mg, 601.1mg, 601mg; dureza 7.85Kgf, 7.31Kgf; un espesor de 9.03mm, 8.98 mm, 9.05mm; friabilidad de 0.42%, 0.43%, 0,40%; desintegración de 1:43min, 1:48min, 1:40min.

5.- La identificación y cuantificación de principios activos en la fase de extracción con acetato de etilo dio un Rf de 0.93 que corresponde a la quercetina con una concentración para el M0 de 0.0097mg , M4 de 0.0080; La alicina se encontró en la fase con cloroformo un Rf de 0.23, y para el M0 de 0.0083mg , M4 de 0.0055 mg ; Los gingeroles en la fase de butanol dieron un Rf de 0.25, con una concentración para el M0 de 0.0075mg , M4 de 0.0025mg según el método de Poope las tabletas adelgazantes tienen una vida útil de dos años.

6.- La producción a escala piloto de las tabletas adelgazantes es rentable ya que hay una ganancia de 42% con respecto al precio de producción además de ser un producto demandado en el mercado de fácil acceso y transporte.

## **CAPITULO V**

### **5. RECOMENDACIONES**

1.- Comprobada la actividad adelgazante, y la estandarización de la producción a escala piloto y sabiendo que se conservan todas las característica físicas, químicas y microbiológicas del producto se recomienda realizar un estudio de estabilidad en condiciones normales para comprobar el tiempo de vida útil es el adecuado ya que el porcentaje de disminución de la concentración de principios vario al final del estudio .

## CAPITULO VI

### 4. RESUMEN

La elaboración de tabletas adelgazantes a escala piloto se realizó en los laboratorios en los laboratorios de fitoquímica, microbiología, y planta piloto de fitomedicamentos de la Facultad de Ciencias, utilizando el método científico deductivo.

Para esto se utilizó extractos de manzanilla (*Matricaria recutita*), ajo (*Allium sativum*), jengibre (*Zingiber officinale*), 73% de fosfato dicálcico, 23% de celulosa micro cristalina, 3% de poli vinil pirrolidona, 1% de estearato de magnesio, 10.9% y se las comprimieron por el método de granulación húmeda en el cual se mezclan todos los componentes y se tamizan en malla N°25 y se comprimieron en la tableteadora Stokes RBII.

Se obtuvo comprimidos con las siguientes especificaciones de calidad para los tres lotes durante cuatro meses, son de color blanco con bordes biselados, de olor aromático, peso de 601.6; 601.1; 601mg; dureza 7.85; 7.80; 7.31 Kgf, un espesor de 9.03; 8.98; 9.05mm; friabilidad de 0.42; 0.43; 0,40%; desintegración de 1:43; 1:48; 1:40 min que contienen como principios activos con una concentración de quercetina Rf 0.93; M0 de 0.0097mg, M4 de 0.0080; Alcina de 0.23; M0 de 0.0083mg, M4 de 0.0055 mg; Gingeroles Rf de 0.25; M0 de 0.0075mg, M4 de 0.0025.

Todos estos datos analizados estadísticamente por el test de ANOVA, mostraron que todas las características son similares para los tres lotes por lo que se pueden elaborar lotes piloto de 10 Kg estas características fueron establecidas de acuerdo a la USP25, tesis de Falconí M, Barros K, el tiempo de vida útil se estableció en dos años por medio del método de Poope.

Se recomienda hacer un estudio de estabilidad en condiciones normales para comprobar el tiempo de vida útil.

## SUMMARY

The elaboration of pilot scale weight loss tablets was performed in the laboratories of phytochemistry, microbiology, and pilot plant phytomedicines of the Faculty of Science, using the deductive scientific method.

For this purpose, extracts of chamomile (*Matricaria recutita*), garlic (*Allium sativum*), ginger (*Zingiber officinale*), 73% dicalcium phosphate, 23% microcrystalline cellulose, 3% of polyvinylpyrrolidone, 1% magnesium stearate, 10.9% were used. Then all components were compressed by wet granulation method in which they were mixed, sieved with a No. 25 mesh and compressed in tablet press RBII Stokes.

Tablets were obtained with the following quality specifications for three lots for four months: white with beveled edges, aromatic odor, weight of 601.6, 601.1, 601 mg; hardness 7.85, 7.80, 7.31 kgf, 9.03 thick, 8.98; 09.05 mm; friability of 0.42, 0.43, 0.40%; disintegration of 1:43, 1:48, 1:40 min, contain as active principles quercetin at a concentration of Rf 0.93; M0 0.0097mg, 0.0080 M4; allicin at a concentration of 0.23; 0.0083mg M0, M4 0.0055 mg; gingerols at a concentration of Rf 0.25; 0.0075mg M0, M4 0.0025.

Data of all three lots were statistically analyzed by ANOVA and showed that all the features are similar for the three batches. Therefore, it is possible to elaborate 10 Kg pilot lots. The above features were established according to USP25 and theses by Falconi M and Barros K. The useful life time of two years was established by the method of Poope.

It is recommended to perform a stability study under normal conditions to verify the lifetime.

## CAPITULO VII

### 7. BIBLIOGRAFÍA

1. **ACOSTA, M.**, Vademécum de Plantas Medicinales del Ecuador., Quito Ecuador., Abaya-Ayala., 1992., Pp.420-423.
2. **AGAPITO, S.**, Fitomedicina., 4ta ed., Lima-Perú., El Inca., 2009., Pp. 1-8 24-26
3. **ALONSO, J.** Tratado de Fitofármaco y Nutraceutica., 2da ed., Buenos Aires Argentina., Corpus., 2004., Pp. 36-138.
4. **ALUNKHE, D.**, Handbook of Vegetable Science and Technology., Texas Estados Unidos de Norte America., Marcel Dekker., 1998., Pp. 50-53.
5. **CACERES, A.**, Plantas de Uso Medicinal., Guatemala-Guatemala., Universitaria., 1996., Pp. 9-27-111.
6. **CASTILLO, E.**, Manual de Fitoterapia., Barcelona España., Elsevier Masson., 2007., Pp. 57-63, 9, 79-83.
7. **CHARLES, M.**, The Lawrence Review of Natural Products., Missouri

Estados Unidos de Norte America., 2000., Pp. 205-209

8. **CORADO, A.**, Evaluación del efecto de cuatro enmiendas orgánicas, como fertilizante en el rendimiento de jengibre (*Zingiber officinale* R.), el Asintal, Retalhuleu.,Guatemala., Mexico-Mexico DF., USAC., 1999., Pp. 61
9. **DAR, J.**, Tecnología farmacéutica., Madrid España., Arcribia., 2007., Pp. 95-98.
10. **DOMINGUEZ, H.**, Métodos de Investigación Fitoquímica., México DF México., Limusa., 1998., Pp. 161-173
11. **EDELSZTEIN, V.**, Los remedios de la abuela, mitos y verdades de la medicina casera., Madrid España., Libertad., 2011., Pp 68-73.
12. **ESTRELLA, E.**, Medicina aborígen., Quito Ecuador., Época., 1977., Pp 239.
13. **GARCÍA, E.**, Optimización, validación y modelización de un proceso de fabricación de comprimidos., Desarrollo de una aplicación interactiva multimedia., Barcelona España ., UB., 2001., Pp. 55- 71.
14. **GROSS, E.**, Introducción al estudio de Productos Naturales., Washington Estados Unidos de Norte America., Chyalis., 2005., Pp. 199-203

15. **HAMON, N.**, Herbal Medicine., Washintong Estados Unidos de America., Pennyroyal., 2007., Pp. 513-514
  
16. **HECK, A., Otros.**, Potential Interaction between alternative therapies and Warfarin., 3ra ed., Washintong- Estados Unidos de America., 2000.,Pp. 1221-1227
  
17. **HEYEB, K.**, Physicians Desk Reference for herbal., 2da ed., Ohio USA Medical Economics Company., 2000., Pp. 201-205 .
  
18. **HOLVOET, P.**, Oxidized lipoproteins in atherosclerosis and thrombosis. 3ra ed., New Jersey - Estados Unidos de America ., FASEB ., Pp.1279-1284.
  
19. **ISMAI, M.**, Study of the hypolipidemic properties of pectin garlic and ginseng in hypercholesterolemic rabbits., Ontario - Canadá., Pharmacol Res., 1999.,Pp.157-166.
  
20. **JATIVA, C.**, Texto Básico de Farmacognosia., Riobamba-Ecuador., Docucentro ESPOCH., 1998., Pp.13,19,38,76
  
21. **KOCH, H.**, The Science and Therapeutic Application of *Allium sativum* L. and Related Species., 2da ed., New York -Estados Unidos de America., Gartial., 2010., Pp. 45

- 22. KUKLINSKI, C.**, Estudio de las Drogas y Sustancias medicamentosas de origen natural., Farmacognocia., Barcelona España., Omega.,1998., Pp. 515
- 23. LOEPER, M.**, Hypotensive effect of tincture of garlic., 3ra ed., - Texas- Estados Unidos de America., Progr Med., 2011., Pp. 391-392
- 24. NARANJO, P.**, Hierbas del Ecuador plantas medicinales., Quito-Ecuador., Universitaria, 1995., Pp. 27,46,86
- 25. PALINSKI, W.**, Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbits and man., New Jersey- Estados Unidos de America, Invest., 2008., Pp.1986-1989.
- 26. PROCTER, H.**, Principies of Leather Manufacture. New York -- Estados Unidos de America. Props., 2001., Pp 10-24.
- 27. RIOS, M.**, Plantas útiles del Ecuador aplicaciones retos y perspectivas., Quito Ecuador., Alba Ayala., 2007., Pp 18-25.
- 28. ROBERTSON, M.**, Regulatory Issues with Excipients., Nuevo Mexico – Estados Unidos de America., Int J Pharm., 1999., Pp. 273-276.
- 29. ROWE, R., Otros.**, Microcrystalline cellulose., Handbook of Pharmaceutical

excipients., 5a ed., Londres Inglaterra., American Pharmaceutical Association., 2006., Pp. 132-135.

- 30. RUSELL, R.,** Producción de tomate en Guatemala., Guatemala-Guatemala., Instituto Agropecuario Nacional., 2006., Pp. 23.
- 31. SALGURO, J., Otros.,** Plantas medicinales y Medicina natural., 2da ed., Bogota-Colombia., Neografic., 2009., Pp. 5-7
- 32. STEINBERG, D.,** Modifications of low density lipoproteins that increase its atherogenicity. New England-England., J Med., 2009., Pp. 915-924.
- 33. SWARBRICK, J.,** Encyclopedia of pharmaceutical Technology., Washington Estados Unidos de America., Marcel Dekker Inc., 1997., Pp. 407
- 34. ESPAÑA., COLEGIO OFICIAL DE FARMACÉUTICOS DE BIZKAINA.,** Asociación Española de Médicos Naturistas., Fitoterapia., Vademécum de Prescripción Plantas Medicinales., 1998., Pp. 257-259
- 35. ESPAÑA., REAL FARMACOPEA ESPAÑOLA.,** Métodos de Farmacotecnia Capacidad de flujo., 3a ed., Madrid., Ministerio de Sanidad y Consumo., 2005., Pp. 266.
- 36. ESTADOS UNIDOS DE AMERICA., UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION INC.,** USP 28., 2006., pp. 1267-1268, 1477, 2258, 2262, 2268, 2296, 2309-2310.

**37. BARROS, K.,** Calificación de operación y desempeño (oq y pq) de la tableteadora stokes II del laboratorio tecnología farmacéutica de la Escuela de Bioquímica y farmacia de la ESPOCH mediante la compresión de un placebo Bioquímico Farmacéutico., Escuela Bioquímica y Farmacia., Facultad de Ciencias., Escuela Superior Politécnica de Chimborazo., Riobamba- Ecuador., TESIS., 2012., Pp. 63-95

**38. FALCONI, M.,** “Elaboración y control de calidad de comprimidos fitofamaceuticos base de extractos de manzanilla, Ajo y Jengibre” Bioquímico Farmacéutico., Escuela Bioquímica y Farmacia ., Facultad de Ciencias., Escuela Superior Politécnica de Chimborazo., Riobamba- Ecuador., TESIS., 2011., Pp. 12-1

**39. AJO**

<http://www.aperderpeso.com/propiedades-del-ajo-para-bajar-de-peso/>  
2012/03/07

**40. AJO COMPOSICIÓN QUÍMICA**

<http://laherbloguisteria.blogspot.com/2007/05/bulbo-de-ajo.html>  
2012/03/07

**41. CELULOSA MICROCRISTALINA**

[http://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtualdata/tesis/salud/alva\\_b\\_n/aspec\\_fund.pdf](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtualdata/tesis/salud/alva_b_n/aspec_fund.pdf)  
2013/01/12

#### **42. CONTROL CALIDAD COMPRIMIDOS**

[http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/09/control\\_calidad.html](http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/09/control_calidad.html)  
2012/03/07

#### **43. EFECTO FARMACOLÓGICO AJO**

<http://www.elmedicointeractivo.com/ap1/emiold/publicaciones/amjournal5/410-414.pdf>  
2012/09/15

#### **44. ESTABILIDAD PRODUCTOS COSMÉTICOS**

[http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/4e066f804863da3e8dd68d2bd5b3ccf0/guia\\_serie\\_tematica\\_cosmeticos\\_espanhol.pdf?MOD=AJPERES&useDefaultText=0&useDefaultDesc=0](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/4e066f804863da3e8dd68d2bd5b3ccf0/guia_serie_tematica_cosmeticos_espanhol.pdf?MOD=AJPERES&useDefaultText=0&useDefaultDesc=0)  
2012/08/25

#### **45. ESTRATEGIA DE LA OMS SOBRE MEDICINA TRADICIONAL**

[http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO\\_EDM\\_TRM\\_2002.1\\_spa.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_TRM_2002.1_spa.pdf)  
2013/01/07

#### **46. FARMACOLOGÍA JENGIBRE**

<http://www.adaptogeno.com/productos/jengibre.asp>  
2013/01/23

#### **47. FITOTERAPIA**

<http://www.institutobiologico.com/downloads/Manual%20de%20Fitoterapia.pdf>  
2012/03/06

#### **48. JENJIBRE**

<https://www.herbalsafety.utep.edu/pdf-factsesp.asp?ID=9>

2012/03/13

**49. JENJIBRE COMPOSICIÓN QUÍMICA**

<http://yabir.en.eresmas.com/jengibre.htm>

2012/03/10

**50. MANZANILLA**

<http://www.elarboldelavida.net/manzanilla-pl-233.html>

2012/03/07

**51. MANZANILLA, AJO COMPOSICIÓN QUÍMICA**

<http://sibdi.ucr.ac.cr/CIMED/cimed27.pdf>

2012/03/09

**52. PLANTAS MEDICINALES**

<http://www.beisa.dk/Publications/BEISA%20Book%20pdfer/Capitulo%2018.pdf>

2012/03/06

**53. TABLETAS**

[http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas\\_farma/volumen5/17\\_forfar.pdf](http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen5/17_forfar.pdf)

2012/03/06

## CAPITULO VIII

### 8. ANEXOS

#### ANEXO 1. ELABORACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DE LAS TABLETAS ADELGAZANTES



**FOTOGRAFIA No 14  
GRANULACION HUMEDA  
TABLETAS ADELGAZANTES**



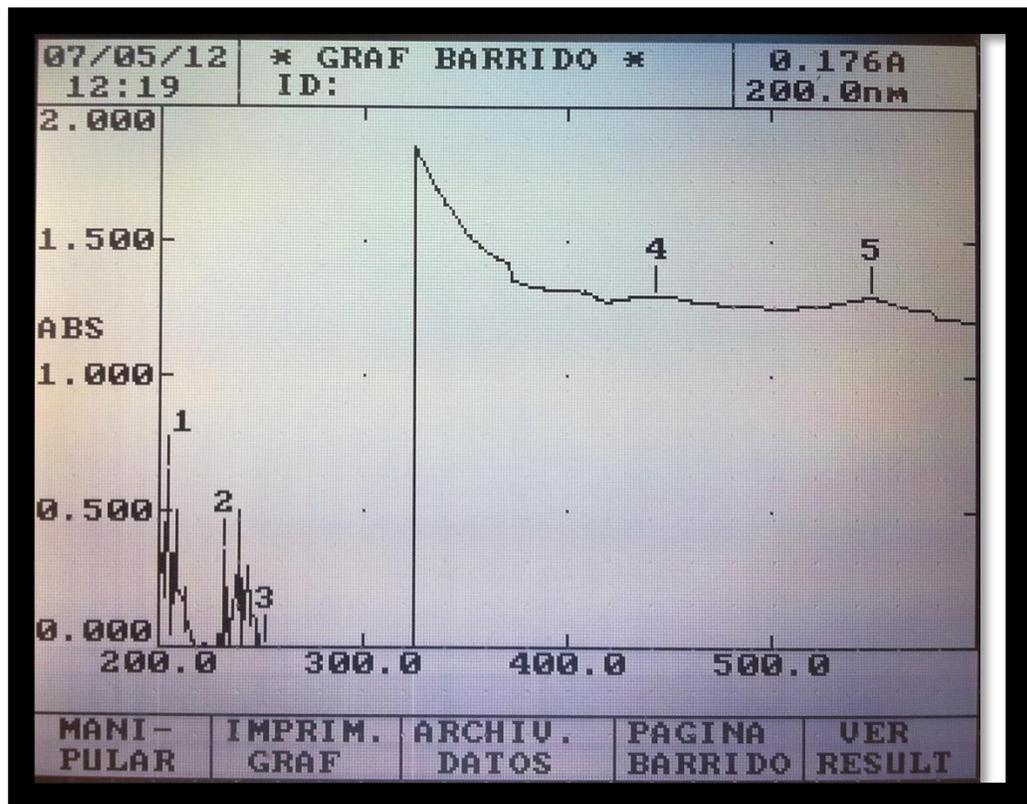
**FOTOGRAFIA No 15 SECADO DEL  
GRANULADO**



**FOTOGRAFIA No 16 COMPRESIÓN  
Y TABLETEADO**



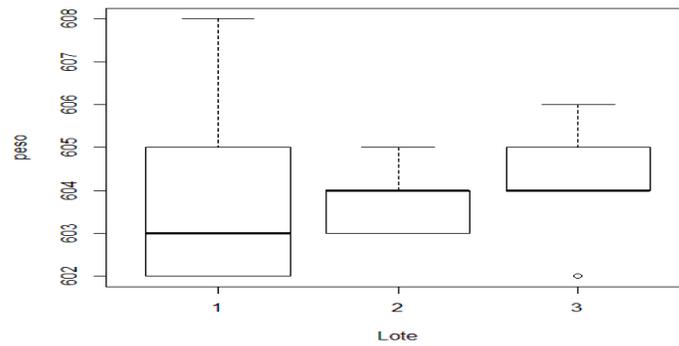
## ANEXO 2. DETERMINACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS



FOTOGRAFIA No 20 BARRIDO DE TABLETAS ADELGAZANTES DE 200-500nm

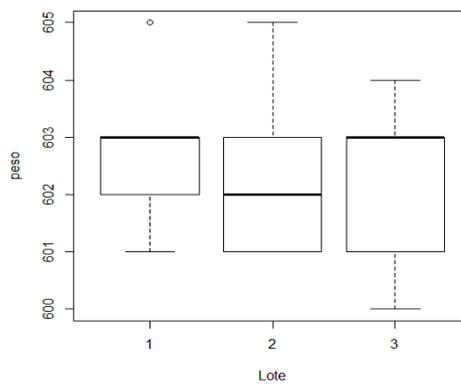
### ANEXO 3. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA PESO M0

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
<b>M0</b>	<b>1</b>	<b>0.026</b>	<b>0.0263</b>	<b>0.034</b>	<b>0.856</b>
<b>Residuals</b>	<b>13</b>	<b>9.974</b>	<b>0.7672</b>		



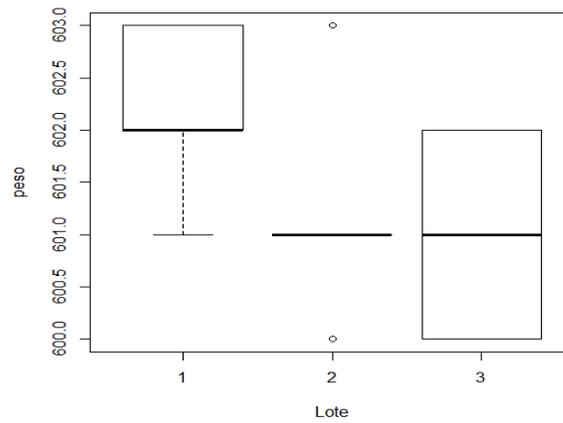
### ANEXO 4. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA PESO M1

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
<b>M1</b>	<b>1</b>	<b>0.284</b>	<b>0.2836</b>	<b>0.379</b>	<b>0.549</b>
<b>Residuals</b>	<b>13</b>	<b>9.716</b>	<b>0.7474</b>		



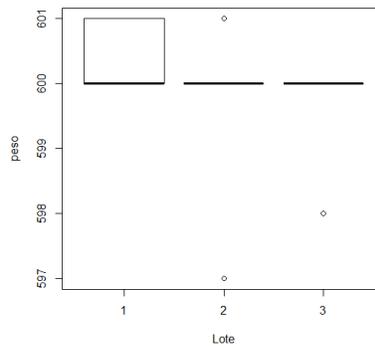
**ANEXO 5. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA PESO M2**

	<b>Df</b>	<b>Sum Sq</b>	<b>MeanSq</b>	<b>F value</b>	<b>Pr(&gt;F)</b>
<b>M2</b>	<b>1</b>	<b>2.288</b>	<b>2.2881</b>	<b>3.857</b>	<b>0.713</b>
<b>Residuals</b>	<b>13</b>	<b>7.712</b>	<b>0.5932</b>		



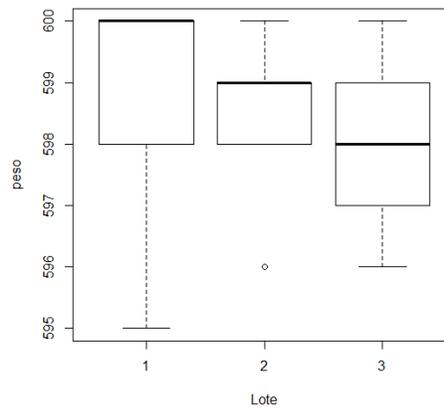
**ANEXO 6. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA PESO M3**

	<b>Df</b>	<b>Sum Sq</b>	<b>Mean Sq</b>	<b>F value</b>	<b>Pr(&gt;F)</b>
<b>M3</b>	<b>1</b>	<b>1.017</b>	<b>1.017</b>	<b>1.472</b>	<b>0.247</b>
<b>Residuals</b>	<b>13</b>	<b>8.983</b>	<b>0.691</b>		



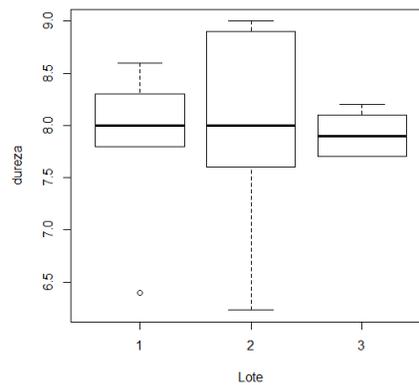
### ANEXO 7. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA PESO M4

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
<b>M4</b>	<b>1</b>	<b>0.229</b>	<b>0.2288</b>	<b>0.304</b>	<b>0.59</b>
<b>Residuals</b>	<b>13</b>	<b>9.771</b>	<b>0.7516</b>		



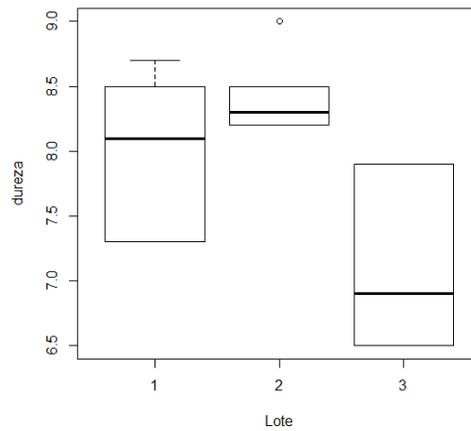
### ANEXO 8. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA LA DUREZA M0

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
<b>M0</b>	<b>1</b>	<b>0.03</b>	<b>0.0304</b>	<b>0.04</b>	<b>0.845</b>
<b>Residuals</b>	<b>13</b>	<b>9.97</b>	<b>0.7669</b>		



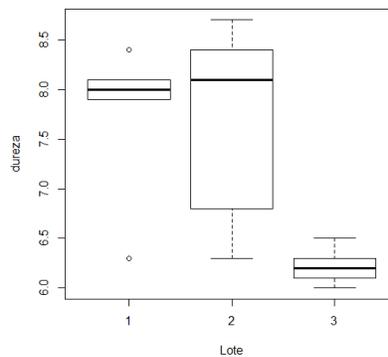
**ANEXO 9. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA LA DUREZA M1**

<b>Df</b>	<b>Sum Sq</b>	<b>Mean Sq</b>	<b>F value</b>	<b>Pr(&gt;F)</b>
<b>M1</b>	<b>1</b>	<b>2.061</b>	<b>2.0614</b>	<b>3.376</b> <b>0.0891</b>
<b>Residuals</b>	<b>13</b>	<b>7.939</b>	<b>0.6107</b>	



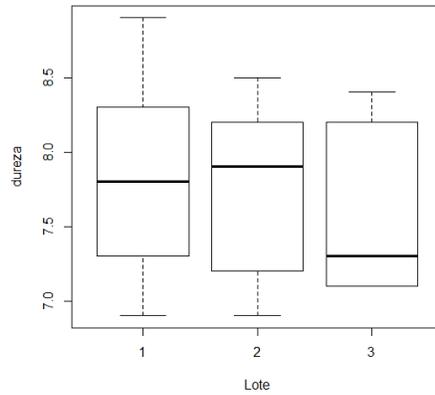
**ANEXO 10. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA LA DUREZA M2**

<b>Df</b>	<b>Sum Sq</b>	<b>Mean Sq</b>	<b>F value</b>	<b>Pr(&gt;F)</b>
<b>M2</b>	<b>1</b>	<b>3.954</b>	<b>3.954</b>	<b>8.501</b> <b>0.12</b>
<b>Residuals</b>	<b>13</b>	<b>6.046</b>	<b>0.465</b>	



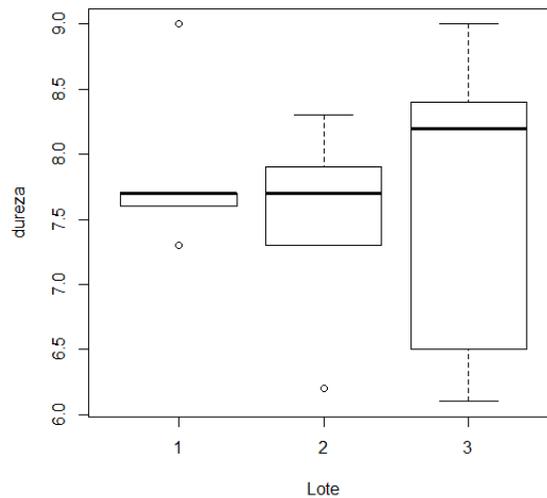
### ANEXO 11. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA LA DUREZA M3

Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)	
<b>M3</b>	<b>1</b>	<b>0.201</b>	<b>0.2006</b>	<b>0.266</b>	<b>0.615</b>
<b>Residuals</b>	<b>13</b>	<b>9.799</b>	<b>0.7538</b>		



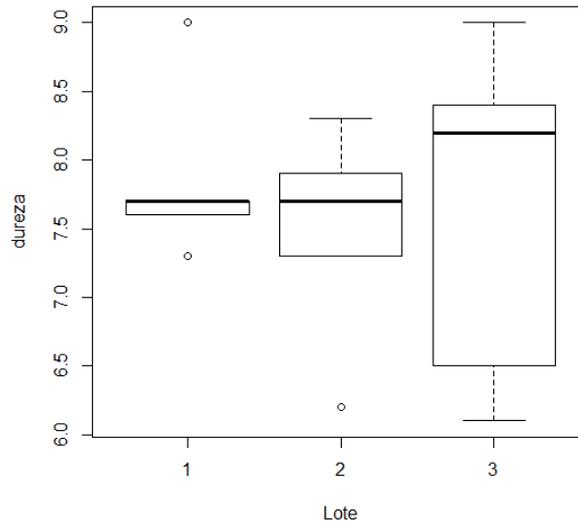
### ANEXO 12. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA LA DUREZA M4

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
<b>M4</b>	<b>1</b>	<b>0.109</b>	<b>0.1092</b>	<b>0.144</b>	<b>0.711</b>
<b>Residuals</b>	<b>13</b>	<b>9.891</b>	<b>0.7608</b>		



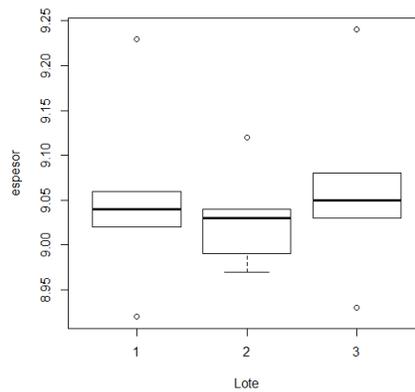
**ANEXO 13. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA EL ESPESOR M0**

	<b>Df</b>	<b>Sum Sq</b>	<b>Mean Sq</b>	<b>F value</b>	<b>Pr(&gt;F)</b>
<b>M0</b>	<b>1</b>	<b>0.004</b>	<b>0.0036</b>	<b>0.005</b>	<b>0.947</b>
<b>Residuals</b>	<b>13</b>	<b>9.996</b>	<b>0.7690</b>		



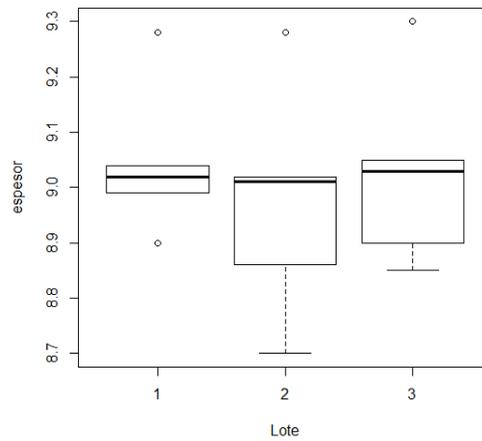
**ANEXO 14. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA EL ESPESOR M1**

	<b>Df</b>	<b>Sum Sq</b>	<b>Mean Sq</b>	<b>F value</b>	<b>Pr(&gt;F)</b>
<b>M1</b>	<b>1</b>	<b>0.031</b>	<b>0.0306</b>	<b>0.04</b>	<b>0.845</b>
<b>Residuals</b>	<b>13</b>	<b>9.969</b>	<b>0.7669</b>		



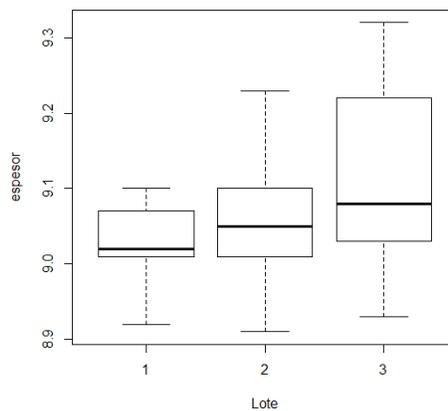
**ANEXO 15. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA EL ESPESOR M2**

	<b>Df</b>	<b>Sum Sq</b>	<b>Mean Sq</b>	<b>F value</b>	<b>Pr(&gt;F)</b>
<b>M2</b>	<b>1</b>	<b>0.025</b>	<b>0.0249</b>	<b>0.032</b>	<b>0.86</b>
<b>Residuals</b>	<b>13</b>	<b>9.975</b>	<b>0.7673</b>		



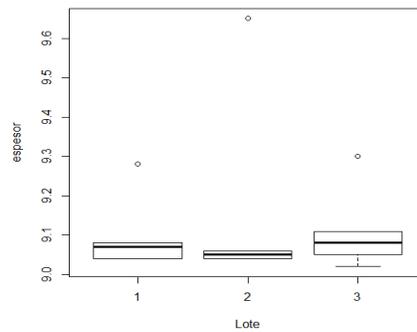
**ANEXO 16. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA EL ESPESOR M3**

	<b>Df</b>	<b>Sum Sq</b>	<b>Mean Sq</b>	<b>F value</b>	<b>Pr(&gt;F)</b>
<b>M3</b>	<b>1</b>	<b>1.104</b>	<b>1.1036</b>	<b>1.613</b>	<b>0.226</b>
<b>Residuals</b>	<b>13</b>	<b>8.896</b>	<b>0.6843</b>		



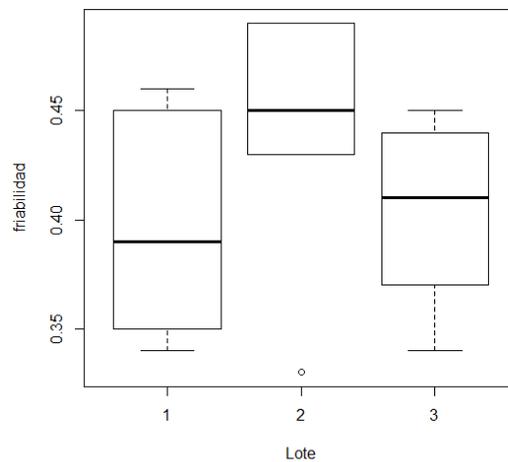
**ANEXO 17. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA EL ESPESOR M4**

	<b>Df</b>	<b>Sum Sq</b>	<b>Mean Sq</b>	<b>F value</b>	<b>Pr(&gt;F)</b>
<b>M4</b>	<b>1</b>	<b>0.006</b>	<b>0.0064</b>	<b>0.008</b>	<b>0.929</b>
<b>Residuals</b>	<b>13</b>	<b>9.994</b>	<b>0.7687</b>		



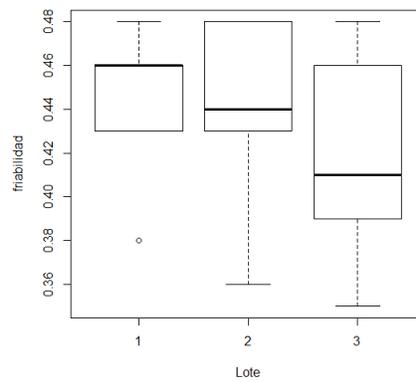
**ANEXO 18. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA EL FRIABILIDAD M0**

	<b>Df</b>	<b>Sum Sq</b>	<b>Mean Sq</b>	<b>F value</b>	<b>Pr(&gt;F)</b>
<b>M0</b>	<b>1</b>	<b>0.009</b>	<b>0.0093</b>	<b>0.012</b>	<b>0.914</b>
<b>Residuals</b>	<b>13</b>	<b>9.991</b>	<b>0.7685</b>		



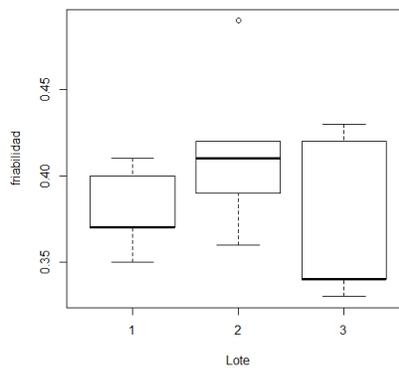
**ANEXO 19. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA LA FRIABILIDAD M1**

	<b>Df</b>	<b>Sum Sq</b>	<b>Mean Sq</b>	<b>F value</b>	<b>Pr(&gt;F)</b>
<b>M1</b>	<b>1</b>	<b>0.505</b>	<b>0.5054</b>	<b>0.692</b>	<b>0.421</b>
<b>Residuals</b>	<b>13</b>	<b>9.495</b>	<b>0.7304</b>		



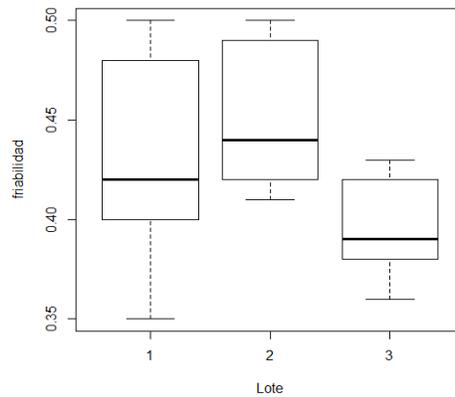
**ANEXO 20. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA LA FRIABILIDAD M2**

	<b>Df</b>	<b>Sum Sq</b>	<b>Mean Sq</b>	<b>F value</b>	<b>Pr(&gt;F)</b>
<b>M2</b>	<b>1</b>	<b>0.061</b>	<b>0.0611</b>	<b>0.08</b>	<b>0.782</b>
<b>Residuals</b>	<b>13</b>	<b>9.939</b>	<b>0.7645</b>		



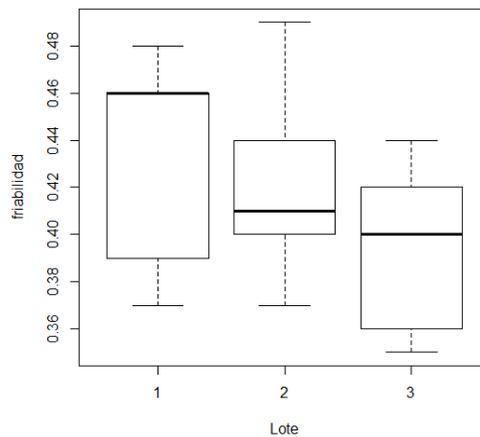
**ANEXO 21. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA LA FRIABILIDAD M3**

	<b>Df</b>	<b>Sum Sq</b>	<b>Mean Sq</b>	<b>F value</b>	<b>Pr(&gt;F)</b>
<b>M3</b>	<b>1</b>	<b>0.882</b>	<b>0.8822</b>	<b>1.258</b>	<b>0.282</b>
<b>Residuals</b>	<b>13</b>	<b>9.118</b>	<b>0.7014</b>		



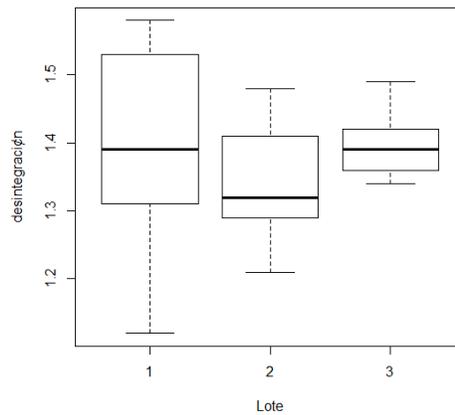
**ANEXO 22. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA LA FRIABILIDAD M4**

	<b>Df</b>	<b>Sum Sq</b>	<b>Mean Sq</b>	<b>F value</b>	<b>Pr(&gt;F)</b>
<b>M4</b>	<b>1</b>	<b>1.31</b>	<b>1.3099</b>	<b>1.959</b>	<b>0.185</b>
<b>Residuals</b>	<b>13</b>	<b>8.69</b>	<b>0.6685</b>		



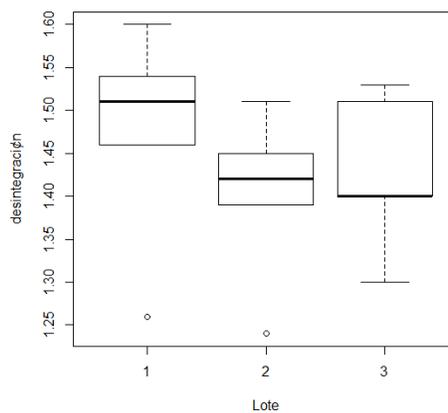
### ANEXO 23. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA LA DESINTEGRACIÓN M0

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
<b>M0</b>	<b>1</b>	<b>0.024</b>	<b>0.0242</b>	<b>0.032</b>	<b>0.862</b>
<b>Residuals</b>	<b>13</b>	<b>9.976</b>	<b>0.7674</b>		



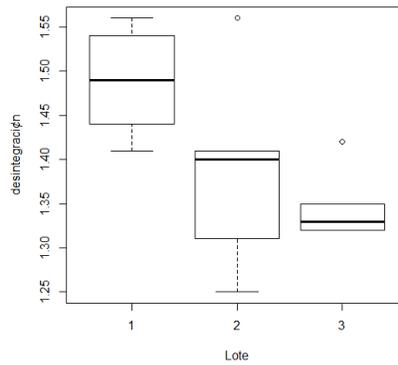
### ANEXO 24. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA LA DESINTEGRACIÓN M1

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
<b>M1</b>	<b>1</b>	<b>0.338</b>	<b>0.3379</b>	<b>0.455</b>	<b>0.512</b>
<b>Residuals</b>	<b>13</b>	<b>9.662</b>	<b>0.7432</b>		



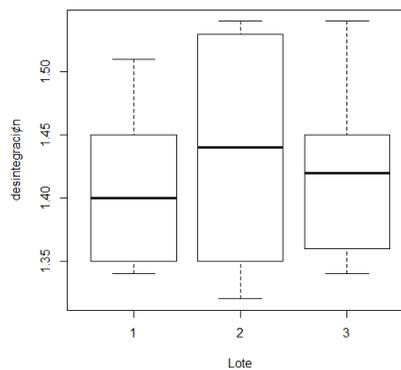
**ANEXO 25. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA LA DESINTEGRACIÓN M2**

	<b>Df</b>	<b>Sum Sq</b>	<b>Mean Sq</b>	<b>F value</b>	<b>Pr(&gt;F)</b>
<b>M2</b>	<b>1</b>	<b>3.738</b>	<b>3.738</b>	<b>7.759</b>	<b>0.155</b>
<b>Residuals</b>	<b>13</b>	<b>6.262</b>	<b>0.482</b>		



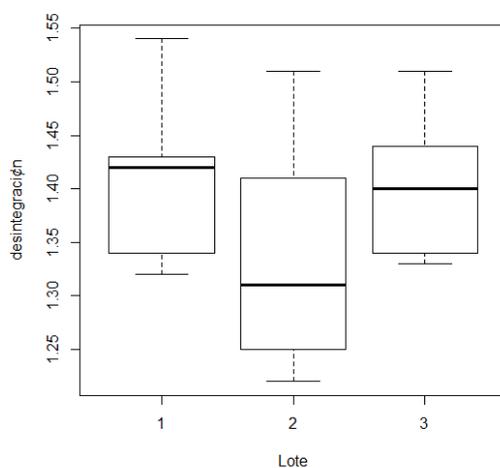
**ANEXO 26. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA LA DESINTEGRACIÓN M3**

	<b>Df</b>	<b>Sum Sq</b>	<b>Mean Sq</b>	<b>F value</b>	<b>Pr(&gt;F)</b>
<b>M3</b>	<b>1</b>	<b>0.041</b>	<b>0.0411</b>	<b>0.054</b>	<b>0.821</b>
<b>Residuals</b>	<b>13</b>	<b>9.959</b>	<b>0.7661</b>		



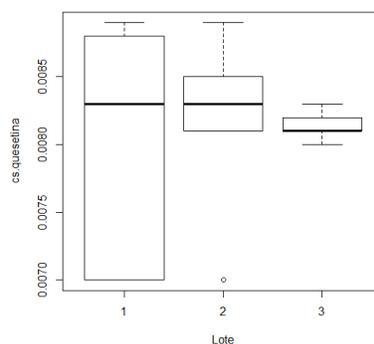
**ANEXO 27. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA LA DESINTEGRACIÓN M4**

	<b>Df</b>	<b>Sum Sq</b>	<b>Mean Sq</b>	<b>F value</b>	<b>Pr(&gt;F)</b>
<b>M4</b>	<b>1</b>	<b>0.007</b>	<b>0.0072</b>	<b>0.009</b>	<b>0.924</b>
<b>Residuals</b>	<b>13</b>	<b>9.993</b>	<b>0.7687</b>		



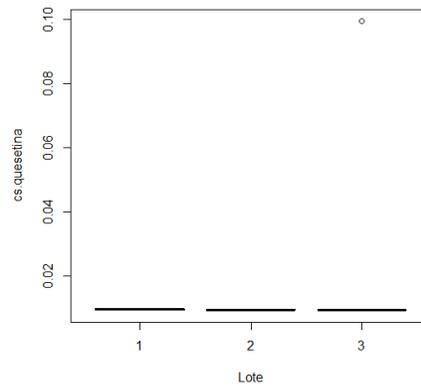
**ANEXO 28. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA LA CONCENTRACIÓN DE QUERCETINA M0**

	<b>Df</b>	<b>Sum Sq</b>	<b>Mean Sq</b>	<b>F value</b>	<b>Pr(&gt;F)</b>
<b>M0</b>	<b>1</b>	<b>0.569</b>	<b>0.5693</b>	<b>0.785</b>	<b>0.392</b>
<b>Residuals</b>	<b>13</b>	<b>9.431</b>	<b>0.7254</b>		



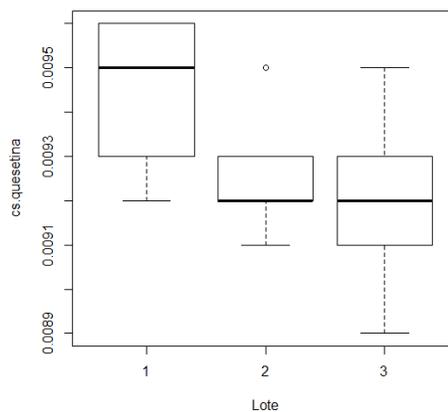
### ANEXO 29. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA LA CONCENTRACIÓN DE QUERCETINA M1

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
M1	1	1.05	1.0502	1.525	0.239
Residuals	13	8.95	0.6884		



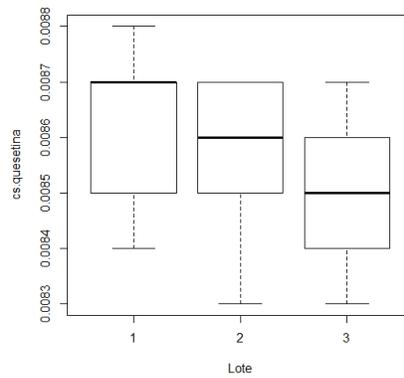
### ANEXO 30. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA LA CONCENTRACIÓN DE QUERCETINA M2

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
M2	1	2.483	2.4828	4.294	0.0587 .
Residuals	13	7.517	0.5782		



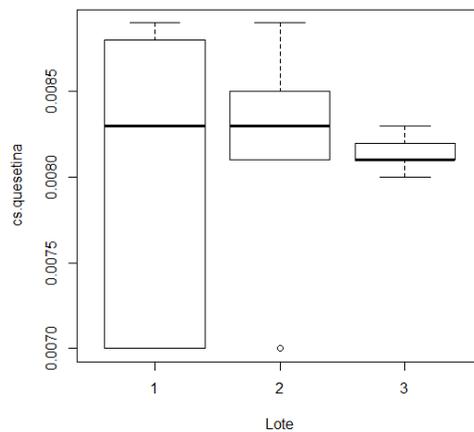
### ANEXO 31. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA LA CONCENTRACIÓN DE QUERCETINA M3

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
<b>M3</b>	<b>1</b>	<b>1.011</b>	<b>1.0112</b>	<b>1.463</b>	<b>0.248</b>
<b>Residuals</b>	<b>13</b>	<b>8.989</b>	<b>0.6914</b>		



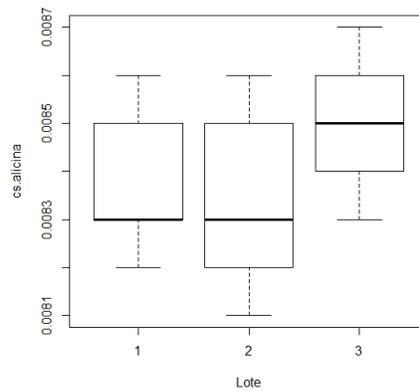
### ANEXO 32. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA LA CONCENTRACIÓN DE QUERCETINA M4

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
<b>M4</b>	<b>1</b>	<b>0.086</b>	<b>0.0860</b>	<b>0.113</b>	<b>0.742</b>
<b>Residuals</b>	<b>13</b>	<b>9.914</b>	<b>0.7626</b>		



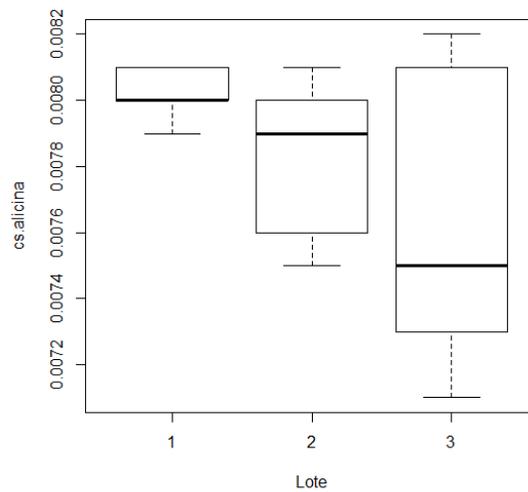
### ANEXO 33. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA LA CONCENTRACIÓN DE ALICINA M0

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
<b>M0</b>	<b>1</b>	<b>0.801</b>	<b>0.8012</b>	<b>1.132</b>	<b>0.307</b>
<b>Residuals</b>	<b>13</b>	<b>9.199</b>	<b>0.7076</b>		



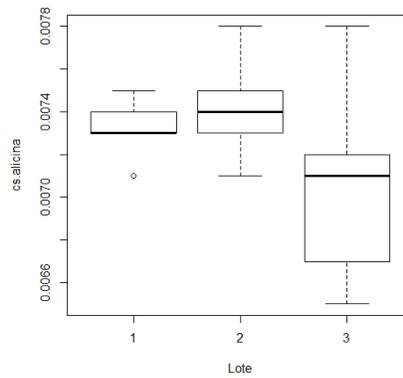
### ANEXO 34. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA LA CONCENTRACIÓN DE ALICINA M1

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
<b>M1</b>	<b>1</b>	<b>2.243</b>	<b>2.2432</b>	<b>3.759</b>	<b>0.0745 .</b>
<b>Residuals</b>	<b>13</b>	<b>7.757</b>	<b>0.5967</b>		



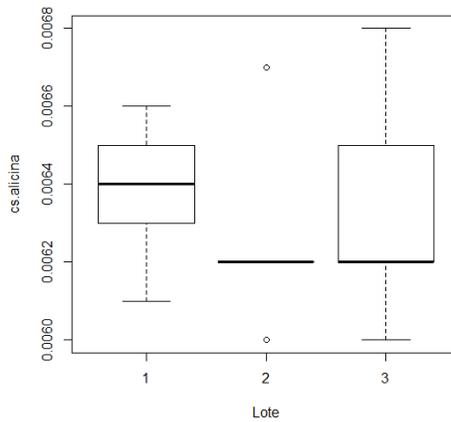
### ANEXO 35. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA LA CONCENTRACIÓN DE ALICINA M2

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
<b>M2</b>	<b>1</b>	<b>0.986</b>	<b>0.9864</b>	<b>1.423</b>	<b>0.254</b>
<b>Residuals</b>	<b>13</b>	<b>9.014</b>	<b>0.6934</b>		



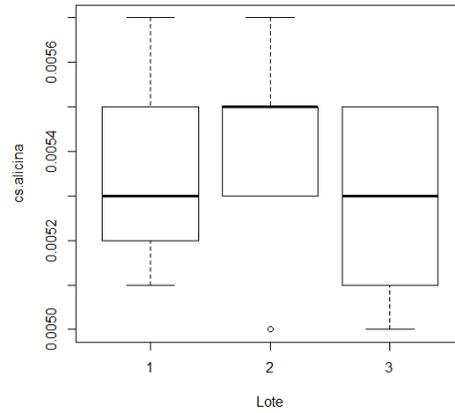
### ANEXO 36. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA LA CONCENTRACIÓN DE ALICINA M3

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
<b>M3</b>	<b>1</b>	<b>0.047</b>	<b>0.0471</b>	<b>0.062</b>	<b>0.808</b>
<b>Residuals</b>	<b>13</b>	<b>9.953</b>	<b>0.7656</b>		



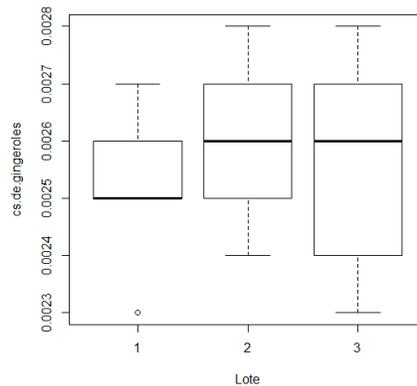
### ANEXO 37. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA LA CONCENTRACIÓN DE ALICINA M4

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
<b>M4</b>	<b>1</b>	<b>0.211</b>	<b>0.2113</b>	<b>0.281</b>	<b>0.605</b>
<b>Residuals</b>	<b>13</b>	<b>9.789</b>	<b>0.7530</b>		



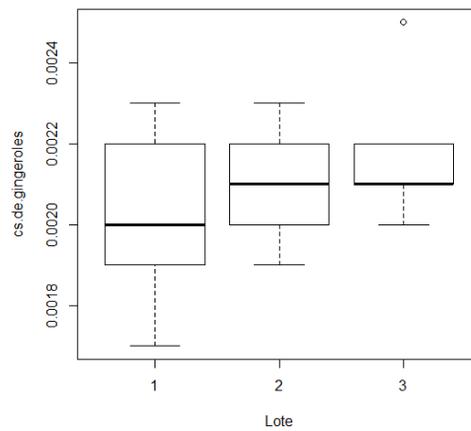
### ANEXO 38. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA LA CONCENTRACIÓN DE GINGEROLES M0

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
<b>M0</b>	<b>1</b>	<b>0.106</b>	<b>0.1064</b>	<b>0.14</b>	<b>0.715</b>
<b>Residuals</b>	<b>13</b>	<b>9.894</b>	<b>0.7610</b>		



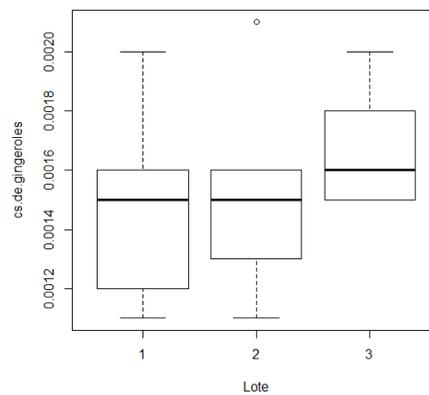
### ANEXO 39. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA LA CONCENTRACIÓN DE GINGEROLES M1

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
<b>M1</b>	<b>1</b>	<b>1.185</b>	<b>1.1852</b>	<b>1.748</b>	<b>0.209</b>
<b>Residuals</b>	<b>13</b>	<b>8.815</b>	<b>0.6781</b>		



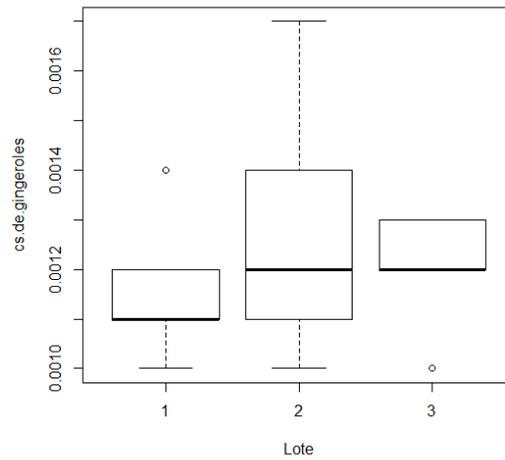
### ANEXO 40. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA LA CONCENTRACIÓN DE GINGEROLES M2

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
<b>M2</b>	<b>1</b>	<b>0.727</b>	<b>0.7267</b>	<b>1.019</b>	<b>0.331</b>
<b>Residuals</b>	<b>13</b>	<b>9.273</b>	<b>0.7133</b>		



### ANEXO 41. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA LA CONCENTRACIÓN DE GINGEROLES M3

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
<b>M3</b>	<b>1</b>	<b>0.08</b>	<b>0.0804</b>	<b>0.105</b>	<b>0.751</b>
<b>Residuals</b>	<b>13</b>	<b>9.92</b>	<b>0.7630</b>		



### ANEXO 42. RESULTADO TEST DE ANOVA PARA LA CONCENTRACIÓN DE GINGEROLES M4

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
<b>M4</b>	<b>1</b>	<b>0.227</b>	<b>0.2265</b>	<b>0.301</b>	<b>0.592</b>
<b>Residuals</b>	<b>13</b>	<b>9.773</b>	<b>0.7518</b>		

