



Universidad Norbert Wiener

**FACULTAD DE FARMACIA
Y BIOQUÍMICA**

**ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE FARMACIA
Y BIOQUÍMICA**

**“Estudio de estabilidad de las formulaciones crema y gel elaborados
con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de *Oenothera
rosea* L’Her. ex Aiton “chupasangre”**

Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

Presentado por:

Br. Bellodas Castillo, Ronald Martin

Br. Cano Salvador, Fanny Chris

Asesor:

MSc. Jorge Jonathan Nue Martínez

LIMA – PERÚ

2018

DEDICATORIA

A mis seres queridos, por su apoyo incondicional.

Fanny Cano Salvador

A Dios, forjador de mi camino, por la vida, por mi presente, por mis sueños, por mis planes y por mi futuro. A San Martín de Porres, Patrón de los Químicos Farmacéuticos del Perú, que me acompaña y siempre me levanta en los momentos más difíciles y los obstáculos que se me presenten. A mis padres Norma y Juan, por su amor, trabajo, sacrificio y apoyo incondicional que me dieron durante estos años y por el aliento día a día para seguir cumpliendo mis metas. A mis hermanas Mónica y Rocío, por su ayuda incondicional en todo momento y por sus palabras de aliento en el transcurso de mi etapa universitaria. A mi abuelo Juan, que me encamino por el sendero de la humildad, sacrificio y perseverancia. Sus canas son sinónimo de sabiduría y modelo a seguir. A mi compañera de tesis Fanny, por saber escuchar, por estar cuando necesite ayuda, por su paciencia, por ser tan buena persona y por hacer más fáciles las horas del día.

Ronald Bellodas Castillo

AGRADECIMIENTOS

A nuestro asesor MSc. Jorge Jonathan Nue Martínez por el tiempo dedicado a nuestro asesoramiento, interés, apoyo y crítica, necesarios para la realización de este trabajo.

A los miembros del Jurado de Sustentación de Tesis

Presidente:

- Dra. Norma Julia Ramos Cevallos

Miembros:

- Mg. Marilú Ricardina Jaramillo Briceño
- Q.F. Antonio Guillermo Ramos Jaco
- Q.F. Robert Armando Cárdenas Orihuela

Nuestro agradecimiento por los comentarios, sugerencias y aportes que han permitido mejorar el presente trabajo.

A los valiosos profesionales que contribuyeron a la realización y enriquecimiento de este trabajo de investigación especialmente a:

- Mg. Carlos Alfredo Cano Pérez
- Q.F. Edgar Máximo Palomino Fernández
- Dr. Ing. Carlos Francisco Albornoz Jiménez
- Mg. Ana María Chávez Fernández
- Mg. Juan Andrés Labrin Guardamino

De manera especial al Decano de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Norbert Wiener, Dr. Enrique León Soria por las facilidades para la realización del presente trabajo de investigación y a nuestra alma mater y segundo hogar, Universidad Norbert Wiener.

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS.....	VI
ÍNDICE DE FIGURAS.....	VII
I. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Planteamiento del problema.....	2
1.2 Identificación y formulación del problema	3
1.2.1 Problema general.....	3
1.2.2. Problemas específicos.....	4
1.3 Objetivos de la investigación	4
1.3.1 Objetivo general	4
1.3.2 Objetivos específicos.....	4
1.4 Justificación de la investigación	5
1.5 Variable	5
1.6 Formulación de hipótesis.....	5
II. MARCO TEÓRICO	5
2.1 Antecedentes de la Investigación.....	5
2.1.1 Antecedentes internacionales	5
2.1.2 Antecedentes nacionales.....	9
2.2 Bases teóricas.....	15
2.2.1 Especie vegetal <i>Oenothera rosea</i> L'Her. ex Aiton "Chupasangre"	15
2.2.2 Familia Oenagraceae.....	15
2.2.4 Descripción botánica de <i>Oenothera rosea</i> L'Her. Ex Aiton	16
2.2.5 Hábitat y distribución	17
2.2.6 Usos etnomedicinales.....	19
2.2.9 Actividad biológica de <i>Oenothera rosea</i> L'Her. ex Aiton.....	20
2.2.10 Flavonoides.....	21
2.2.11 Extractos vegetales	23
2.3 Estabilidad.....	23
2.3.1 Estudio de Estabilidad.....	24
2.3.2 Estudio de Estabilidad acelerada	24
2.3.3 Ensayos considerados para formas farmacéuticas semisólidas	25
III. METODOLOGÍA	38
3.1 Diseño metodológico	38

3.2. Diseño de la investigación	38
3.3. Población y muestra de la investigación	39
3.3.1. Población.....	39
3.3.2. Muestra.....	39
3.3. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.	39
3.5. Materiales y reactivos.....	40
3.6. Procedimiento experimental	41
3.7. Técnicas estadísticas de análisis de datos.....	47
IV. RESULTADOS	48
4.1 Análisis de la solubilidad de la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas frescas de <i>Oenothera rosea</i> L'Her. ex Aiton "Chupasangre"	48
4.2 Análisis Fitoquímico de la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas frescas de <i>Oenothera rosea</i> L'Her. ex Aiton "Chupasangre"	48
4.3 Análisis del estudio de estabilidad del gel.	49
4.3.1. Evaluación de la estabilidad organoléptica	49
4.3.2 Evaluación de la estabilidad fisicoquímica	50
4.4 Análisis del estudio de estabilidad de la crema	54
4.4.1 Evaluación de la estabilidad organoléptica	54
4.4.2 Evaluación de la estabilidad fisicoquímica	54
V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	59
VI. CONCLUSIONES	61
VII. RECOMENDACIONES	62
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63
IX. ANEXOS	69
ANEXO 1: MATRIZ DE CONSISTENCIA.....	69
ANEXO 2: CONSTANCIA N 013- USM-2017	70
ANEXO 3: TESTIMONIOS FOTOGRÁFICOS.....	71
ANEXO 4: FLUJOGRAMA DEL PROCESO EXPERIMENTAL	74
ANEXO 5: VALIDACIONES DE INSTRUMENTO UTILIZADO: JUICIO DE EXPERTOS.....	75

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Denominaciones comunes de <i>Oenothera rosea</i>	18
Tabla 2.	Condiciones del estudio de estabilidad acelerada que no requieren refrigeración ni congelación	24
Tabla 3.	Ensayos para formas semisólidas en el estudio de estabilidad acelerada....	25
Tabla 4.	Tipos de emulsión.....	30
Tabla 5.	Parámetros de Control de Calidad respecto al tipo de Emulsión	31
Tabla 6.	Resultados de la prueba de solubilidad del extracto.....	48
Tabla 7.	Resultados del análisis cualitativo de la fracción polar del extracto alcohólico	48
Tabla 8.	Resultados de la evaluación Organoléptica del gel	49
Tabla 9.	Estabilidad de la viscosidad del gel elaborado con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de <i>Oenothera rosea</i> L'Her. ex Aiton "Chupasangre"	50
Tabla 10.	Estabilidad del porcentaje de flavonoides del gel elaborado con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de <i>Oenothera rosea</i> L'Her. ex Aiton "Chupasangre"	51
Tabla 11.	Estabilidad del pH del gel elaborado con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de <i>Oenothera rosea</i> L'Her. ex Aiton "Chupasangre.	52
Tabla 12.	Estabilidad microbiológica del gel elaborado con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de <i>Oenothera rosea</i> L'Her. ex Aiton "Chupasangre"	53
Tabla 13.	Estabilidad organoléptica de la crema elaborada con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de <i>Oenothera rosea</i> L'Her. Ex Aiton "Chupasangre"	54
Tabla 14.	Estabilidad de la viscosidad de la crema elaborada con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de <i>Oenothera rosea</i> L'Her. ex Aiton "Chupasangre"	54
Tabla 15.	Estabilidad del porcentaje de flavonoides de la crema elaborada con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de <i>Oenothera rosea</i> L'Her. ex Aiton "Chupasangre"	55
Tabla 16.	Estabilidad del pH de la crema elaborada con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de <i>Oenothera rosea</i> L'Her. Ex Aiton "Chupasangre"	56
Tabla 17.	Estabilidad microbiológica de la crema elaborado con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de <i>Oenothera rosea</i> L'Her. ex Aiton "Chupasangre	58

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Distribución de <i>Oenothera</i> en el mundo	16
Figura 2.	Estructura molecular de los flavonoides	21
Figura 3.	Clasificación de los flavonoides.....	22
Figura 4.	Estabilidad de la viscosidad del gel elaborado con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de <i>Oenothera rosea</i> L'Her. ex Aiton "Chupasangre"	50
Figura 5.	Estabilidad del porcentaje de flavonoides del gel elaborado con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de <i>Oenothera rosea</i> L'Her. Ex Aiton "Chupasangre"	51
Figura 6.	Estabilidad del pH del gel elaborado con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de <i>Oenothera rosea</i> L'Her. ex Aiton "Chupasangre"	52
Figura 7:	Estabilidad de la viscosidad de la crema elaborada con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de <i>Oenothera rosea</i> L'Her. ex Aiton "Chupasangre"	55
Figura 8.	Estabilidad del porcentaje de flavonoides de la crema elaborada con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de <i>Oenothera rosea</i> L'Her. ex Aiton "Chupasangre"	56
Figura 9.	Estabilidad del pH de la crema elaborada con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de <i>Oenothera rosea</i> L'Her. Ex Aiton "Chupasangre"	57

RESUMEN

En el presente trabajo se ha realizado un estudio de estabilidad acelerada de dos formulaciones farmacéuticas semisólidas: crema y gel, elaboradas con la fracción polar del extracto alcohólico de las Hojas de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre". Para este estudio se ha empleado la normatividad peruana vigente según la R.M. 805-2009-MINSA, evaluando las características organolépticas (aspecto, color, olor), la viscosidad, el pH, la cuantificación de los flavonoides como indicador de la concentración del extracto y el límite microbiano, según la zona climática IVa. Los resultados del estudio de estabilidad acelerada de las dos formas farmacéuticas demuestran que ambos productos mantienen los parámetros de calidad microbiológicos, pero para los resultados de los parámetros físico químico, solo la crema ha mostrado conservarse dentro de las especificaciones del producto, mientras que el gel ha sufrido una degradación al final del estudio.

Palabras clave: *Oenothera rosea*, estabilidad acelerada, crema, gel

ABSTRAC

In this paper an accelerated stability study of the pharmaceutical formulations: cream and gel has been carried out, elaborated with the polar fraction of the ethanolic extract of the leaves of *Oenothera rosea* L'Her. Ex Aiton "Chupasangre". For this study, the Peruvian regulations according to R.M. 805-2009-MINSA has been used, evaluating the organoleptic characteristics (appearance, color, smell), the viscosity, the pH, the quantification of the flavonoids as an indicator of the concentration of the extract and the microbial limit, according to the climatic zone IVa. The results of the accelerated stability study of the pharmaceuticals formulations: cream and gel show that both formulations maintain the parameters of microbiological quality but for the evaluation of the chemical parameters, only the cream has been conserved within the specifications of the product, while the gel has suffered a degradation to the end of the study.

Keywords: *Oenothera rosea*, accelerated stability, cream, gel

I. INTRODUCCIÓN

En la constante búsqueda de compuestos bioactivos para el desarrollo y manufactura de nuevos medicamentos, la investigación del uso de productos naturales ocupa un lugar importante. Los productos naturales se han empleado desde la antigüedad para aliviar las enfermedades y dolencias de los seres humanos, empleando metodologías de prueba – error, se han llegado a descubrir un gran número de compuestos con propiedades terapéuticas.⁽¹⁾

En el reino vegetal existen especies que contienen sustancias de valor medicinal aún por descubrir, variedades de plantas por analizar con posibles efectos farmacológicos que son de gran importancia para nuestra sociedad. Nuestros recursos vegetales son una fuente de agentes con múltiples propiedades terapéuticas, muchas de ellas aún no han sido validadas científicamente. En los últimos años el 80% de la población mundial ha recurrido a las plantas medicinales para tratar diversas enfermedades o afecciones, porque son accesibles y más baratos que los productos farmacéuticos ⁽²⁾

Teniendo en cuenta que nuestra población necesita productos de calidad a precios accesibles y que nuestros recursos naturales cada vez cuentan con más estudios, se ha desarrollado una investigación para la cual se han elaborado dos formulaciones crema y gel con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton “Chupasangre”, los cuales fueron sometidos a un estudio de estabilidad acelerada, proporcionando información de las formulaciones en un determinado intervalo de tiempo, frente a condiciones ambientales a las que fueron sometidas desde su elaboración hasta el final del estudio.

Esta investigación tiene como objetivo Evaluar la estabilidad de las formulaciones crema y gel elaboradas con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton “Chupasangre”.

1.1 Planteamiento del problema

El Perú posee plantas medicinales, siendo uno de los países más destacados en biodiversidad, existen estudios de diversas plantas siendo una de ellas *Oenothera rosea* conocida como “Chupasangre” que es ampliamente usada en nuestras distintas regiones para aliviar diversas enfermedades, por lo que es importante evaluar sus efectos terapéuticos.

En nuestro país existe un amplio uso de las plantas medicinales en las distintas regiones, sobre todo es muy importante en la selva y sierra, donde el acceso a la salud en centros de atención primaria se ve complicado por la geografía que dificulta los accesos a estos. De la región andina proviene la hierba “Chupasangre”, que es una especie empleada tradicionalmente, como antiinflamatorio, cicatrizante, emoliente, entre otros.⁽³⁾⁽⁴⁾

Es de gran interés el uso como antiinflamatorio y fibrinolítico, debido al gran número de la población que emplea las hojas de esta especie, como emplasto o en aplicación directa cataplasma, esta población que trae el conocimiento tradicional proveniente de sus ascendientes de la región andina y al llegar a la ciudad de Lima, continúan empleando esta planta. Así actualmente podemos encontrar estudios, tesis y proyectos, que aportan y validan los conocimientos tradicionales, pero también es una realidad que muchas veces estos estudios concluyen sólo en aportes de ciencia básica, sin llegar en etapas posteriores a la aplicación en formulaciones farmacéuticas que puedan dar el siguiente paso en el desarrollo de fitofármacos.⁽⁴⁾

La inflamación es una de las grandes dolencias que aqueja a nuestra sociedad, y, hay muchas plantas medicinales que se emplean a fin de tratar este malestar, una de ellas es la *Oenothera rosea*, para la cual se han reportado varias actividades farmacológicas. En el estudio de los productos naturales se ha reportado que algunos presentan efectos sobre la expresión de: citoquinas pro inflamatorias y enzimas mediadoras.⁽⁴⁾

Otro malestar que aqueja también a la población es la trombosis arterial una dolencia para la cual también se ha reportado actividad de *Oenothera rosea*, siendo que los compuestos de esta especie resultan efectivos preliminarmente en el tratamiento de la trombosis arterial que es una patología inducida por la agregación plaquetaria que puede causar trastornos potencialmente mortales.⁽⁵⁾ Los trastornos venosos crónicos (EVC) tienen un impacto socioeconómico documentado, que involucra a un 50-85% de las poblaciones occidentales y consumen un 2-3% o más de los presupuestos de salud pública.⁽⁶⁾ La mayoría de los procesos tromboembólicos requieren tratamiento anticoagulante y esto explica los recientes esfuerzos para desarrollar específicos y potentes agentes anticoagulantes y antitrombóticos. La trombina es también un activador de la inflamación y un inhibidor de la fibrinólisis.⁽⁵⁾

La presente investigación se origina frente a los estudios que han validado el uso de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre" como planta medicinal, con actividad antiagregante plaquetario, fibrinolítico, antiinflamatorio, antioxidante, antimicrobiana y cicatrizante.⁽³⁾⁽⁴⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾ Se hace entonces importante continuar el proceso de estudio con miras a un medicamento que pueda ser de consumo por la población, para ello, evaluamos la estabilidad de dos formulaciones semisólidas que ya han sido presentadas: crema y gel con base al extracto alcohólico.

1.2 Identificación y formulación del problema

1.2.1 Problema general

¿Qué formulación crema o gel elaboradas con la fracción polar del extracto alcohólico de *Oenothera rosea* L'Her ex Aiton "Chupasangre" conservará sus características al someterse al estudio de estabilidad?

1.2.2. Problemas específicos

1. ¿Cuáles serán los metabolitos secundarios presentes en la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre"?
2. ¿Cuál es la formulación de una crema y un gel con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre"?
3. ¿Cómo será la estabilidad de una crema y un gel elaborados con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre"?

1.3 Objetivos de la investigación

1.3.1 Objetivo general

Evaluar la estabilidad de las formulaciones crema y gel elaboradas con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre"

1.3.2 Objetivos específicos

1. Realizar el análisis fitoquímico de la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre"
2. Formular una crema y un gel con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre"
3. Evaluar la estabilidad de una crema y un gel elaborados con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre"

1.4 Justificación de la investigación

La presente investigación se justifica en los siguientes aspectos:

- En lo social: la presente investigación busca revalorizar el uso de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre" como fuente potencial de metabolitos con actividad, antiagregante plaquetario, fibrinolítico y antiinflamatorio, que permitan la posterior formulación de fitofármacos.
- En lo teórico: con esta investigación se pretende generar conocimientos sobre la estabilidad de dos formulaciones de uso tópico elaborados con la fracción polar de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre"
- En lo económico: la investigación busca revalorizar el uso de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre" como un recurso utilizado en la medicina tradicional.

1.5 Variable

- Estabilidad de las formulaciones crema y gel elaboradas a partir de la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre"

1.6 Formulación de hipótesis

- Las formulaciones, crema y gel elaboradas con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre" cumplen con los estudios de estabilidad acelerada.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la Investigación

2.1.1 Antecedentes internacionales

En el año 2013, Yambay P. En Ecuador realizó una tesis denominada "**Elaboración y control de calidad de una crema a base de los extractos hidroalcohólicos de berro (*Nasturtium officinale*) y llantén (*Plantago major*) y comprobación de su actividad cicatrizante en heridas inducidas en ratones**" utilizando en su metodología pruebas

de control de calidad de la droga vegetal, y determinando ciertos parámetros como la humedad, cenizas totales, sólidos totales, pH, índice de refracción, densidad relativa, y cuantificación de metabolitos secundarios de la planta. Así mismo se determinó la actividad cicatrizante de la planta usando animales de experimentación llegando a las siguientes conclusiones: en el análisis de la droga cruda, esta presentó un correcto manejo y almacenamiento de las plantas, así se demuestra que estas cumplen las especificaciones de calidad, para la investigación se pudo determinar la presencia de flavonoides, azúcares reductores, taninos, saponinas, cumarinas, de acuerdo al tamizaje fitoquímico de los extractos de los diferentes grupos, siendo más significativo la presencia de flavonoides y taninos, la crema elaborada a base de los extractos hidroalcohólicos de berro y llantén cumple los parámetros de calidad establecidos por la USP, los valores de estabilidad presentan variaciones mínimas, lo que hace que este producto tenga una estabilidad buena, valores de aerobios mesófilos, coliformes totales, mohos y levaduras, están dentro de los parámetros establecidos por la OMS, esto nos indica que la crema presenta buenas condiciones de producción, la formulación del grupo A es la que presenta una buena actividad en periodos más cortos de tiempo, al realizar el análisis histopatológico, los diferentes grupos presentaron un 95 % de tejido cicatrizal, lo que nos quiere decir que los tres cumplen el efecto, aunque cada uno en diferentes tiempos, la variación de los extractos no tendría nada que ver con la actividad y el grupo A con proporción 50 : 50 presenta un % de cicatrización de 63% con relación al tiempo, si tomamos en cuenta que el grupo control positivo presenta un 50 % y el grupo control negativo es tomado como 100 % del tiempo, tenemos bien definido que el grupo A es el tratamiento más eficaz ⁽⁷⁾

En el año 2013, Rojas J. Realizó una tesis denominada **“Estudio de estabilidad acelerada en lotes piloto de un gel exfoliante elaborado a base de cáscara de huevo por medio de la cuantificación de Calcio disuelto”** en Guatemala donde tuvo como objetivo determinar el tiempo de vida útil de un gel exfoliante realizado a base de cáscara de huevo, que es una materia prima de muy fácil acceso y material reciclable, el tiempo

de vida útil se determinó por medio de un estudio de estabilidad acelerada, en el cual se cuantificó la cáscara de huevo disuelta en el gel, en valoraciones realizadas en tiempos diferentes, a tres lotes piloto que se expusieron a condiciones extremas, (dos temperaturas), condiciones que se encuentran en el reglamento centroamericano (RTCA), este procedimiento se llevó a cabo con el objetivo de evaluar características físicas y químicas de la cáscara de huevo como materia prima, se realizaron dos repeticiones según el análisis estadístico establecido y así se obtuvieron los datos necesarios para calcular orden de reacción y el tiempo de vida media, de esta forma se confirma la hipótesis, es decir se comprobó que la cáscara de huevo no se degrada más del 10% de su concentración inicial por lo tanto el tamaño de la cáscara de huevo en el exfoliante es suficiente para cumplir su función de limpiar impurezas. Las características evaluadas fueron físicas y químicas, estas cambiaron a medida que aumentó el tiempo, debido a la exposición constante a temperatura alta, se evaluaron cada 30 días en un periodo de 3 meses, dichos cambios se presentan en la tabla de resultados, en el cual se observa que el exfoliante no mantuvo las características físicas dentro de las especificaciones necesarias para aprobar el cosmético, sin embargo si mantuvo las características químicas, la parte química se evaluó en muestras de los tres lotes piloto, las cuales se filtraron para posteriormente, llevar a cabo la titulación con EDTA, y de esta manera cuantificar el calcio disuelto, dicha cuantificación nos dio como resultado que no se degradó más del 10 % y el orden de reacción resultante fue de orden 2, así como su vida media es de 4 años y 3 meses, esto nos indica que no afecta la capacidad exfoliante de la cáscara de huevo y si es útil como materia prima, ya que no disminuye su tamaño. Las características físicas pueden ser corregidas y así utilizar la cáscara de huevo como materia prima. Es recomendable que en la industria de productos cosméticos e higiene personal se realicen estudios de estabilidad acelerada, para dar mayor garantía de la calidad de los productos a los consumidores y es importante mencionar que estos estudios deben apoyarse con estudios en anaquel, para comprobar las condiciones y el comportamiento del producto en tiempo real ⁽⁸⁾

En el año 2011, D. Soler et al realizaron un estudio titulado **“Estabilidad acelerada de un gel de Rhizophora mangle L. (mangle rojo) para heridas y quemaduras”** donde se evaluó la estabilidad acelerada de un gel de Rhizophora mangle L. (mangle rojo) en dos condiciones de almacenamiento. Los 3 lotes pilotos producidos (GM01, GM02 y GM03) se almacenaron a dos temperaturas: 40 ± 2 °C durante 3 meses y 25 ± 2 °C durante 6 meses. Se realizó una evaluación de indicadores de estabilidad físico-química y microbiológica a tiempo 0, 1, 2 y 3 meses y a tiempo 0, 1, 2, 3 y 6 meses para cada una de las dos condiciones ensayadas respectivamente. Todos los lotes almacenados en ambas temperaturas mostraron estables las características organolépticas y la extensibilidad, el pH estuvo entre 6 y 7 y la reología confirmó un fluido no newtoniano del tipo Herschel Bulkley en los tiempos evaluados. La concentración mínima inhibitoria permaneció entre 8 y 10 mg/mL y la concentración de taninos entre 13 a 30 mg/g; todos los lotes se mantuvieron dentro del límite microbiano. El gel demostró tener buena estabilidad en condiciones aceleradas de temperatura, aspecto que consideraron necesario confirmar en un próximo estudio de estabilidad en anaquel. ⁽⁹⁾

En el año 2005, Márquez L. et al en su estudio **“Emulsiones tipo crema preparadas a base de leche de soja 1”**, realizaron estudios de estabilidad y determinación de las formulaciones. Se evaluó la obtención de cremas líquidas estables compuestas por leche de soja en polvo, aceite de girasol refinado y grasa láctea. Por medidas de estabilidad (QuickScan) de emulsiones O/W con 5% y 10% de leche de soja, diferente cantidad y composición de fase lipídica y ausencia o presencia de goma xántica, se determinaron las formulaciones más estables. En las emulsiones inestables, el proceso predominante de desestabilización fue la separación gravitacional. Las emulsiones más estables fueron las preparadas con goma xántica, 10% de leche de soja y mayor contenido de fase lipídica. El aumento de la estabilidad en las emulsiones con mayor contenido de aceite no se atribuyó al tamaño de gota sino a un aumento de la viscosidad. La variación del contenido de grasa láctea (a igual concentración de leche de soja y proporción de fase lipídica) influyó

levemente en el tamaño de gota, pero no en su distribución ni en la estabilidad. De las emulsiones preparadas, sólo aquellas con un alto porcentaje de fase lipídica (40-50%) conteniendo 30-50% de grasa láctea, aumentaron su consistencia por batido en forma marcada ⁽¹⁰⁾

En el año 2003, Arus L. et al realizaron un estudio sobre la **“Estabilidad de la crema elaborada a partir del extracto seco de la corteza de *Mangifera indica* L. (Vimang) elaborada a partir de un extracto seco de la corteza de *Mangifera indica* L”**, fue estudiada en tres condiciones de almacenamiento (acelerado, temperatura de estante y en refrigeración) por dos años. Se evaluaron la extensibilidad, pH, conteo microbiano y el porcentaje de los fenoles totales, mediante el cual se determinó la estabilidad química mediante un estudio proviene de tres lotes industriales de 10 kg cada uno, producidos en los Laboratorios Farmacéuticos “Roberto Escudero”. La composición de la crema es la siguiente: extracto seco de *Mangifera indica* L. (Vimang) 1,2%, EDTA Ca-Na, monoestearato de glicerilo N/A, alcohol cetílico, petrolato blanco, propilenglicol, metil parabeno, propil parabeno, sodio meta-bisulfito, polisorbato-80 y agua purificada. La crema fue envasada en envases de polietileno de 30 g de capacidad. El método utilizado fue la Valoración química (contenido de fenoles totales). Los resultados del estudio demostraron que la crema almacenada en condiciones de refrigeración (2-8 °C) es estable durante 18 meses. A temperatura ambiente es estable durante 3 meses mientras que a 45 °C no es estable⁽¹¹⁾

2.1.2 Antecedentes nacionales

En el año 2017, Huari E. y De la Cruz L. en su tesis **“Efecto terapéutico del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* A. “chupasangre”, en forma de crema farmacéutica”** evaluaron el efecto antiinflamatorio y cicatrizante de la crema farmacéutica a base del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* “chupasangre” procedente del Departamento de Ancash (Huaraz). Se evaluó el efecto contra la inflamación y su actividad en las cicatrices en 3 grupos poblacionales de 20 a 50 años de edad, de ambos sexos, los cuales se subdividieron en grupos experimentales y controles, en el Centro de Salud Ganimedes DISA IV LIMA ESTE –

MINSA del distrito de San Juan de Lurigancho. Como resultado las cremas al 3 y 5 % mostraron buen efecto antiinflamatorio y regular efecto cicatrizante, mientras, que la crema al 1 % no tiene efecto. Además, la crema al 5 % fue sometida a estabilidad acelerada a una temperatura de 40 °C durante 90 días teniendo como parámetros los análisis organolépticos, fisicoquímicos y carga microbiológica total; obteniendo como resultado una crema estable y que cumple con los criterios de aceptación.⁽¹²⁾

En el año 2016, Yarlequé M. realizó la tesis titulada **“Aislamiento y caracterización bioquímica de compuestos fenólicos con actividad anticoagulante del extracto alcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* Aiton “chupasangre”** para optar al grado de Doctor en la U.N.M.S.M. En dicho trabajo, los objetivos fueron aislar los principios activos fenólicos con actividad anticoagulante sobre el plasma humano y realizar la caracterización bioquímica de *Oenothera rosea*, para lo cual se realizó: a) El extracto alcohólico y se detectó la presencia de fenoles, flavonoides, saponinas, glicósidos y taninos, b) A partir del extracto alcohólico se obtuvo la fase acuosa y se realizó una CCF sobre celulosa obteniéndose 9 fracciones, 5 de las cuales resultaron positivas para fenoles y flavonoides, y dos de éstas mostraron actividad anticoagulante sobre plasma humano citratado (PHC), fibrinógeno bovino (FB) y disminuyeron la actividad amidolítica (BApNA) que presentan la Trombina bovina (TB) y el veneno de *L. muta* (V). Los porcentajes de inhibición de la fase acuosa fueron 95,74 (TB-FB); 90,08 (V-FB); 63,58 (V-PHC) y 92,65 (V-BApNA). Para la fracción F-2: 58,57%, 10,67%, 34,14%, y 88,59 %; F-5: 96,79%, 36,27%, 70,69% y 92,92%, para cada uno de los sistemas, en el orden indicado para la primera muestra c) Por técnicas de espectrofotometría UV-Vis y reacciones de desplazamiento propuestos por Mabry et al.(1970) se identificaron los 5 flavonoides y se propusieron las siguientes estructuras: F-2: 3',4',5, trihidroxi-3,7-O-digliflavonol ; F-3: 3',4',5,7-tetrahidroxi-3-O-rhamno-glucosil flavonol (rutina), F-4: 3',4',5,7- tetrahidroxi-3-metóxido flavonol, F-5 : 3',4',-dihidroxi-7-O-gli-5 metóxido flavona y F-6: 5,6,7-trihidroxi flavona (Baicaleina). Los resultados indican que 3',4',5, trihidroxi-3,7-O-digli flavonol y 3',4',-dihidroxi, 7-O-gli, 5 metoxi flavona son los flavonoides

glicosilados que inhiben la coagulación siendo F-5 el más potente. El mecanismo de acción no es conocido aún, pero ambos podrían con facilidad donar un H ácido del anillo B a la His 57 del centro activo de las enzimas y formar enlace de H con la Ser inhibiendo la actividad enzimática y formando un complejo flavonoide-enzima.⁽¹³⁾

En el año 2015, Ramos Q y Villegas M. Realizaron la tesis **“Determinación de la actividad cicatrizante de las sumidades floridas de *Oenothera rosea* (yawar chonca) en extracto y gel aplicados sobre heridas experimentales en *Rattus norvegicus*”**, en este trabajo el objetivo principal fue determinar la actividad cicatrizante de las sumidades floridas de *Oenothera rosea* (yawar chonca) en extracto y gel, aplicados en heridas producidas experimentalmente en animales de laboratorio pertenecientes a la especie *Rattus norvegicus*. Se prepararon tres extractos mediante el método Soxhlet, utilizando como disolventes éter de petróleo, cloroformo y alcohol etílico, ello con la finalidad de determinar cuál de estos extractos tenía mayor eficacia en una evaluación preliminar. Todos estos extractos se incorporaron en una base de gel de carbopol en una proporción del 20%. El análisis estadístico de esta evaluación señaló al gel con extracto etanólico como grupo con mayor eficacia cicatrizante, ya que presentó diferencias significativas respecto a su control. El extracto etanólico fue sometido a un análisis cromatográfico en capa fina, detectando la presencia de terpenos, flavonoides y taninos. Para la prueba final se trabajó con tres grupos, cada uno de ellos conformados por cinco animales de experimentación, a los que se les practicó dos cortes, uno de ellos fue utilizado para aplicar los tratamientos y el otro como control, esto es, cada tratamiento tuvo su control. Los tratamientos consistieron en un grupo tratado con extracto de *Oenothera rosea* (yawar chonca) solamente, otro tratado con gel con extracto de *Oenothera rosea* (yawar chonca) y finalmente uno tratado con un preparado comercial con actividad cicatrizante. Estos tratamientos fueron aplicados dos veces al día durante 10 días, al término de las cuales se procedió a determinar la resistencia de la cicatriz por el método tensiométrico, que mide la resistencia que opone la cicatriz a la rotura experimental. Los resultados revelaron que tanto el extracto con 130.77% y gel de las sumidades floridas de *Oenothera*

rosea (*yawar chonca*) con 111.54%, tienen eficacia cicatrizante significativa respecto al grupo control. Posterior a la comparación entre grupos (test de Tukey), se concluyó que el extracto de *Oenothera rosea* (*yawar chonca*) aplicado sobre heridas incisas es el que presenta mayor eficacia cicatrizante, ya que muestra diferencias significativas respecto del gel con extracto y de la forma farmacéutica comercial con actividad cicatrizante.⁽¹⁴⁾

En el año 2014, Inocente M. *et al* realizaron un estudio titulado “**Actividad antioxidante y fotoprotectora in vitro de una loción y gel elaborados con extracto estabilizado de camu camu (*Myrciaria dubia*, Kunth)**” dicha investigación tuvo como finalidad evaluar la capacidad antioxidante y fotoprotectora de la loción y el gel elaborados a base de la planta mencionada. Se realizaron los controles de calidad fisicoquímica, microbiológica y estabilidad a condiciones normales y aceleradas, lo cual permitió elaborar parámetros iniciales para los protectores solares con extracto de camu camu. Se determinó la actividad antioxidante por el método de DPPH y ABTS, valores de 876,729 $\mu\text{mol Trolox/g camu camu}$ para el gel y 1389,650 $\mu\text{mol Trolox/g camu camu}$ para la loción (método DPPH) y valores de 15,330 $\text{mmol Trolox/g camu camu}$ para el gel y 23.384 $\text{mmol Trolox/g camu camu}$ para la loción (método ABTS). El FPS de las formulaciones se determinó mediante un método in vitro desarrollado por Mansur. Se obtuvieron valores de $10,897 \pm 0,298$ para el gel y $13,401 \pm 0,319$ para la loción.⁽¹⁵⁾

En el año 2013, Kasay M. *et al* en su investigación “**Actividad antioxidante y antimicrobiana de los taninos de *Oenothera rosea* L’Hér ex Aiton (2013)**” determinaron la actividad antioxidante de los extractos alcohólicos y acuosos de la especie, empleando el método del DPPH obteniendo como concentración inhibitoria para las hojas en extracto etanólico (IC_{50}) de 34.99 $\mu\text{g/mL}$. También se evaluó la actividad antimicrobiana, obteniendo respuesta frente a *E. coli* pero no frente a *S. gallinarum* para todas las concentraciones de extractos acuosos y etanólicos.⁽¹⁶⁾

En el año 2012, Villena N y Arroyo A. En su investigación “**Efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea* (yawar socco) en ratas con inducción a la inflamación aguda y crónica**”. El estudio de diseño experimental tuvo como objetivo determinar el efecto antiinflamatorio de *Oenothera rosea* (Yawar socco) en ratas con inducción de inflamación aguda y crónica. La planta fue secada a 38°C en estufa de aire circulante, se molió, y maceró con etanol/agua (70:30). Para evaluar el efecto agudo, se utilizó el modelo experimental de Winter, edema sub plantar inducido con carragenina y el edema auricular inducido con xilol. Para la actividad antiinflamatoria crónica se usó el modelo del granuloma inducido por carragenina utilizando una modificación de la técnica descrita por *Sedwick y Lees*. Se utilizaron 132 ratas albinas con peso promedio 300 g, distribuidas al azar en grupos de 8 cada uno, considerando un grupo control con suero fisiológico de 5 mL/kg, uno con el agente inductor de inflamación (AI), grupos con AI más extracto en tres dosis y grupos con AI, dexametasona e ibuprofeno; siendo 56 ratas para evaluación frente a la carragenina donde se consideró mililitros de volumen de la subplantar porcentaje de eficacia antiinflamatoria, nivel de PCR en sangre y observación histológica del proceso inflamatorio; primero en 56 ratas frente al xilol expresándose en miligramos de una porción del lóbulo (oreja derecha). Se utilizaron 50 ratones para evaluar toxicidad aguda, 20 ratas normales para la observación de efectos por administración a dosis repetidas durante 28 días. Los resultados mostraron un 60% de reducción de la inflamación aguda ($p < 0,01$), así como 60% la inflamación crónica ($p < 0,05$) y la PCR se redujo en 45%; no hubo evidencia de efectos adversos, un 60% del efecto antiinflamatorio en ratas y 60% del efecto en edema auricular crónico; determinándose una DEM de 61 mg/kg y sin efectos adversos. Se concluye que en las condiciones experimentales se demostró que el extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea* en ratas presenta efecto antiinflamatorio y sin cambios hematológicos e histopatológicos en ratas.⁽¹⁷⁾

En el año 2011, Díaz V. *et al* en su trabajo “**Efecto antiagregante plaquetario *in vivo* y fibrinolítico *in vitro* del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* Aiton “Chupasangre”**”, en el análisis fitoquímico

del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* Aiton, se identificaron: taninos, flavonoides, quinonas, alcaloides y saponinas, teniendo como objetivo principal determinar el efecto del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* Aiton sobre la hemostasia; para eso se evaluó el efecto fibrinolítico *in vitro* del extracto etanólico a las siguientes concentraciones: 5,8; 0,29 y 0,014 mg/ml en sangre venosa humana; para el efecto antiagregante plaquetario se administró 25, 50 y 100 mg/kg del extracto a 40 ratas albinas hembras, las que se dividieron en 5 grupos de 8 animales cada uno. Al grupo control se administró suero fisiológico 5 ml/kg y se utilizó aspirina 100 mg/kg, como fármaco estándar; se determinó el tiempo de protrombina y tiempo de coagulación, obteniéndose mayor efecto a 50 mg/kg al variar en 8% ($p < 0,000$) y 45% ($p < 0,001$), respectivamente.⁽¹⁸⁾

En el año 2001, Gonzales J. *et al* realizaron el **“Estudio fitoquímico comparativo de *Oenothera rosea* y *Oenothera multicaulis* Yawar Chonqa”**. El estudio de los componentes fenólicos de *Oenothera rosea* y *multicaulis* pretende aportar a las investigaciones realizadas respecto a estas especies, que validen científicamente sus propiedades farmacológicas. El fin de esta investigación implicó el estudio de los componentes fenólicos a través del tratamiento del extracto hidroalcohólico con acetato de etilo. Las pruebas fitoquímicas determinaron que los componentes mayoritarios presentes en ambas especies son los flavonoides. El monitoreo de la cromatografía de columna se ha realizado con la cromatografía de capa fina utilizando como eluyentes AcOEt, HCO₂H; AcO₂H, H₂O revelado con FeCl₃ al 1%; se observan manchas en la cromatoplaqueta de color verde para *Oenothera multicaulis* y azul para *Oenothera rosea*. El método espectroscópico ultravioleta visible con reactivos de desplazamiento para elucidar la estructura del flavonoide aislado por cromatografía (fracción 12) reporta para *Oenothera rosea* la presencia de un flavonoide glicosídico denominado quercetina, mientras que *Oenothera multicaulis* no reporta resultados cuantitativos por espectroscopia. Finalmente los resultados determinan que los compuestos fenólicos en lo que respecta a flavonoides no son parecidos en ambas especies.⁽¹⁹⁾

2.2 Bases teóricas

2.2.1 Especie vegetal *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton “Chupasangre”

Según la Farmacéutica Claudia Salerno: “*Onagra* viene del griego «Oinos» (vino) y «Ther» (animal salvaje). Una tradición oral le adjudicaba a esta planta la “capacidad” de domesticar a los animales salvajes si se la maceraba en vino, o también en alusión a “propiedades viníferas de la planta”. Es posible que esa alusión a «propiedades viníferas» esté relacionada con la riqueza de la planta en taninos. El *Dictionnaire Sciences* (1924), atribuye filológicamente la palabra de referencia a las voces de «vino» y «presa» por la razón de que las raíces de *Oenothera*, mojadas con vino, parece ser que tienen la propiedad de desenbravecer a los animales salvajes, y facilitar su captura y domesticidad.⁽²⁰⁾

Planta originaria de América, hace aproximadamente 70000 años, pero también la planta de la onagra aparece en Europa a partir del siglo XVIII, en un primer momento en las zonas portuarias en las que se descargaban montones de tierra y paulatinamente se fue expandiendo su cultivo por el resto del continente.⁽²⁰⁾

2.2.2 Familia Oenagraceae

La familia de las onagráceas comprende unas 700 especies de plantas anuales esparcidas en todo el mundo, son plantas dicotiledóneas, dialipétalas; siendo principalmente hierbas, pero también hay arbustos y árboles. Esta comprendido por 20 géneros; los más importantes son: *Fuchsia*, *Oenothera*, *Circacea*, *Epilobium* y *Ludwigia*.⁽²⁰⁾

Oenothera, comúnmente llamada onagra, es un género de aproximadamente 125 especies de hierbas anuales, bienales y perennes, llamada erróneamente primula, por confusión con el inglés “primrose”. La planta y sus semillas han sido usadas por los indios americanos durante siglos. Usaban la planta como infusión en agua caliente para curar heridas, problemas cutáneos e incluso el asma.⁽²⁰⁾

Algunas especies de *Oenothera*, se pueden encontrar en cualquier corriente, suelo seco, jardín bien drenado, en un espacio abierto que es soleado a parcialmente sombreados. Muchos son bastante resistentes a la sequía.⁽²¹⁾

2.2.3 Género *Oenothera*

Oenothera es un género de especies anuales, bienales y perennes, plantas con flores herbáceas, encontradas en América del norte y del sur, Europa, Oceanía, África y Asia.⁽²¹⁾ Un número de miembros permanentes del género son comúnmente encontrados en América del norte, América del Sur y en algunos lugares de Europa, en climas templados; la podemos encontrar a finales de primavera hasta principios del verano. En la Figura 1 puede observarse la distribución de esta especie en el mundo.

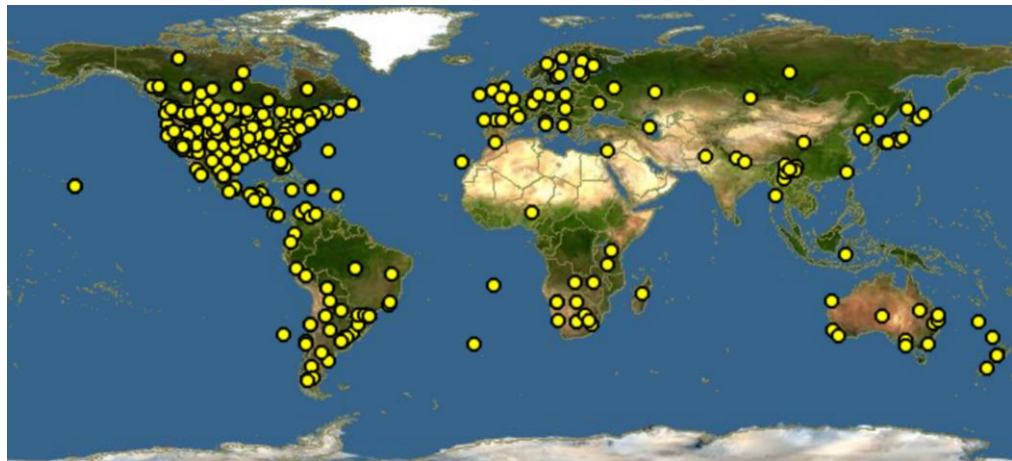


Figura 1. Distribución de *Oenothera* en el mundo

Fuente: Discover Life, 2017. Acceso: 26/09/2017

Disponible en: <http://www.discoverlife.org/mp/20m?kind=Oenothera>

2.2.4 Descripción botánica de *Oenothera rosea* L'Her. Ex Aiton

Hierba perenne, erecta o ascendente, de 10-15 cm de alto, ramificada en la base, más o menos estrigulosa. Hojas oblongas ovadas o elípticas, atenuadas en la base sobre el peciolo, enteras o sinuado -denticuladas. Flores dispuestas en la axila de las hojas formando grupos racemiformes. Hiparito

estriguloso. Pétalos rosados o lilacinos, anchamente obovados, de 5-10 mm de longitud. Ampliamente distribuidos en Perú y Bolivia.⁽²²⁾

Ha sido estudiada y clasificada por el Mg. Asunción Alipio Cano Echevarría del Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos como: *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre" y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1988). (Anexo n° 2)

División	:	Magnoliophyta
Clase	:	Magnoliopsida
Subclase	:	Rosidae
Orden	:	Myrtales
Familia	:	Onagraceae
Género	:	<i>Oenothera</i>
Especie	:	<i>Oenothera rosea</i> L'Hér. ex Aiton
Nombre vulgar	:	Chupasangre

2.2.5 Hábitat y distribución

De *Oenothera* se encuentran 19 especies, distribuidas en varios departamentos del Perú, encontrándose en mayor abundancia en Puno, Lima, Cusco y Arequipa; entre las especies existentes tenemos *Oenothera rosea*, *Oenothera multicaulis*, *Oenothera tetraptera*, *Oenothera verisicolor*, *Oenothera nana*, entre otras.⁽²¹⁾ *Oenothera*, es una planta no muy exigente para crecer, es decir, que aparece en forma silvestre junto a rutas, caminos y cultivos. Crece en terrenos baldíos, suelos arenosos, pedregosos, y secos con abundante sol y bosques abiertos.

Oenothera rosea L'Hér. ex Aiton., Crece en lugares abiertos y alterados, desde el nivel del mar desde los 700 m de altitud. Probablemente de origen en Mesoamérica; distribuido en América desde el suroeste de Estados Unidos hasta Perú y Argentina, con una distribución secundaria en Europa, Asia, África y Oceanía.⁽²²⁾ En la **Tabla 1** se presenta una lista de denominaciones incluyendo las menos comunes. Como requerimientos ecológicos crece a plena luz pero soporta sombra, con una temperatura de piso colino principalmente, suelos húmedos y secos (indicador de sequedad

moderada), en suelos débilmente ácidos pH 5.4 - 7.5 y suelos ricos en nitrógeno.⁽²³⁾ Es una planta anual o perenne de vida corta, con tallos erectos o procumbentes, que alcanza los 50 cm. de altura y cubiertos por un pilosidad adpresa. Las hojas alternas de 2 - 5 x 1 - 2 cm. son de obianceoladas a estrechamente ovadas y las inferiores de sinuado - dentadas a pinnatífidas; carecen de estipulas en base. Las flores se reúnen en una inflorescencia bracteada, y se mantienen erectas durante el botón; son actinomorfas y tetrámeras.

El tubo del hipanto, de 0.4 - 0.8 cm. está bien desarrollado; es cilíndrico y caduco. El cáliz está formado por 4 sépalos de 0.5 - 0.8 mm. de color verdoso, no persistentes, que están erectos en el botón floral. La corola tiene 4 pétalos purpúreos de 0.5 - 1 cm. el androceo consta de 8 estambres con lo filamentos de hasta 6 mm y el gineceo de un ovario de 1 - 1.5 cm. tetralocular, del que surge un estilo de hasta 1.2 cm que finaliza en un estigma cuadrífido, con lóbulos lineares que está rodeado por las anteras en la floración. El fruto es un capsula de 1.5 - 2.5 cm. claviforme que tiene 4 alas y 4 nervios engrosados alternos; en su interior hay varias semillas sin anillo de pelos, de contorno elíptico o redondeado ⁽²²⁾

Tabla 1. Denominaciones comunes de *Oenothera rosea*.

NOMBRE	IDIOMA	REGIÓN/PAÍS
Rose evening primrose	Inglés	E.E.U.U., Europa, Asia, Oceanía
Pink evening primrose	Ingles	E.E.U.U., Europa, Asia, Oceanía
Chupa sangre	Español	Perú
Yawar chonqa	Quechua	Perú
Yerba del cólico	Español	México
Yerba del golpe	Español	México, Argentina.
Otomi	Español	México
Tenek	Español	México
Tepehua	Español	México
Agua de azahar	Español	México

Fuente: Tesis taboada⁽²⁴⁾

2.2.6 Usos etnomedicinales

Esta planta tiene una larga historia como planta medicinal. Las tribus nativas americanas *Cherokee*, *Iroquois*, *Ojibwas* y *Potawatomi* fueron las primeras en usar esta planta tanto para propósitos comestibles como medicinales. Las raíces se hervían y las comían como papas; cocinaban las hojas jóvenes y las servían como verdura y los brotes los comían crudos preparaban una infusión o té con la planta y la tomaban como complemento alimentario o como estimulante para tratar la "pereza y el sobrepeso".

Oenothera rosea L'Her. ex Aiton, como planta medicinal es muy conocida en la sociedad peruana. Además, existen numerosos estudios que han validado el uso de esta planta como medicinal, con actividad antiagregante plaquetaria, fibrinolítico, antiinflamatorio, antioxidante, antimicrobiana y cicatrizante. ^{(13) (14) (16) (17) (18)(22)}

Utilizaban un emplasto o cataplasma caliente preparado con raíces trituradas para aplicar externamente para tratar hemorroides y furúnculos. También, trataban golpes y moretones como cataplasma preparado con la planta entera. Otra práctica era masticar las raíces y frotarlas sobre los músculos para aumentar la fuerza. Los primeros pobladores de las tierras americanas también utilizaban la planta y las semillas en infusiones para combatir el asma, problemas de la piel y hasta para curar heridas. La planta ya se utilizaba para el dolor asociado a la menstruación y también para otro tipo de dolor abdominal y cólico. *Onagra* ha sido considerada sólo como una flor salvaje y ornamental hasta 1970 cuando comenzaron en Alemania, Inglaterra y los Países Bajos, investigaciones sobre las especies *Oenothera biennis*, para su domesticación. Desde entonces la investigación en diferentes países ha producido variedades mejoradas y técnicas de cultivo que mejoraron el rendimiento en forma sustancial, así como la calidad y confiabilidad de los mismos. ⁽²²⁾

2.2.7 Etnofarmacología

Para el tratamiento de la inflamación se utilizan las hojas, moliéndolas con sal y se aplica como emplasto. ⁽²⁵⁾ Para el tratamiento de golpes hematosos

en cataplasma, para el reumatismo se frota con la maceración alcohólica de las flores. Como vermífugo la cocción de las hojas en bebida ⁽²⁶⁾

2.2.8 Componentes fitoquímicos de las hojas de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton

Las hojas de la especie contienen ácido cafeíco, elágico y *p*-cumárico; vitamina C; calcio, fósforo y fibra (celulosa y lignina). La parte aérea contiene flavonoides, alcaloides, quinonas, saponinas, fenoles, y taninos. ^{(19) (20) (27)}

Por el mecanismo evolutivo las hojas en esta especie tienen mayor concentración de metabolitos en la etapa de floración por una relación filogenética, a mayor concentración de metabolitos fenólicos en las hojas es mayor el consumo de la misma por herbívoros. ⁽²⁸⁾ en otros estudios se menciona que en el estadio de floración (entre enero a marzo) se ha hallado empleando el análisis fitoquímico una abundante concentración de fenoles, flavonoides y taninos. ⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁹⁾

Las raíces contienen taninos, constituidos por ácido gálico principalmente; en las semillas contienen ácido linoleico (ácido *cis*-linoleico) (65-80 %) y ácido gamma linolénico (GLA, *cis*-g-linolénico) (8-14 %). También ácido oleico (6-11 %), ácido palmítico (7-10 %) y ácido esteárico (1,5-3,5 %), ácido aspártico y glutámico. Otros constituyentes incluyen esteroides, como campesterol y beta sitosterol, y alcoholes triterpénicos. ⁽²⁴⁾ Para las especies del género *Oenothera* se han reportado la presencia de distintos metabolitos secundarios como: carbohidratos, fenoles, taninos, flavonoides, quinonas, alcaloides, saponinas en estudios previos. ⁽¹⁸⁾⁽³⁰⁾

2.2.9 Actividad biológica de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton

Se han realizado estudios de la actividad antioxidante, anti elastasa, anticolegenasa, protectora contra rayos UV-B, promotora de síntesis de colágeno *in vitro* y estudios de estabilidad de seguridad y eficacia de extracto de *Oenothera rosea*. ⁽³⁰⁾ Además, también se han evaluado los compuestos fenólicos y flavonoides como principales componentes y responsables de la mayor parte de las actividades farmacológicas. ⁽²⁹⁾

2.2.10 Flavonoides

Los flavonoides pertenecen a un grupo de compuestos naturales arreglados bajo un sistema $C_6-C_3-C_6$, en el cual dos anillos aromáticos llamados A y B están unidos por una unidad de tres carbonos que pueden o no formar un tercer anillo, que en caso de existir es llamado anillo C. Se conoce como 10 clases de flavonoides los cuales pueden encontrarse como aglicona o bajo la forma de glicósidos con una o tres unidades de azúcar, generalmente en los carbonos 3 y/o 7, siendo los azúcares más comunes la glucosa, galactosa, ramnosa, xilosa y arabinosa. Es frecuente que diferentes azúcares se hallen unidas a una misma aglicona y en diferentes posiciones lo que hace mayor el número de glicósidos conocidos; es también común, que se encuentren en mezclas como agliconas y/o glicósidos, aún de las diferentes clases siendo esto último lo más frecuente.

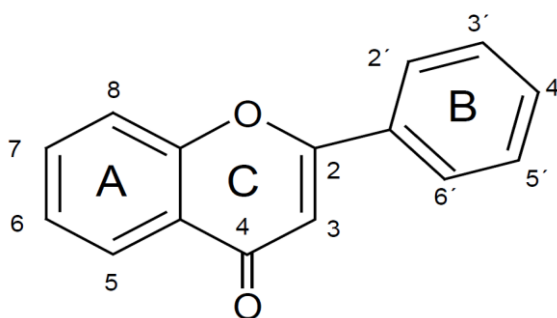


Figura 2. Estructura molecular de los flavonoides⁽²⁹⁾

Aunque los flavonoides han sido empleados desde mucho tiempo como colorantes de lana, se les atribuye diversas propiedades en las plantas, entre ellos podemos citar (a) protección a los vegetales contra la incidencia de rayos ultravioleta y visible, así como protección contra insectos, hongos virus y bacterias, (b) atrayentes de animales con finalidad de polinización, (c) antioxidantes, (d) control de la acción de las hormonas vegetales, (e) agentes alelopáticos y (f) inhibidora de las enzimas. Por otro lado, estos compuestos poseen también importancia farmacológica, resultado de algunas propiedades importantes atribuidas a algunos representantes de las diferentes clases, por ejemplo, antiinflamatorio, antialérgico, antiulcerogénico, antiviral,

anticarcinogénico; asimismo, son utilizados para el tratamiento de la fragilidad capilar, de la diabetes, de las afecciones cardiacas, entre otras. ⁽²⁴⁾⁽²⁹⁾

Se hallan presente en todas las partes de la planta, algunas clases se encuentran más ampliamente distribuidas que otras, siendo más comunes las flavonas y flavonoles y más restringidos en su ocurrencia las isoflavonas, las chalconas y auronas. ⁽³¹⁾

Como características generales de estos compuestos debemos señalar su solubilidad en agua y etanol, su carácter fenólico y su intensa absorción en la región ultravioleta y visible del espectro debido a la presencia de sistemas aromáticos conjugados. Una clasificación preliminar del tipo de flavonoide en un extracto de planta, puede hacerse basado inicialmente en un estudio de sus propiedades de solubilidad y de comportamiento ante reacciones de color; esto, seguido por un examen cromatográfico directamente del extracto y/o del extracto hidrolizado. ⁽³¹⁾

Los flavonoides se forman biogénicamente a través de la ruta del shikimato y del acetato malonato. Siendo la chalcona el flavonoide inicialmente formado, y a partir de la cual se derivan las otras clases por posteriores modificaciones que ocurren en varias etapas. Así mismo, cada una de estas clases puede sufrir posteriores metilaciones, isoprenilaciones o glicosidaciones de los grupos hidroxilos, metilaciones de grupos *o*-hidroxilos, dimerizaciones, etc.

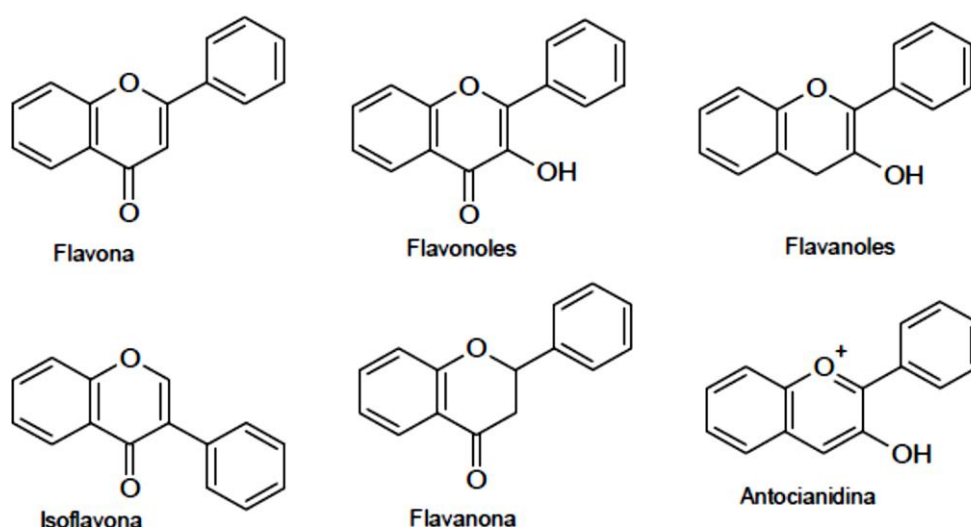


Figura 3. Clasificación de los flavonoides⁽³¹⁾

La acción farmacológica es también extensa y variada, son bien conocidas sus actividades contra la fragilidad capilar (bioflavonoides del género *Citrus*; rutina y derivados), dilatadores de las coronarias (proantocianidinas de *Crataegus*, *Arnica* y *Gingko*), espasmolítica (glicósidos de apigenina), antihepatotóxica (silimarina de *Silybum*), colerética, estrógena y diurética. Destacaremos asimismo la actividad antimicrobiana de flavonoides prenilados y otros fenoles y la acción fungitóxica de isoflavonas, como las de algunas especies de *Lupinus*.⁽³¹⁾

2.2.11 Extractos vegetales

Extracción de Metabolitos secundarios

El proceso a emplear es la extracción por Maceración hasta agotamiento, una metodología ampliamente usada, por el bajo consumo de solventes y por la facilidad de empleo en el laboratorio de investigación. Esta técnica consiste en exponer la muestra vegetal al contacto con el solvente elegido, dicho contacto favorece que por potencial químico los metabolitos presentes en el vegetal pasen al solvente desde el material vegetal y, luego permite separarlo por filtración y posterior evaporación del solvente podemos obtener sólo los metabolitos.

Extracción de sustancias apolares

El proceso a emplear debido a la naturaleza química polar de los compuestos que presentan actividades farmacológicas de interés, se retiraran las sustancias apolares del extracto total empleando para *ello n-hexano* y *éter de petróleo*.

2.3 Estabilidad

Es la capacidad que tiene un producto o principio activo de mantener por determinado tiempo sus propiedades originales dentro de las especificaciones de calidad establecidas.⁽³²⁾

2.3.1 Estudio de Estabilidad

Conjunto de pruebas y ensayos a que se somete un producto en condiciones preestablecidas y que permitirá establecer su período de eficacia.

(32)

Pueden ser realizados a largo plazo o de manera acelerada

2.3.2 Estudio de Estabilidad acelerada

Estudios diseñados para lograr el incremento de la velocidad de degradación química o física de un producto, mediante condiciones de almacenamiento extremas o exageradas en su envase original, con el propósito de monitorear las reacciones de degradación y predecir el período de vida bajo condiciones normales de almacenamiento. Según la R.M. 805-2009-MINSA. (32)

Protocolo de estudio de estabilidad

Es un plan detallado que describe como se generan y analizan los datos de estabilidad para la sustentación de un periodo de validez. Debe incluir entre otras cosas: especificaciones de principios activos, excipientes y materiales de empaque, tamaño, tipo y números de los lotes empleados para el estudio; métodos de ensayo, métodos analíticos validados (cuando se requiera de acuerdo a norma de validez de métodos analíticos vigentes), especificaciones y criterios de aceptación para el producto terminado, plan de muestreo, condiciones y forma de almacenamiento. Además, incluirá las pautas para el análisis estadístico y evaluación de los datos.

Tabla 2. Condiciones del estudio de estabilidad acelerada que no requieren refrigeración ni congelación

Tiempo 6 meses (180 días)	
Condiciones de almacenamiento	Frecuencia de Análisis
40 °C ± 2 °C /	0 meses
75% ± 5% HR	3 meses
	6 meses

Fuente: RM-805-2009-MINSA (32)

2.3.3 Ensayos considerados para formas farmacéuticas semisólidas

El estudio de estabilidad de un producto debe incluir los ensayos para las características mencionadas en la RM-805-2009-MINSA, que se ven en la Tabla 3, considerando parámetros físicos y químicos.

Tabla 3. Ensayos para formas semisólidas en el estudio de estabilidad acelerada

Geles, cremas y ungüentos tópicos

Organoléptico	Sí
Valoración	Sí
pH	Sí
Límite microbiano (inicio y final)	Sí

Fuente: RM-805-2009-MINSA

Aspecto:

Se debe proporcionar una descripción cualitativa del medicamento. Los criterios de aceptación deben incluir el aspecto final aceptable de la forma farmacéutica terminada y del envase. El examen visual debe identificar los cambios de color, migración adhesiva (es decir, flujo frío), separaciones, cristalización, entre otros, que sean específicos del medicamento.

La descripción debe especificar el contenido o la cantidad declarada en la etiqueta del artículo. Esta última no es una prueba farmacopéica, pero forma parte de la especificación del fabricante para el medicamento.

Valoración:

La valoración es una prueba específica e indicadora de la estabilidad para determinar la potencia (contenido) del medicamento. Cuando se justifica una valoración no específica (p.ej., volumetría), se debe asegurar mediante otros procedimientos analíticos de sustento la capacidad de detectar cualquier especie interferente. En general, la aceptación a priori de una variación de $\pm 10\%$ en los límites de un atributo de calidad (p.ej., valoración) a partir de la cantidad declarada esperada (100%) en la mayoría de los casos pretende tomar

en cuenta la variabilidad de la fabricación y la estabilidad durante la vida útil, y se basa principalmente en la noción de que tal variación en un atributo de calidad tiene una menor probabilidad de ocasionar un impacto adverso perceptible en el resultado clínico deseado. Los criterios de aceptación de 95,0%-105,0% se usan con justificación (p.ej., para medicamentos con un índice terapéutico estrecho). También se aceptan las valoraciones de actividad y las valoraciones de contenido absoluto siempre que se justifique.

pH

Es el valor dado por un instrumento potenciométrico (medidor de pH) apropiado, adecuadamente normalizado, capaz de reproducir valores de pH de hasta 0,02 unidades de pH que emplea un electrodo indicador sensible a la actividad del ión hidrógeno, el electrodo de vidrio y un electrodo de referencia apropiado. El instrumento debe ser capaz de detectar el potencial a través del par de electrodos y, a los fines de normalización del pH, de aplicar un potencial regulable al circuito mediante la manipulación de los controles de "normalización", "cero", "asimetría" o "calibración" y debe poder controlar el cambio en milivoltios por cada cambio de unidad en la lectura de pH a través de un control de "temperatura" y/o "pendiente". Las mediciones se hacen a $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual o en la Farmacopea.

Límite microbiano (inicio y final):

Las pruebas han sido diseñadas principalmente para determinar si una sustancia o preparación cumple con una especificación establecida de calidad microbiológica. Si se emplean con tales propósitos, seguir las instrucciones que se indican en Farmacopea N°37, incluyendo el número de muestras a tomar, e interpretar los resultados según se indica más abajo.

Los métodos no son aplicables a productos que contengan microorganismos viables como ingredientes activos. Pueden utilizarse procedimientos microbiológicos alternativos, incluidos los métodos automatizados, siempre que se haya demostrado su equivalencia con el método Farmacopéico. Para ello existen métodos de Recuento: que pueden ser

el método de Filtración por Membrana o uno de los Métodos de Recuento en placa.

2.3.4 Formulaciones semisólidas

Las preparaciones semisólidas para aplicación cutánea se formulan para conseguir una liberación local o transdérmica de los principios activos, o para su acción emoliente o protectora. Tienen un aspecto homogéneo. Las preparaciones semisólidas para aplicación cutánea están constituidas por una base, simple o compuesta, en la cual habitualmente están disueltos o dispersos uno o más principios activos. La composición de esta base puede tener influencia sobre los efectos de la preparación.⁽³³⁾

Las bases utilizadas pueden ser sustancias de origen natural o sintético y estar constituidas por un sistema de una o varias fases. De acuerdo con la naturaleza de la base, la preparación puede tener propiedades hidrófilas o hidrófobas; puede contener excipientes adecuados, como conservantes antimicrobianos, antioxidantes, estabilizantes, emulgentes, espesantes y agentes de penetración⁽³³⁾⁽³⁴⁾

2.3.4.1 Crema

Las cremas son preparaciones homogéneas y semisólidas consistentes en sistemas de emulsión opacos. Su consistencia y sus propiedades dependen del tipo de emulsión, bien sea agua /aceite (hidrófobas) o aceite/agua (hidrófilas) y la naturaleza de los sólidos de la fase interna. Las cremas están destinadas para su aplicación en la piel o ciertas mucosas con efecto protector, terapéutico o profiláctico, en particular cuando no se necesita un efecto oclusivo. Las cremas pueden ser:

- **Cremas hidrófobas:** Son habitualmente anhidras y absorben sólo pequeñas cantidades de agua. Contienen agentes emulsificantes agua / aceite.
- **Cremas hidrófilas:** Contienen bases miscibles con agua. Los agentes emulsificantes son aceite /agua tales como jabones de sodio o

trietanolamina, alcoholes grasos sulfatados. Estas cremas son fundamentalmente miscibles con las secreciones cutáneas. ⁽³⁵⁾

Emulsión Aceite en Agua (O/W)

En casos de piel normal o presencia de ligera resequedad se recomienda el uso de una emulsión de O/W ya que las gotitas oleosas de la preparación se sitúan dentro de la fase acuosa, se absorben rápidamente en la piel sin dejar un rastro oleoso, la parte acuosa se evapora generando un efecto refrescante, la fase oleosa engrasa la piel y son solo levemente oclusivas. ⁽³⁶⁾

Emulsión Agua en Aceite (W/O)

En casos de piel seca o dermatosis crónica se recomienda el uso de emulsiones de este tipo. La fase interna consiste en gotitas de agua rodeadas por la fase oleosa, no se absorben con tanta rapidez en la piel, tienen un efecto oclusivo que reduce la pérdida transepidermica de agua en la piel. Son adecuadas para liberar principios activos en la piel y no pueden ser lavadas con agua sola. ⁽³⁶⁾

Características:

Buena tolerancia (no irritación, o sensibilización)

- Inercia frente al principio activo (compatibilidad física y química), así como frente al material de acondicionamiento
- Estabilidad frente a factores ambientales para garantizar su conservación
- Consistencia conveniente para que su extensión sobre la piel sea fácil y puedan dispensarse en tubos.
- Caracteres organolépticos agradables
- Capacidad para incorporar sustancias solubles en agua y en aceite
- Capacidad para actuar en piel grasa o seca
- Facilidad para transferir rápidamente a la piel las sustancias activas.
- No deshidratar, ni desengrasar la piel ^{(36) (37)}

Excipientes

Sistemas W/O

- Excipientes hidrófobos: grasas oclusivas (vaselina, parafina, ceras, siliconas)
- Bases de absorción (anhidras)
- Emulsiones W/O:
- Cremas refrescantes
- Medicamentos tópicos de alta penetración⁽³⁴⁾

Sistemas O/W

- Excipientes hidrofílicos: vehículos sin grasa, materiales que en presencia de agua adquieren consistencia semisólida)
- Bases emulgentes O/W (anhidras)
- Emulsiones O/W: cremas evanescentes⁽³⁴⁾

Selección de excipientes para fórmulas de uso tópico

En primer lugar, deberíamos considerar la gran influencia que tiene el excipiente en el cumplimiento y elegir los que resulten más agradables o al menos desechar aquellos que por sus características organolépticas o reológicas resulten inadecuados. Tampoco es recomendable el uso de los que resultan agresivos.

Para las distintas zonas de la piel

En primer lugar, es importante conocer las características de los distintos tipos de excipientes. Estos pueden clasificarse por su consistencia en: Líquidos, Semisólidos y Sólidos.

Excipientes líquidos:

Su principal ventaja es que se extienden sin necesidad de frotar, por lo que son especialmente adecuados cuando se pretende cubrir una superficie amplia o aplicar el medicamento en zonas de difícil acceso (en los espacios interdigitales).⁽³⁴⁾ A este grupo pertenecen los linimentos y las lociones.

Excipientes semisólidos:

Permiten localizar la acción mejor que los líquidos y para muchos pacientes pueden resultar más agradables de utilizar. Además, la consistencia puede adaptarse a las necesidades del paciente cambiando las concentraciones de los distintos excipientes utilizados en ellas. Pueden clasificarse en pomadas, cremas y geles.

Las pomadas son formas semisólidas con una sola fase, lo más habitual es que se trate de mezcla de grasas, pudiendo llevar además otros compuestos hidrofóbicos, como por ejemplo las ceras (ceratos) o resinas (ungüentos). Sus principales ventajas son la capacidad cubriente y protectora de la piel frente a agentes externos (Estarían indicadas, por ejemplo, en dermatitis del pañal) y su carácter oclusivo para favorecer la penetración de los principios activos, pero su uso en pediatría está muy limitado porque tienen un tacto muy graso, manchan la ropa y se extienden mucho peor que las cremas.⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾

Fundamentalmente hay cuatro tipos de emulsiones:

Tabla 4. Tipos de emulsión

Tipo	Fase interna	Fase externa	Emulgente(s)
O/W	Grasa	Acuosa	Orgánico
W/O	Acuosa	Grasa	Orgánico
W/S	Acuosa	Silicónica	Silicónico
W(S)O	Acuosa	Grasa	Silicónico

Fuente: MONTALVO, E. (2001)

Aunque en general destacan por su buena extensibilidad y sus adecuadas características organolépticas, sus propiedades son muy diferentes para cada tipo de emulsión y pueden modificarse fácilmente alterando su composición, por lo que es una forma farmacéutica que puede emplearse

prácticamente para cualquier edad, afección y localización corporal y una de las mejor aceptadas por los pacientes.⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾

Tabla 5. Parámetros de Control de Calidad respecto al tipo de Emulsión

	W/O*	O/W	W(S)O	W/S
Oclusividad	Bastante elevada	Variable	Bastante elevada	nula
Tacto	Muy graso	Poco graso	Poco graso	No graso
Extensibilidad	Buena	Muy buena	Muy buena	Excelente
Sensación de frescor	Nula	escasa a elevada	nula a escasa	Muy elevada
Residuo en la piel tras su uso	Abundante	Escaso	Escaso	nulo

Fuente: MARTÍNEZ T. (2007)

Existen por tanto desde emulsiones que por no dejar residuo son adecuadas para su uso sobre el cuero cabelludo (emulsiones W/S) hasta otras que por su gran contenido en grasas son casi equivalentes a las pomadas (emulsiones W/O).

Excipientes sólidos:

En este grupo nos encontramos con los polvos dermatológicos y las barras. Los polvos destacan por su capacidad de absorción de exudados; sin embargo, no son adecuados cuando se pretende que el principio activo persista y menos si el objetivo es que se absorba. En cuanto a las barras, prácticamente sólo se usan para el tratamiento de las queilitis y otras afecciones labiales. Además de estos conocimientos, para seleccionar el excipiente se deben considerar tres factores:

- La zona donde va a aplicarse.
- El grado de penetración que se desea (a mayor oclusividad mayor será aquella).
- El tipo de afección que va a tratarse.⁽³⁴⁾

Elección de un Antioxidante

Algunos compuestos orgánicos están sujetos a la auto-oxidación por encima de su exposición al aire. Algunas drogas comúnmente incorporadas dentro de las emulsiones están sujetas a la auto-oxidación y resultan descompuestas. Por encima de esta, los aceites insaturados, tales como los aceites vegetales, dan una elevada ranciedad, con resultados de olor, apariencia y un gusto desagradable. Por el otro lado, los aceites minerales y los hidrocarburos saturados están sujetos a la degradación oxidativa sólo bajo raras circunstancias. La auto-oxidación es una cadena de radicales libres por reacción de oxidación. Esta puede ser inhibida, por lo tanto, por la ausencia de oxígeno, por una rotación de cadena de radicales libres, o por un agente reductor. Los materiales que son útiles como antioxidantes por uno o más de estos tres mecanismos. La elección de un antioxidante particular depende de su seguridad, aceptabilidad para un particular uso y su eficacia. Los antioxidantes son comúnmente utilizados en un rango de concentraciones desde 0.001 a 0.1%.

Clasificación según el grado de penetración del excipiente

- Epidérmicas: poco o ningún nivel de penetración, afectaciones epidérmicas. Se desea acción emoliente o protectora.
- Dérmicas: Poder de penetración mayor hasta capas profundas de la piel.
- Subdérmicas: Poseen el poder de atravesar totalmente la piel y llegar a otros tejidos incluso a circulación. ⁽³⁴⁾

2.3.4.2 Geles

Los geles son formas farmacéuticas semisólida que contiene él o los principios activos y aditivos, sólidos en un líquido que puede ser agua, alcohol o aceite de tal manera que se forma una red de partículas atrapadas en la fase líquida. El estado semisólido es debido al aumento de viscosidad causado por entrelazamiento y por la consecuente alta fricción interna. Las sustancias gelificantes absorben agua y se hinchan. La absorción de un líquido por un gel sin un aumento considerable de volumen es conocido como imbibición. La interacción entre las partículas de la fase dispersa puede ser tan fuerte que al

permanecer en reposo el medio de dispersión es empujado fuera del gel en forma de gotas.⁽³³⁾

El que un principio activo se adsorba, penetre, la piel o se absorba, depende de las propiedades físicas y químicas del mismo, tales como su solubilidad en el agua, su coeficiente de partición lípido-agua, su constante de disociación, su estructura química y su peso molecular. Además, depende de las propiedades del principio activo una vez que éste se encuentre incorporado en una forma farmacéutica, por ejemplo, el pH, la naturaleza del vehículo, etc., así como del tipo de barrera que va a atravesar, la cual puede presentar variaciones morfológicas y funcionales y otras tales como presencia de cargas eléctricas.

Características de un gel

Las características principales que posee un gel son:

- Consistencia semisólida o fluida.
- Su aspecto puede ser transparente o turbio.
- Presentan estructura de tipo continua.
- El pH se encuentra entre 4,5 y 8,5.⁽³³⁾

Ventajas y desventajas

Ventajas

- Son bien tolerados
- Fácilmente lavables
- Producen frescor

Desventajas

- Incompatibilidad con numerosos principios activos
- Tendencia a la desecación
- Bajo poder de penetración (indicados para tratamientos superficiales)⁽³³⁾

En el diseño de un gel es indispensable seleccionar la formulación que presente características organolépticas y reológicas idóneas para su administración tópica, es decir, con extensibilidad y textura apropiadas. Es también importante asegurarse de que la preparación sea estéticamente aceptable para el paciente y fácil de usar.⁽⁴⁰⁾

Existen varios factores que se deben tener en cuenta:

- Elección del principio activo adecuado
- Elección de la forma farmacéutica y excipientes idóneos
- Consideración de los efectos dermatológicos del vehículo.⁽⁴²⁾

Importancia

- Estado semisólido
- Fácil aplicación (generalmente tópica)
- Alto grado de claridad
- Fácil remoción

Los geles pueden ser usados como lubricantes, analgésicos musculares, electrocardiografía, geles dentales de fluoruros, geles nasales, como excipientes para tratamiento dental, dérmico, y de modo intravaginal entre otros. Acrecientan la adhesividad y así mantienen durante más tiempo en contacto al principio activo con la piel o las mucosas (nasales, vaginales, etc.)

Otra virtud de los geles es que tienen un amplio rango de humectación, por tanto, la evaporación y la absorción de sus principios activos puede ser ampliamente manipulada.

Los geles se aplican a la piel o a ciertas mucosas para fines protectores, terapéuticos o profilácticos. Los geles a menudo proveen una liberación más rápida de la droga, independiente de la hidrosolubilidad de la droga en comparación con las cremas y pomadas. Si contiene partículas muy grandes se llaman “magmas”.

Mecanismo de formación de un gel

Estos productos cosméticos se pueden agrupar de la siguiente forma:

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

Los primeros dan lugar a soluciones acidas, que, al ser neutralizarlas con las bases adecuadas, aumentan la viscosidad y disminuyen la turbidez del medio. El mecanismo por el cual se forma el gel es el siguiente: a bajos

valores de pH se disocia una pequeña cantidad de grupos carboxilos del polímero, formando un espiral flexible.

La adición de una base produce la disociación de grupos carboxilos, ionizándose, creando repulsión electrostática entre las regiones cargadas, expandiéndose la molécula, haciendo más rígido el sistema, gelificándolo. Se pasa de una estructura espiralada a una desarrollada o extendida. Los segundos no precisan ser neutralizados para la formación del gel, gelifican por sí mismo, forman puentes de hidrógeno entre el solvente y los grupos carboxílicos del polímero⁽³³⁾⁽⁴²⁾

Clasificación de los geles

Podemos clasificar los geles atendiendo a diversos aspectos:

Dependiendo de su comportamiento frente al agua

- **Geles hidrófilos o hidrogeles:** constituido por agua, glicerina, propilenglicol u otros líquidos hidrofílicos. Gelificados por sustancias de tipo poliméricas, goma tragacanto, almidón, derivados de la celulosa, polímeros carboxílicos o silicatos de aluminio y magnesio.
- **Geles hidrófobos o lipogeles:** llamados también oleogeles. Son geles constituidos por parafina líquida adicionada de polietileno o por aceites grasos gelificados por anhídrido silícico coloidal o por jabones de aluminio y zinc. Estos preparados presentan características muy aceptables de extensibilidad y adherencia a la piel.⁽⁴³⁾

Según el número de fases en que están constituidos

- **Geles monofásicos:** el medio líquido lo constituye una sola fase o líquidos miscibles; agua-alcohol, solución hidroalcohólica, aceite, etc.
- **Geles bifásicos:** constituidos por dos fases líquidas inmiscibles, formándose una estructura transparente con propiedades de semisólido. Se subdividen en dos grupos:

Los TOW geles: Se presentan en forma de un sistema de cristales líquidos, transparentes, y viscosos, su emulsión es de tipo O / W (aceite/agua). A estos geles se les puede incorporar sustancias tanto liposolubles como hidrosolubles. En este tipo de geles el lípido se incorpora a la micela que forma el emulgente, el cual se comporta como agente solubilizante.

Los TAS gels: son geles transparentes basados en emulsiones de siliconas W / S (agua / silicona). Se consideran como una crema transparente de agua en siliconas, de gran aplicación cosmética. Se mezcla la fase acuosa sobre la fase oleosa lentamente y con agitación. Se elaboran en frío.

Clasificación de los geles por su viscosidad

- Geles fluidos
- Geles semisólidos
- Geles sólidos

Clasificación de los geles por su estructura

- **Geles elásticos:** Un gel típico elástico es el de gelatina, se obtiene por enfriamiento del sol liófilo que resulta cuando se calienta esta sustancia con agua. Otros soles dan geles elásticos, por ejemplo: agar, almidón, pectina, siempre que no sean demasiado diluidos. El gel elástico por hidratación se regenera. Cuando un gel elástico ha tomado mucho líquido, aumenta notablemente el volumen del gel; este fenómeno se llama imbibición o hinchamiento o swelling.
- **Geles no elásticos:** El gel no elástico más conocido es el del ácido silícico o gel de sílice. Se obtiene mezclando soluciones de silicato de sodio con ácido clorhídrico en concentraciones apropiadas. No tienen imbibición o hinchamiento, pueden tomar líquido sin cambio de volumen.⁽⁴⁴⁾

Excipientes

Son sustancias que ayudan a que el principio activo se formule de manera estable, eficaz y, sobre todo segura para el paciente. Estos excipientes se pueden fabricar de varias maneras, pero la más interesante es atendiendo a

la función que realizan dentro del medicamento. Lo más frecuente es que una misma sustancia tenga varias funciones; ejemplo el etanol ayuda a solubilizar principios activos parcialmente solubles en agua y además es un estupendo conservante. Los geles, que están formados en su mayoría por excipientes, pueden tener estructura de emulsión, gel o de crema, pero la característica común es que suelen estar compuestas por fases acuosas y fases oleosas, que debido a emulgentes se interponen de manera estable.

La liberación del principio activo depende de la fase predominante, las fases acuosas predominan cuando queremos que el fármaco actúe a nivel externo, es decir las capas superficiales de la piel. Pero si necesitamos que el fármaco penetre bien o que este largo rato actuando, se buscan excipientes grasos, que forman una película oclusiva sobre la piel.⁽⁴⁵⁾

Elección del excipiente para la elaboración de gel

- Debe de tener fácil aplicación
- Debe tolerarse bien y debe tener mínimo poder alergénico
- Facilitar la penetración de los principios activos. Acción terapéutica.
- Estabilidad química y microbiológica
- Salvo que el preparado exija otras condiciones, el excipiente debe ser lavable y no manchar la ropa.
- Si el preparado tiene drogas activas insolubles, se debe reducir el tamaño de partícula.
- En algunos casos debe tomarse en cuenta el genotipo del usuario con el propósito de ser afín al nivel graso de la piel o al nivel de humedad de la misma.⁽⁴⁵⁾

III. METODOLOGÍA

3.1 Diseño metodológico

Tipo de investigación

- Según la estrategia utilizada : Cuasi experimental
- Según su fin, nivel o alcance : Descriptiva
- Según su tendencia o enfoque : Cualitativa
- Según su propósito u orientación : Básica

El estudio propuesto alcanzó el nivel descriptivo debido a que se describieron los fenómenos que se presentaron en una circunstancia temporal y geográfica determinada. Además, se demostró el grado de estabilidad de la crema y gel elaborada a base de la planta mencionada.

Esta investigación responde a un diseño cuasi experimental, en la cual no se manipula las variables deliberadamente, es decir se trata de un estudio donde no se hace variar en forma intencional las variables para ver su efecto sobre otra variable. Lo que se hace es observar fenómenos tal como se dan en su contexto natural, para posteriormente analizarlos. Este estudio tuvo como propósito evaluar la estabilidad que presenta la crema y gel. En relación al enfoque es cualitativo, pues la investigación no tuvo como fin comprobar hipótesis con la medición no numérica, sino que se analizaron las cualidades de estabilidad.

3.2. Diseño de la investigación

En un diseño Cuasi experimental, la investigación posee todos los elementos de un experimento, excepto que los sujetos no se asignan aleatoriamente a los grupos. En ausencia de aleatorización, el investigador se enfrenta con la tarea de identificar y separar los efectos de los tratamientos del resto de factores que afectan a la variable dependiente. La investigación cuasi-experimental es la ausencia de aleatorización de los tratamientos y, por lo tanto, la carencia de un control total sobre la situación. Al interpretar los resultados de un cuasi-experimento, hay que considerar la posibilidad de que se deban a otros factores no tenidos en cuenta. En la presente investigación no se asignó grupo control y la población y muestra fue determinada de forma no aleatoria.

Es longitudinal pues el análisis de estabilidad se realizó en meses consecutivos.

3.3. Población y muestra de la investigación

3.3.1. Población

Se utilizó 4 Kg de hojas frescas de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre" del Departamento de Junín, Provincia Huancayo, Distrito Concepción.

3.3.2. Muestra

58 g de Fracción polar del extracto alcohólico de hojas de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre".

3.3. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.

Técnicas

- **Método de Maceración:** Preparación del extracto
- **Análisis fitoquímico** se ha realizado el análisis fitoquímico siguiendo las técnicas descritas por O. Lock que corresponde a las siguientes pruebas: prueba de cloruro férrico (fenoles), prueba de la gelatina (taninos), prueba de Shinoda (flavonoides).⁽³¹⁾
- **Método de Zhishen et al.**⁽⁴⁷⁾ para la determinación de la concentración de las formulaciones.
- **Manual Según la R.M. 805-2009-MINSA:** Directiva sanitaria que regula los estudios de estabilidad de medicamentos.⁽³²⁾

Instrumentos

- Termohigrómetro
- Viscosímetro Brookfield modelo LVDV-I serie AE50586
- Potenciómetro Marca Hanna Modelo HI2213
- Placas de vidrio
- Contador de colonias
- Autoclave
- Campana extractora (Modelo: Kt Perú; Serie: CL - 1000).

- Cámara de estabilidad acelerada marca INDUMELAB
- Espectrofotómetro UV- Visible (Modelo: Varian. Serie: A11S146000028).
- Lámpara UV (Modelo 4305M/MH)

3.5. Materiales y reactivos

Materiales:

- Tubos de ensayo 13 x 10 mL.
- Gradilla de metal.
- Pipeta de 1, 2, 5 y 10 mL.
- Beacker 250 mL y 1L.
- Propipeta de goma.
- Bagueta de vidrio.
- Espátula de metal.
- Asperjador con bombilla.
- Probeta de 100 mL
- Fiolas de 100 mL
- Balanza analítica (Modelo: Sartorius; Serie: TE2145).
- Estufa (Modelo: Memmert).
- Micropipetas de 10, 100, 500 μ L
- Embudo de decantación
- Balón volumétrico

Reactivos:

- Reactivo de Shinoda (magnesio + ácido clorhídrico concentrado)
- Reactivo de Cloruro Férrico
- Reactivo de gelatina al 1%
- Alcohol de 96°C
- Ácido sulfúrico
- Hidróxido de sodio
- Nitrito de sodio
- Cloruro de aluminio
- Metanol

- Etanol
- Agua destilada
- Etilenglicol
- Agar Casoy
- Caldo Letheen
- Éter de petróleo
- N-hexano

3.6. Procedimiento experimental

Recolección de la planta

Se recolectó la planta en el mes de enero del 2017, en el Distrito de Concepción, Provincia de Huancayo, Departamento de Junín

La muestra fue identificada en el Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, ubicado en la Avenida Arenales 1256, Jesús María, Lima.

Preparación de la muestra:

Se utilizó 4 Kg de hojas frescas de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton “Chupasangre” del Departamento de Junín, Provincia Huancayo, Distrito Concepción. Las hojas fueron sometidas a una limpieza, eliminación de partículas extrañas, se lavó con agua a presión y posteriormente con alcohol al 70%. y luego fueron secadas en estufa a 40 °C para no alterar la naturaleza química de los metabolitos secundarios.⁽⁴⁶⁾ Se protegió de la radiación solar directa, polvo, etc. Se pesó todo el material recolectado, obteniendo un peso de 3 Kg.

Molienda

Una vez estabilizado el material vegetal se procedió a la molienda en molino de cuchillas. El polvo obtenido fue almacenado en bolsas de papel kraft, debidamente rotuladas y selladas hasta su empleo.

Preparación del extracto alcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton “Chupasangre”

Se realizó una maceración empleando alcohol de 96° por 7 días, luego se renovó el solvente y se extrajo por 7 días adicionales. Al final se reunieron las dos fracciones y se rotaevaporaron a presión reducida hasta sequedad. Finalmente se obtuvo en extracto seco.

Obtención de la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre"

Se realizó una extracción en embudo de decantación empleando éter de petróleo (40-60) y n-hexano como solventes para retirar las sustancias apolares presentes en el extracto. Dejando solo sustancias polares (y polaridad intermedia) en la matriz.

Prueba de Solubilidad

Con la finalidad de comprobar la solubilidad de la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre" Se empleó como muestra problema dicho extracto y los solventes, etanol, metanol y agua.

Esta prueba fue realizada para observar la polaridad de los metabolitos secundarios presentes en el Extracto. De ese modo ver en qué solvente se pueden analizar los mismos. Se realizó con 1 mL del extracto + 1 mL de cada reactivo utilizado.

Procedimiento: se colocó una alícuota de la fracción polar del extracto alcohólico en cada uno de los 3 tubos de ensayo, luego se adicionó a cada tubo el solvente a analizar y se agitó por un tiempo de 2 a 3 minutos. Los solventes utilizados fueron seleccionados según su polaridad: metanol, etanol y agua destilada.

ANÁLISIS DE METABOLITOS SECUNDARIOS

Se ha realizado el análisis fitoquímico de la fracción polar siguiendo las técnicas descritas por O. Lock que corresponde a las siguientes pruebas: prueba de cloruro férrico (fenoles), prueba de la gelatina (taninos), prueba de Shinoda (flavonoides).⁽³¹⁾

Ensayo de Shinoda (flavonoides)

Se colocaron 20 ml del extracto en un tubo de ensayo se agregó tres virutas de magnesio y unas gotas de HCl concentrado, se observó el cambio de coloración de rojo a magenta.

Ensayo de cloruro férrico (taninos)

A una alícuota del extracto alcohólico se le adicionó 3 gotas de una solución de FeCl₃ al 5% en solución salina fisiológica (cloruro de sodio al 0.9% en agua). el ensayo determinó fenoles. Se observó la coloración rojo-vino (compuestos fenólicos general).

Ensayo de la gelatina-sal

Se obtuvo un extracto acuoso a partir de un extracto etanólico del material seco. A una solución de NaCl al 5% se agregó una porción de este extracto, a una segunda porción se le agregó solución de gelatina al 1% y a una tercera el reactivo gelatina-sal. La precipitación con este último reactivo, indicó presencia de taninos.

Formulación del Gel

En un beacker se colocó 0.8 g de carbómero, y se añadió 99.2 mL de agua destilada por cada 100 g de la formulación. Una vez pesados los insumos se calentaron con agitación hasta disolución total, luego se agregaron gotas de trietanolamina hasta la formación del gel.

Finalmente se incorporó el extracto glicólico de la fracción polar del extracto alcohólico de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre" a una concentración de 5%. El material del envase utilizado fue de plástico

Formulación de la Crema

En un beacker se elaboró la Fase acuosa con los siguientes insumos: glicerina 5% + metil parabeno 0.1%+ agua destilada en cantidad suficiente para alcanzar el 100% del volumen.

Del mismo modo la Fase oleosa: alcohol cetosteárico 7.5% + ácido esteárico 3.5% + vaselina líquida 4% + propil parabeno 0.1%

Se calentaron ambas fases entre 75 a 80 grados centígrados y luego se agregó la fase oleosa sobre la fase acuosa, se agitó vigorosamente por las paredes del beacker hasta la formación de la crema.

Finalmente, una vez formada la crema se adicionó la fracción polar del extracto alcohólico de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre" a una concentración de 5 %. El material del envase utilizado fue de plástico.

Estudio de Estabilidad acelerada

El análisis se llevó a cabo según la R.M. 805-2009-MINSA, evaluamos en este trabajo los siguientes puntos:

Características organolépticas:

Se evaluó el aspecto, color y olor de cada muestra mediante evaluación visual, olfativa y sensorial. Cada una de estas características fue comparada con una muestra patrón de las formulaciones (muestra almacenada a temperatura ambiente evitando el contacto con la luz solar).

Valoración:

Para la determinación de la concentración de las formulaciones se utilizó el método de Zhishen *et al.*⁽⁴⁷⁾

Se pesó 1g de muestra y se colocó en un balón de 250 mL. Luego se añadió 20 mL de etanol al 50 % y 8 mL de ácido sulfúrico concentrado. Se reflujo por 2 horas en baño de agua. Después se dejó enfriar y se filtró a través de embudo Buchner, utilizando papel filtro. Posteriormente se lavó el residuo con 10 mL de etanol al 50 % para desecharlo finalmente. El filtrado se evaporó en baño de agua hasta la mitad del volumen inicial. Se dejó enfriar sobre un baño de agua fría durante 30 min Se filtró, el papel con el residuo se lavó con 70 mL de etanol al 96 % caliente a 50° C. Finalmente se trasvasó a un balón volumétrico de 100 mL y se aforó con etanol al 96%.

Cuantificación de flavonoides totales

El contenido de flavonoides totales se determinó siguiendo el procedimiento: Se transfirió 1 mg de crema y de gel respectivamente a una fiola de diez mL con 4 mL de agua destilada. Seguidamente se le adicionó 0,3 mL de nitrito

de sodio al 5 %. Después de cinco minutos se agregó 0,3 ml de cloruro de aluminio al 10 %. Se dejó transcurrir cinco minutos para agregar 2 mL de hidróxido de sodio 1M, se agitó y aforó a diez mL con agua destilada. Se realizó la lectura a una longitud de onda de 510 nm en el Espectrofotómetro UV- Visible (Modelo: Varian. Serie: A11S146000028). Para la curva de calibración se usó soluciones de quercetina a concentraciones entre 20-100 µg/ml. Se preparó el blanco a las mismas condiciones antes mencionadas usando 1 mL de agua destilada.

pH

Se tomó 30 g de la muestra y se procedió a medir directamente en el equipo de pH previamente calibrado.

Determinación de la viscosidad

La viscosidad se determinó a 25 °C utilizando el viscosímetro Brookfield, modelo LVDV-I serie AE50586, se midió la viscosidad con el spin N° 4 a una velocidad de 12 r.p.m. (20 000 a 50 000 cps). Y como Factor 500. Se empleó la fórmula: Viscosidad a 25°C = LI x F

Dónde: LI = Lectura del instrumento

F = Factor

Límite microbiano:

Se realizó el análisis de control microbiológico de las muestras según la farmacopea USP versión 37 capítulo 61 examen microbiológico de productos no estériles (pruebas de recuento microbiano) y el capítulo 62 examen microbiológico de productos no estériles (pruebas de microorganismos específicos)

Se empleó 10 g del producto previamente homogenizado con polisorbato 80 estéril, calentado a 38°C. Se mezcló cuidadosamente y se mantuvo la temperatura en un baño de agua. Luego se añadió una cantidad suficiente de disolución de peptona cloruro de sodio tamponada a pH 7,0 previamente calentada para obtener una dilución decimal del producto original. Se mezcló cuidadosamente mientras se mantuvo la temperatura hasta la formación de una emulsión, sin exceder los 30 minutos.

Precauciones

- El análisis se realizó dentro del área de siembra, previamente fue sanitizada y expuesta a la luz U.V., durante 1 hora.
- Se tomaron en cuenta todas las medidas de protección establecidas en el laboratorio como uso de uniforme, mandil, guantes, mascarilla etc.
- Todos los envases que contenían muestras, diluyentes, medios de cultivo, etc., fueron desinfectados con alcohol 70% y luego introducidos al área de siembra.
- Se trabajó muy cerca al mechero para evitar riesgos de contaminación.

Recuento de microorganismos Aerobios Mesófilos

- Previamente, se fundió el Agar Casoy que se utilizó para el recuento total bacteriano, se dejó enfriar hasta 45 °C y se mantuvo a esta temperatura hasta su uso.
- Se preparó la dilución de trabajo (dilución 10-1): del cual se tomó 5 g de la muestra y se agregó a un matraz que contenía 45 mL de Caldo Lethen estéril. Se procedió a homogenizar bien, agitando el matraz en sentido horario y anti-horario, dejando en reposo durante 10 min.
- Se destinaron dos placas por cada muestra, las que fueron rotuladas con el número de análisis correspondiente, nombre del medio de cultivo, lote de preparación, fecha del análisis y dilución.
- Se tomaron 2 mL de la dilución 10-1 y colocaron 1 mL en cada una de dos placas Petri estériles, se les añadió aproximadamente 20 mL de agar Casoy y homogenizó realizando movimientos suaves circulares hacia la derecha y posteriormente hacia la izquierda.
- Se dejó gelificar el agar e incubar en posición invertida a $32,5\text{ °C} \pm 2,5\text{ °C}$ durante 48 horas.
- Finalmente se realizó la lectura de las placas y registró los resultados en el formato correspondiente.

Recuento total de Hongos y levaduras

Se procedió de la misma forma que el proceso anterior utilizando el Agar Sabouraud Dextrosa e incubando las placas sin invertir a $22,5\text{ °C} \pm 2,5\text{ °C}$ por 5 días.

Detección de patógenos: Pre-incubación:

- Se diluyó 1 g de la muestra en un tubo que contiene 9 mL de Caldo Lethen estéril. Se homogenizó e incubó de $32.5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 24 horas. Luego, se procedió de la siguiente forma:

Investigación de Escherichia coli:

- Se homogenizó el tubo de pre-incubación, transfiriendo 1 mL del caldo a un tubo con 100 mL de Caldo Mac Conkey estéril e incubando a $43^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ durante 24 horas.
- Se sub-cultivó, por agotamiento, en una placa con Agar Mac Conkey gelificado e incubó a $32.5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 24 horas.

Investigación de Pseudomonas aeruginosa:

- Se homogenizó el tubo de pre-incubación y sub-cultivó, por agotamiento, en una placa con Agar Cetrimida gelificado e incubó a $32.5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 24 horas.

Investigación de Staphylococcus aureus

- Se homogenizó el tubo de pre-incubación, se sub-cultivó por agotamiento, en una placa gelificada de Agar Manitol Salado e incubó a $32.5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 72 horas.

3.7. Técnicas estadísticas de análisis de datos

En la presente investigación se realizó el análisis utilizando el SPSS versión 22.0, se utilizó la media como estadístico de tendencia central y la prueba de t de Student para una media para la prueba de hipótesis. Comparando con el nivel mínimo de especificación.

IV. RESULTADOS

4.1 Análisis de la solubilidad de la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas frescas de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre"

Tabla 6. Resultados de la prueba de solubilidad del extracto

Solventes	Resultados
Metanol	+
Etanol	+
Agua destilada	+

Leyenda: (+) Soluble; (-) insoluble. Fuente: Elaboración propia

4.2 Análisis Fitoquímico de la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas frescas de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre"

Tabla 7. Resultados del análisis cualitativo de la fracción polar del extracto alcohólico

Prueba	Parámetros	Resultados
R. Shinoda	Flavonoides	+
R. Gelatina	Taninos	+
R. FeCl₃	Compuestos fenólicos	+

Leyenda: (+) Presencia; (-) Ausencia. Fuente: Elaboración propia

En la tabla 7. Se detallan los metabolitos identificados mediante Marcha Fitoquímica usando los reactivos respectivos, en la fracción Polar del extracto se identificaron: Compuestos fenólicos, flavonoides y taninos.

4.3 Análisis del estudio de estabilidad del gel.

4.3.1. Evaluación de la estabilidad organoléptica

Tabla 8. Resultados de la evaluación Organoléptica del gel

Análisis del estudio de estabilidad del gel					
Resultados del aspecto del gel					
Parámetro	Especificación	Inicio	1 mes	3 meses	6 meses
Aspecto	Emulsión untuosa y sin burbujas ni impurezas visibles	Cumple	Cumple	No Cumple	No Cumple
Color	Verde oscuro	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Olor	Sui generis	Cumple	Cumple	No Cumple	No Cumple

Fuente: Elaboración propia.

La tabla 8. Muestra los resultados de la estabilidad organoléptica del gel, donde se puede apreciar que la estabilidad en cuanto al color se mantiene hasta los seis meses, sin embargo, en cuanto al aspecto y al olor a los tres meses ya no cumple con las especificaciones, por lo que se puede concluir que la estabilidad en el aspecto y olor se mantiene hasta el primer mes.

4.3.2 Evaluación de la estabilidad fisicoquímica

4.3.2.1 Estabilidad de la Viscosidad

Tabla 9. Estabilidad de la viscosidad del gel elaborado con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre"

Tiempo	Mediana	Valor mínimo de especificación	Valor máximo de especificación	t	p	Significación
Inicio	48000	40000	50000	136,87	0,00	Altamente significativo
1 mes	48000	40000	50000	152,77	0,00	Altamente significativo
3 meses	19499	40000	50000	-	0,00	Altamente significativo
6 meses	12500	40000	50000	3380,46	0	Altamente significativo

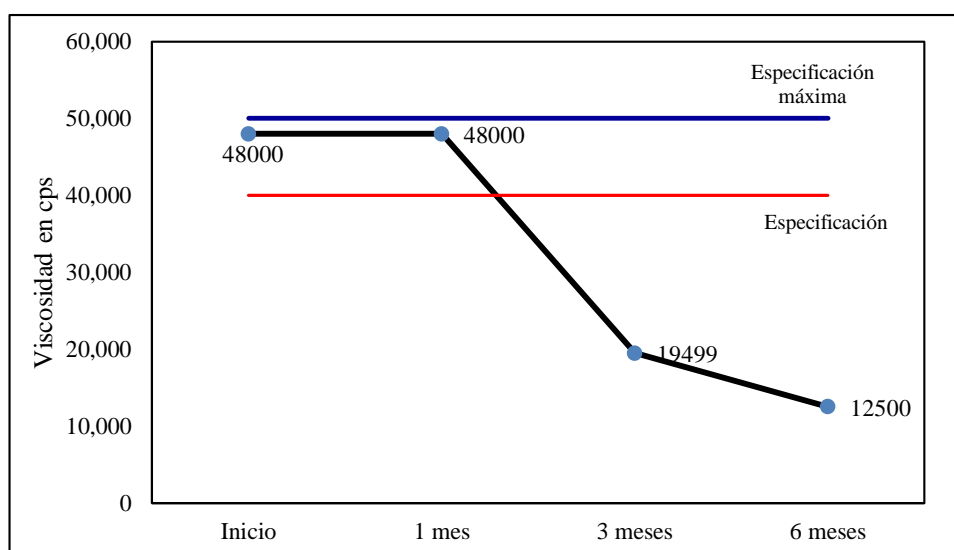


Figura 4. Estabilidad de la viscosidad del gel elaborado con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre."

La tabla 9 y la Figura 4 Representan El valor de la viscosidad que disminuye de 48000 cps, al inicio hasta 12500 cps a los seis meses de conservación. Considerando el valor mínimo de especificación de 40000 cps, hasta el primer mes se encuentran diferencias altamente significativas con respecto a este valor, como este valor se encuentran dentro de los valores de especificación podemos concluir que la viscosidad del gel se mantiene estable hasta el primer mes. Asimismo, se aprecia que, en el tercer y

sexto mes, la viscosidad se encuentra por debajo de la especificación mínima y siendo las diferencias altamente significativas con respecto a este valor, se puede concluir que el gel pierde su estabilidad con respecto a la viscosidad a los tres meses.

4.3.2.2 Estabilidad de la Valoración (Contenido de Flavonoides)

Tabla 10. Estabilidad del porcentaje de flavonoides del gel elaborado con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre"

Tiempo	Porcentaje promedio de flavonoides	Valor mínimo de especificación	Valor máximo de especificación	t	p	Significación
Inicio	4,98	4,75	5,25	16,06	0,004	Altamente significativo
1 mes	4,98	4,75	5,25	39,84	0,001	Altamente significativo
3 meses	4,46	4,75	5,25	-23,85	0,002	Altamente significativo
6 meses	4,06	4,75	5,25	-206,00	0,000	Altamente significativo

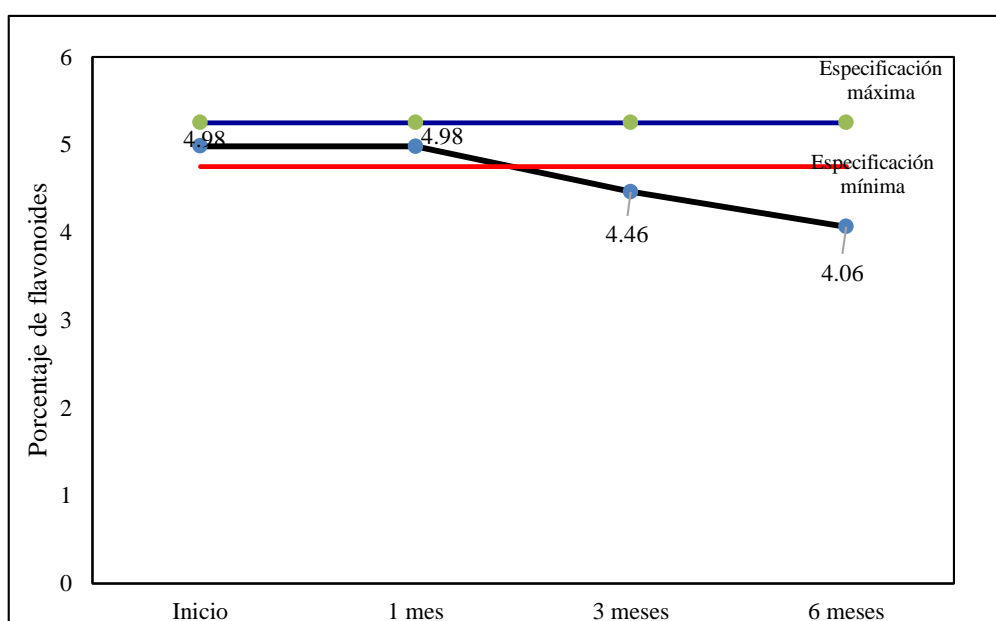


Figura 5. Estabilidad del porcentaje de flavonoides del gel elaborado con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* L'Her. Ex Aiton "Chupasangre"

La tabla 10 y la Figura 5. Representan el porcentaje de flavonoides que disminuyen de 4,98% al inicio hasta 4,06% a los seis meses de estudio. Considerando el valor mínimo de especificación de 4,75%, se aprecia que hasta el primer mes se encuentran diferencias altamente significativas con respecto al valor mínimo, como

este valor se encuentra dentro de los valores de especificación, podemos concluir que el porcentaje de flavonoides del gel se mantiene estable hasta el primer mes. Asimismo, se aprecia que, en el tercer y sexto mes, el porcentaje de flavonoides se encuentra por debajo de la especificación mínima y siendo las diferencias altamente significativas con respecto a este valor, se puede concluir que el gel pierde su estabilidad con respecto al porcentaje de flavonoides a los tres meses.

4.3.2.3 Estabilidad del pH

Tabla 11. Estabilidad del pH del gel elaborado con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre".

Tiempo	Mediana	Valor mínimo de especificación n	Valor máximo de especificación n	t	p	Significación
Inicio	6,24	5,00	7,00	214,7	0,00	Altamente significativo
1 mes	6,23	5,00	7,00	213,0	0,00	Altamente significativo
3 meses	6,04	5,00	7,00	180,1	0,00	Altamente significativo
6 meses	5,71	5,00	7,00	122,9	0,00	Altamente significativo

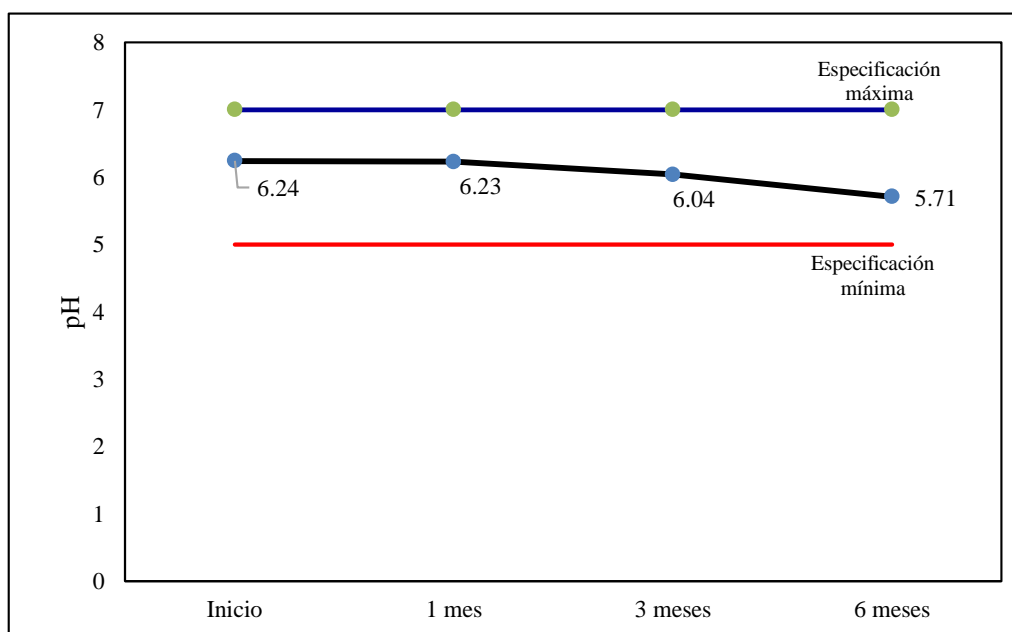


Figura 6. Estabilidad del pH del gel elaborado con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre".

En la tabla 11 y la figura 6. Se detallan el valor del pH el cual disminuye de 6,24 al inicio hasta 5,71 a los seis meses de conservación. Considerando que todos los valores se encuentran dentro de las especificaciones y existen diferencias altamente significativas con respecto al valor mínimo de especificación, podemos concluir que el pH del gel se mantiene estable hasta los 6 meses de conservación.

4.3.2.4 Evaluación microbiológica

Tabla 12. Límite microbiano del gel elaborado con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre"

Análisis	Especificación	Resultado			
		Inicio	1 mes	3 meses	6 meses
Microorganismos aerobios mesófilos	Menor de 100 ufc/g	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Hongos y Levaduras	Menor de 10 ufc/g	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
<i>Escherichia coli</i>	Ausencia en 1 g	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausencia en 1 g	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausencia en 1 g	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente

Fuente: Elaboración propia.

En la **tabla 12**. Se muestran los resultados de la estabilidad microbiológica del gel, donde se aprecia que existe ausencia de los microorganismos indicadores de alteración hasta los seis meses, por lo que se puede concluir que la estabilidad del gel en el aspecto microbiológico se mantiene estable hasta los seis meses.

4.4 Análisis del estudio de estabilidad de la crema

4.4.1 Evaluación de la estabilidad organoléptica

Tabla 13. Estabilidad organoléptica de la crema elaborada con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* L'Her. Ex Aiton "Chupasangre"

Parámetro	Especificación	Resultados			
		Inicio	1 mes	3 meses	6 meses
Aspecto	Emulsión untuosa y sin burbujas ni impurezas visibles	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Color	Verde oscuro	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Olor	Sui generis	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

Fuente: Elaboración propia.

La tabla 13 Muestra los resultados de la estabilidad organoléptica de la crema, donde se puede apreciar que la estabilidad en todos los parámetros se mantiene estable hasta los seis meses de conservación.

4.4.2 Evaluación de la estabilidad fisicoquímica

4.4.2.1 Estabilidad de la viscosidad

Tabla 14. Estabilidad de la viscosidad de la crema elaborada con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre"

Tiempo	Media	Valor mínimo de especificación	Valor máximo de especificación	t	p	Significación
Inicio	24500	20000	25000	24,11	0,002	Altamente significativo
1 mes	23500	20000	25000	11,67	0,017	Altamente significativo
3 meses	22000	20000	25000	10,18	0,010	Altamente significativo
6 meses	22000	20000	25000	10,18	0,010	Altamente significativo

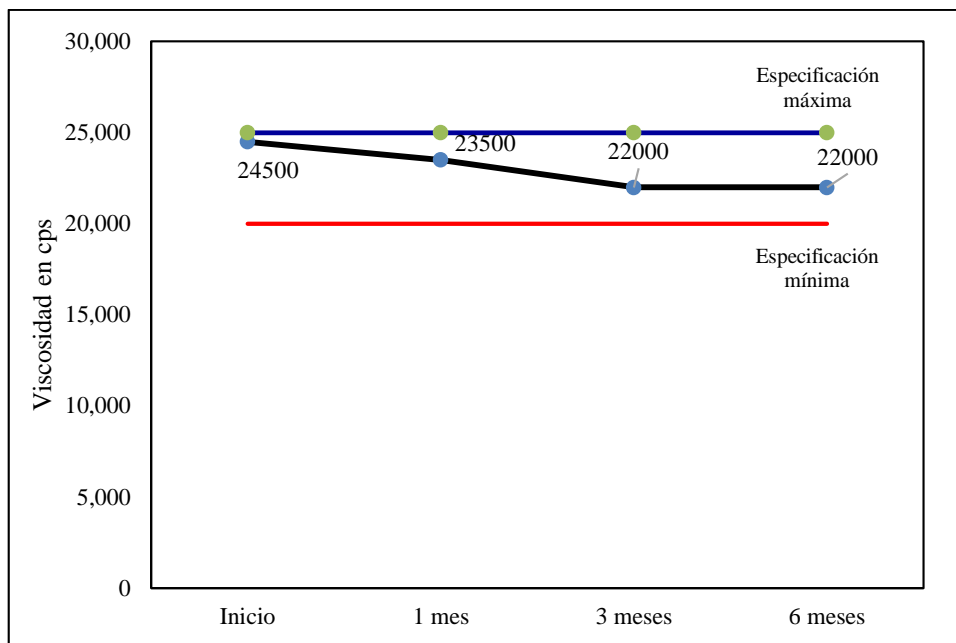


Figura 7: Estabilidad de la viscosidad de la crema elaborada con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre"

La tabla 14 y la Figura 7. Representan el valor de la viscosidad que disminuye de 24500 cps al inicio hasta 22000 cps a los seis meses de conservación considerando que todos los valores se encuentran dentro de las especificaciones y existen diferencias altamente significativas con respecto al valor mínimo, podemos concluir que la viscosidad de la crema se mantiene estable hasta los 6 meses de conservación.

4.4.2.2 Estabilidad de la Valoración (Contenido de flavonoides)

Tabla 15. Estabilidad del porcentaje de flavonoides de la crema elaborada con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre"

Tiempo	Media	Valor mínimo de especificación	Valor máximo de especificación	t	p	Significación
Inicio	5,02	4,75	5,25	18,00	0,003	Altamente significativo
1 mes	4,99	4,75	5,25	20,79	0,002	Altamente significativo
3 meses	4,98	4,75	5,25	30,11	0,001	Altamente significativo
6 meses	4,97	4,75	5,25	21,14	0,002	Altamente significativo

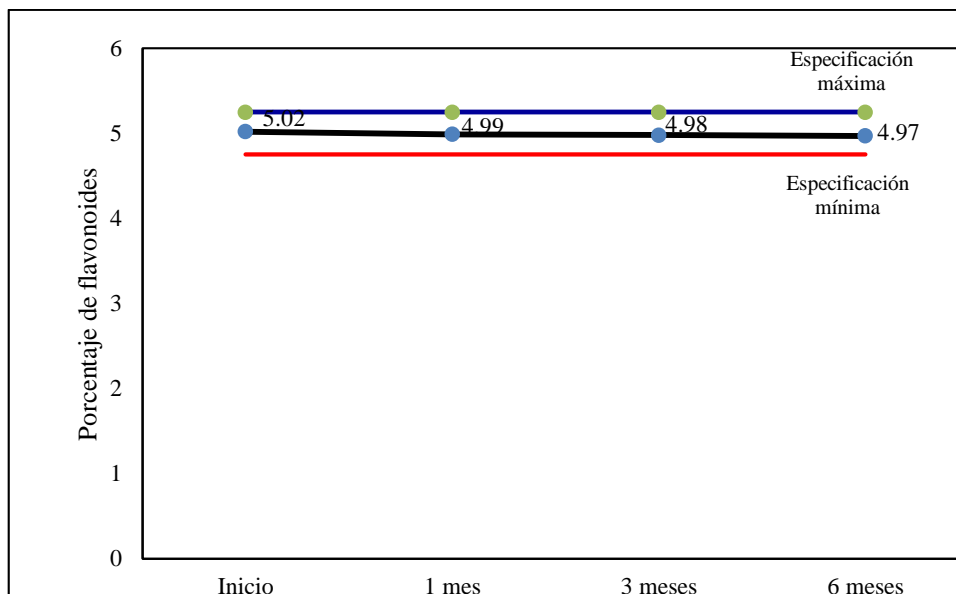


Figura 8. Estabilidad del porcentaje de flavonoides de la crema elaborada con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre"

La tabla 15 y la Figura 8. Representan el porcentaje de flavonoides que disminuye de 5,02% al inicio, hasta 4,97% a los seis meses de conservación. Considerando que todos los valores se encuentran dentro de las especificaciones y existen diferencias altamente significativas con respecto al valor mínimo de especificación, podemos concluir que el porcentaje de flavonoides de la crema se mantiene estable hasta los 6 meses de conservación.

4.4.2.3 Estabilidad del pH

Tabla 16. Estabilidad del pH de la crema elaborada con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre"

Tiempo	Media	Valor mínimo de especificación	Valor máximo de especificación	t	p	Significación
Inicio	5,50	5,00	7,00	18,00	0,003	Altamente significativo
1 mes	5,53	5,00	7,00	20,79	0,002	Altamente significativo
3 meses	5,70	5,00	7,00	30,11	0,001	Altamente significativo
6 meses	5,67	5,00	7,00	21,14	0,002	Altamente significativo

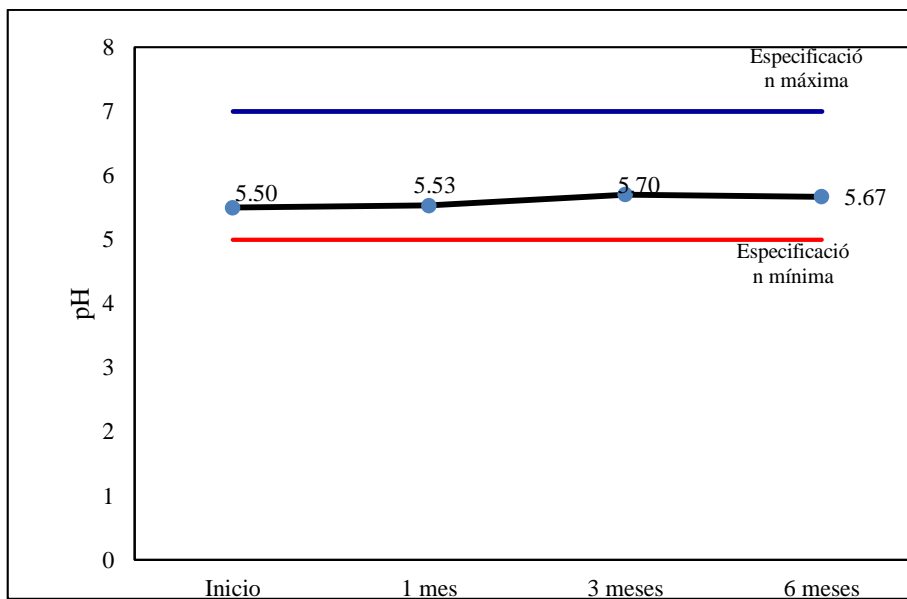


Figura 9. Estabilidad del pH de la crema elaborada con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre"

En la tabla 16 y la figura 9. Se detallan el valor del pH varía de 5,50 al inicio hasta 5,67 a los seis meses de conservación considerando que todos los valores se encuentran dentro de las especificaciones y existen diferencias altamente significativas, podemos concluir que el pH de la crema se mantiene estable hasta los 6 meses de conservación.

4.4.2.4 Evaluación Microbiológica

Tabla 17. Límite microbiano de la crema elaborado con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre

Análisis	Especificación	Resultado			
		Inicio	1 mes	3 meses	6 meses
Microorganismos aerobios mesófilos	Menor de 100 ufc/g	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Hongos y Levaduras	Menor de 10 ufc/g	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Escherichia coli	Ausencia en 1 g	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Staphylococcus aureus	Ausencia en 1 g	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Pseudomonas aeruginosa	Ausencia en 1 g	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente

Fuente: Elaboración propia.

En la **tabla 17**. Se muestran los resultados de la estabilidad microbiológica de la crema, donde se aprecia que existe ausencia de los microorganismos indicadores de alteración hasta los seis meses, por lo que se puede concluir que la estabilidad de la crema en el aspecto microbiológico se mantiene estable hasta los seis meses.

V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La Organización Mundial de la Salud, ha establecido los parámetros para el almacenamiento de las formas farmacéuticas, y las condiciones para realizar los estudios de estabilidad, de acuerdo a esto, el Perú se encuentra ubicado en la zona climática IVa, con los siguientes controles para el estudio de la estabilidad acelerada: $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ de temperatura y $75\% \pm 5\%$ de humedad relativa. El análisis de ambas formulaciones se ha llevado a cabo según la Resolución Ministerial 805-2009 evaluando las características organolépticas como aspecto, color, olor, pH, valoración y límite microbiano para semisólidos, con ello se ha verificado la estabilidad de las formulaciones. Por otro lado, el parámetro de Viscosidad fue evaluado según la Resolución Ministerial 253-2017; Para ello se ha formulado una crema y un gel, ambos al 5 %. Para la evaluación del Límite microbiano en el estudio de estabilidad, según el Método Farmacopéico de la USP N° 37.

En el presente estudio se halló que la fracción polar es soluble en etanol, metanol y agua, esto difiere del estudio realizado por Huari Mejía “Efecto terapéutico del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* A. “chupasangre”, en forma de crema farmacéutica” que encontró resultados de poco soluble para Agua destilada.

Asimismo, en nuestro estudio se realizó el análisis de ambas formulaciones evaluando las características organolépticas (aspecto, color y olor); con ello se ha verificado la estabilidad de las formulaciones, dichos resultados se presentan en la Tabla 8 donde se evidencia que la formulación en gel no cumple con las especificaciones a partir del 3° mes y en la Tabla 14 podemos apreciar que la formulación en crema ha mantenido sus características durante todo el estudio.

Además, se realizó el estudio de estabilidad mediante el análisis de la Viscosidad como indicador de la estabilidad de la formulación. Para ello se ha formulado una crema y un gel, ambos al 5 %, con una Viscosidad para el gel de 40 000 a 50 000 cps. Dichos resultados se presentan en la Tabla 9 en la que se muestra que se produjo una degradación del gel porque que pierde la consistencia con el transcurrir del tiempo de estudio que al inicio tenía un valor de viscosidad de 48 000 cps y al concluir el estudio era 12 500 cps, esto podría deberse a que la temperatura de 30° a 40° C desfavorece la consistencia del producto, por lo que se puede asumir que la temperatura óptima sería de 25° C. Estos resultados coinciden con el trabajo reportado por Inocente Camones en el año 2014 “Actividad antioxidante y fotoprotectora in vitro de una loción y gel elaborados con extracto estabilizado de camu camu (*Myrciaria dubia* Kunth.)”. Por lo tanto, lo ideal sería realizar el estudio de estabilidad a condiciones normales.

Del mismo modo para la formulación en crema, los valores establecidos corresponden al rango de 20 000 a 25 000 cps, en la Tabla 15 se muestra los resultados de la estabilidad en la que se observa que se mantiene la viscosidad de las muestras evaluadas, con un valor inicial de 24 500 cps y un valor final de 22 000 cps. Por lo tanto, se puede afirmar que un factor favorable es la afinidad desde el punto de vista químico ya que la estructura básica de los flavonoides está constituida por anillos aromáticos que son lipofílicos.

Para el estudio de estabilidad también se ha considerado el análisis de cuantificación (valoración) del contenido de flavonoides como indicador de la concentración del extracto. Para ello se ha formulado una crema y un gel, ambos al 5 %, con una tolerancia de ± 0.25 %. En el caso del gel, hubo una evidente degradación de los activos con el transcurrir del tiempo, ya que se inicia con una concentración del 4.98 % y se concluye el estudio con una concentración del 4.06 %, como se evidencia en la tabla 10. En el caso de la formulación en crema la estabilidad se ha mantenido al transcurrir el tiempo de estudio con una concentración dentro del rango de aceptación, ya que inicia con una concentración del 5.02 % y concluye con 4.97 %, lo cual se evidencia en la tabla 15.

También se ha considerado el análisis del pH como indicador de la estabilidad de la formulación. Se ha establecido el valor del pH entre 5 a 7. En el caso del gel se inició el estudio con un pH de 6.24 y se concluyó con un pH de 5.71, como se observa en la Tabla 11. El pH de la crema es ácido, y esto favorece la estabilidad de los flavonoides y taninos presentes, además el pH de la piel es ácido, por consiguiente, quizá sea el factor más importante en la formulación, para asegurar la estabilidad del producto; determinadas sustancias pueden ser estables a un pH específico pero se pueden degradar a niveles de pH diferentes, por ello su evaluación es importante como indicador de estabilidad.

Para la evaluación del Límite microbiano se aplicó el Método establecido en la Farmacopea Americana N° 37, cuyos resultados se observan en las Tablas 12 y 17, mostrando que ambas formulaciones mantuvieron las condiciones de “no contaminación” en ninguna de las mismas a lo largo del tiempo de duración del estudio de estabilidad.

VI. CONCLUSIONES

- En el análisis fitoquímico de la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre" se identificaron los siguientes metabolitos: flavonoides, taninos y compuestos fenólicos.
- Con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre" se formularon una crema y un gel a una concentración del 5%.
- En la evaluación de las formulaciones, crema y gel elaborados con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* L'Her. ex Aiton "Chupasangre" se comprobó que la crema es más estable que el gel.

VII. RECOMENDACIONES

- Se debe continuar con el estudio de la formulación, mejorando la misma, tomando en cuenta los presentes resultados que indican que la mejor concentración es al 5%
- El estudio debe continuar, evaluando la efectividad de la formulación a nivel clínico para obtener un respaldo científico y puedan ser de uso para la población.
- Sugerir que las próximas investigaciones de productos vegetales concluyan con una formulación de un producto natural.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana de la Salud - OPS. Medicina Indígena Tradicional y Medicina Convencional [Internet]. 2006. 44 p. Available from: <http://www.bvsde.paho.org/bvsapi/e/proyectreg2/paises/costarica/medicina.pdf>
2. Organización Mundial de la Salud (OMS), (UICN), Unión Mundial para la Naturaleza (WWF) FM para la N. Directrices sobre conservación de plantas medicinales. 1°. 1993. 1-34 p
3. Ku SK et al. Antithrombotic activities of pellitorine in vitro and in vivo. *Fitoterapia* [Internet]. 2013;91:1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2013.08.004>
4. Gómez H et al. Actividad antiinflamatoria de productos naturales. *Bol Latinoam y del Caribe Plantas Med y Aromat.* 2011;10(3):182–217.
5. Fan J; et al. Antithrombotic and fibrinolytic activities of methanolic extract of aged sorghum vinegar. *J Agric Food Chem.* 2009;57(18):8683–7.
6. Eklof B et al. Updated terminology of chronic venous disorders: The VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *J Vasc Surg* [Internet]. 2009;49(2):498–501. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.\(2008\).09.014](http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.(2008).09.014)
7. Yambay P. Elaboración y control de calidad de una crema a base de los extractos hidroalcohólicos de berro (*nasturtium officinale*) y llantèn (*plantago major*) y comprobación de su actividad cicatrizante en heridas inducidas en ratones” [Internet]. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Ecuador; 2003.

8. Rojas J. de estabilidad acelerada en lotes piloto de un gel exfoliante elaborado a base de cáscara de huevo por medio de la cuantificación de Calcio disuelto Guatemala; 2013.
9. Soler D. et al Estabilidad acelerada de un gel de *Rhizophora mangle* L. (mangle rojo) para heridas y quemaduras. Cuba Revista de farmacia. Vol. 30 2011;45(4):563-574.
10. Marquez L. et al Emulsiones tipo crema preparadas a base de leche de soja Rev. Soc. Quím. Perú vol.80 no.1 Lima ene. 2005.
11. Arus L. et al Estabilidad de la crema elaborada a partir del extracto seco de la corteza de *Mangifera indica* L. (*Vimang*) Lat. Am.J. Pharm. 2003;22(4):335-8.
12. Huari E. De la Cruz D. Efecto terapéutico del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* A. “chupasangre”, en forma de crema farmacéutica. Repositorio de Tesis - UNMSM. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2017.
13. Yarlequé C. Aislamiento y caracterización bioquímica de compuestos fenólicos con actividad anticoagulante del extracto alcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* Aiton “chupasangre” [Internet]. Repositorio de Tesis - UNMSM. Universidad Nacional Mayor de San Marcos;2016. Available from:<http://cybertesis.unmsm.edu.pe/xmlui/handle/cybertesis/4990>
14. Ramos C; Villegas B . Determinación de la actividad cicatrizante de las sumidades floridas de *Oenothera rosea* (yawar chonca) en extracto y gel aplicados sobre heridas experimentales en *Rattus norvegicus*. Universidad Católica de Santa María. Perú; 2015
15. Inocente M. et al. Actividad antioxidante y fotoprotectora in vitro de una loción y gel elaborados con extracto estabilizado de camu camu (*Myrciaria dubia*, Kunth). Rev. Soc. Quím. Perú. 2014;80(1).

16. Kasay M et al. Actividad antioxidante y antimicrobiana de los taninos de *Oenothera Rosea* L'Hér Ex Aiton. Rev la Soc Química Perú. 2013;16(1):61-5
17. Villena N; Arroyo A. Efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea* (Yawar Socco) en ratas con inducción a la inflamación aguda y crónica. Cienc Invest. 2012;15(1):15–9.
18. Diaz V et al. Efecto antiagregante plaquetario in vivo y fibrinolítico in vitro del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* Aiton –Chupasangre. Rev la Soc Química [Internet]. 2011;77(3):225–34.
19. Gonzales J et al. Estudio fitoquímico comparativo de *Oenothera rosea* y *Oenothera multicaulis* (Yawar Chonqa). 2001;17(9):66–66. Available from: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/situa/2001_n17/estudio.htm
20. Salerno C. Onagra [Internet]. 2011. Available from: <http://docplayer.es/5298069-Monografia-onagra-farm-claudia-salerno.html>
21. Tropicos. *Oenothera rosea* L'Hér. ex Aiton [Internet]. 2017 [cited 2017 Sep 26]. Available from: <http://www.tropicos.org/Name/23200598>
22. CONABIO. Onagraceae *Oenothera rosea* L'Hér. ex Ait. Yerba del golpe [Internet]. [cited 2017 sep 26]. Available from: <http://www.conabio.gob.mx/malezasdemexico/onagraceae/oenothera-rosea/fichas/ficha.htm>
23. Asturnatura. *Oenothera rosea* [Internet]. [cited 2017 Sep 26]. Available from: <https://www.asturnatura.com/especie/oenothera-rosea.html>
24. Taboada M. Estandarización de una técnica de extracción de ADN y un sistema de amplificación PCR-SSR para *Oenothera rosea* (Chupa sangre), *Oenothera multicaulis* (Chupa sangre de puna) y *Oenothera tetraptera* (Chupa sangre gigante). Universidad Católica de Santa María; 2016.

25. Tejada M. Estudio de la biodiversidad cuenca del Cotahuasi: La Unión, Arequipa : flora medicinal. 1°. Desarrollo asociación especializada para el editor. (1998).
26. Brack A. Diccionario Enciclopédico de Plantas útiles del Perú. 1°, editor. 1999
27. Diaz H et al Efecto antiagregante plaquetario in vivo y fibrinolítico in vitro del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* Aiton (Chupasangre). Rev la Soc Química Perú. 2011;225–34
28. Johnson M, Ives A, Ahern J, Salminen J. Macroevolution of plant defenses against herbivores in the evening primroses. *New Phytol.* 2014;203(1):267–79.
29. Palomino V. Contenido de fenoles totales y flavonoides totales en *Oenothera rosea* Ait “yawar suqu”, *Baccharis salicifolia* R&P “chilca” y *Piper elongatum* Vahl “matico.” San Cristóbal de Huamanga; 2014.
30. Rojas R et al. Actividad antioxidante, anti-elastasa, anti-colagenasa, protectora contra rayos UV-B, promotora de síntesis de colágeno in vitro y estudios de seguridad/eficacia de extractos de *Bixa Orellana* (Achiote) Y *Oenothera Rosea* (Chupasangre). *Univ Peru Cayetano Hered [Internet]*. 2013;16.
31. Lock OR. Investigación Fitoquímica. 3ra ed. Ciencias D de, editor. Lima: Pontificia Universidad Católica del Perú; 2016. 287 p.
32. Ministerio de Salud de Perú. Directiva Sanitaria que reglamenta los estudios de estabilidad [Internet]. R.M. 805-2009-MINSA. 2009 [cited 2017 Sep 19]. Available from: <ftp://ftp2.minsa.gob.pe/normaslegales/2009/RM805-2009MINSA.pdf>
33. Martinez T. Formas Farmacéuticas semisólidas: cremas. In: S.A. M-HI, editor. *Tecnología Farmacéutica*, tomo III. 4ta ed. México D.F., México; 2004.
34. Villafuerte L. Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. *Rev Mex Ciencias Farm.* 2011;42(1):19.

35. Gómez M et al. Diseño de una formulación antimicótica [Internet]. Revista Cubana de Farmacia. 1998. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75151998000100002
36. Orozco R. Elaboración de gel, pomada y crema antiviral de *Bidens pilosa* con el control de calidad. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; 2005.
37. Samaniego E. Fundamentos de la Farmacología Médica. 2da ed. Ecuatoriana C de C, editor. Quito - Ecuador; 2008.
38. Navarrete G. Histología de la piel. Rev Fac Med Univ Nac Auton Mex. 2003;46(4):130–3.
39. Gonzáles J. Glicósidos flavonoides [Internet]. Curso de Biomoléculas. [cited 2017 Sep 26]. Available from: <http://www.ehu.eus/biomoleculas/hc/sugar33c4.htm>
40. USP XXXVII NF 32 Farmacopea de los Estados Unidos de América. 2014. Volumen 1
41. Cruz R. Actividad antifúngica de *Allium sativum*, *Urtica ureas*, neotrópica, *Equisetum arvense* sobre *Fusarium oxysporum* y *Alternaria solani* de *Lycopersicum esculentum*. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo., Riobamba - Ecuador; 2005.
42. Cruz P. Elaboración y control de calidad del gel Antimicótico de Manzanilla (*Matricaria chamomilla*), Matico (*Aristiguetia glutinosa*), y Marco (*Ambrosia arborescens*). Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; Riobamba - Ecuador; 2009.
43. Coello R. Elaboración y control de calidad de gel cicatrizante a base de sábila (*Aloe Vera*) y caléndula (*Calendula officinalis*)". Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; Riobamba - Ecuador; 2012.

44. Aragadvay S. Elaboración y Control de Calidad de Tintura y Gel Cicatrizante y Antiinflamatorio a base de Chilca (*Baccharis latifolia*) y Hierbamora (*Solanum nigrum*)". Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; Riobamba - Ecuador; 2009.
45. M. C. Efecto cicatrizante de los Geles elaborados a base de Petróleo o Caléndula en heridas de conejos. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; Riobamba - Ecuador; 2005.
46. Domínguez X. Métodos de Investigación Fitoquímica. 1st ed. Limusa, editor. México D.F.; 1973. 281 p.
47. Zhishen J, Mengcheng T, Jianming W. The determination of flavonoid contents in mulberry and their scavenging effects on superoxide radicals. *Food Chem.* 1999;64(4):555–9.
48. Yambay P. Elaboración y control de calidad de una crema a base de los extractos hidroalcohólicos de Berro (*Nasturtium officinale*) y LLantén (*Plantago major*) y comprobación de su actividad cicatrizante en heridas inducidas en ratones. Escuela Superior politécnica de Chimborazo; 2013.
49. Moreno L. Estudios de estabilidad a largo plazo de medicamentos en cápsula de gelatina blanda. [Internet]. Nacional Autónoma de México; 2007. Available from: <http://avalon.cuautitlan2.unam.mx/biblioteca/tesis/363.pdf>

IX. ANEXOS

ANEXO 1: MATRIZ DE CONSISTENCIA

Problema	Objetivos	Hipótesis	Variables
<p>General: ¿Qué formulación crema o gel elaboradas con la fracción polar del extracto alcohólico de <i>Oenothera rosea</i> L'Her. ex Aiton "Chupasangre" conservará sus características al someterse al estudio de estabilidad?</p> <p>Específicos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ¿Cuáles serán los metabolitos secundarios presentes en la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de <i>Oenothera rosea</i> L'Her. ex Aiton "Chupasangre"? 2. ¿Cuál es la formulación de una crema y un gel con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de <i>Oenothera rosea</i> L'Her. ex Aiton "Chupasangre"? 3. ¿Cómo será la estabilidad de una crema y un gel elaborados de la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de <i>Oenothera rosea</i> L'Her. ex Aiton "Chupasangre"? 	<p>General: Evaluar la estabilidad de las formulaciones crema y gel elaboradas con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de <i>Oenothera rosea</i> L'Her. ex Aiton "Chupasangre"</p> <p>Específicos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Realizar el análisis fitoquímico de la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de <i>Oenothera rosea</i> L'Her. ex Aiton "Chupasangre" 2. Formular una crema y un gel con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de <i>Oenothera rosea</i> L'Her. ex Aiton "Chupasangre" 3. Evaluar la estabilidad de una crema y un gel elaborado con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de <i>Oenothera rosea</i> L'Her. ex Aiton "Chupasangre" 	<p>Las formulaciones, crema y gel elaboradas con la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de <i>Oenothera rosea</i> L'Her. ex Aiton "Chupasangre" cumplen con los estudios de estabilidad acelerada.</p>	<p>Estabilidad de las formulaciones crema y gel elaboradas a partir de la fracción polar del extracto alcohólico de las hojas de <i>Oenothera rosea</i> L'Her. ex Aiton "Chupasangre"</p> <p>METODOLOGÍA: Según la estrategia utilizada: Cuasi experimental Según su fin, nivel o alcance: Descriptiva Según su tendencia o enfoque: Cualitativa Según su propósito u orientación: Básica</p> <p>POBLACIÓN Se utilizó 4 Kg de hojas frescas de <i>Oenothera rosea</i> L'Her. ex Aiton "Chupasangre" del Departamento de Junín, Provincia Huancayo, Distrito Concepción.</p> <p>MUESTRA Fracción polar del extracto alcohólico de hojas de <i>Oenothera rosea</i> L'Her. Ex Aiton "Chupasangre"</p>

ANEXO 2: CONSTANCIA N 013- USM-2017



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA
MUSEO DE HISTORIA NATURAL



"Año del Buen Servicio al Ciudadano"

CONSTANCIA N° 013-USM-2017

EL JEFE DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM) DEL MUSEO DE HISTORIA NATURAL, DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS, DEJA CONSTANCIA QUE:

La muestra vegetal (tallos, hojas y flores) recibida de **Fanny Chris CANO SALVADOR**, estudiante de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Particular NORBERT WIENER, ha sido estudiada y clasificada como: ***Oenothera rosea* L'Hér. ex Aiton** y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1988).

DIVISION: MAGNOLIOPHYTA

CLASE: MAGNOLIOPSIDA

SUBCLASE: ROSIDAE

ORDEN: MYRTALES

FAMILIA: ONAGRACEAE

GENERO: *Oenothera*

ESPECIE: *Oenothera rosea* L'Hér. ex Aiton

Nombre vulgar: "Chupasangre"
Determinado por Mg. Asunción Alipio Cano Echevarría

Se extiende la presente constancia a solicitud de la parte interesada, para fines de estudios.

Lima, 3 de febrero de 2017


Mag. ASUNCIÓN CANO ECHEVARRÍA
JEFE DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM)



ACE/ddb

Av. Arenales 1256, Jesús María
Apdo. 14-0434, Lima 14, Perú

Telfs. (511)471-0117, 470-4471
265-6819, 619-7000 anexo 5703

e-mail: museohn@unmsm.edu.pe
<http://museohn.unmsm.edu.pe>

ANEXO 3: TESTIMONIOS FOTOGRÁFICOS

A.



E.



B.



F.



C.



G.



D.



H.



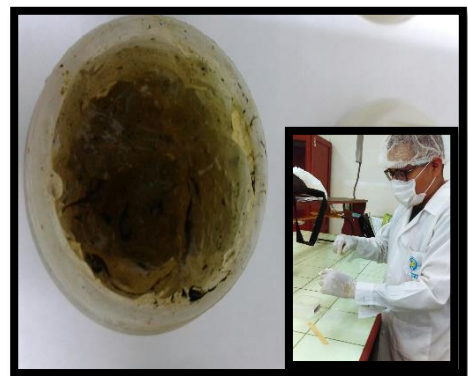
I.



J.



K.



L.



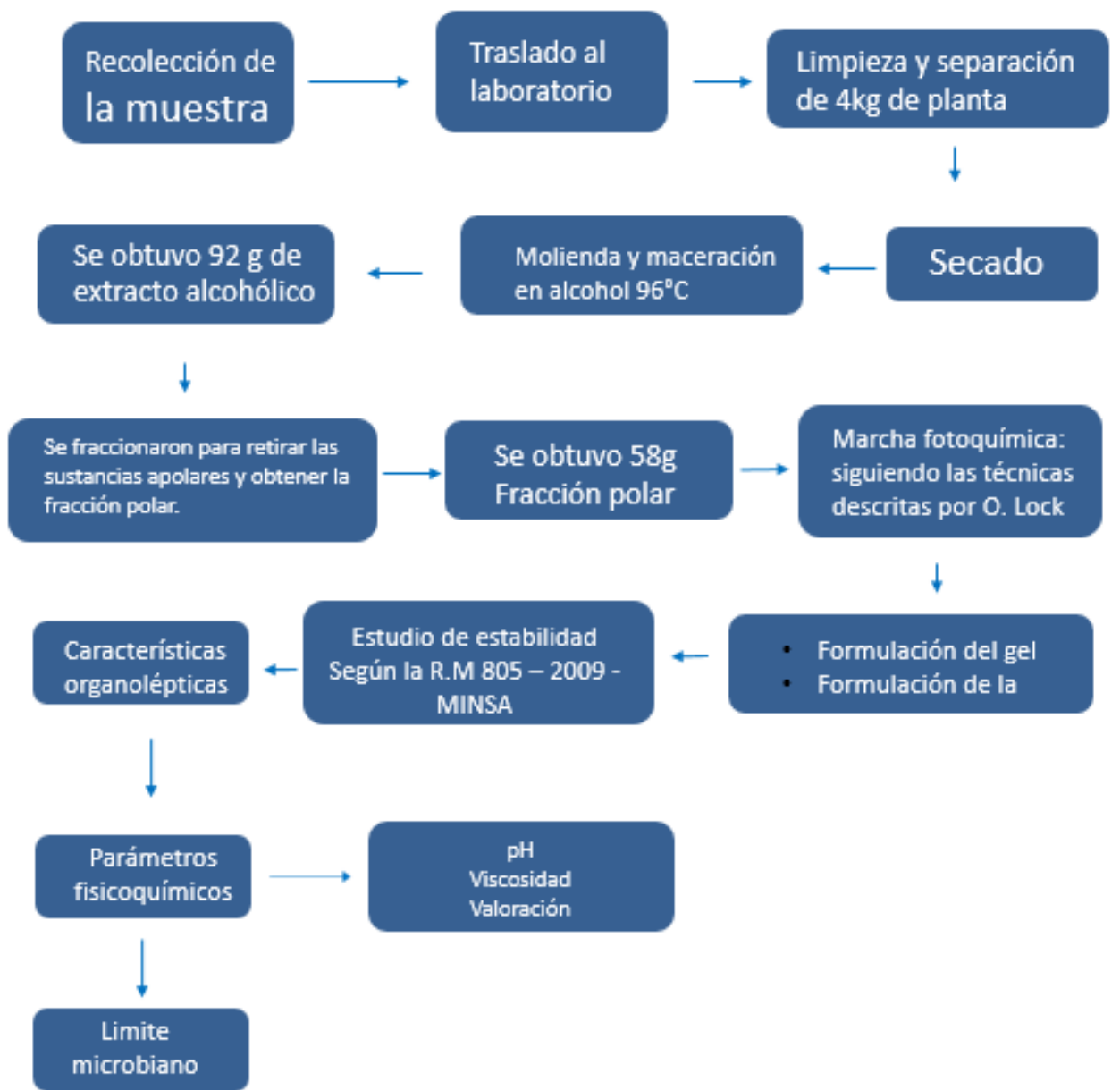
M.



Fuente: Elaboración propia

- Fotografía A: Selección y secado de las hojas de la planta *Oenothera rosea* L Her. ex Aiton “Chupasangre”
- Fotografías B y C: Elaboración del Extracto alcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* L Her. ex Aiton “Chupasangre”
- Fotografía D: Pruebas de solubilidad
- Fotografía E: Estufa de estabilidad acelerada
- Fotografía F, G, H, I, J y K: Elaboración de las formulaciones crema y el gel elaborados con la fracción polar del extracto alcohólico de *Oenothera rosea* L Her. ex Aiton “Chupasangre”
- Fotografía L y M: Análisis fisicoquímicos de las formulaciones crema y gel elaborados con la fracción polar del extracto alcohólico de *Oenothera rosea* L Her. ex Aiton “Chupasangre”

ANEXO 4: FLUJOGRAMA DEL PROCESO EXPERIMENTAL



**ANEXO 5: VALIDACIONES DE INSTRUMENTO UTILIZADO:
JUICIO DE EXPERTOS.**



FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

E.A.P. FARMACIA Y BIOQUIMICA

Señor: Q.F. Cano Pérez Carlos

Presente

ASUNTO: VALIDACIÓN DE INSTRUMENTOS A TRAVÉS DE JUICIO DE EXPERTO

Nos dirigimos a usted para expresarle nuestro saludo cordial y manifestarle que estando elaborando nuestra tesis de investigación titulada: "ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE LAS FORMULACIONES CREMA Y GEL ELABORADOS CON LA FRACCIÓN POLAR DEL EXTRACTO ALCOHÓLICO DE LAS HOJAS DE *OENOTHERA ROSEA L'HER. EX AITON* "CHUPASANGRE"

Y requiriendo la validación del instrumento de recolección de datos, solicitamos su valiosa opinión profesional.

Para lo cual, adjuntamos los siguientes documentos:

1. Ficha de opinión de expertos.
2. Matriz de consistencia.
3. Instrumento de recolección de datos.

Agradecemos por anticipado su aceptación a la presente.

Atentamente,

-Bellodas Castillo Ronald Martin Cod . 2013700101

-Cano Salvador Fanny Chris Cod . 2013700236

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

E.A.P. FARMACIA Y BIOQUIMICA

VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

1. DATOS GENERALES

- 1.1.- Apellido y nombres del experto: CANO PEREZ CARLOS
 1.2.- Cargo e institución donde labora: UNIVERSIDAD PRIVADA NORBERT WIENER
 1.3.- Grado académico: MAESTRO registro colegio profesional 02767
 1.4.- Nombre de instrumento y motivo de evaluación: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS
 1.5.- Autor de instrumento:.....
 1.6.- Instrucciones: Luego de analizar el instrumento y cotejar la investigación con la matriz de consistencia de la presente, le solicitamos que en base a su criterio y experiencia profesional, valide dicho instrumento para su aplicación.

Nota: Para cada criterio considere la escala de 1 a 5 donde:

1.-Muy poco	2.-Poco	3.-Regular	4.-Aceptable	5.-Muy aceptable
-------------	---------	------------	--------------	------------------

INDICADORES	CRITERIOS	PUNTAJACIÓN				
		1	2	3	4	5
1.- Claridad	Está formulado el instrumento con un lenguaje apropiado.					X
2.- Objetividad	El instrumento evidencia recojo de datos observables.				X	
3.- Actualidad	El instrumento se adecua a los criterios científicos y tecnológicos.				X	
4.- Organización	El instrumento tiene una organización lógica.				X	
5.- Suficiente	Son suficientes en cantidad y calidad los elementos que conforman el instrumento.				X	
6.- Intencionalidad	Es adecuado para obtener los datos de la evaluación de la estabilidad de la crema y gel formulados					X
7.- Consistencia	Se basa en aspectos teóricos científicos de Farmacotecnia y Aseguramiento de la calidad.				X	
8.- Coherencia	Existe coherencia y relación de los ítems, indicadores, las dimensiones y las variables.					X
9.- Metodología	La estrategia responde al propósito de la problemática de la investigación				X	
10.- Pertinencia	El instrumento muestra la relación entre los componentes de la investigación y su adecuación al método científico.					X
	Total parcial					24
	Total					44

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

II. OPINIÓN DE APLICABILIDAD: El documento es aplicable para el estudio de estabilidad de semisólidos.

III. PROMEDIO DE VALORACIÓN: 44


Firma del Experto

Puntuación

11-20	No válido, reformular
21-30	No válido, modificar
31-40	Válido, mejorar
41-50	Válido, aplicar



FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

E.A.P. FARMACIA Y BIOQUIMICA

Señor: Q.F. FLORESMILA NOEMI, ARGANDOÑA CABELLO

Presente.-

ASUNTO: VALIDACIÓN DE INSTRUMENTOS A TRAVÉS DE JUICIO DE EXPERTO

Nos dirigimos a usted para expresarle nuestro saludo cordial y manifestarle que estando elaborando nuestra tesis de investigación titulada: "ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE LAS FORMULACIONES CREMA Y GEL ELABORADOS CON LA FRACCIÓN POLAR DEL EXTRACTO ALCOHÓLICO DE LAS HOJAS DE *OENOTHERA ROSEA L'HER. EX AITON* "CHUPASANGRE"

Y requiriendo la validación del instrumento de recolección de datos, solicitamos su valiosa opinión profesional.

Para lo cual, adjuntamos los siguientes documentos:

1. Ficha de opinión de expertos.
2. Matriz de consistencia.
3. Instrumento de recolección de datos.

Agradecemos por anticipado su aceptación a la presente.

Atentamente,

-Bellodas Castillo Ronald Martin Cod . 2013700101

-Cano Salvador Fanny Chris Cod . 2013700236



FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

E.A.P. FARMACIA Y BIOQUIMICA

VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

1. DATOS GENERALES

- 1.1.- Apellido y nombres del experto: ARGANDOÑA CORDERO FLORESNILA N.
 1.2.- Cargo e institución donde labora: JEFE DE PRODUCCIÓN - LAB. DROCSA SRL.
 1.3.- Grado académico: Químico Farmacéutico registro colegio profesional 19198
 1.4.- Nombre de instrumento y motivo de evaluación: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS
 1.5.- Autor de instrumento:.....

1.6.- Instrucciones: Luego de analizar el instrumento y cotejar la investigación con la matriz de consistencia de la presente, le solicitamos que en base a su criterio y experiencia profesional, valide dicho instrumento para su aplicación.

Nota: Para cada criterio considere la escala de 1 a 5 donde:

1.-Muy poco	2.-Poco	3.-Regular	4.-Aceptable	5.-Muy aceptable
-------------	---------	------------	--------------	------------------

INDICADORES	CRITERIOS	PUNTUACIÓN				
		1	2	3	4	5
1.- Claridad	Está formulado el instrumento con un lenguaje apropiado.					X
2.- Objetividad	El instrumento evidencia recojo de datos observables.					X
3.- Actualidad	El instrumento se adecua a los criterios científicos y tecnológicos.					X
4.- Organización	El instrumento tiene una organización lógica.					X
5.- Suficiente	Son suficientes en cantidad y calidad los elementos que conforman el instrumento.			X		
6.- Intencionalidad	Es adecuado para obtener los datos de la evaluación de la estabilidad de la crema y gel formulados					X
7.- Consistencia	Se basa en aspectos teóricos científicos de Farmacotecnia y Aseguramiento de la calidad.				X	
8.- Coherencia	Existe coherencia y relación de los ítems, indicadores, las dimensiones y las variables.				X	
9.- Metodología	La estrategia responde al propósito de la problemática de la investigación					X
10.- Pertinencia	El instrumento muestra la relación entre los componentes de la investigación y su adecuación al método científico.				X	
	Total parcial					1630
	Total					46

II. OPINIÓN DE APLICABILIDAD:

Instrumento Valido y Aplicable para la presente investigación.

III. PROMEDIO DE VALORACIÓN:.....

Puntuación

11-20	No válido, reformular
21-30	No válido, modificar
31-40	Válido, mejorar
41-50	Válido, aplicar



Firma del Experto



FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

E.A.P. FARMACIA Y BIOQUIMICA

Señor: Q.F. KENNY LEO NUÑEZ ARELLANO

Presente.-

ASUNTO: VALIDACIÓN DE INSTRUMENTOS A TRAVÉS DE JUICIO DE EXPERTO

Nos dirigimos a usted para expresarle nuestro saludo cordial y manifestarle que estando elaborando nuestra tesis de investigación titulada: "ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE LAS FORMULACIONES CREMA Y GEL ELABORADOS CON LA FRACCIÓN POLAR DEL EXTRACTO ALCOHÓLICO DE LAS HOJAS DE *OENOTHERA ROSEA L'HER. EX AITON* "CHUPASANGRE"

Y requiriendo la validación del instrumento de recolección de datos, solicitamos su valiosa opinión profesional.

Para lo cual, adjuntamos los siguientes documentos:

1. Ficha de opinión de expertos.
2. Matriz de consistencia.
3. Instrumento de recolección de datos.

Agradecemos por anticipado su aceptación a la presente.

Atentamente,

-Bellodas Castillo Ronald Martin Cod . 2013700101

-Cano Salvador Fanny Chris Cod . 2013700236



FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

E.A.P. FARMACIA Y BIOQUIMICA

VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

1. DATOS GENERALES

- 1.1.- Apellido y nombres del experto: Kenny Leo Nuñez Arellano
 1.2.- Cargo e institución donde labora: Asistente Dirección Técnica - HERSIL
 1.3.- Grado académico: Químico Farmacéutico registro colegio profesional 18017
 1.4.- Nombre de instrumento y motivo de evaluación: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS
 1.5.- Autor de instrumento:.....

1.6.- Instrucciones: Luego de analizar el instrumento y cotejar la investigación con la matriz de consistencia de la presente, le solicitamos que en base a su criterio y experiencia profesional, valide dicho instrumento para su aplicación.

Nota: Para cada criterio considere la escala de 1 a 5 donde:

1.-Muy poco	2.-Poco	3.-Regular	4.-Aceptable	5.-Muy aceptable
-------------	---------	------------	--------------	------------------

INDICADORES	CRITERIOS	PUNTUACIÓN				
		1	2	3	4	5
1.- Claridad	Está formulado el instrumento con un lenguaje apropiado.					X
2.- Objetividad	El instrumento evidencia recojo de datos observables.					X
3.- Actualidad	El instrumento se adecua a los criterios científicos y tecnológicos.					X
4.- Organización	El instrumento tiene una organización lógica.				X	
5.- Suficiente	Son suficientes en cantidad y calidad los elementos que conforman el instrumento.				X	
6.- Intencionalidad	Es adecuado para obtener los datos de la evaluación de la estabilidad de la crema y gel formulados					X
7.- Consistencia	Se basa en aspectos teóricos científicos de Farmacotecnia y Aseguramiento de la calidad.				X	
8.- Coherencia	Existe coherencia y relación de los ítems, indicadores, las dimensiones y las variables.					X
9.- Metodología	La estrategia responde al propósito de la problemática de la investigación					X
10.- Pertinencia	El instrumento muestra la relación entre los componentes de la investigación y su adecuación al método científico.					X
	Total parcial				12	35
	Total					47

II. OPINIÓN DE APLICABILIDAD:

El instrumento es aplicable para la estabilidad de productos semisólidos, según D.S. 031 MINSA.

III. PROMEDIO DE VALORACIÓN:.....

Puntuación

.....
 Kenny Nuñez Arellano
 QUIMICO FARMACEUTICO
 C.O.F.F. 18017

 Firma del Experto

11-20	No válido, reformular
21-30	No válido, modificar
31-40	Válido, mejorar
41-50	Válido, aplicar

ANEXO 2: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

“ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE LAS FORMULACIONES CREMA Y GEL ELABORADOS CON LA FRACCIÓN POLAR DEL EXTRACTO ALCOHÓLICO DE LAS HOJAS DE *OENOTHERA ROSEA L'HER. EX AITON* “CHUPASANGRE”

Análisis del estudio de estabilidad del gel					
Resultados del aspecto del gel					
Parámetro	Especificación	Resultados			
		Inicio	1º Mes	3º Mes	6º Mes
Aspecto	Emulsión untuosa y sin burbujas ni impurezas visibles	Cumple	Cumple	No Cumple	No Cumple
Color	Verde oscuro	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Olor	Característico del extracto	Cumple	Cumple	No Cumple	No Cumple
Viscosidad	40 000 – 50 000 cps	48 000 cps	48 000 cps	19 500 cps	12 500 cps
	Muestra 1	48105	48094	19499	12496
	Muestra 2	47903	47913	19510	12498
	Muestra 3	47992	47993	19489	12506
Resultados de la cuantificación de flavonoides de las muestras del gel					
Análisis	Especificación	Resultado			
		Inicio	1º Mes	3º Mes	6º Mes
Cuantificación de flavonoides	5,00 % (4.75 a 5.25%)	4.98%	4.98%	4.46%	4.06%
	Muestra 1	5.01%	4.98%	4.48%	4.07%
	Muestra 2	4.96%	4.97%	4.47%	4.06%
	Muestra 3	4.98%	4.99%	4.44%	4.06%

Resultados de la determinación de pH de las muestras del gel					
Análisis	Especificación	Resultado			
		Inicio	1º Mes	3º Mes	6º Mes
pH	5 a 7	6.24	6.23	6.04	5.71
	Muestra 1	6.24	6.22	6.05	5.71
	Muestra 2	6.25	6.24	6.04	5.7
	Muestra 3	6.23	6.23	6.03	5.72
Análisis microbiológico del Gel					
Análisis	Especificación	Resultado			
		Inicio	1º Mes	3º Mes	6º Mes
Microorganismos aerobios mesófilos	Menor de 100 ufc/g	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Hongos y Levaduras	Menor de 10 ufc/g	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Escherichia coli	Ausencia en 1 g	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Staphylococcus aureus	Ausencia en 1 g	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Pseudomonas aeruginosa	Ausencia en 1 g	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente

Análisis del estudio de estabilidad de Crema					
Resultados del aspecto del crema					
Parámetro	Especificación	Resultados			
		Inicio	1º Mes	3º Mes	6º Mes
Aspecto	Emulsión untuosa y sin burbujas ni impurezas visibles	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Color	Verde oscuro	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Olor	Característico del extracto	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Viscosidad	20 000 – 25 000 cps	24 500 cps	23 500 cps	22 000 cps	22 000 cps
	Muestra 1	24190 cps	23195 cps	21980 cps	21980 cps
	Muestra 2	24835 cps	23205 cps	22350 cps	22350 cps
	Muestra 3	24475 cps	24100 cps	21670 cps	21670 cps
Resultados de la cuantificación de flavonoides en las muestras de la crema					
Análisis	Especificación	Resultado			
		Inicio	1º Mes	3º Mes	6º Mes
Cuantificación de flavonoides	5,00 % (4.75 a 5.25%)	5.02%	4.99%	4.98%	4.97%
	Muestra 1	5.04%	5.01%	4.97%	4.95%
	Muestra 2	4.99%	4.97%	4.99%	4.99%
	Muestra 3	5.04%	4.99%	4.99%	4.98%
Resultados de la determinación de pH de las muestras de la crema					
Análisis	Especificación	Resultado			

pH	5 a 7	Inicio	1º Mes	3º Mes	6º Mes
			5.47	5.53	5.7
	Muestra 1	5.55	5.5	5.8	5.7
	Muestra 2	5.45	5.6	5.7	5.6
	Muestra 3	5.5	5.5	5.6	5.7
Análisis microbiológico de la crema					
Análisis	Especificación	Resultado			
		Inicio	1º Mes	3º Mes	6º Mes
Microorganismos aerobios mesófilos	Menor de 100 ufc/g	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Hongos y Levaduras	Menor de 10 ufc/g	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Escherichia coli	Ausencia en 1 g	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Staphylococcus aureus	Ausencia en 1 g	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Pseudomonas aeruginosa	Ausencia en 1 g	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente

VALIDADO POR :

Q.F. FLORESMILA NOEMI, ARGANDOÑA CABELLO


Noemi Argandoña Cabello
 QUÍMICO FARMACÉUTICO
 C.Q.F.P. 19198