



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
NICARAGUA,  
MANAGUA  
UNAN - MANAGUA

**RECINTO UNIVERSITARIO RUBÉN DARÍO  
FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
QUÍMICA FARMACÉUTICA**

**MONOGRAFÍA PARA OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADO EN  
QUÍMICA FARMACÉUTICA**

**TÍTULO: Crema antiinflamatoria a base de los metabolitos secundarios presentes en el jengibre (*Zingiber officinale*) en sinergia con las hojas de mango (*Mangifera indica L*) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - julio 2019.**

**Autores:**

Br. Acuña Mendoza Ariel Francisco.

Bra. Chévez Castillo Katherine Junnieth.

Br. Ortiz Gonzalez Jhon David.

**Tutor:**

Esp. José Luis Prado Arroliga.

**Asesor técnico:**

Esp. Ileana Raquel Ruiz Delgadillo.

**Managua, Julio 2019**

## DEDICATORIA

A la fuerza inmovible que nos anima, nos da aliento y esperanza de seguir luchando por nuestras metas cada día, a la cual nosotros con abundante Fe llamamos Dios. La honra y la gloria es solo de él, porque, aunque tengamos miles de títulos simplemente sin él no somos nada.

### **A nuestros padres:**

Rosa Argentina    Blanca Olivia Castillo Téllez.    Esmeralda Xiomara  
Mendoza García.    Carlos Mauricio Chévez Pérez    Gonzalez Gonzalez.

Quienes a pesar de no ser perfectos han sido ejemplo de trabajo arduo y humildad, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante, que nos ha permitido ser personas de bien, pero más que nada, por su amor, paciencia y apoyo. Además de inculcarnos que la educación es el puente y las llaves del éxito.

### **A nuestras familias y amistades:**

A todos y cada uno de nuestros familiares y amistades que han contribuido con su amor y motivación, nuestras hermanas y hermanos, que han compartido en un ejemplo de amor y confianza en el transcurso de nuestras vidas.

***Ariel Acuña, Katherine Chévez y Jhon Ortiz***

## **AGRADECIMIENTO**

Damos gracias al Dios todo poderoso por darnos un suspiro nuevo todas las mañanas, por velar por nuestras familias, por protegernos del mal y por brindarnos su amor a pesar de ser imperfectos. Dios te agradecemos porque en tus planes estaba el cumplir con este sueño.

Agradecemos a nuestros padres quienes se han esforzado para guiarnos en el sendero del bien a lo largo de nuestras vidas y nos han inculcado que donde quiera que estemos siempre tengamos presentes nuestros valores, que con fe, amor, perseverancia y humildad podemos llegar largo en nuestras vidas. A nuestros familiares y amigos por el apoyo brindado en lo largo de nuestras vidas.

Agradecemos a José Luis Prado Arróliga por brindarnos su apoyo y no solo ser un excelente docente sino también un gran amigo que a pesar de los problemas siempre nos dio ánimo, una sonrisa y su apoyo incondicional. También agradecemos su apoyo a la MSc. María Natalia Gutiérrez que en paz descanse porque con ella emprendimos este trabajo.

También agradecemos a Ileana Ruiz por apoyarnos durante el transcurso de todo el proceso de investigación, gracias por darnos su apoyo incondicionalmente. Así también a mi compañero de monografía el cual me ha demostrado ser un amigo incondicional y enseñarme que en la vida es aún más valioso tener amigos verdaderos antes que dinero.

***Ariel Acuña y Jhon Ortiz.***

## **AGRADECIMIENTO**

### **A DIOS**

Agradezco a Dios por haberme permitido llegar hasta aquí, por su bondad, su amor y misericordia, por darme sabiduría y entendimiento, por guiarme por el camino de la rectitud para ser una persona de bien, agradezco a él por todo lo que nos ha brindado.

### **A MIS PADRES Y HERMANAS**

Les agradezco a ellos por haber confiado en mí desde el inicio, por apoyarme de manera incondicional en todos los aspectos de mi vida, por el amor y la paciencia que siempre han tenido conmigo, les agradezco todo lo que han hecho por mí, a mis padres: Blanca Olivia Castillo Téllez y Carlos Mauricio Chévez Pérez, también a mis hermanas Blanca Judith Chévez Castillo y Karla Vanessa Chévez Castillo.

### **A MIS DEMÁS FAMILIARES**

Por apoyarme, por darme ánimos para seguir adelante, por qué siempre de algún u otro modos están dispuestos en tenderme la mano. Especialmente: Sonia Acevedo, Sonia Espinoza, Ariana Castillo y Maritza Rueda, gracias por todo el apoyo que me han brindado.

### **A MIS AMISTADES Y DOCENTES**

Por estar en todo momento ayudando, por sus consejos y su compañía a lo largo de los años de esta carrera, fue un placer coincidir con cada uno de ellos, agradezco también a José Mendoza Alvarado por su amistad, sus consejos y el apoyo brindado durante estos años y durante el proceso de esta investigación de igual manera le agradezco a José Prado Arroliga y a mis compañeros de

*Crema antiinflamatoria a base de los principios activos presentes en el jengibre (Zingiber officinale) en sinergia con las hojas de mango (Mangifera indica L.) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - julio 2019*

Monografía. Agradezco también a todos los profesores que me impartieron clases en los años de esta carrera, los que todavía siguen laborando, lo que ya se retiraron y a los que en vida ya nos están con nosotros, gracias a cada uno de ellos por el apoyo y la motivación, asimismo doy las gracias a la Lic. Ileana Ruiz por todo su apoyo brindado en el transcurso de esta investigación.

Katherine Chévez Castillo.

*Crema antiinflamatoria a base de los principios activos presentes en el jengibre (*Zingiber officinale*) en sinergia con las hojas de mango (*Mangifera indica L*) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - julio 2019*



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
NICARAGUA,  
MANAGUA  
UNAN - MANAGUA

## CARTA AVAL



Lunes, 22 de julio de 2019

La monografía titulada “Crema antiinflamatoria a base de los metabolitos secundarios presentes en el jengibre (*Zingiber officinale*) en sinergia con las hojas de mango (*Mangifera indica L*) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - julio 2019” ha sido realizada con autenticidad por: Br. Ariel Francisco Acuña Mendoza, Bra. Katherine Junnieth Chévez Castillo y Br. Jhon David Ortiz González, bajo mi tutoría y asesorada por la Esp. Ileana Raquel Ruiz Delgadillo.

Esta investigación es el comienzo de un largo camino para incentivar el desarrollo de nuevas investigaciones, relacionadas al área de Tecnología Farmacéutica. Los resultados obtenidos podrían ser información y valores de referencias, para realizar estudios de estabilidad a los fitofármacos.

Con certeza expreso que los bachilleres: Ariel Francisco Acuña Mendoza, Katherine Junnieth Chévez Castillo y Jhon David Ortiz González han desarrollado la capacidad investigadora y liderazgo en las actividades para culminar este trabajo, además han cumplido con todas las disposiciones y requisitos académicos en cuanto a la elaboración de esta monografía para optar al título de licenciado (a) en química farmacéutica.

---

Esp. José Luis Prado Arroliga  
Tutor

---

Esp. Ileana Raquel Ruiz Delgadillo  
Asesora Técnica

## **RESUMEN**

La inflamación es una patología muy común y con frecuencia la población nicaragüense opta por la medicina natural como alternativa de tratamiento debido a que la medicina sintética muchas veces presenta reacciones adversas. La población nicaragüense posee conocimientos de que tanto la raíz zingiber officinale como las hojas de Mangifera indica L. poseen beneficios a la salud, por lo cual durante muchos años las han utilizado de forma individual.

La principal idea es extraer los metabolitos secundarios presentes en ambas plantas y elaborar un producto, es por eso que el presente trabajo investigativo abarca todos los procesos que conllevan la formulación y elaboración de una crema con propiedades analgésicas y antiinflamatoria a base de los metabolitos secundarios presentes en el rizoma del Zingiber officinale y las hojas de Mangifera indica L., ambas plantas de procedencia nacional.

Durante todo este proceso se elaboraron diferentes lotes con el objetivo de mejorar la fórmula de la elaboración dando resultados satisfactorios la formulación 3, por lo cual se determina que esta fórmula es la más adecuada debido que los resultados de los controles que se realizaron durante el proceso de elaboración y a producto final dieron resultados dentro de los criterios de aceptación planteados por las regulaciones internacionales.

Por consiguiente, se obtuvo una crema antiinflamatoria que cumple con los controles de calidad, este fitofármaco posee un extracto al 10 % de metabolitos secundarios, porcentaje necesario para ejercer una acción farmacológica.

## ÍNDICE

<b>DEDICATORIA .....</b>	<b>I</b>
<b>AGRADECIMIENTO.....</b>	<b>III</b>
<b>CARTA AVAL.....</b>	<b>V</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>VI</b>
<b>CAPÍTULO I .....</b>	<b>0</b>
<b>1.1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>2</b>
<b>1.3. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>3</b>
<b>1.4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>4</b>
1.4.1.    Objetivo General. ....	4
1.4.2.    Objetivos Específicos.....	4
<b>CAPÍTULO II.....</b>	<b>5</b>
<b>2.1. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>6</b>
2.1.1.    Jengibre. ....	6
2.1.1.1.    Generalidades botánicas. ....	6
2.1.1.2.    Ingrediente farmacéutico activo al cual se atribuye la propiedad antiinflamatoria. ....	8
2.1.1.3.    Formas de uso del jengibre. ....	9
2.1.1.4.    Beneficios terapéuticos de la raíz del jengibre. ....	10
2.1.1.5.    Contraindicaciones del jengibre. ....	11
2.1.2.    Mango.....	11
2.1.2.1.    Generalidades botánicas. ....	12
2.1.2.2.    Ingrediente farmacéutico activo al cual se le atribuye la propiedad antiinflamatoria. ....	14

2.1.2.3. Formas de uso de las hojas de mango. ....	15
2.1.2.4. Beneficios terapéuticos de las hojas de mango. ....	15
2.1.2.5. Contraindicaciones de las hojas de mango. ....	16
2.1.3. Inflamación.....	16
2.1.3.1. Factores de causa o agentes inflamatorios.....	16
2.1.3.2. Tipos de inflamación. ....	17
2.1.3.3. Signos clínicos de la inflamación. ....	18
2.1.3.4. Proceso inflamatorio.....	19
2.1.4. Cremas farmacéuticas. ....	23
2.1.4.1. Clasificación de las cremas.....	24
2.1.4.2. Características de las cremas. ....	26
2.1.4.3. Componentes de las cremas farmacéuticas. ....	27
2.1.4.4. Excipientes. ....	28
2.1.4.5. Método de elaboración de cremas. ....	29
2.1.4.6. Puntos críticos asociados al proceso de elaboración de la crema.....	30
2.1.5. Control de calidad. ....	30
2.1.5.1. Atributos básicos para definir la calidad. ....	31
2.1.5.2. Ensayos de evaluación realizados a las cremas.....	32
<b>2.2. Antecedentes .....</b>	<b>34</b>
<b>2.3. Hipótesis .....</b>	<b>37</b>
<b>CAPÍTULO III .....</b>	<b>38</b>
<b>3.1. DISEÑO METODOLÓGICO .....</b>	<b>39</b>
3.1.1. Descripción del ámbito de estudio. ....	39
3.1.2. Tipo de estudio. ....	39

*Crema antiinflamatoria a base de los principios activos presentes en el jengibre (Zingiber officinale) en sinergia con las hojas de mango (Mangifera indica L) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - julio 2019*

3.1.3.	Población y Muestra.....	40
3.1.3.1.	Población.....	40
3.1.3.2.	Muestra.....	41
<b>3.2</b>	<b>Variables y operacionalización.....</b>	<b>42</b>
3.2.1.	Variables independientes.....	42
3.2.2.	Variables dependientes.....	43
3.2.3.	Operacionalización de las variables.....	43
<b>3.3.</b>	<b>Materiales y Método.....</b>	<b>45</b>
3.3.1.	Material para recolectar información.....	45
3.3.2.	Materiales para procesar información.....	45
<b>3.4.</b>	<b>Método.....</b>	<b>49</b>
3.4.1.	Método de elaboración del producto.....	49
3.4.1.1.	Tratamientos previos de la materia vegetal.....	52
3.4.2.	Preparación de la crema antiinflamatoria.....	53
3.4.2.1.	Preparación de la fase acuosa (obtención de los metabolitos secundarios)....	53
3.4.2.2.	Preparación de la fase oleosa o grasa.....	54
3.4.2.3.	Mezclado de las dos fases.....	56
3.4.3.	Ensayo de control en proceso de la crema antiinflamatoria.....	57
3.4.3.1.	Extensibilidad.....	57
3.4.4.	Ensayos de producto terminado de la crema antiinflamatoria.....	59
3.4.4.1.	Características organolépticas.....	59
3.4.4.2.	Determinación de pH.....	59
3.4.4.3.	Llenado mínimo.....	60
3.4.5.	Codificación de los lotes.....	60
<b>CAPÍTULO IV.....</b>	<b>.....</b>	<b>61</b>

<b>4.1. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....</b>	<b>62</b>
4.1.1. Formulación del lote N001-0519. ....	62
4.1.1.1. Extensibilidad. ....	63
4.1.1.2. Características organolépticas. ....	65
4.1.1.3. Llenado mínimo.....	66
4.1.1.4. Ensayo de pH. ....	68
4.1.2. Formulación del lote N002-0519. ....	69
4.1.2.1. Extensibilidad. ....	70
4.1.2.2. Características organolépticas. ....	72
4.1.2.3. Llenado mínimo.....	73
4.1.2.4. Ensayo de pH ....	75
4.1.3. Formulación del lote N003-0519. ....	76
4.1.3.1. Extensibilidad. ....	77
4.1.3.2. Características organolépticas. ....	79
4.1.3.3. Llenado mínimo.....	80
4.1.3.4. Ensayo de pH ....	83
<b>CAPÍTULO V .....</b>	<b>85</b>
<b>5.1. CONCLUSIONES .....</b>	<b>86</b>
<b>5.2. RECOMENDACIONES .....</b>	<b>87</b>
<b>5.3. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>88</b>

## ABREVIATURAS

**°C:** Celsius.

**%m/v:** Porcentaje masa/volumen.

**%m/m:** Porcentaje masa/masa.

**ADN:** Ácido desoxirribonucleico.

**ADP:** Adenosina difosfato.

**AINE:** Antiinflamatorio no esteroideo.

**B1:** Tiamina.

**B2:** Riboflavina.

**B6:** Pirodoxina.

**BPF:** Buenas prácticas de fabricación.

**BPL:** Buenas prácticas de laboratorio.

**BPM:** Buenas prácticas de manufactura.

**cm:** Centímetro.

**C-AMP:** Adenosín monofosfato cíclico.

**COX<sub>1</sub>:** Ciclooxygenasa<sub>1</sub>.

**COX<sub>2</sub>:** Ciclooxygenasa<sub>2</sub>.

**d<sub>1</sub>:** Diámetro superior.

**d<sub>2</sub>:** Diámetro inferior.

**ECF-A:** Factor quimiotáctico de eosinófilos.

**Fc:** Funciones de receptores.

**FceR:** Receptor de funciones de receptores épsilon.

**g:** Gramos.

**H2:** Histamina.

**Ha:** Hectárea.

**HLB:** Balance hidrófilo-lipofílico.

**IgE:** Inmunoglobulina E.

**IUPAC:** Unión Internacional de Química Pura y Aplicada.

**Kg:** Kilogramo.

*Crema antiinflamatoria a base de los metabolitos secundarios presentes en el jengibre (Zingiber officinale) en sinergia con las hojas de mango (Mangifera indica L) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - julio 2019*

**L:** Litro.

**LAFQA:** Laboratorio de análisis físico químicos de alimentos.

**LT:** Leucotrieno.

**m:** Metro.

**mg:** Miligramo.

**mL:** Mililitro.

**mPa·s:** MiliPascal.segundo.

**m/s:** Metro por segundo.

**N°:** Numero.

**n/a:** Not available (no disponible).

**O/W:** Aceite/Agua.

**p.a.:** Principio activo.

**pH:** Potencial de hidrógeno.

**Pka:** Constante de ionización ácida.

**PGE2:** Dinoprostona.

**R.T.C.A:** Reglamento Técnico Centroamericano.

**T:** Temperatura.

**UNAN:** Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua.

**USP:** United States Pharmacopoeia (Farmacopea de los Estados Unidos).

**UV:** Ultravioleta.

**VIM:** Vocabulario Internacional de Metrología.

**W/O:** Agua/Aceite.

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 2.1. Taxonomía del jengibre.....	6
Tabla 2.2. Componentes de la raíz del jengibre.....	8
Tabla 2.3. Taxonomía del mango.....	12
Tabla 2.4. Componentes químicos de las hojas de mango.....	13
Tabla 2.5. Funciones de las sustancias químicas en el proceso inflamatorio.....	23
Tabla 2.6. Ventajas y desventajas de las cremas farmacéuticas.....	24
Tabla 3.1. Operacionalización de las variables.....	43
Tabla 3.2. Materiales y equipos de laboratorio.....	46
Tabla 3.3. Reactivos utilizados en el laboratorio.....	48
Tabla 3.4. Principales metabolitos secundarios de interés en el extracto.....	49
Tabla 3.5. Formulaciones de la crema antiinflamatoria.....	51
Tabla 4.1. Cálculos del HLB para el lote N001-0519.....	62
Tabla 4.2. Extensibilidad del lote N001-0519.....	63
Tabla 4.3. Características organolépticas del lote N001-0519.....	65
Tabla 4.4. Llenado mínimo del lote N001-0519.....	66
Tabla 4.5. Resultados de pH del lote N001-0519.....	68

Tabla 4.6. Cálculos del HLB para el lote N002-0519.....	69
Tabla 4.7. Extensibilidad del lote N002-0519.....	70
Tabla 4.8. Características organolépticas del lote N002-0519.....	72
Tabla 4.9. Llenado mínimo del lote N002-0519.....	73
Tabla 4.10. Resultados de pH del lote N002-0519.....	75
Tabla 4.11. Cálculos del HLB para el lote N003-0519.....	76
Tabla 4.12. Extensibilidad del lote N003-0519.....	77
Tabla 4.13. Características organolépticas del lote N003-0519.....	79
Tabla 4.14. Llenado mínimo del lote N003-0519.....	80
Tabla 4.15. Resultados de pH del lote N003-0519.....	85

## **INDICE DE IMAGENES**

Imagen 2.1. Raíz del jengibre.....	6
Imagen 2.2. Infusión de jengibre.....	10
Imagen 2.3. Hojas de mango.....	11
Imagen 2.4. Árbol de mango.....	12
Imagen 2.5. Cremas farmacéuticas.....	23
Imagen 3.1. Coordenadas del sitio de recolección.....	41

## **INDICE DE FIGURAS**

Figura 2.1. Materia prima.....	19
Figura 2.1. Proceso bioquímico de la activación del mastocito.....	19
Figura 2.2. Vías metabólicas del ácido araquidónico.....	20

## **INDICE DE GRÁFICOS**

Gráfico 4.1. Extensibilidad del lote N001-0519.....	64
Gráfico 4.2. Resultados de llenado mínimo con límites de aceptación.....	67
Gráfico 4.3. Resultados del ensayo de pH.....	68
Gráfico 4.4. Extensibilidad de la crema lote N002-0519.....	71
Gráfico 4.5. Resultados de llenado mínimo con límites de aceptación.....	74
Gráfico 4.6. Resultados del ensayo de pH.....	75
Gráfico 4.7. Extensibilidad del lote N003-0519.....	78
Gráfico 4.8 Resultados del ensayo de llenado mínimo.....	82
Gráfico 4.9. Resultados del ensayo de pH.....	83



# Capítulo I



## **1.1. INTRODUCCIÓN**

En el presente trabajo investigativo se hace un abordaje sobre la elaboración de una crema antiinflamatoria a base de los metabolitos secundarios presentes en el extracto de plantas medicinales comunes, como lo son; la raíz del jengibre y las hojas de mango. La importancia recae desde el punto de vista galénico en el desarrollo de nuevos medicamentos y protocolos científicos que contribuyen al avance de la industria farmacéutica y desde el punto de vista social en el avance de los tratamientos en los procesos inflamatorios comunes en la población nicaragüense.

Para la realización de la crema se analizaron las propiedades físicas y químicas de los metabolitos secundarios de interés, con el fin de evitar incompatibilidades con el método de extracción y los excipientes, formular la forma farmacéutica y evaluar que el medicamento cumpla con los controles y ensayos descritos en el Reglamento Técnico Centroamericano para dicho preparado farmacéutico los cuales son; Extensibilidad, características organolépticas, llenado mínimo y pH.

De acuerdo al método de investigación experimental el enfoque del presente estudio es mixto ya que se elaboró una crema antiinflamatoria a base de la cualificación de 2 plantas medicinales y ejecutando una metodología cuantitativa para analizar los datos de la formulación del producto. Además, la investigación pertenece a estudios descriptivos puesto que describe los elementos claves para elaborar la crema antiinflamatoria.

Se concluyó con la elaboración de la crema antiinflamatoria a base de los metabolitos secundarios presente en la raíz de Jengibre y hojas de mango, a la cual después se le procedió a realizar los controles que indica el RTCA para determinar la calidad del producto, dando como resultado un producto aceptable, ya que cumple con las especificaciones establecidas según las normas de control de calidad.

## **1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El proceso antiinflamatorio comprende varios mecanismos de reacciones complejas de naturaleza nerviosa, vascular, humoral y celular en el sitio lesionado, conformando un proceso dinámico, por ello las industrias farmacéuticas utilizan una gama de químicos dirigidos a la elaboración de productos farmacéuticos antiinflamatorios, dichos materiales por su origen sintético resultan ser dañinos para la salud, provocando reacciones adversas medicamentosas, sin mencionar los costos asumidos debido a la utilización de materia prima sintética el cual posee más trabajo, elevando así el costo final del producto.

En consecuencia, las personas cotidianamente recurren en métodos meramente empíricos para el tratamiento de las inflamaciones o simplemente no son tratadas de la manera adecuada, creando secuelas desde el punto de vista médico. Por tal razón es necesario generar ofertas de tratamiento a bajos costo y productos farmacéuticos a base de sustancias extraídas de manera natural, con el fin de mejorar el estilo de vida y la salud de las personas.

Debido a lo antes expuesto, la presente investigación plantea la realización de un estudio de formulación para la elaboración de una presentación farmacéutica a base productos naturales con efecto antiinflamatorio, surgiendo así la siguiente pregunta ¿Puede formularse una crema antiinflamatoria a partir de los metabolitos secundarios (Gingerol y Mangiferina) presentes en la raíz de jengibre y las hojas de mango?

### **1.3. JUSTIFICACIÓN**

La elaboración de una crema antiinflamatoria a base del extracto de los metabolitos secundarios presentes en la raíz jengibre y hojas de mango sería un avance para la industria farmacéutica debido a que en el mercado actual no se comercializa una forma farmacéutica con los principios activos descritos en la investigación. La elaboración de este producto se realizaría con materia prima propia del país, por lo que fomentaría el comercio nacional.

La utilización de plantas medicinales en el tratamiento de procesos inflamatorios traería menos riesgos de producir reacciones adversas para el organismo, generando en si muchos beneficios ya sean en el ámbito farmacológico como en el campo socio-económico, unos de los beneficios seria aportar a la población un producto elaborado con plantas medicinales, de fácil acceso y de bajo costo.

Además de aprovechar el potencial de las plantas medicinales que nos brinda este país, estaríamos contribuyendo a la economía, la salud y a la educación, así se estaría incentivando a la formulación de nuevos productos de origen natural, de igual modo estaríamos avanzando en el área de la botánica, farmacognosia y tecnología farmacéutica debido a que elaboraríamos formas farmacéuticas con la flora nicaragüense.

En virtud de ellos, al momento de comercializar productos farmacéuticos naturales estaríamos enfatizando en las ventajas que estos poseen, como es la capacidad de disminuir o evitar reacciones adversas de corto, mediano y largo plazo. Otra ventaja es el menor costo de producción y comercialización de los productos naturales comparado con los altos costos de las otras formas farmacéuticas a base de sustancias sintéticas.

## **1.4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **1.4.1. Objetivo General.**

Elaborar una crema antiinflamatoria a base de los metabolitos secundarios presentes en el jengibre (***Zingiber officinale***) en sinergia con las hojas de mango (***Mangifera indica* L**) obtenidos por el método de extracción discontinua, en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 a julio 2019.

### **1.4.2. Objetivos Específicos.**

1. Describir las características físico-químicas y botánicas del jengibre (*zingiber officinale*) en sinergia con las hojas de mango (*mangiferina indica* L).
2. Extraer los metabolitos secundarios contenidos en la raíz del jengibre (*Zingiber officinale*) y las hojas de mango (*Mangiferina indica* L) por el método de extracción discontinua (decocción).
3. Formular una crema antiinflamatoria a base de los metabolitos secundarios presentes en el extracto de raíz del jengibre (*Zingiber officinale*) y hojas de mango (*Mangiferina indica* L).
4. Realizar ensayo de extensibilidad como prueba de control en el proceso de elaboración de la crema antiinflamatoria.
5. Estimar los ensayos de producto terminado según RTCA 11.03.56:09 para productos farmacéuticos naturales; pH, llenado mínimo y características organolépticas.



# Capítulo II



## 2.1. MARCO TEÓRICO

### 2.1.1. Jengibre.

El jengibre es originario del sur de Asia, ahora se cultiva extensamente en casi todos los países tropicales y subtropicales, el jengibre se naturalizó en el Caribe y América Central a principios del siglo XVI cuando los españoles lo trajeron de las Indias Orientales y se comenzó a cultivar a gran escala para la exportación a Europa. En la actualidad esta planta se ha convertido en una de las más utilizadas en todo el planeta, no solo en la gastronomía donde se utiliza como condimento sino también en el área terapéutica donde sus propiedades son múltiples (Zozoranga, 2014).

**Imagen 2.1 Raíz de jengibre.**



**Fuente:** (Sevilla, 2019)

#### 2.1.1.1. Generalidades botánicas.

##### **a. Descripción botánica.**

El jengibre es una planta de la familia de las zingiberáceas, cuyo tallo subterráneo es un rizoma horizontal muy apreciado por su aroma y sabor picante. La planta llega a tener 90 cm de altura, con largas hojas de 20 cm (Hernandez, 2013).

**Tabla 2.1 Taxonomía del jengibre.**

<b>Nombre común:</b>	Jengibre
<b>Nombre Científico:</b>	Zingiber officinale

<b>Reino:</b>	Plantae
<b>División:</b>	Magnoliophyta
<b>Clase:</b>	Liliopsida
<b>Orden:</b>	Zingiberales
<b>Familia Botánica:</b>	Zingiberáceas
<b>Tribu:</b>	Zingibereae
<b>Genero:</b>	Zingiber
<b>Especie:</b>	Zofficinale

Fuente: (Cañigüeral, 2005)

### ***b. Tipos de raíz de jengibre.***

#### *i. Zingiber officinale*

Es una raíz perenne con un sabor picante. Sus variedades comerciales vienen en blanco o negro. El jengibre negro se produce al hervir la raíz en agua antes de dejar que se seque. El jengibre blanco se raspa y se seca sin hervirlo.

#### *ii. Aasarum Canadense.*

No está relacionado con el Zingiber Officinale. Sus raíces, sin embargo, tienen un sabor picante similar, se encuentra en América del Norte, Europa y Asia, y crece en maderas y por las carreteras, sus raíces son de color marrón amarillento con pulpa blanca. En gusto, es similar al jengibre, aunque puede ser ligeramente más picante. Aunque no es popular en la cocina, se puede utilizar como remedio para problemas, de forma similar a como se aplica el jengibre (Leyva, 2018).

### c. Componentes químicos de la raíz del jengibre.

Acercas de la composición química Reyes (2014), afirma que el jengibre contiene un 4 - 7,5% de oleorresina en la que destacan:

**Tabla 2.2. Componentes químicos de la raíz del jengibre.**

<b>Aceite esencial (1,5 – 3% de la droga)</b>	Sesquiterpenos	$\alpha$ -zingibereno, ar-curcumeno, $\beta$ -bisaboleno, $\beta$ -bisabolona, (EE)- $\alpha$ -farneseno y $\beta$ -sesquifelandreno.
	Monoterpenos	Alcanfor, $\beta$ -felendreno, geranial, neral y linalol.
<b>Sustancias picantes</b>	Fenilalcanonoles	Gingeroles (Gingerol)
		Sogaoles (sogaol)
<b>Otros componentes</b>	Almidón (aproximadamente un 50%), diterpenos, ácido 6-gingesulfónico y monoacil digalactosil gliceroles.	

*Fuente:* (Cañigual, 2005)

#### 2.1.1.2. Ingrediente farmacéutico activo al cual se atribuye la propiedad antiinflamatoria.

El Gingerol es uno de los principales componentes del jengibre, el cual es un compuesto activo no volátil, este elemento comprende de 17 átomos de carbonos, 26 de hidrogeno y 4 átomo de oxígeno, siendo su fórmula molecular  $C_{17}H_{26}O_4$ , este ingrediente es el que da sabor a las comidas, incluso es el responsable de una serie de

propiedades curativas como: antioxidante, antiinflamatorio, analgésico, antialérgico, antiemético, fungicida, antipirético.

El antioxidante 6-gingerol inhibe la producción de óxido nítrico, formador de un radical libre llamado peroxinitrito, que causa la muerte celular. Está comprobado que eliminar este radical libre disminuye la inflamación, el dolor y alivia enfermedades que afectan a los vasos sanguíneos. De hecho, los gingeroles actúan igual que los medicamentos antiinflamatorios no esteroides selectivos de COX-II; esto explica por qué se pudo comprobar clínicamente que el jengibre calma el dolor producido por la osteoartritis. A diferencia de los antiinflamatorios no esteroides, el jengibre no tiene efectos colaterales tóxicos (Lewin, 2014).

### **2.1.1.3. Formas de uso del jengibre.**

En cuanto a la forma de uso, dependiendo de la dolencia se emplean infusiones del tubérculo (la parte a emplear siempre, tanto fresco como seco), licuado de jengibre fresco, cataplasmas para uso tópico o, también para uso externo, fricciones con mezclas de aceites que incluyan el aceite esencial de jengibre.

El jengibre suele utilizarse en combinación con otras plantas medicinales para un efecto sinérgico de sus propiedades, esto es, un potenciamiento conjunto de las mismas. Dentro de las propiedades medicinales que se le atribuyen al jengibre se encuentran: afrodisiaca, analgésica, antiinflamatoria, antihistamínica, antiséptica, antitusiva, aperitiva aromática, astringente, carminativa, diaforética, digestiva, estimulante, espasmolítico, expectorante, rubefaciente, sudorífica y tónica, propiedades mucolíticas, propiedades colagogas.

#### **2.1.1.4. Beneficios terapéuticos de la raíz del jengibre.**

En la medicina natural el Jengibre es utilizado como una droga antiinflamatoria debido a propiedades que suprimen las síntesis de prostaglandina de una forma muy similar a las drogas de laboratorio antiinflamatorias no esteroideas, pero sin los indeseables efectos secundarios que muchas de estas drogas poseen.

El extracto de jengibre ha demostrado ser un potente inhibidor de ciertas proteínas inflamatorias causantes de la artritis y del dolor asociado con la misma. Un gran número de preparaciones comerciales son etiquetadas como tratamientos para la artritis y que poseen 500 mg de rizoma (tallo subterráneo) de jengibre seco. (Ana Marco, 2015).

#### **Imagen 2.2 Infusión de jengibre.**



**Fuente:** (Sevilla, 2019)

Las propiedades del jengibre para ayudar a aliviar la artritis son las siguientes:

**a. Agentes antiinflamatorios:**

Ayudan a reducir la inflamación en las articulaciones.

**b. Efecto calmante.**

Ayuda a reducir el dolor.

**c. Potentes anti-oxidantes.**

Limpian las articulaciones de impurezas y permiten que sangre fresca fluya en las áreas afectadas.

**d. Mejora la flexibilidad y movimiento de los músculos y huesos.**

Mejora el estado de las articulaciones y músculos, aumentando su predisposición a ser más flexible disminuyendo la tensión muscular y la inflamación articular.

**2.1.1.5. Contraindicaciones del jengibre.**

La infusión del jengibre está contraindicada como tratamiento prolongado en embarazadas y debe tenerse precaución con los tratamientos crónicos en pacientes que tomen anticoagulantes. Está contraindicado para pacientes con gastritis o ulcera sangrante. (Ana Marco, 2015).

**2.1.2. Mango**

El árbol es nativo del noroeste de la India, laderas del Himalaya. Hoy en día se cultiva ampliamente en todos los trópicos y subtrópicos del mundo.

La distribución de su cultivo se extendió primeramente por el Sureste Asiático y más tarde al archipiélago Malayo; mientras que su distribución al resto del mundo es relativamente reciente, en virtud de apertura en el siglo XVI de las rutas comerciales marítimas, así los portugueses lo llevaron primeramente al continente Africano y posteriormente a las costas de Brasil, en América; y de aquí se distribuye al resto del continente americano llegando a las costas del Golfo de México en el siglo XVII procedente de la Isla de Barbados; por otro lado, los españoles lo introducen vía océano Pacífico directamente de las islas de Filipinas a México en 1779 (Gabino, 2007).

**Imagen 2.3** hojas de mango.



**Fuente:** (Guevara E. , 2017)

### 2.1.2.1. Generalidades botánicas.

#### a. Descripción botánica.

El mango es un árbol de hasta 20 m de altura, con el tronco de 2,5 m de diámetro. Hojas alternas, pecioladas, enteras, subcoriáceas, de 15 a 25 cm de longitud, generalmente lanceoladas. Flores pequeñas agrupadas en grandes panículas terminales; con 4 o 5 pétalos imbricados. Fruto drupáceo, monospermo, de forma, tamaño y coloración variable según el cultivo; pulpa suave y jugosa. Semilla aplanada (Sanchez, 2017).

**Imagen 2.4** Árbol de mango



**Fuente:** (Guevara E. , 2017)

**Tabla 2.3.** Taxonomía del mango

<b>Nombre común:</b>	Mango
<b>Nombre científico:</b>	<i>Mangifera indica L</i>
<b>Reino:</b>	Plantae
<b>División:</b>	Magnoliophyta
<b>Clase:</b>	Magnoliopsida
<b>Orden:</b>	Sapindales
<b>Familia botánica:</b>	Anacardiaceae
<b>Genero:</b>	<i>Mangifera</i>
<b>Especie:</b>	<i>Mangifera indica</i>

**Fuente:** (EcudRed, 2017)

## **b. Tipos de árboles de mango.**

### *i. Mangifera indica L.*

Es una fruta popular en América Central, es un árbol que puede tener 30 m de estatura, de tronco recto y un diámetro de 75 a 100 cm. Su fruto esferoidal es de color amarillo, con la piel no comestible, la pulpa es pegajosa, de sabor agridulce o acida.

### *ii. Mangifera decandra.*

Este árbol es originario de Brasil, su altura oscila entre los 8 y 12 m, su tronco es ramificado por lo que es considerado un árbol de tamaño mediano. El fruto es carnoso, de sabor dulce; posee una forma ovoide-oblonga, y su coloración varía desde verde-amarillo a rosado.

### *iii. Mangifera genus.*

El fruto es de gran tamaño de unos 25 a 30 cm de largo, con un grosor de 35 a 40 cm, el sabor es agridulce y la coloración de la cascara es de verde-amarillo. Es un árbol nativo de América del sur con una altura promedio de 15 m y posee un tronco recto con grietas longitudinales. (Von, 2015)

## **c. Componentes químicos.**

Los principios activos se encuentran en; la corteza del tallo, la raíz, la pulpa, las hojas, pero para tratar los procesos inflamatorios se utilizan las hojas de mango.

**Tabla 2.4. Composición química de las hojas de mango.**

<b>Hojas de mango</b>	Contienen un aceite esencial en el que se han identificado los monoterpenos camfeno, car-3-eno, limoneno, linalol, mirceno, ocimeno, alfa y beta -pineno, sabineno,
-----------------------	---

	terpineno, alfa-terpineol y alfa-tuyona.
	Polifenoles: mangiferina (componente mayoritario), catequina, epicatequina, ácido gálico, propil éster, ácido gálico, metil éster, ácido benzoico, propil éster, ácido 3,4-dihidroxibenzoico, ácido benzoico y ácido gálico.
	Vitaminas: retinol (vitamina A), ácido ascórbico (vitamina C), vitamina E.

*Fuente:* (María A. Rosella, 1996)

### **2.1.2.2. Ingrediente farmacéutico activo al cual se le atribuye la propiedad antiinflamatoria.**

La Mangiferina Indica L. (2-β-D-glucopiranosil-1,3,6,7-tetrahidroxixanten-9-ona) con fórmula molecular  $C_{19}H_{18}O_{11}$ , es una glucosilxantona natural presente en las raíces, corteza y hojas del árbol de mango. Este compuesto químico pertenece a la familia de los polifenoles, a la cual se le atribuye propiedades farmacológicas incluyendo las antioxidantes, antidiabéticas, hepatoprotectoras, antivirales y antiinflamatorias.

Existen diversos compuestos endógenos que participan en la reacción antiinflamatoria y son conocidas como mediadores de este proceso. Dentro de estas sustancias se encuentran histamina, citosinas (Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$ ) eicosanoides (Prostaglandinas o COXs), radicales libre (Óxido Nítrico), entre otros.

La Mangiferina indica L. inhibe la síntesis del Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$  (citosina Proinflamatoria), evitando que se produzcan los signos macroscópicos de la inflamación; edema y eritema. No obstante, cuando el FNT $\alpha$  ha sido segregado, se

produce la inflamación en el que intervienen otros mediadores como la COXs y el ON (radical responsable de estimular la actividad de la COXs, por su reacción con el grupo hemo del sitio activo de esta enzima). Sin embargo, la Mangiferina Indica L. ejerce su efecto antioxidante, inhibe la producción de Óxido Nítrico y evita que este estimule la actividad de la COXs, de esta forma logra que se revierta el proceso antiinflamatorio (Garrido, 2007).

### **2.1.2.3. Formas de uso de las hojas de mango.**

Las hojas de mango son muy útiles para el tratamiento de la diabetes. Las hojas tiernas de los mangos contienen taninos llamados antocianinas, que ayuda en el tratamiento de la diabetes temprana. Las hojas se secan y se usan en forma de polvo o como una infusión para tratar la misma.

Para los problemas respiratorios se realiza una decocción de hojas de mango en agua y se inhala el vapor de la decocción, también se puede ingerir el agua de la decocción con un poco de miel, esto ayuda a curar la tos. El té y la decocción de las hojas de mangos son bajo en calorías, lleno de vitaminas y con propiedades antioxidantes y laxantes, todo esto es perfecto para aliviar problemas en la epidermis, también se utiliza en tratamiento para la diabetes, tratamiento para hipertensión, tratamiento de cálculos renales, tratamiento para aliviar procesos inflamatorios.

### **2.1.2.4. Beneficios terapéuticos de las hojas de mango.**

El mango es muy rico en vitaminas A, C y E, de acción antioxidante, capaces de neutralizar los radicales libres responsables del envejecimiento y factor de riesgo de diversas enfermedades degenerativas, cardiovasculares e incluso algunos tipos de cánceres. Es igualmente rico en vitamina C. La vitamina C interviene en la formación de los glóbulos rojos, colágeno, huesos y dientes y favorece la absorción del hierro presente en los alimentos, a la vez que refuerza el sistema de defensa del organismo frente a infecciones y alergias, reduce los niveles de colesterol y retrasa el proceso de envejecimiento de las células.

Presenta asimismo pequeñas cantidades de vitaminas del grupo B, como la tiamina (B1) la riboflavina (B2) y piridoxina (B6), necesarias para el buen funcionamiento del sistema nervioso, la salud de la piel y el cabello, así como para la síntesis de aminoácidos y el metabolismo de las grasas, entre otros. De esta manera, comer mango ayuda, en cierto modo, a prevenir la caída del cabello, alivia o previene los problemas de la piel, la debilidad muscular y los trastornos de origen nervioso.

#### **2.1.2.5. Contraindicaciones de las hojas de mango.**

Las infusiones y el té de mango no presentan contraindicaciones para la población en general, sin embargo, la fruta de este árbol no debe ser consumida por personas con diabetes, por el alto contenido de azúcar que posee, incluso una persona sana no debe de comer dos mangos pequeños por día. El hecho es que cuando se come en exceso, esta fruta puede causar acidez, estreñimiento e incluso gastritis (García, 2017).

#### **2.1.3. Inflamación.**

“La inflamación es la respuesta inmunológica de un organismo, al daño causado a sus células y tejidos vascularizados por patógenos bacterianos y por cualquier agresor de naturaleza biológica, física, química o mecánica”. (Barreno, 2008).

##### **2.1.3.1. Factores de causa o agentes inflamatorios.**

###### **a. Agentes biológicos.**

Bacterias, hongos, virus, parásitos. Las células disponen de receptores que captan la presencia de microbios y desencadenan la señalización para para iniciar la producción de mediadores.

###### **b. Agentes o condiciones que producen necrosis de los tejidos afectados.**

Las células necróticas liberan moléculas que activan la respuesta inflamatoria, como; ácido úrico, ADP o incluso ADN; entre estos agentes tenemos:

- i. Agentes físicos: radiaciones, frío, calor, rayos UV.*
- ii. Agentes químicos: venenos, toxinas.*
- iii. Traumatismos y cuerpos extraños, que inducen inflamación porque dañan los tejidos (necrosis) o aportan microbios.*
- iv. Alteraciones vasculares: como por ejemplo las que producen isquemia.*

**c. Alteraciones inmunitarias.**

Por ejemplo, las respuestas de hipersensibilidad o las autoinmunes; en estos casos es la propia respuesta inmunitaria la que induce la inflamación, que es la causa principal del daño tisular.

**2.1.3.2. Tipos de inflamación.**

**a. Por duración.**

*i. Aguda.*

Duración relativamente corta. Caracterizada por el exudado de fluidos plasmáticos y la migración de leucocitos, principalmente neutrófilos.

*ii. Crónica.*

Por resolución incompleta del foco inflamatorio inicial o episodios múltiples en mismo sitio. Hay acumulación de macrófagos y linfocitos, desarrollo de fibroblastos y tejido vascular. Formación de granulomas, con células epiteloides y células multinucleadas.

**b. Por área afectada.**

*i. Local.*

La extensión del daño se ve limitada y no se extiende a otras partes del cuerpo.

*ii. Regional.*

El daño es extensivo con probabilidad de progresión a otras áreas cercanas.

*iii. Difusa.*

Se caracteriza por un infiltrado inflamatorio difuso, generalmente con límites microscópicos poco definidos, pueden adoptar diferentes patrones morfológicos.

### **2.1.3.3. Signos clínicos de la inflamación.**

Como expresa Alan Steven (2011), Los cuatro signos cardinales de la inflamación fueron descritos hace cerca de 2000 años por Celso:

**a. Rubor.**

Vasodilatación y estasis vascular (enrojecimiento).

**b. Tumor.**

Exudado inflamatorio y sangre (edema).

**c. Calor.**

Consecuencia de la vasodilatación y aumento del metabolismo

**d. Dolor.**

Consecuencia de la irritación de fibras nerviosas por el agente etiológico y las sustancias químicas.

“Cuando el edema y el dolor son notables hay pérdida de la función parcial o completa de la estructura inflamada”. (Alan Steven, 2011). Virchow también incluyó la impotencia funcional, la incapacidad del órgano alterado de cumplir su función. Además, de la sintomatología local, también hay una respuesta sistémica del organismo acompañante que tiene que ver con el estrés y su intensidad es variable.

#### 2.1.3.4. Proceso inflamatorio.

Para mayor comprensión se explicará el proceso en las siguientes etapas:

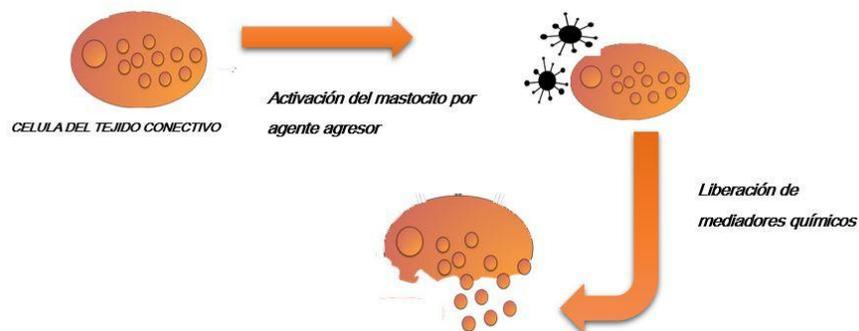
##### a. Liberación de mediadores químicos.

La liberación de mediadores ocurre por distintas causas, pero quizás la más frecuente sea la lesión directa de la célula por el agente agresivo.

El mastocito es una célula inmune inespecífica que también procede de la médula ósea, aunque los mecanismos de su diferenciación no son bien conocidos.

Cuando se consigue la activación del mastocito inmediatamente se activan los mediadores.

**Figura 2.1 Proceso bioquímico de la activación del mastocito.**



**Fuente:** Autores

Los mecanismos de activación se desarrollan mediante la IgE (inmunoglobulina E) que es captada en la membrana del mastocito, ya que éste presenta receptores para la porción Fc de esta inmunoglobulina (FcεR). El antígeno activa al mastocito cuando conecta específicamente con dos IgE contiguas sobre la membrana.

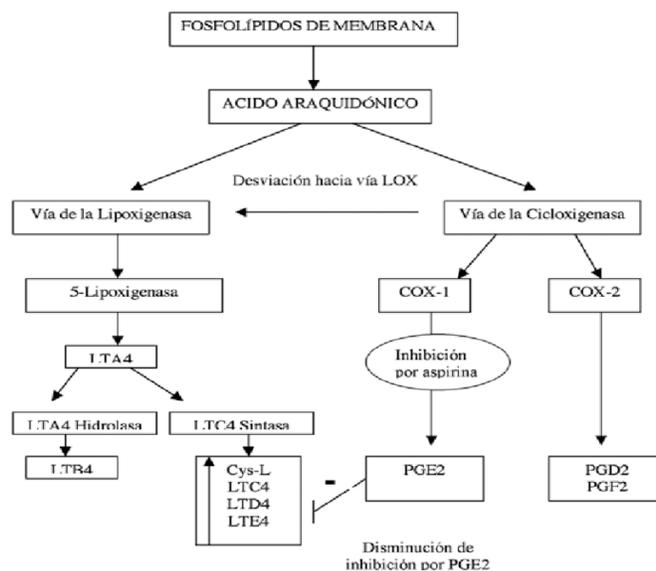
Los mecanismos bioquímicos que subyacen a este proceso no son aún bien conocidos. Parece que el proceso se inicia en la membrana con activación de adenilato-ciclase y de fosfolipasa A2.

La adenilato-ciclase determina un incremento inicial de la concentración intracitoplasmática de cAMP, mientras que la fosfolipasa ataca a los lípidos de membrana produciendo ácido araquidónico.

El ácido araquidónico formado puede seguir dos vías metabólicas, la de la enzima ciclo-oxigenasa que determina la producción de prostaglandinas (PG) y tromboxanos y la de la lipooxigenasa que conduce a la formación de leucotrienos (LT). (Alan Steven, 2011).

Todas estas sustancias de carácter lipídico, sintetizadas de novo por el mastocito, son un segundo grupo importante de mediadores de la inflamación.

**Figura 2.2 Vías metabólicas del ácido araquidónico.**



**Fuente:** (ResearchGate, 2019)

El basófilo es una célula preponderantemente sanguínea, acude a los tejidos durante el proceso inflamatorio y supone un refuerzo en la liberación de mediadores ya que se activa por los mismos mecanismos que el mastocito y libera mediadores equivalentes a los de esta célula.

**b. Efecto de los mediadores.**

*i. Mediadores preformados.*

- 🌿 **Histamina:** produce vasodilatación e incremento de la permeabilidad.
  
- 🌿 **Enzimas proteolíticas:** producen kininas las cuales inducen vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y estimulan las terminaciones nerviosas del dolor.
  
- 🌿 **Heparina:** Al inhibir la coagulación, favorece la llegada al foco inflamatorio desde la sangre de moléculas y células.
  
- 🌿 **Mediadores sintetizados del novo:** PGE2. Es la prostaglandina más importante en el proceso inflamatorio. Produce vasodilatación y dolor. (Alan Steven, 2011).

*ii. Llegada de moléculas y células inmunes al foco inflamatorio.*

Los mediadores de la inflamación van a producir básicamente dos efectos. Primero alteraciones vasculares que facilitan el trasvase de moléculas desde la sangre al foco inflamatorio, así como la producción de edema, y segundo, las propias alteraciones vasculares, así como la liberación en el foco de factores quimiotácticos, determinan la llegada de células inmunes procedentes de la sangre y de los tejidos circundantes.

iii. *Llegada de moléculas.*

🌿 **Inmunoglobulinas:** Potencializan la fagocitosis.

🌿 **Kininogenos:** Dan lugar a las kininas.

iv. *Llegada de células.*

🌿 **Basófilo:** contribuye a la liberación de mediadores.

🌿 **Neutrófilo:** Es de las primeras células en llegar al foco inflamatorio. Elimina al germen mediante fagocitosis o liberando factores tóxicos que contiene en sus gránulos citoplasmáticos y produciéndole, así, una muerte extracelular.

🌿 **Monocito/macrófago:** Determina la aparición de fiebre, probablemente induciendo la síntesis de PGE en las células endoteliales que revisten los vasos sanguíneos del hipotálamo; a su vez la PGE actúa sobre el centro termorregulador.

🌿 **Linfocitos T y B:** Potenciados por el macrófago inician la respuesta específica.

**c. Regulación de la respuesta inflamatoria y reparación.**

Quando las causas de la agresión han desaparecido o han sido eliminadas por la propia respuesta inflamatoria, se inician los procesos de reparación. Estos procesos integran la llegada a la zona de fibroblastos que van a proliferar y sintetizar colágeno, proliferación de células epiteliales y proliferación de vasos dentro de la herida.

**Tabla 2.5. Funciones de las sustancias químicas en la regulación del proceso inflamatorio.**

Sustancias reguladoras	
<b>Histamina</b>	Actuando sobre receptores H2, induce en el mastocito y basófilo una inhibición de la liberación de mediadores, inhibe la actividad del neutrófilo, inhibe la quimiotaxis y activa las células T supresoras.
<b>PGE</b>	Produce en el mastocito y basófilo una inhibición de la liberación de mediadores y sobre los linfocitos una inhibición de la proliferación y diferenciación.
<b>Heparina</b>	Inhibe la coagulación y la activación de los factores del complemento.
<b>Eosinófilo</b>	Esta célula, atraída por el ECF-A, acude al foco inflamatorio.

Fuente: (Alan Steven, 2011)

#### 2.1.4. Cremas farmacéuticas.

Guevara (2012), define las cremas como: 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). 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. (p. 28)

**Imagen 2.5 Cremas farmacéuticas.**



Fuente: (Pharmaceutical Technology, 2019)

**Tabla 2.6. Ventajas y desventajas de las cremas farmacéuticas.**

VENTAJAS	DESVENTAJAS
<ul style="list-style-type: none"><li>🌿 Aplicación cómoda y fácil.</li><li>🌿 Proporcionan una liberación controlada del principio activo.</li><li>🌿 Debido a su composición actúan siempre como emoliente e hidratante.</li><li>🌿 Poseen buena adherencia lo que hacen que permanezcan en la superficie.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>🌿 Son sistemas termodinámicamente inestables, por lo que con el tiempo llegan incluso a la separación total de la misma, se denomina ruptura de crema.</li><li>🌿 Incompatibilidad con numerosos principios activos.</li><li>🌿 Se desperdicia producto al aplicar de más.</li><li>🌿 Tendencia a la desecación.</li></ul>

*Fuente:* (Coronel, 2015)

#### 2.1.4.1. Clasificación de las cremas.

##### a. Según el tipo de emulsión.

###### i. Cremas hidrófobas.

Son habitualmente anhidras y absorben sólo pequeñas cantidades de agua, (*Emulsiones 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 transepidérmica de agua en la piel. Son adecuadas para liberar principios activos en la piel y no pueden ser lavadas con agua sola.

###### ii. 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, (*Emulsiones O/W*). (Guevara G. E., 2012)

En casos de piel normal o presencia de ligera resequeidad 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. (Torres, 2015).

***b. Según la formulación empleada.***

*i. Cremas jabonosas.*

Son cremas de trietanolamina, jabones neutros y producen emulsiones O/W con ácido oleico y trietanolamina.

*ii. Cremas esteroides.*

Son emulsiones O/W donde el emulgente es lana grasa o alcohol de lana.

*iii. Crema cera emulsionante aniónica.*

Producen emulsiones tipo O/W.

*iv. Crema cera emulsionante catiónica.*

Producen emulsiones W/O.

*v. Crema emulsificadas con surfactantes no iónicos.*

Cremas preparadas con ésteres de sorbitan (tween y span)

#### **2.1.4.2. Características de las cremas.**

Las cremas como forma farmacéutica deben presentar las siguientes características (Torres, 2015):

*i. Buena tolerancia.*

No irritación, o sensibilización.

*ii. Inercia frente al principio activo.*

Compatibilidad física y química), así como frente al material de acondicionamiento.

*iii. Estabilidad frente a factores ambientales.*

Garantizar su conservación.

*iv. Consistencia.*

Conveniente para que su extensión sobre la piel sea fácil y puedan dispensarse en tubos.

*v. Caracteres organolépticos agradables.*

*vi. Capacidad para incorporar sustancias solubles en agua y en aceite.*

*vii. Capacidad para actuar en piel grasa o seca.*

*viii. Facilidad para transferir rápidamente a la piel las sustancias activas.*

*ix. No deshidratan la piel.*

### **2.1.4.3. Componentes de las cremas farmacéuticas.**

Los componentes de las cremas farmacéuticas son elementos químicos de origen natural o sintéticos, los cuales al estar en contigüidad permiten la formación de semisólidos (Castaños., 2017). Los principales componentes de las cremas son:

#### **a. Antioxidantes.**

Previenen o retardan la oxidación (perdida de uno o más electrones) de otras moléculas, Ejemplo: tocoferoles, ácido ascórbico (agente reductor).

#### **b. Bases.**

Compatible con la piel, estable, suave, no irritante, inerte y capaz de absorber agua y otra preparación líquida, ejemplo: petrolato blanco, aceite mineral.

#### **c. Buffers.**

Cambia el pH a conveniencia, ejemplo: citratos, fosfatos, tartratos.

#### **d. Agentes espesante.**

Incrementan la viscosidad de la crema, ejemplo: celulosa, pectina, metilcelulosa sódica, carbopol.

#### **e. Agentes quelantes.**

Tienen la propiedad de atrapar iones metálicos, ejemplo: EDTA, ácido cítrico.

#### **f. Agentes emulsificantes.**

Crea la emulsión, va acorde al HLB. Tween 20, 60, 80.

#### **g. Humectantes.**

Forman una barrera protectora que impide la pérdida de agua de la piel y favorece la captación de agua del medio, ejemplo: glicerina, propilenglicol, polietilenglicol de bajo PM.

#### **h. Promotores de permeación.**

Incrementan la permeabilidad a través de la piel, ejemplo: ácido oleico, propilenglicol.

#### **i. Conservantes.**

Evitan el deterioro del producto y el desarrollo de microorganismo, ejemplo: ácido benzoico, alcohol etil fenil.

#### **2.1.4.4. Excipientes.**

Los excipientes son aquellas sustancias que acompañan al principio activo en el medicamento, que no están dotados de actividad farmacológica y que se usan para mejorar la apariencia, estabilidad, propiedades organolépticas y biodisponibilidad de las sustancias medicinales.

Son sustancias que actúan como disolventes, adhesivos, desintegradores, colorantes, aromatizantes, conservadores, estabilizantes y vehículos del fármaco. Se añaden al medicamento para mejorar su estabilidad, su presentación o para facilitar su preparación. (Martínez, 2013).

##### **a. Características de los excipientes.**

Las características que deben reunir los excipientes de cremas son las siguientes:

- i. Deben ser bien tolerados y no manifestar acciones que los inhabiliten (irritantes, sensibilizantes).*
- ii. Tienen que ser inertes frente al principio activo que incorporan (compatibilidad física y química) así como frente al material de acondicionamiento.*
- iii. Estable frente a los factores ambientales para garantizar su conservación.*

*Crema antiinflamatoria a base de los metabolitos secundarios presentes en el jengibre (Zingiber officinale) en sinergia con las hojas de mango (Mangifera indica L) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - julio 2019*

- iv. *Deben presentar una consistencia conveniente para que su extensión sobre la piel o las cavidades mucosas se realice con facilidad y además puedan dispensarse en tubos.*
- v. *Deben ceder adecuadamente el principio activo que incorporan.*
- vi. *En la medida de lo posible deben carecer de caracteres organolépticos desagradables.*

#### **2.1.4.5. Método de elaboración de cremas.**

Las cremas se pueden elaborar por diversos métodos, pero los más utilizados son:

##### **a. Método de trituración.**

Usado para polvos insolubles finamente divididos. Polvos insolubles se agregan mediante dilución geométrica. Líquidos se agregan con agitación turbulenta al centro. Se evita la incorporación de bolsas de aire.

##### **b. Adicción mecánica.**

Los componentes hidrocarbonados son derretidos juntos y se adicionan a la fase acuosa que contienen los componentes acuosolubles con agitación constante hasta que la mezcla se vuelve semisólida. Se incluye un agente emulsificante hidrofílico en la fase acuosa para obtener una dispersión estable aceite en agua.

##### **c. Método de fusión.**

Este método es utilizado cuando el fármaco es soluble en la base y los componentes son disueltos en la base fundida. La mezcla luego se deja enfriar y se debe tener cuidado con la degradación térmica de la base.

#### **d. Levigación.**

Incorporación de partículas gruesas insolubles. Polvo grueso insoluble es humectado con una base, base semisólida. Se debe realizar en condiciones asépticas. Funda las sustancias grasas y luego se enfría a 60 °C. La temperatura de la fase acuosa se debe ajustar a 60 °C. Se adicionan las fases y se evita crear bolsas de aire.

#### **2.1.4.6. Puntos críticos asociados al proceso de elaboración de la crema.**

- a. Cantidad insuficiente de emulgente hace que la fase oleosa se quede disgregada.*
- b. Si las temperaturas de las dos fases son diferentes se forman grumos.*
- c. Cuando al juntar las dos fases se hace demasiado rápido, puede separarse las dos fases.*
- d. Si se deja de agitar la crema antes de que se enfríe, se separaran las fases.*
- e. Calentar a temperatura muy elevada ambas fases puede alterar los componentes.*

#### **2.1.5. Control de calidad.**

La calidad representa el conjunto de características que posee un producto, que define y determina su aceptabilidad. El control de la calidad es la parte de las prácticas adecuadas de fabricación que consiste en el análisis de muestras de los fármacos para comprobar si cumplen determinados parámetros de calidad. (Jato, Mayo, 2001).

Durante el proceso de fabricación, el fabricante analiza en laboratorios muestras de fármacos y los resultados se reflejan en un certificado de análisis de cada lote. Cuando termina la producción, se hace un muestreo de este para hacer un análisis detallado, con base a esos resultados, se decide si se aprueba, rechaza o se reprocesa el lote.

#### **2.1.5.1. Atributos básicos para definir la calidad.**

Los atributos o características fundamentales de un producto farmacéutico, especialmente en el caso de una forma farmacéutica útil para su consumo por el individuo enfermo, son fundamentalmente las siguientes:

##### **a. Identidad.**

La forma farmacéutica contiene exactamente el principio activo que se desea utilizar. Se suelen emplear métodos analíticos de índole cualitativa.

##### **b. Pureza.**

Lo ideal es que el principio activo no contenga contaminantes (impurezas). En la práctica, esto es muy raro y lo normal es que se señalen, límites en las monografías de las farmacopeas, o bien, para productos nuevos, en las especificaciones de los laboratorios que han descubierto el nuevo medicamento.

##### **c. Potencia o riqueza.**

El contenido en principio activo de la forma farmacéutica se determina por un método analítico cuantitativo.

##### **d. Eficacia.**

Significa que existe un principio activo con una acción farmacológica que actúa produciendo un efecto con una intensidad dentro de límites establecidos. Su estudio se efectúa durante la investigación del medicamento.

Se realiza primero en animales y después mediante estudios clínicos en seres humanos, en los que también se determina la biodisponibilidad.

**e. Seguridad.**

Supone una dosificación correcta y la manifestación de un mínimo de efectos secundarios. Se establece mediante estudios de toxicidad aguda y crónica en animales y mediante estudios clínicos en seres humanos, para conocer las posibles reacciones adversas.

**f. Estabilidad.**

Indica que el producto farmacéutico mantiene en el tiempo las cualidades iniciales, es decir, los que tenía cuando estaba recién elaborado. (Jato, Mayo,2001).

**2.1.5.2. Ensayos de evaluación realizados a las cremas.**

**a. Extensibilidad.**

El ensayo de extensibilidad se realiza con un extensómetro, tomando como base el aumento de superficie que experimenta cierta cantidad de producto cuando se le somete a la acción de una serie de pesos crecientes (10, 15, y 20 gramos) a intervalos fijos de tiempo (1 minuto), en condiciones normalizadas (temperatura ambiente +/- 2 °C)1 (USP 41 NF36, 2018, pág. 6088).

**b. pH.**

El ensayo de la medición de pH, es fundamental para determinar la acidez o la alcalinidad de una sustancia, este ensayo es de suma importancia a la elaboración de cremas ya que nos permite mantener un equilibrio con el pH de la piel (USP 41 NF36, 2018, pág. 791).

**c. Características organolépticas.**

El ensayo de las características organolépticas se da para verificar si el producto cumple con la descripción del envase, ya que si no cumple este se rechaza, su determinación u observación proporciona una primera impresión de la

*Crema antiinflamatoria a base de los metabolitos secundarios presentes en el jengibre (Zingiber officinale) en sinergia con las hojas de mango (Mangifera indica L.) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - julio 2019*

calidad del fitofármaco, este debe presentar aspecto homogéneo, color y olor agradable.

**d. Llenado mínimo.**

Este ensayo se realiza para comparar el peso o volumen de producto llenado en cada envase con su peso o volumen etiquetado y este ayuda a evaluar la uniformidad de contenido del producto. (Formas farmacéuticas que poseen un peso no mayor de 150g o ml de producto) (USP 41 NF36, 2018, pág. 755).

## **2.2. Antecedentes**

### **A nivel nacional.**

En 2006, en Nicaragua, Gutiérrez y Mayorga, realizaron un informe con el título de Plantas medicinales utilizadas por la población de la ciudad de León, para optar el título de Lic. En biología. En el informe destacan la aceptabilidad de las plantas medicinales en la población, siendo la *mangiferina indica L.* la planta medicinal más utilizada por los habitantes de esa ciudad. Según el informe se comprobó que las plantas medicinales tienen importante aceptación en la población de la ciudad de León, como una alternativa para resolver los problemas de salud.

No se encontró estudios de preformulación y de formulación de cremas farmacéuticas utilizando ambas plantas medicinales descritos en el presente trabajo investigativo.

### **A nivel internacional.**

En 2005, Garrido en el laboratorio de farmacología del centro de química farmacéutica de la Habana, realizó un estudio referente al mecanismo de acción antiinflamatoria del extracto natural de *Mangiferina indica L.* donde demostró que el extracto posee actividades farmacológicas, tales como: antiinflamatoria, antialérgica y analgésica.

En 2014, en Cuenca-Ecuador, Reyes presentó un estudio de las aplicaciones terapéuticas del jengibre. En el cual obtuvo como resultado los distintos mecanismos de acción en las aplicaciones terapéuticas del

jengibre, donde recalca que el jengibre tiene propiedades antiinflamatorias y analgésica, además de brindar suficiente información para que la sociedad en general pueda tener una fuente de información confiable, certera y completa sobre los beneficios de las aplicaciones terapéuticas del jengibre, y así le pueda dar el uso adecuado contribuyendo de esta manera a la salud integral del ser humano.

Castro, k. (2014) en su trabajo monográfico titulado “Determinación de la actividad antiproliferativa y citotóxica del extracto acuoso-etanólico de la corteza del árbol de *Mangifera indica L.* en células de cáncer cérvicouterino HeLa”. Determina que la actividad antiinflamatoria-analgésica del extracto etanólico de la corteza de mango, presentó una significativa actividad antiinflamatoria en el ensayo de edema plantar por carragenina, y una actividad inhibitoria frente a inductores de inflamación como el dextrán y bradiquinina. El extracto acuoso de la corteza dio resultados en el estudio de carragenina equivalentes a los producidos por naproxeno sódico e indometacina.

En 2015, en Chile, Vílchez y colaboradores realizaron un estudio acerca de la actividad analgésica y antiinflamatoria en la corteza de *Mangifera indica L.*, se usó como blanco, 1 mg/mL de suero fisiológico al 0,9% encontrando una actividad analgésica a los 6,5 segundos. Como controles positivos se usaron diclofenaco y morfina por sus efectos analgésicos a nivel periférico y central respectivamente. Según las pruebas de laboratorio dio como resultado que la corteza de mango posee mayor actividad analgésica.

En 2016, en Ecuador, Triana, E. En su trabajo de grado titulado como “Selección del método de extracción, en base al rendimiento y los resultados del tamizaje fitoquímico en extractos de las hojas de *Mangifera indica L.*” Obtuvo como resultado que, en el tamizaje fitoquímico de los extractos de las hojas de mango, posee la presencia de sustancias fitoquímicas con potencial bioactivo (esteroides, glucósidos cardiotónicos, flavonoides, azúcar reductor, saponinas y

taninos) en las hojas de todas las variedades de *Mangifera indica L.* estudiadas, pero en ningún caso se detectó presencia de alcaloides.

En 2016, Gallardo y Colaborador, realizaron un estudio titulado “Uso y dosificación de los extractos naturales, en formulaciones de productos medicinales”, con el objetivo de implementar la utilización de una concentración adecuada de extractos en formulación de productos naturales, para obtener una acción farmacológica en el organismo. En el estudio establece, basándose en las Normas para medicamentos naturales, la clasificación de los extractos; Fluidos, en proporción 1:5 a 1:10 en plantas de acción suave hasta el 15%, Secos, en proporción 2:1, 3:1,4:1 y 5:1 cuando se requiere un extracto concentrado y Glicólicos proporción 1:10 a 1:20 por lo que la posología suele ser elevada.

Quezada, P, (2017) realizo un estudio farmacognóstico y cuantificación de polifenoles totales de las hojas de *Mangifera indica L.* En donde la cuantificación total de polifenoles la realizo por espectrofotometría UV-Visible, del cual obtuvo concentraciones encontradas de 0.2092% de polifenoles totales, siendo el componente mayoritario la Mangiferina. Así mismo especifico que la cantidad encontrada se encuentra dentro de los parámetros declarados por la OMS respecto al consumo recomendado de polifenoles.

*Crema antiinflamatoria a base de los metabolitos secundarios presentes en el jengibre (Zingiber officinale) en sinergia con las hojas de mango (Mangifera indica L) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - julio 2019*

### **2.3. Hipótesis**

*La extracción de los metabolitos secundarios presentes en la raíz del zingiber officinale y las hojas de la mangifera indica L, pueden mezclarse para la elaboración de una crema antiinflamatoria que cumple con los controles físicos y químicos establecidos en el Reglamento Técnico Centroamericano 11.03.56:09.*



# Capítulo III



### **3.1. DISEÑO METODOLÓGICO**

#### **3.1.1. Descripción del ámbito de estudio.**

La fase experimental para elaborar la crema antiinflamatoria a base de extracto de la raíz del zingiber officinale en sinergia con las hojas de mangiferina indica L, se realizó en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica del Departamento de Química situado en el pabellón 11, área 1105, Recinto Universitario “Rubén Darío” Facultad de Ciencias e Ingeniería de la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, UNAN-Managua.

Este trabajo es de la línea de investigación de tecnología farmacéutica debido a la utilización de plantas medicinales para desarrollarlas galénicamente y convertirlas en una forma farmacéutica.

#### **3.1.2. Tipo de estudio.**

De acuerdo al método de investigación experimental el enfoque del presente estudio es mixto, ya que se elaboró una crema antiinflamatoria a base de la cualificación de 2 plantas medicinales y ejecutando una metodología cuantitativa para analizar los datos de la formulación del producto; según el nivel inicial de profundidad del conocimiento, la investigación pertenece a estudios descriptivos puesto que describe los elementos clave para elaborar la crema como son: características botánicas, formas farmacéuticas, control de calidad, (Piura, 2011)

De acuerdo a la clasificación de Hernández, Fernández y Baptista (2014), el tipo de estudio es correlacional puesto que tiene relación entre las variables independiente y dependiente, ya que consiste en la manipulación de estas mismas para obtener óptimos resultados, las variables a controlar son: raíz de jengibre y hojas de mango, tiempo de cocción, temperatura de extracción y forma farmacéutica, las variables respuesta son: metabolitos secundarios, concentración del extracto, extensibilidad, pH, llenado mínimo, propiedades organolépticas.

De acuerdo al tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información el estudio es prospectiva ya que se espera un resultado con base a la teoría, como los efectos antiinflamatorios debido a los metabolitos secundarios presentes en ambas plantas medicinales, por el periodo y la secuencia del estudio es transversal dado que nos permite observar las respuestas de las variables en un corto periodo de tiempo y según el análisis y alcance de los resultados el estudio es analítico ya que se establece relación causa y efectos de las diferentes variables, se analiza por parte todo el proceso de elaboración de la crema para comprender el resultado y los factores que influyen en ello, (Canales, 1996).

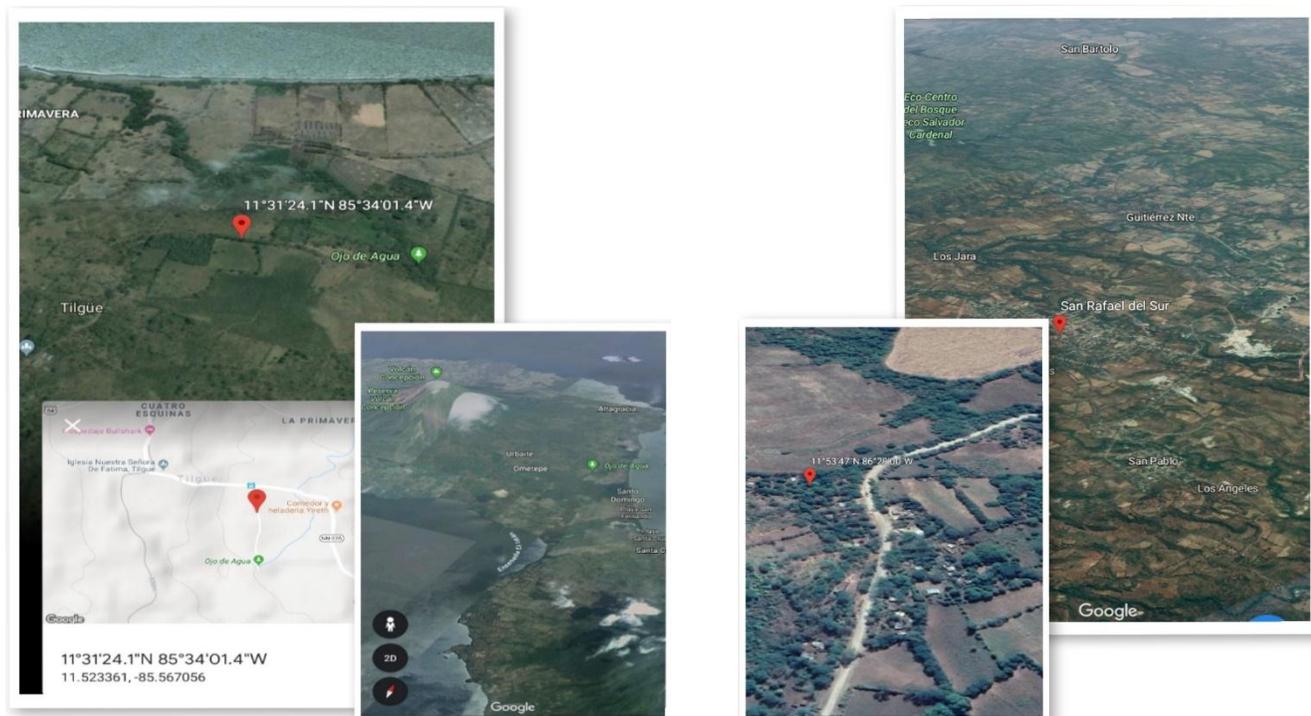
### **3.1.3. Población y Muestra.**

#### **3.1.3.1. Población.**

En la región del pacífico a 52 Km de la capital de Nicaragua en el municipio de san Rafael del sur, se encuentra la hacienda San Agustín, en el barrio Gutiérrez norte, del cuadro de beisbol 2C al sur. La población en estudio del Zingiber officinale esta denotada a partir de toda la producción de 200 plantas de jengibre de dicha hacienda.

En el Lago Cocibolca, a 145 kilómetros de la capital de Nicaragua se encuentra la isla de Ometepe, tierra de origen volcánica, con suelos fértiles ricos en azufre, debido a las propiedades de esta tierra, la población de la materia vegetal descrita en este estudio (Mangifera indica L) se tomó a partir de toda la producción de 36 árboles de mango “Mangifera indica L” de la reserva natural de Nicaragua “ojo de agua” ubicada exactamente a 5 Km del municipio de Altagracia.

### Imagen 3.1 Coordenadas del sitio recolección.



Fuente: (Map Dirección, 2019)

#### 3.1.3.2. Muestra.

Para el Zingiber Officinale se tomó en cuenta los siguientes parámetros: temperatura 30 °C, soleado, hora de recolección de la muestra 9 a.m. – 10 a.m.

Así mismo para las hojas de Mangifera indica L. se tomó en cuenta la temperatura y la hora de recolección de la muestra, obteniendo la siguiente información: Temperatura: 27 °C, parcialmente nublado, hora de recolección de la muestra: 8 a.m. – 10 a.m.

La muestra seleccionada es no probabilística del tipo intencional o de conveniencia, porque no se empleó un análisis estadístico para determinar su tamaño en ambas materias primas. En donde para la extracción de los metabolitos secundarios de interés, se eligió 10 rizomas de jengibre y para la recolección de la

muestra de mango se eligió un árbol de mango mechudo del cual se recolecto una muestra de 120 hojas, las que cumplen con los criterios de inclusión.

**a. Criterio de inclusión de la muestra.**

*i. Raíz de jengibre.*

-  Raíces de Zingiber officinale.
-  Raíces tiernas y frescas.
-  Raíces de Zingiber officinale enteros y de consistencia firme.

*ii. Hojas de mango.*

-  Hojas de Mangifera indica L.
-  Hojas verdes y tiernas.
-  Hojas que no superen los 25 cm de longitud.

**b. Criterios de exclusión de la muestra.**

*i. Raíz de jengibre.*

-  Raíz que superen los 10 cm de longitud.
-  Raíces con presencia de enfermedades.

*ii. Hojas de mango.*

-  Hojas deterioradas por plagas y enfermas.
-  Hojas fraccionadas.

## **3.2 Variables y operacionalización**

### **3.2.1. Variables independientes.**

-  Raíz de jengibre común.
-  Hojas de mango mechudo.
-  Tiempo de cocción.

*Crema antiinflamatoria a base de los metabolitos secundarios presentes en el jengibre (Zingiber officinale) en sinergia con las hojas de mango (Mangifera indica L.) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - julio 2019*

- 🌿 Temperatura de extracción
- 🌿 Forma farmacéutica.

### 3.2.2. Variables dependientes.

- 🌿 Metabolitos secundarios.
- 🌿 Concentración del extracto.
- 🌿 Extensibilidad.
- 🌿 pH.
- 🌿 Llenado mínimo.
- 🌿 Propiedades organolépticas.

### 3.2.3. Operacionalización de las variables.

*Tabla 3.1. Operacionalización de las variables.*

<b>Variables</b>	<b>Concepto</b>	<b>Indicador</b>	<b>Valor</b>	<b>Unidad de medida</b>
<b>Independientes</b>				
<b>Raíz de jengibre común</b>	Tallo subterráneo con varias yemas que crecen de forma horizontal emitiendo raíces y brotes herbáceos de sus nudos.	Masa	10,5 - 19,5	g
<b>Hojas de mango mechudo</b>	Expansión laminar que lleva la fijación del dióxido de carbono durante la fotosíntesis, en la elaboración de los productos	Masa	10,5 -19.5	g

*Crema antiinflamatoria a base de los metabolitos secundarios presentes en el jengibre (Zingiber officinale) en sinergia con las hojas de mango (Mangifera indica L.) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - julio 2019*

	fotosintéticos.			
<b>Tiempo de cocción</b>	Magnitud física que permite medir la duración en la cual se obtiene el extracto.	Minutos	30	min
<b>Temperatura de extracción</b>	Nivel térmico en el cual se somete la materia vegetal en determinada cantidad de solvente.	Grados (Celsius) (°C)	60	°C
<b>Forma farmacéutica</b>	La forma farmacéutica es la disposición individualizada a que se adaptan los fármacos (principios activos) y excipientes (materia farmacológicamente inactiva) para constituir un medicamento.	Crema	----	Cualitativo
<b>Metabolitos secundarios</b>	Son todos aquellos elementos que no tienen una función principal en el proceso de fotosíntesis.	Extracto (Gingerol y mangiferina)	210 -390	mL
<b>Dependientes</b>				
<b>Concentración del extracto</b>	La relación del peso de la materia vegetal con un determinado volumen de solvente. Permite determinar la concentración del extracto.	% m/v	10 %	g/mL
<b>Extensibilidad</b>	Es la capacidad que posee un material para esparcirse por encima de su longitud en	Milímetros cuadrados	1 300 -3 900	mm <sup>2</sup>

	reposo.			
<b>Ph</b>	Coeficiente que mide el grado de acidez o basicidad para controlar la actividad microbiana.	Ácido	4,5 – 5,5	[H <sup>+</sup> ]
<b>Llenado mínimo</b>	Es la determinación del peso o volumen neto de los contenidos de recipientes llenos para verificar el peso descrito en las etiquetas.	Masa	30 - 60	g
<b>Propiedades organolépticas</b>	Son el conjunto de atributos o conjunto de estímulos que interactúan con los receptores del analizador (órganos de los sentidos).	Aspecto Olor Color	Homogéneo Sui-generis a mango Blanco	Cualitativo

Fuente: Autores

### 3.3. Materiales y Método

#### 3.3.1. Material para recolectar información.

- 🌿 Cámara Lg V20.
- 🌿 Cronometro.
- 🌿 Técnicas de investigación: entrevistas no estructuradas.
- 🌿 Instrumento de investigación: formatos de recolección de datos.

#### 3.3.2. Materiales para procesar información

Los materiales empleados para procesar información son los siguientes:

#### i. Software:

- 🌿 Microsoft Excel 2019 versión 16.1.6746.2048: Gráficos, tablas.
- 🌿 Microsoft Word 2019 versión 16.1.6746.2048: Tablas, flujogramas, trabajo escrito.
- 🌿 Microsoft power point 2019 versión 16.1.6746.2048: Imágenes, figuras, diapositivas.
- 🌿 Adobe Photoshop Cs6 versión 13.0: imágenes, figuras (edición).
- I
- 🌿 Iustrador C6: Vectores, imágenes, esquemas, flujo de proceso por cuadros.

#### ii. Materiales y equipos de laboratorio.

Los materiales y equipos utilizados en esta investigación se describen en las siguientes tablas, esta clasificación va de acuerdo al vocabulario internacional de metrología. (VIM)

*Tabla 3.2. Materiales y equipos de laboratorio.*

Instrumentos de medida con dispositivo indicador.			
Nombre	Marca	Modelo	Resolución
Balanza analítica	Ohaus	Adventurer pro AV 114	0,0001g
Termómetro	Fisherbrand	14-997	1 °C

*Crema antiinflamatoria a base de los metabolitos secundarios presentes en el jengibre (Zingiber officinale) en sinergia con las hojas de mango (Mangifera indica L) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - julio 2019*

#### **Instrumento de medida con dispositivo visualizador.**

<b>Nombre</b>	<b>Marca</b>
<b>Cronometro</b>	Lg V20

#### **Instrumentos de medida materializada.**

<b>Nombre</b>	<b>Marca</b>	<b>Modelo</b>	<b>Resolución</b>
<b>Beaker (25, 50, 100,250, 500 mL)</b>	Pyrex	n/a	10 – 100 mL
<b>Probeta (100 mL)</b>	Pyrex	n/a	n/a
<b>Regla milimetrada</b>	Tigu	n/a	0,1 mm

#### **Transductor de medida.**

<b>Nombre</b>	<b>Marca</b>	<b>Modelo</b>	<b>Resolución</b>
<b>pH-metro</b>	CRISON	GLP-21	0,01

#### **Aparatos.**

<b>Nombre</b>	<b>Marca o especificación</b>
<b>Baño maría</b>	J.P SELECTA
<b>Embudo</b>	Fisher
<b>Espátula</b>	Acero inoxidable
<b>Hornilla eléctrica</b>	S61
<b>Lápiz</b>	Stabilo
<b>Mezclador semi-industrial</b>	Heidolph

*Crema antiinflamatoria a base de los metabolitos secundarios presentes en el jengibre (Zingiber officinale) en sinergia con las hojas de mango (Mangifera indica L.) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - julio 2019*

<b>Papel milimetrado</b>	n/a
<b>Pizetas</b>	500 mL
<b>Porta objetos</b>	3x8cm
<b>Rociador</b>	n/a
<b>Soporte universal</b>	n/a
<b>Tijera</b>	n/a
<b>Varilla agitadora</b>	Vidrio
<b>Vidrio reloj</b>	Vidrio
<b>Computadora</b>	hp, acer

*Fuente:* Autores.

 **Reactivos.**

**Tabla 3.3. Reactivos utilizados en el laboratorio.**

<b>Nombre</b>	<b>Formula</b>	<b>Grado</b>
<b>Alcohol Cetílico</b>	$C_{16}H_{33}OH$	Analítico
<b>Aceite mineral</b>	n/a	Comercial
<b>Acido esteárico</b>	$C_{18}H_{36}O_2$	Analítico
<b>Glicerina</b>	$C_3H_8O_3$	Comercial
<b>Metil parabeno</b>	$C_8H_8O_3$	Analítico
<b>Propilparabeno</b>	$C_{10}H_{12}O_3$	Analítico
<b>Polisorbato</b>	$C_{64}H_{124}O_{26}$	Comercial
<b>Alcohol etílico</b>	$CH_3CH_2OH$	Certificado para análisis
<b>Esencia</b>	n/a	Comercial

*Fuente:* Autores

### 3.4. Método.

El método para la realización de esta investigación es experimental puesto que se trata de probar la veracidad de la hipótesis planteada, por medio de la aplicación de un conjunto de manipulaciones, procedimientos y operaciones de control lograremos obtener información de interés sobre lo que se está estudiando, a medida que se manipulan las variables independientes se obtiene respuesta en los resultados de las variables dependientes referentes a los procedimientos, estos son los procesos que se realizaron para poder elaborar la crema farmacéutica y las operaciones de control son los diferentes métodos de pruebas a la que se sometió el producto para poder determinar si cumplía o no cumplía con los parámetros de calidad.

#### 3.4.1. Método de elaboración del producto.

*Tabla 3.4. Principales metabolitos secundarios de interés en el extracto.*

<b>Metabolitos secundarios</b>	<b>Nombre científico/nombre común</b>	<b>Parte utilizada</b>	<b>Método de extracción</b>	<b>Solvente utilizado</b>
<b>Gingerol</b>	<i>Zingiber officinale/jengibre</i>	<i>Raíz</i>	<i>Extracción discontinua por decocción</i>	<i>Agua purificada</i>
<b>Mangiferina</b>	<i>Mangiferina indica L</i>	<i>Hojas</i>	<i>Extracción discontinua por decocción</i>	<i>Agua purificada</i>

*Fuente:* Autores.

Por cada 350 g de crema se utilizará un extracto de los metabolitos secundarios presentes en las plantas medicinales en donde se utilizaran 15 g de

raíz de jengibre y 15 g de hojas de mango en 300 ml de agua purificada (solvente) para obtener una concentración de 10% del extracto en sí.

Se plantearon tres diferentes formulaciones las cuales han venido siendo mejoradas desde el estudio de formulación, primeramente, se tomaron los valores extremos de las especificaciones del handbook.

Al momento de establecer la formulación se debe considerar la afinidad entre los excipientes a utilizar. Es necesario considerar un parámetro que tienen las grasas y los emulsionantes denominado HLB (Equilibrio Hidrófilo-Lipófilo).

El HLB (Equilibrio hidrófilo – lipófilo) indica la afinidad del emulsionante por el agua o por las grasas dependiendo de la estructura de la molécula, y va a determinar el tipo de crema que vamos a elaborar el cual se calcula con la siguiente fórmula:

$$HLB = \frac{HLB_1 * \% + HLB_2 * \% \dots}{100}$$

En dónde; % representa el porcentaje real de la formulación basándose solo en las sustancias grasas,  $HLB_{1,2,3}$ . Refiere al balance Hidrofílico / Lipofílico de cada sustancia grasa.

Conociendo los HLB de la fase grasa y de los emulsionantes se puede calcular el equilibrio de la crema elaborada. Esto nos va a permitir realizar una crema estabilizada, es decir, que no se separe, que no tenga estructuras líquidas, que tenga durabilidad estructural en el tiempo, que no le afecten los cambios de temperatura bruscos y que se absorba en la piel.

Crema antiinflamatoria a base de los metabolitos secundarios presentes en el jengibre (*Zingiber officinale*) en sinergia con las hojas de mango (*Mangifera indica* L.) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - julio 2019

**Tabla 3.5. Formulaciones de la crema antiinflamatoria.**

<b>Fórmulas cuantitativas</b>				
<b>Componentes</b>	<b>Formulación 1</b>	<b>Formulación 2</b>	<b>Formulación 3</b>	<b>Funcionalidad</b>
	<b>350 g</b>	<b>350 g</b>	<b>350 g</b>	
<b>Extracto de hojas de mango y raíz de jengibre</b>	10%	10%	10%	<i>Principio activo</i>
<b>Acido esteárico</b>	18%	9%	9%	<i>Agente espesante</i>
<b>Alcohol cetílico</b>	5%	5%	5%	<i>Agente espesante</i>
<b>Aceite mineral</b>	----	15%	10%	<i>Emoliente</i>
<b>Glicerina</b>	8%	5%	5%	<i>Humectante</i>
<b>Tween 80</b>	8%	10%	10%	<i>Emulsificante</i>
<b>Propilparabeno</b>	----	0,6%	0,04%	<i>Conservante</i>
<b>Meilparabeno</b>	0,02%	0,02%	0,02%	<i>Conservante</i>
<b>Agua purificada</b>	Csp	Csp	Csp	<i>Solvente</i>
<b>Esencia de mango</b>	Cs	Cs	Cs	<i>Esencia</i>

*Fuente:* Autores

### **3.4.1.1. Tratamientos previos de la materia vegetal.**

#### **a. Recolección de las hojas de mango.**

La recolección de las hojas de mango se realizó de la siguiente manera:

1. Cortar las hojas de mango (50 hojas).
2. Retirar el pecíolo de la hoja.
3. Lavar las hojas de mango con agua destilada.
4. Esterilizarlas con alcohol al 70%.
5. Enjuagar las hojas de mango con agua destilada y secarlas con papel toalla.
6. Etiquetar las bolsas ziploc e introducir en ella las hojas de mango.

**(Anexo 5.1)**

#### **b. Recolección de la raíz de jengibre.**

La recolección de la raíz de jengibre se realizó de la siguiente manera:

1. Arrancar la planta de jengibre.
2. Separar la raíz del tallo del jengibre.
3. Dejar sin corcho el rizoma.
4. Lavar el rizoma con agua destilada y esterilizarlas con alcohol al 70%, luego volver a enjuagarlas con agua destilada.
5. Etiquetar las bolsas ziploc y empacar las raíces.

**(Anexo 5.2)**

### **c. Tratamiento de la materia vegetal en el laboratorio.**

*i. Lavado.*

La muestra de debe lavar con agua destilada y luego realizar un rocío con etanol preparado al 70%. El proceso se debe hacer a temperatura ambiente, en un tiempo determinado de 10 a 15 min.

*ii. Secado.*

Se colocan ambas muestras en papel toalla y se dejan secar por 10 a 15 min.

*iii. Corte.*

Con ayuda de un bisturí, retirar los nervios principales y secundarios de las hojas de mango y realizar cortes de 2 cm a la parte restante de la hoja, a la raíz de jengibre se le quita cascara y es cortada en pequeños cubos.

**(Anexo 5.3)**

### **3.4.2. Preparación de la crema antiinflamatoria.**

La formulación del semisólido se realiza por el método de levigación, formando así una crema hidrofílica en donde se crea una emulsión o/w con la utilización de una base acuo-removible.

#### **3.4.2.1. Preparación de la fase acuosa (obtención de los metabolitos secundarios).**

**a. Fase acuosa para la formulación 1, 2 y 3.**

En la formulación de los lotes de crema antiinflamatoria se realizaron cálculos para obtener determinada cantidad de crema, en lo que respecta a los lotes se pesaron los mismos gramos de materia vegetal para la elaboración del producto ya que al final se obtendría la misma cantidad de crema para dichos lotes.

Este procedimiento se debe repetir para la preparación de cada uno de los lotes, es decir 300 ml del extracto de los metabolitos secundarios al 10 % para

cada lote. En donde posteriormente se tomará una alícuota del extracto al 10 % de 213,93 g para la formulación 1, 193,83 g para la formulación 2 y 213,29 g para la formulación 3.

Luego de tener la muestra previamente tratada se procede el método de extracción por decocción:

1. Se procede al pesaje de la muestra en una balanza analítica, en donde se pesa por individual 15 gramos de hojas de mango (sin peciolo, sin nervio principal y secundario) y 15 gramos de jengibre.
2. En un beaker de 500 mL se adicionan 300 ml de agua purificada y se coloca en una hornilla eléctrica a una temperatura constante de 60 °C monitoreado dicho parámetro con un termómetro.
3. Se adiciona el material vegetal (15 g de hojas de mango y 15 g de jengibre) a temperatura constante durante 30 min.
4. Se deja reposar 10 min para enfriar, luego se separa el extracto líquido y el bagazo por filtración con papel filtro y gazas esterilizadas.

#### **3.4.2.2. Preparación de la fase oleosa o grasa.**

##### **a. Formulación 1 para 350 g.**

Para la elaboración del semisólido se procederá por el método de levigación, en donde la fase oleosa está constituida por:

<b>Ácido esteárico</b>	18%	63 g
<b>Alcohol cetílico</b>	5%	17,5 g

Para fundir las sustancias grasas de deben seguir los siguientes pasos:

*Crema antiinflamatoria a base de los metabolitos secundarios presentes en el jengibre (Zingiber officinale) en sinergia con las hojas de mango (Mangifera indica L) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - julio 2019*

1. Llenar el JP Selecta para baño maría con 4 litros de agua destilada.
2. Regular la temperatura del baño maría hasta alcanzar los 60° C.
3. Adicionar en un beaker los componentes grasos que constituyen la fase oleosa.
4. Sumergir el beaker que contiene los componentes grasos de la formulación en el baño maría, para cambiar el estado de la materia de solido a líquido.

***b. Formulación 2 para 350g.***

Para la elaboración del semisólido se procederá por el método de levigación, en donde la fase oleosa está constituida por:

<b>Ácido esteárico</b>	9%	31,5 g
<b>Alcohol cetílico</b>	5%	17,5 g
<b>Aceite mineral</b>	15%	52,5 g

Para fundir las sustancias grasas de deben seguir los siguientes pasos:

1. Llenar el JP Selecta para baño maría con 4 litros de agua destilada.
2. Regular la temperatura del baño maría hasta alcanzar los 60° C.
3. Adicionar en un beaker los componentes grasos que constituyen la fase oleosa.
4. Sumergir el beaker que contiene los componentes grasos de la formulación en el baño maría, para cambiar el estado de la materia de solido a líquido.

**c. Formulación 3 para 350g.**

Para la elaboración del semisólido se procederá por el método de levigación, en donde la fase oleosa está constituida por:

<b>Ácido esteárico</b>	9%	31,5 g
<b>Alcohol cetílico</b>	5%	17,5 g
<b>Aceite mineral</b>	10%	35 g

Para fundir las sustancias grasas de deben seguir los siguientes pasos:

1. Llenar el equipo JP Selecta para baño maría con 4 litros de agua destilada.
2. Regular la temperatura del baño maría hasta alcanzar los 60° C.
3. Adicionar en un beaker los componentes grasos que constituyen la fase oleosa.
4. Sumergir el beaker que contiene los componentes grasos de la formulación en el baño maría, para cambiar el estado de la materia de solido a líquido.

**3.4.2.3. Mezclado de las dos fases.**

1. Teniendo ya lista ambas fases tanto acuosa como oleosa se procede a homogenizarla para llegar a una sola mezcla.

2. Con ayuda de mezclador semi industrial agite de modo constante la fase acuosa y adicione lentamente pero constante el emulsificante y el humectante hasta homogenizar completamente.
3. Utilice 2 mL de agua purificada como solvente para diluir los conservantes y adicionarlo a la fase acuosa.
4. Estando aun la fase acuosa en agitación, adicione la fase oleosa para llegar a obtener una emulsión O/W.
5. Una vez homogenizada ambas fases, agregar la esencia y seguir agitando con el mezclador semi industrial hasta lograr la contextura deseada.

### **3.4.3. Ensayo de control en proceso de la crema antiinflamatoria.**

Para optimizar los resultados del producto es de suma importancia seguir con los manuales de buenas prácticas de manufactura (BPM), buenas prácticas de laboratorio (BPL) guiándose siempre del RTCA y la USP. Es por esa razón la realización de controles en proceso, para ver si estos productos están cumpliendo con las especificaciones estimadas.

#### **3.4.3.1. Extensibilidad.**

Para realizar este ensayo se utilizan dos portaobjetos entre los cuales se colocan las muestras (1 g, 1,5 g, 2 g) del preparado. Por este método se valora el índice de extensibilidad, basándose en el aumento de la superficie de una determinada cantidad de muestra al ser sometida, progresivamente, a presiones crecientes a iguales intervalos de tiempo.

1. Trazar un plano cartesiano en el papel milimetrado y en un portaobjeto (marcar la figura del portaobjeto sobre el papel milimetrado, haciendo que el

punto de intersección dibujado en el portaobjeto, coincida con el punto del plano cartesiano del papel milimetrado).

2. Colocar el portaobjeto en la balanza analítica, tarar y pesar sobre el punto de intersección del portaobjeto, 1 g de muestra del preparado.
3. Trasladar el portaobjeto que contiene la muestra y colocarlo en el papel milimetrado.
4. Pesarse un segundo portaobjeto y colocarlo sobre el portaobjeto que contiene la muestra del preparado. Pasado 1 minuto, y por efecto de la presión, la preparación se habrá extendido de forma aproximadamente elíptica.
5. Se anotan los valores de los dos diámetros y a partir de estos, la superficie de la elipse formada a través de la fórmula:

**Diámetro medio de la elipse ( $d_m$ ):**

$$D_m = \frac{a+b}{2}$$

**Área Formada**

$$A = \pi (d_1 \cdot d_2) / 4$$

Dónde:

**A:** área de la elipse formada ( $\text{mm}^2$ ).

**$d_1$  y  $d_2$ :** diámetros perpendiculares a la elipse formada.

6. Representar las áreas medidas en ordenadas (en  $\text{mm}^2$ ) y las masas empleadas en ordenadas (en gramos).

### **3.4.4. Ensayos de producto terminado de la crema antiinflamatoria.**

#### **3.4.4.1. Características organolépticas.**

Para la realización de las pruebas de caracterización cualitativa del producto o pruebas organolépticas como lo detalla la USP N°41 estas se dividen en cuatro cualidades a detallar; color, olor, aspecto y consistencia.

##### **a. Determinación del olor.**

Según detalla la USP N°41 la prueba de olor para formas farmacéuticas semisólidas indica la evaluación de una cantidad adecuada recientemente abierto después de la exposición al aire durante 15 minutos. La asignación del olor es solo descriptiva y no deberá considerarse como una norma de pureza para el lote en particular.

##### **b. Determinación del color.**

Se realiza por medio de un examen visual comparando el color de la crema frente a una escala de colores cromática.

##### **c. Aspecto.**

Se determina observando contra la luz la presencia de partículas, homogénea opaca, se analiza mediante visualización directa.

#### **3.4.4.2. Determinación de pH.**

Primeramente se verifica el estado y funcionamiento del equipo, se procede a calibrar el equipo con los estándares. Luego se toma una muestra de 4 g de crema antiinflamatoria y se realiza una disolución en 40 mL de agua purificada en un beaker de 50 mL teniendo en cuenta el carácter anfótero del agua. Se sumerge por un minuto el electrodo en la disolución del semisólido y se verifica el valor reflejado en la pantalla digital.

### **3.4.4.3. Llenado mínimo.**

Inicialmente se retiran las etiquetas de los envases, se lavan, se seca la superficie y se registran sus pesos ( $P_1$ ), luego de envasar el producto se procede a registrar sus pesos ( $P_2$ ). La diferencia entre  $P_1$  (envase vacío) y  $P_2$  (envase con el semisólido) es el peso neto del producto ( $P_{\text{neto}}$ ). La USP 41 recomienda que el peso neto promedio de 10 envases debe ser no menor a la cantidad declarada en la etiqueta. Si el producto pesa menos de 60 g o ml, el contenido neto de cualquier envase individual no debe ser menor al 90% de la cantidad declarada.

Si no cumple con dichos criterios se debe realizar la segunda etapa la cual se debe realizar con 20 envases adicionales y el peso neto promedio de estos debe ser no menor a la cantidad declarada y el contenido neto de 1 de los 30 envases es menor al 90% de la cantidad declarada.

### **3.4.5. Codificación de los lotes.**

Se toma como referencia el manual de buenas prácticas de manufacturas en la industria farmacéutica (GMP), para la codificación de los tres lotes formulados en el mes de mayo, los cuales se codificaron con el fin de llevar un mejor control de calidad y evitar mezclas de productos formulados. Dicha codificación se realiza siguiendo la siguiente estructura:

	N (letra significativa que representa número de lote)
<b>NXXX-YYZZ</b>	XXX (números consecutivos de cada lote fabricado)
<b>(Código del lote)</b>	YY (Mes de formulación)
	ZZ (Año de formulación)
<b>N001-0519</b>	Lote correspondiente a la formulación 1
<b>N002-0519</b>	Lote correspondiente a la formulación 2
<b>N003-0519</b>	Lote correspondiente a la formulación 3



# Capítulo IV



## 4.1. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

### 4.1.1. Formulación del lote N001-0519.

El lote N001-0519 comprende a la formulación 1 indicada en la tabla 3.5. Formulaciones de la crema antiinflamatoria.

**Tabla 4.1 Cálculos del HLB para el lote N001-0519**

Sustancias grasas	HLB	Porcentaje de formulación	Porcentaje real de sustancias grasas
Alcohol cetílico	15	5%	21,73 %
Acido esteárico	15	18%	78,27 %
Aceite mineral	-	-	-
<b>Total</b>	30	23%	100%

**Fuente:** Autores

Los cálculos del HLB son previos a la elaboración de la forma farmacéutica,

$$HLB_c = \frac{15 * 21,73 + 15 * 78,26}{100} = \mathbf{14,99}$$

Usando tal fórmula, se puede predecir aproximadamente el HLB necesario para emulsificar el material en la crema farmacéutica, según los resultados se obtuvo un HLB de 14,99 lo que indica que el tipo de emulsión reada es O/W la cual está acorde al procedimiento además se eligió un emulsificante acorde al tipo y valor del HLB de la crema el cual es TWEEN 80.

Crema antiinflamatoria a base de los principios activos presentes en el jengibre (*Zingiber officinale*) en sinergia con las hojas de mango (*Mangifera indica* L.) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - julio 2019

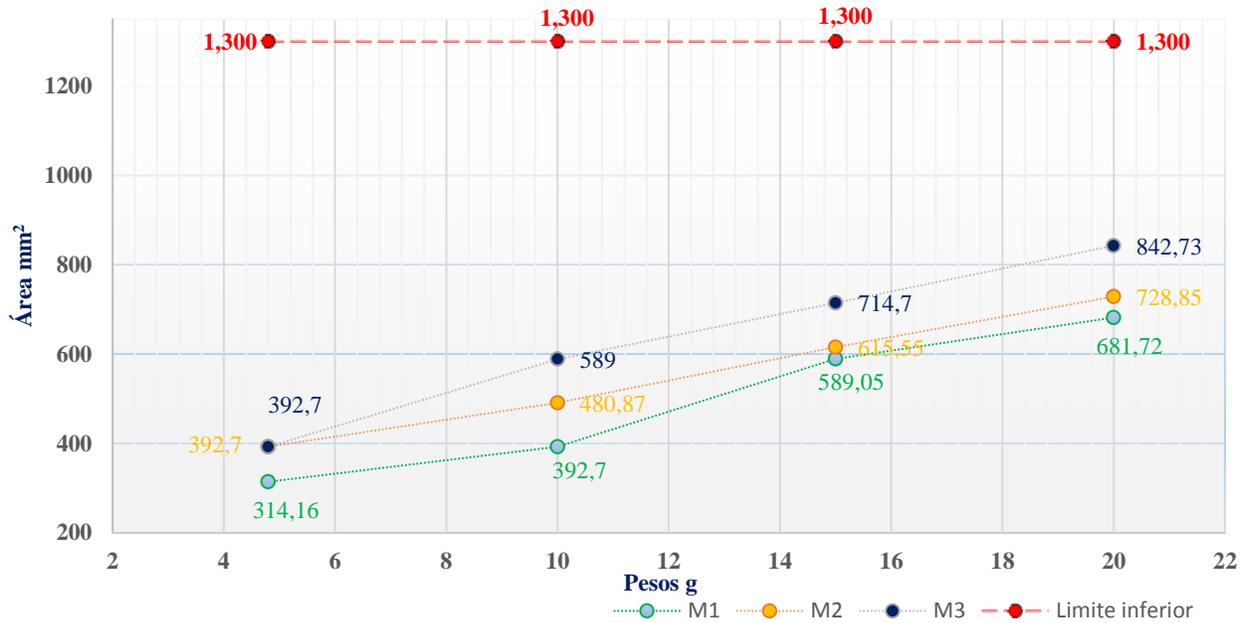
#### 4.1.1.1. Extensibilidad.

**Tabla 4.2 Extensibilidad del lote N001-0519.**

Muestra M1: 1 gramo					
Pesos g	Tiempo	Diámetros de la elipse cm		Área de extensibilidad mm <sup>2</sup>	Criterios de aceptación 1 300-3 900 mm <sup>2</sup>
		d1	d2		
Peso del porta objeto 4,8 g	1 min	2	2	314,16	No cumple
Con peso de 10 g	1 min	2,5	2	392,7	No cumple
Con peso de 15 g	1min	3	2,5	589,05	No cumple
Con peso de 20 g	1min	3,1	2,8	681,72	No cumple
Muestra M2: 1,5 gramo					
Pesos g	Tiempo	Diámetros de la elipse cm		Área de extensibilidad mm <sup>2</sup>	Criterios de aceptación 1 300-3 900 mm <sup>2</sup>
		d1	d2		
Peso del porta objeto 4,8 g	1min	2,5	2	392,7	No cumple
Con peso de 10 g	1min	2,5	2,5	490,87	No cumple
Con peso de 15 g	1 min	2,8	2,8	615,75	No cumple
Con peso de 20 g	1min	3,2	2,9	728,85	No cumple
Muestra M3 : 2 gramo					
Pesos g	Tiempo	Diámetros de la elipse cm		Área de extensibilidad mm <sup>2</sup>	Criterios de aceptación 1 300-3 900 mm <sup>2</sup>
		d1	d2		
Peso del porta objeto 4,8 g	1 min	2,5	2	392,7	No cumple
Con peso de 10 g	1 min	3	2,5	589	No cumple
Con peso de 15 g	1 min	3,5	2,6	714,7	No cumple
Con peso de 20 g	1min	3,7	2,9	842,73	No cumple

**Fuente:** Autores

**Gráfico 4.1 Extensibilidad del lote N001-0519.**



**Fuente:** Autores

En el gráfico 4.1 se observan los valores de extensibilidad que se practicaron a las 3 muestras pertenecientes al lote NOO1-0519 expresados en  $\text{mm}^2$ , aplicándoles ciertas cantidades de peso:

La muestra 1 presentó valores de  $314,16 \text{ mm}^2$  cuando se colocó encima el porta objeto, luego se colocó una pesa de 10 donde posteriormente se utilizó una pesa de 15 g y el valor obtenido de 589,05, cambiamos nuevamente la pesa por otra de 20 g y su extensibilidad fue de  $681,72 \text{ mm}^2$ .

La muestra 2 presentó valores de  $392,7 \text{ mm}^2$  al colocarle el porta objeto, con la pesa de 10 g hubo un ligero cambio en su extensibilidad de  $490,87 \text{ mm}^2$ , con la pesa de 15 g su extensibilidad fue de 615,75 y al colocarle la pesa de 20 g su extensibilidad final fue de  $728,25 \text{ mm}^2$ .

La muestra 3 dio valores de  $392,7 \text{ mm}^2$  cuando se utilizó el portaobjeto, luego se utilizó la pesa de 10 g hubo un gran aumento en su extensibilidad de 589

*Crema antiinflamatoria a base de los principios activos presentes en el jengibre (Zingiber officinale) en sinergia con las hojas de mango (Mangifera indica L.) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - julio 2019*

mm<sup>2</sup>, posteriormente se cambió la pesa por una de 15 g dando como resultado 714,7, por último, se colocó la de 20 g y la extensibilidad final fue 842, 73 mm<sup>2</sup>.

La crema cuyo lote es el **NO01-0519** obtuvo distintos valores de extensibilidad, en 3 muestra con distintas masas (1, 1,5, y 2 g) que van desde los 314,16 hasta los 842, 73 mm<sup>2</sup>, sin embargo, las 3 muestras quedaron por debajo de los criterios de aceptación que plantea la USP 41, establece un área de extensibilidad de 1 300-3 900 mm<sup>2</sup>.

Los valores por debajo de 1 300 mm<sup>2</sup> son indicio de que la crema es muy viscosa lo que la hace poco extensible, mientras que los valores por encima de 3 900 mm<sup>2</sup> es un indicador de que el preparado es muy fluido, haciéndola muy extensible, y una crema muy fluida es más propensa al desarrollo de microorganismos (Debido a la cantidad de agua que posee siendo este un medio óptimo para el desarrollo de microorganismos). Por lo tanto, la extensibilidad de la crema se rechaza, por estar fuera de lo criterios de aceptación del área de extensibilidad.

#### 4.1.1.2. Características organolépticas.

**Tabla 4.3 Características organolépticas de la formulación 1.**

<b>N001-0519</b>						
Parámetro	Analista 1 / Ariel	Analista 2 / Katherine	Analista 3 / Jhon	Analista 4/ Prado	Analista 5 / Ileana	Analista 6 / Jose
Aspecto	Viscoso	Viscoso	Viscoso	viscoso	viscoso	Viscoso
Color	Ligeramente blanco	Blanco	Ligerament e blanco	Ligeramente blanco	Blanco	Ligeramente blanco
Sabor	<b>NO APLICA</b>					
Olor	Sui generis a Polisorbato	Sui generis a Polisorbato	Sui generis a Polisorbato	Sui generis a polisorbato	Sui generis a polisorbato	Sui generis a polisorbato

**Fuente:** Autores.

Las pruebas de características organolépticas se realizaron para cualificar las propiedades físicas de la crema según lo destaca la USP 41. Según los

resultados obtenidos de los criterios de 6 analistas diferentes el aspecto o apariencia de la formulación es viscosa, esto se debe directamente al porcentaje de excipientes utilizados, en específico las cantidades altas de alcohol cetílico y ácido esteárico.

Con respecto al color de la formulación este se debe a los agentes espesantes (ácido esteárico y alcohol cetílico), en este caso la formulación se tornó un color ligeramente blanco debido a las altas cantidades de estos agentes.

La prueba del olor a las formas semisólidas se les realiza 15 minutos después de haberlo abierto, en este caso en particular el olor es característico al agente emulsionante (polisorbato 80).

#### 4.1.1.3. Llenado mínimo.

**Tabla 4.4 Resultados de llenado mínimo de la formulación 1.**

LOTE N001-0519			
Muestra	Peso envase vacío g	Peso envase lleno g	Peso neto g
01	10,29	40,54	30,25
02	10,25	40,65	30,40
03	10,90	40,96	30,06
04	10,01	40,64	30,63
05	10,25	40,41	30,15
06	10,15	40,20	30,05
07	10,52	40,54	30,02
08	10,44	40,69	30,24
09	10,52	40,52	30,00
10	10,04	40,63	30,58
Promedio	10,33 g	40,58 g	30,24 g
Desviación estándar	0,26708	0,19651	0,22996

**Fuente:** Autores

Los criterios de aceptación para el ensayo de llenado mínimo para una cantidad envasada de 30 g fueron de 31,5g – 28,5g (peso neto), cumpliendo con lo declarado en la USP NF41 que declara que la cantidad etiquetada no debe ser

Crema antiinflamatoria a base de los principios activos presentes en el jengibre (*Zingiber officinale*) en sinergia con las hojas de mango (*Mangifera indica* L.) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - julio 2019

menos del 90% del peso neto del producto. Obteniendo resultados dentro de las especificaciones para peso neto.

También cabe mencionar que se realizó una especificación para control interno de llenado incluyendo el peso promedio de los envases sin etiquetas y vacíos.

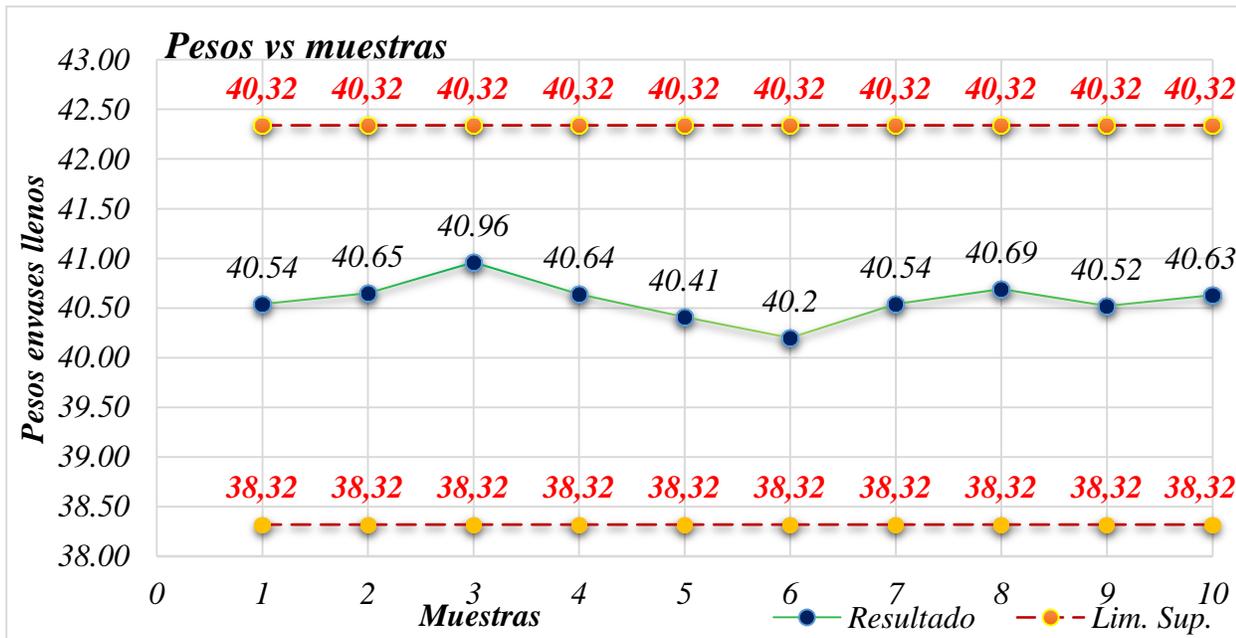
Cálculos:

$$30\text{g (cantidad declarada)} + 10,33\text{g (peso promedio de envase)} = 40,33\text{ g}$$

$$40,33\text{g} * 5\% = 2,01\text{ g}$$

$$40,33 \pm 2,01\text{ g} = 42,34\text{g} - 38,32\text{g (especificación envase lleno).}$$

Gráfico 4.2 Resultados de llenado mínimo con límites de aceptación.



Fuente: Autores

Según el comportamiento de la tendencia de los resultados se declara que el lote N001-0519 **cumple** con el ensayo de llenado mínimo para cremas farmacéutica debido a que los resultados van desde 40,201 g hasta 40,905 g los cuales están dentro de los límites o criterios de aceptación establecidos en base a

Crema antiinflamatoria a base de los principios activos presentes en el jengibre (*Zingiber officinale*) en sinergia con las hojas de mango (*Mangifera indica* L.) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - julio 2019

los requisitos de la USP 41 la cual declara que la cantidad envasada debe ser mayor del 90% de la cantidad declarada.

#### 4.1.1.4. Ensayo de pH.

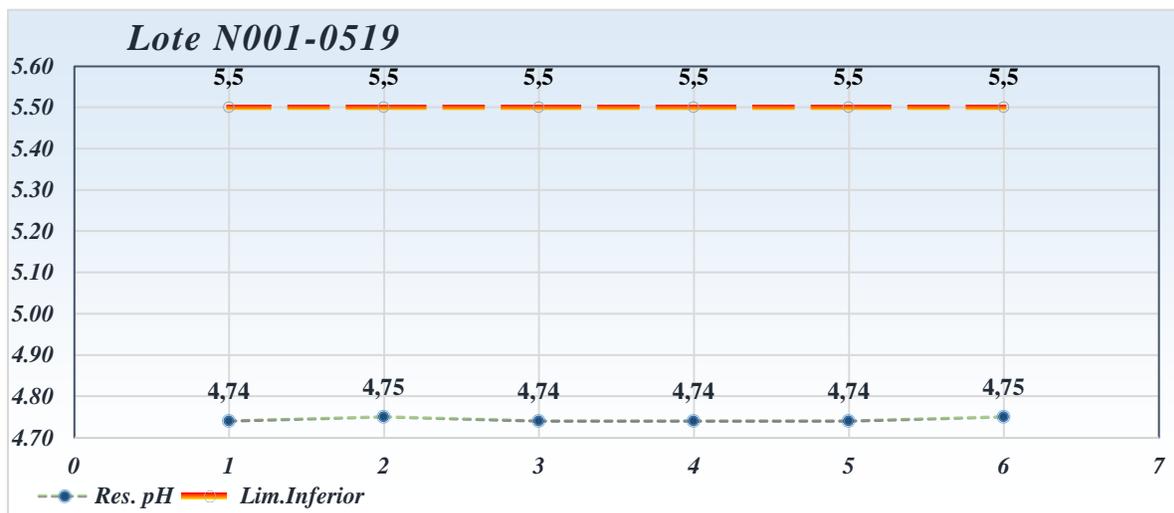
**Tabla 4.5 Resultados del lote N001-0519.**

Muestra	Resultado	Muestra	Resultado
1	4,74	4	4,74
2	4,75	5	4,74
3	4,74	6	4,75
<b>Promedio</b>		4,74	
<b>Desviación estándar</b>		0,00516	

*Fuente:* Autores

En la tabla 4.5 se refleja que la prueba de pH se realizó con una repetitividad de 6 veces con el fin de verificar la tendencia de los resultados obtenidos.

#### Gráfico 4.3 Resultados del ensayo de pH.



*Fuente:* Autores

Tras el análisis de la tendencia de los resultados obtenidos comparados con los criterios de aceptación reflejados en el gráfico 4.3, se determinó que los resultados son sistemáticos y estables, no obstante estos están por debajo de los criterios de aceptación; se determinó que esto es debido a la falta de componentes

*Crema antiinflamatoria a base de los principios activos presentes en el jengibre (Zingiber officinale) en sinergia con las hojas de mango (Mangifera indica L.) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - julio 2019*

y ajuste de los porcentajes de excipientes empleados en la formulación del lote N001-0519.

Por ende, se afirma que dicha formulación no aprueba los ensayos de pH declarados en la USP 41 para formas semisólidas, se realizarán ajustes a la fórmula cuali-cuantitativa con el fin de lograr ajustar el pH.

#### 4.1.2. Formulación del lote N002-0519.

El lote N002-0519 comprende a la formulación 2 indicada en la tabla 3.5. Formulaciones de la crema antiinflamatoria.

**Tabla 4.6 Cálculos del HLB para el lote N002-0519.**

Sustancias grasas	HLB	Porcentaje de formulación	Porcentaje real de sustancias grasas
Alcohol cetílico	15	5%	17,24%
Acido esteárico	15	9%	31,03%
Aceite mineral	12	15%	51,73%
<b>Total</b>	42	29%	100%

**Fuente:** Autores

Para calcular el HLB de la crema se utiliza la siguiente ecuación:

$$HLB_c = \frac{15 * 17,24 + 15 * 31,03 + 12 * 51,72}{100} = 13,44$$

Usando tal fórmula, se puede predecir aproximadamente el HLB necesario para emulsificar el material en la crema farmacéutica, según los resultados se obtuvo un HLB de 13,44 lo que indica que el tipo de emulsión creada es O/W la cual está acorde al procedimiento, se eligió un emulsificante acorde al tipo y valor del HLB de la crema el cual es TWEEN 80.

Crema antiinflamatoria a base de los principios activos presentes en el jengibre (*Zingiber officinale*) en sinergia con las hojas de mango (*Mangifera indica* L.) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - julio 2019

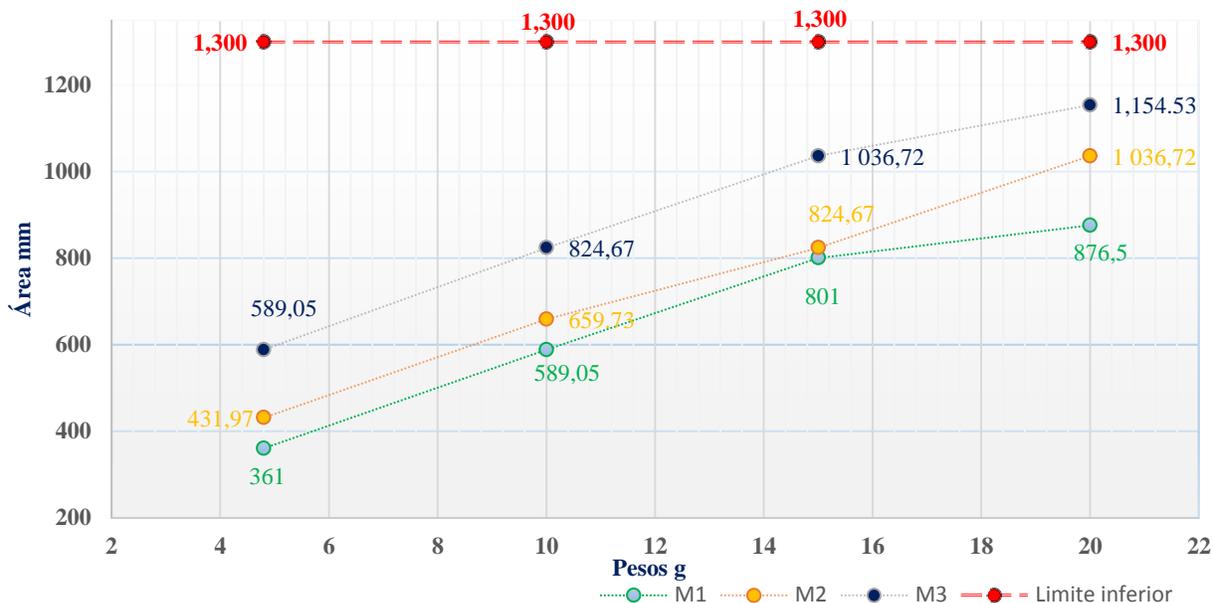
#### 4.1.2.1. Extensibilidad.

**Tabla 4.7 Resultados de extensibilidad N002-0519.**

<b>Muestra M1: 1 gramo</b>					
<b>Pesos g</b>	<b>Tiempo</b>	<b>Diámetros de la elipse cm</b>		<b>Área de extensibilidad mm<sup>2</sup></b>	<b>Criterios de aceptación 1 300-3 900 mm<sup>2</sup></b>
		<b>d1</b>	<b>d2</b>		
Peso del porta objeto 4.8 g	1 min	2,3	2	361	No cumple
Con peso de 10 g	1 min	3	2,5	589,05	No cumple
Con peso de 15 g	1min	3,4	3	801	No cumple
Con peso de 20 g	1min	3,6	3,1	876,50	No cumple
<b>Muestra M2: 1,5 gramo</b>					
<b>Pesos g</b>	<b>Tiempo</b>	<b>Diámetros de la elipse cm</b>		<b>Área de extensibilidad mm<sup>2</sup></b>	<b>Criterios de aceptación 1 300-3 900 mm<sup>2</sup></b>
		<b>d1</b>	<b>d2</b>		
Peso del porta objeto 4,8 g	1min	2,5	2,2	431,97	No cumple
Con peso de 10 g	1min	3	2,8	659,73	No cumple
Con peso de 15 g	1 min	3,5	3	824,67	No cumple
Con peso de 20 g	1min	4	3,3	1036,72	No cumple
<b>Muestra M3 : 2 gramo</b>					
<b>Pesos g</b>	<b>Tiempo</b>	<b>Diámetros de la elipse cm</b>		<b>Área de extensibilidad mm<sup>2</sup></b>	<b>Criterios de aceptación 1 300-3 900 mm<sup>2</sup></b>
		<b>d1</b>	<b>d2</b>		
Peso del porta objeto 4,8 g	1 min	3	2,5	589,05	No cumple
Con peso de 10 g	1 min	3,5	3	824,67	No cumple
Con peso de 15 g	1 min	4	3,3	1036,72	No cumple
Con peso de 20 g	1min	4,2	3,5	1 154,53	No cumple

**Fuente:** Autores

**Gráfico 4.4 Extensibilidad de la crema lote N002-0519.**



**Fuente:** Autores

En el gráfico 4.4 se aprecia que la muestra 1 presentó valores de 361 mm<sup>2</sup>, cuando se colocó encima el porta objeto, luego se colocó una pesa de 10 g obteniendo un peso de 589,05 mm<sup>2</sup>, posteriormente se colocó una pesa de 15 g y el valor obtenido fue de 801 mm<sup>2</sup>, cambiamos nuevamente la pesa por otra de 20 g y su extensibilidad fue de 876,50 mm<sup>2</sup>.

La muestra 2 presentó valores de 431,97 mm<sup>2</sup> al colocarle el porta objeto, con la pesa de 10 g siendo su extensibilidad de 659,7 mm<sup>2</sup>, con la pesa de 15 g su extensibilidad aumento considerablemente con un valor de 824,67 y al colocarle la pesa de 20 g su extensibilidad final fue de 1,036,72 mm<sup>2</sup>.

La muestra 3 dio valores de 589,05 mm<sup>2</sup> cuando se colocó el portaobjeto, luego se colocó la pesa de 10 g hubo un gran aumento en su extensibilidad de 824,67 mm<sup>2</sup>, posteriormente se cambió la pesa por una de 15 g y su extensibilidad siguió en aumento 1 036,72, por último, se cambió la pesa y se colocó la de 20 g y la extensibilidad final fue 1 154,53 mm<sup>2</sup>.

Los valores del área de extensibilidad de esta crema son más altos, con respecto a los valores del lote anterior, y cada una de las muestras que se tomó para este ensayo dieron resultados que se acercaron bastante al límite inferior de los criterios de aceptación. Sin embargo, la extensibilidad de esta crema se rechaza puesto que los datos obtenidos del área de extensibilidad de las 3 muestras tomadas están fuera de los criterios de aceptación establecidos por la USP 41.

#### 4.1.2.2. Características organolépticas.

Las pruebas de características organolépticas se realizaron para cualificar

**Tabla 4.8 Características organolépticas de la formulación 2.**

N002-0519						
Parámetro	Analista 1 / Ariel	Analista 2 / Katherine	Analista 3 / John	Analista 4/ prado	Analista 5 / Ileana	Analista 6 / José
Aspecto	Homogéneo	Viscoso	ligeramente viscoso	Homogéneo	homogéneo	Homogéneo
Color	Blanco	amarillo tenue	blanco	amarillo tenue	blanco	Amarillo tenue
Sabor	NO APLICA					
Olor	Sui generis a polisorbato	Sui generis a polisorbato	Sui generis a polisorbato	Sui generis a Polisorbato	Sui generis a polisorbato	Sui generis a Polisorbato

las propiedades físicas de la crema según lo destaca la USP 41.

**Fuente:** Autores

Según los resultados obtenidos de los criterios de 6 analistas diferentes en la tabla 4.8 se aprecia que el aspecto o apariencia de la formulación es homogéneo, logrando un aspecto aceptable pero no deseado, se necesita ajustar un poco las cantidades de agentes espesantes.

Con respecto al color de la formulación este se debe a la cantidad de aceite mineral utilizada, se necesita ajustar el porcentaje de este a un 10% para obtener mejores resultados.

La prueba del olor a las formas semisólidas se les realiza 15 minutos después de haberlo abierto, en este caso en particular el olor es característico al agente emulsionante (polisorbato 80).

Por lo antes mencionado y al análisis general de los resultados obtenidos el lote N002-0519 (formulación 2) no aprueba los ensayos descritos para características organolépticas según los criterios de los autores.

#### 4.1.2.3. Llenado mínimo.

**Tabla 4.9 Resultados de llenado mínimo a la formulación 2.**

N002-0519			
Muestra	Peso envase vacío g	Peso envase lleno g	Peso neto g
1	10,50	40,55	30,05
2	10,60	40,68	30,08
3	10,75	40,75	30,00
4	10,85	40,85	30,00
5	10,67	40,69	30,02
6	10,12	40,17	30,05
7	10,19	40,19	30,00
8	10,55	40,55	30,00
9	10,52	40,52	30,00
10	10,59	40,61	30,02
Promedio	10,53	40,56	30,02
Desviacion estandar	0,22701	0,22227	0,02859

**Fuente:** Autores

Los criterios de aceptación para el ensayo de llenado mínimo para una cantidad envasada de 30 g fueron de 31,5g – 28,5g (peso neto), cumpliendo con lo declarado en la USP 41 que declara que la cantidad etiquetada no debe ser menos del 90% del peso neto del producto. Obteniendo resultados dentro de las especificaciones para peso neto.

También cabe mencionar que se realizó una especificación para control interno de llenado incluyendo el peso promedio de los envases sin etiquetas y vacíos.

Cálculos:

$$30\text{g (cantidad declarada)} + 10,53\text{g (peso promedio de envase)} = 40,53\text{ g}$$

$$40,53\text{g} * 5\% = 2,02\text{ g}$$

$$40,53\text{g} \pm 2,026\text{g} = 42,56\text{g} - 38,50\text{g (especificación envase lleno)}.$$

Gráfico 4.5 Resultados de llenado mínimo con límites de aceptación.



**Fuente:** Autores

Según el comportamiento de la tendencia de los resultados mostrados en la gráfica 4.5 se declara que el lote N002-0519 **cumple** con el ensayo de llenado mínimo para cremas farmacéuticas debido a que los resultados van desde 40,17 g hasta 40,85 g los cuales están dentro de los límites o criterios de aceptación establecidos en base a los requisitos de la USP 41 la cual declara que la cantidad envasada debe ser mayor del 90% de la cantidad declarada.

#### 4.1.2.4. Ensayo de pH

**Tabla 4.10 resultados del lote N002-0519**

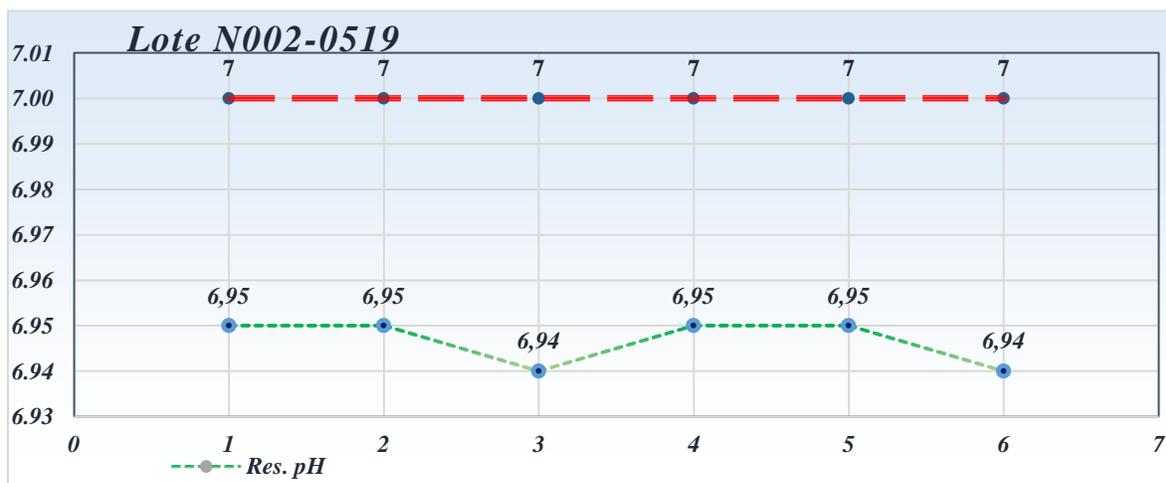
Muestra	Resultado	Muestra	Resultado
1	6,95	4	6,95
2	6,95	5	6,95
3	9,94	6	6,94
<b>Promedio</b>		6,94	
<b>Desviación estándar</b>		0,00408	

**Fuente:** Autores

La desviación estándar calculada es de 0,00408 este valor indica que los datos obtenidos en las seis replicas para cada medición de pH no se encuentran dispersos o bien dicho de otra forma la variabilidad es mínima.

Por lo tanto, desde el punto de vista de los autores, no existe mucha dispersión entre las repeticiones y se concluye que el promedio de las mediciones de pH tiene una tendencia a variar por debajo o por encima de 0,00408 por ciento; es decir que no hay variación significativa en los datos.

#### Gráfico 4.6 Resultados del ensayo de pH



**Fuente:** Autores

Tras el análisis de la tendencia de los resultados obtenidos comparados con los criterios de aceptación, se determinó que los resultados son sistemáticos y estables, no obstante, estos están muy estrechos al límite superior de los criterios

*Crema antiinflamatoria a base de los principios activos presentes en el jengibre (Zingiber officinale) en sinergia con las hojas de mango (Mangifera indica L.) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - julio 2019*

de aceptación; se determinó que es necesario realizar un ajuste de los porcentajes de excipientes empleados en la formulación del lote N002-0519.

Por ende, se afirma que dicha formulación aprueba los ensayos de pH declarados en la USP 41 para formas semisólidas, sin embargo, se realizaron ajustes a la fórmula cuali-cuantitativa con el fin de lograr ajustar el pH.

#### 4.1.3. Formulación del lote N003-0519.

El lote N003-0519 comprende a la formulación 3 indicada en la tabla 3.5. Formulaciones de la crema antiinflamatoria.

**Tabla 4.11 cálculos del HLB para lote N003-0519**

Sustancias grasas	HLB	Porcentaje de formulación	Porcentaje real de sustancias grasas
Alcohol cetílico	15	9%	37,5%
Acido esteárico	15	5%	20,83%
Aceite mineral	12	10%	41,67%
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>24%</b>	<b>100%</b>

**Fuente:** Autores

Para calcular el HLB de la crema se utiliza la siguiente ecuación:

$$HLB_c = \frac{15 * 37,5 + 15 * 20,83 + 12 * 41,66}{100} = 13,74$$

Usando tal fórmula, se puede predecir aproximadamente el HLB necesario para emulsificar el material en la crema farmacéutica, según los resultados se obtuvo un HLB de 13,74 lo que indica que el tipo de emulsión creada es O/W la cual está acorde al procedimiento, se eligió un emulsificante acorde al tipo y valor del HLB de la crema el cual es TWEEN 80.

*Crema antiinflamatoria a base de los principios activos presentes en el jengibre (Zingiber officinale) en sinergia con las hojas de mango (Mangifera indica L) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - julio 2019*

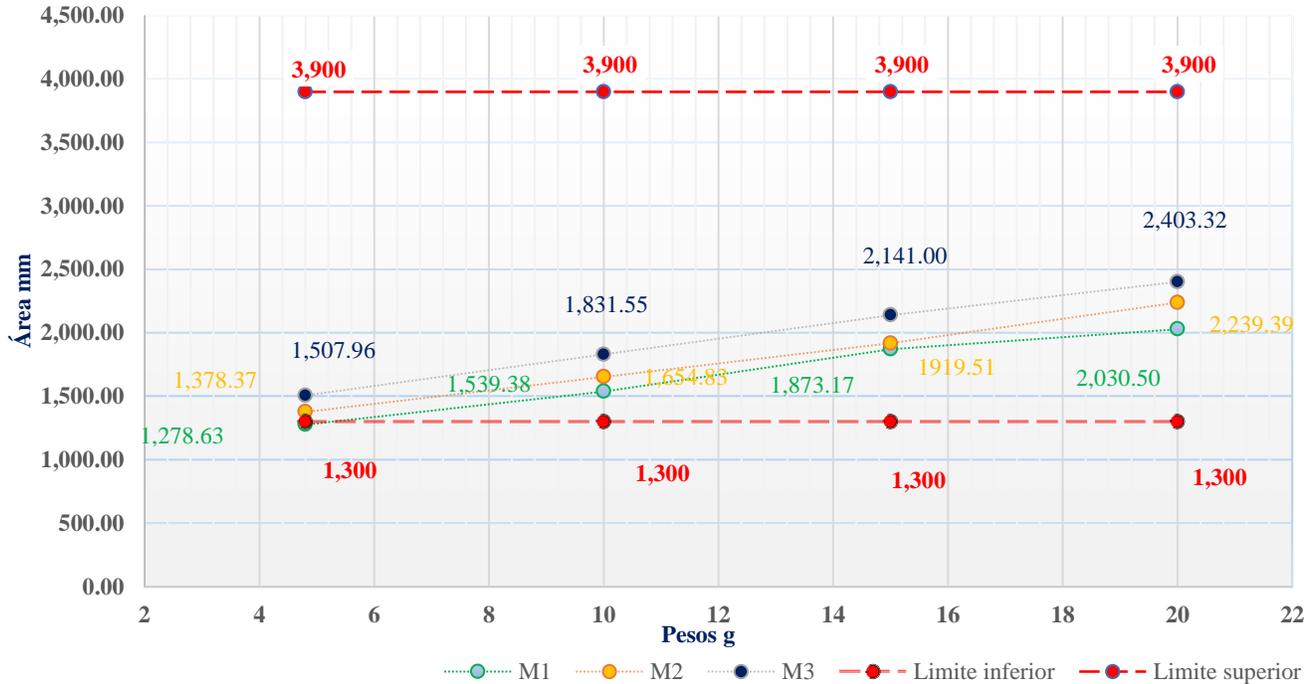
#### 4.1.3.1. Extensibilidad.

**Tabla 4.12 Resultados de la extensibilidad.**

Muestra M1: 1 gramo					
Pesos g	Tiempo	Diámetros de la elipse cm		Área de extensibilidad mm <sup>2</sup>	Criterios de aceptación 1 300-3 900 mm <sup>2</sup>
		d1	d2		
Peso del porta objeto 4,8 g	1 min	4,4	3,7	1 278,63	No Cumple
Con peso de 10 g	1 min	4,9	4	1 539,38	Cumple
Con peso de 15 g	1min	5,3	4,5	1 873,17	Cumple
Con peso de 20 g	1min	5,5	4,7	2 030,5	Cumple
Muestra M2: 1,5 gramo					
Pesos g	Tiempo	Diámetros de la elipse cm		Área de extensibilidad mm <sup>2</sup>	Criterios de aceptación 1 300-3 900 mm <sup>2</sup>
		d1	d2		
Peso del porta objeto 4,8 g	1min	4,5	3,9	1 378,37	Cumple
Con peso de 10 g	1min	4,9	4,3	1 654,83	Cumple
Con peso de 15 g	1 min	5,2	4,7	1 919,51	Cumple
Con peso de 20 g	1min	5,7	5	2 239,39	Cumple
Muestra M3 : 2 gramo					
Pesos g	Tiempo	Diámetros de la elipse cm		Área de extensibilidad mm <sup>2</sup>	Criterios de aceptación 1 300-3 900 mm <sup>2</sup>
		d1	d2		
Peso del porta objeto 4,8 g	1 min	4,8	4	1 507,96	Cumple
Con peso de 10 g	1 min	5,3	4,4	1 831,55	Cumple
Con peso de 15 g	1 min	5,8	4,7	2 141,00	Cumple
Con peso de 20 g	1min	6	5,1	2 403,32	Cumple

**Fuente:** Autores

**Gráfico 4.7 Extensibilidad del lote N003-0519.**



**Fuente:** Autores

La muestra 1 presentó valores de 1 278,63 mm<sup>2</sup> cuando se colocó encima el porta objeto, luego se colocó una pesa de 10 g y su resultado fue de 1 539,38 mm<sup>2</sup>, posteriormente se colocó una pesa de 15 g y el valor obtenido fue de 1 873,17 mm<sup>2</sup>, cambiamos nuevamente la pesa por otra de 20 g y su extensibilidad fue de 2 030,5 mm<sup>2</sup>.

La muestra 2 presentó valores de 1 378,37 mm<sup>2</sup> al colocarle el porta objeto, con la pesa de 10 g hubo un ligero cambio en su extensibilidad de 1 654,83 mm<sup>2</sup>, con la pesa de 15 g su extensibilidad fue de 1 919,51 mm<sup>2</sup> y al colocarle la pesa de 20 g su extensibilidad final fue de 2 239,39 mm<sup>2</sup>.

En la muestra 3 se obtuvo valores de 1 507,96 mm<sup>2</sup> cuando se colocó el portaobjeto, luego se colocó la pesa de 10 g hubo un gran aumento en su extensibilidad de 1 831,55 mm<sup>2</sup>, posteriormente se cambió la pesa por una de 15 g

*Crema antiinflamatoria a base de los principios activos presentes en el jengibre (Zingiber officinale) en sinergia con las hojas de mango (Mangifera indica L.) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - julio 2019*

y su extensibilidad siguió en aumento 2 141,00 mm<sup>2</sup>, por último se cambió la pesa y se colocó la de 20 g y la extensibilidad final fue 2 403,32 mm<sup>2</sup>.

Los resultados del área de extensibilidad del lote N003-0519 están dentro de los criterios de aceptación que manda la USP 41 la cual establece un margen de aceptación de 1 300-3 900 mm<sup>2</sup>, por lo tanto la extensibilidad de la crema se acepta, y es una prueba que guarda una estrecha relación con la apariencia de la formulación, que no debe de ser poco extensible (muy viscosa), ni demasiado extensible (muy fluida), ya que sería muy desagradable al momento de su aplicación e incómodo para el paciente.

Es importante señalar que este ensayo se realiza de forma manual, por lo que pequeñas variaciones en su ejecución repercuten de forma marcada en los resultados. Estas variaciones pueden estar dadas por la fuerza con la que se coloca el portaobjeto sobre la muestra, que no siempre se logra que sea la misma, en la destreza del analista para determinar los diámetros de la elipse y en la exactitud de la cantidad de semisólido que se pesa para el ensayo.

#### 4.1.3.2. Características organolépticas.

**Tabla 4.13 Características organolépticas de la formulación 3.**

N003-0519						
Parámetro	Analista 1 / Ariel	Analista 2 / Katherine	Analista 3 / John	Analista 4/ prado	Analista 5 / Ileana	Analista 6 / José
Aspecto	Mezcla homogénea	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo
Color	Blanco	Blanco	Blanco	Blanco	Blanco	Blanco
Sabor	NO APLICA					
Olor	Sui generis a esencia de mango	Sui generis a esencia de mango	Sui generis a esencia de mango	Sui generis a esencia de mango	Sui generis a esencia de mango	Sui generis a esencia de mango

**Fuente:** Autores

Según los resultados obtenidos de los criterios de 6 analistas diferentes con el fin de proporcionar resultados más certeros y específicos, el aspecto de la crema es una mezcla homogénea, esto se debe desde el punto de vista físico-químico a una estabilidad extracto de los metabolitos vs excipientes, otra explicación al resultado es la cantidad adecuada y equilibrio de los agentes espesantes y el agente emulsificante, por ende, se declara que la formulación 3 tiene un aspecto óptimo.

El color obtenido de la formulación (Lote N003-0519) es blanco, siendo este un color aceptable dentro de los criterios de los formuladores.

La prueba de sabor por motivos fisiológicos y de lógica farmacológica no es aplicable para formas farmacéuticas semisólidas debido a que no está destinado a la administración oral ni aplicación a este tipo específico de mucosas.

La prueba del olor se realizó 15 minutos luego de la apertura del envase, obteniendo como resultado olor característico a esencia de mango, parámetro que dentro de los criterios de los formuladores es el deseado.

Por el análisis general y detallado de lo antes mencionado se puede decir que el Lote N003-0519 (formulación 3) pasa los controles del ensayo de características organolépticas. Parámetro que es solamente cualitativo y descriptivo cuyas especificaciones son propuestas por los formuladores.

#### **4.1.3.3. Llenado mínimo.**

**Tabla 4.14 Resultados de llenado mínimo formulación 3.**

LOTE N003-0519			
Muestra	Peso envase vacío g	Peso envase lleno g	Peso neto g
1	11,04	41,04	30,00
2	10,49	40,49	30,00
3	10,99	41,01	30,02
4	10,13	40,18	30,05

*Crema antiinflamatoria a base de los principios activos presentes en el jengibre (Zingiber officinale) en sinergia con las hojas de mango (Mangifera indica L.) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - julio 2019*

5	10,72	40,73	30,01
6	10,78	40,78	30,00
7	10,61	40,61	30,00
8	10,81	40,86	30,05
9	10,40	40,40	30,00
10	10,53	40,53	30,00
Promedio	10,65 g	40,66 g	30,01 g
Desviación estandar	0,27680	0,27333	0,02057

**Fuente:** Autores

Los criterios de aceptación para el ensayo de llenado mínimo para una cantidad envasada de 30 g fueron de 28,5 g – 31,5 g (peso neto), cumpliendo con lo declarado en la USP 41 que declara que la cantidad etiquetada no debe ser menos del 90% del peso neto del producto. Obteniendo resultados dentro de las especificaciones para peso neto.

También cabe mencionar que se realizó una especificación para control interno de llenado incluyendo el peso promedio de los envases sin etiquetas y vacíos.

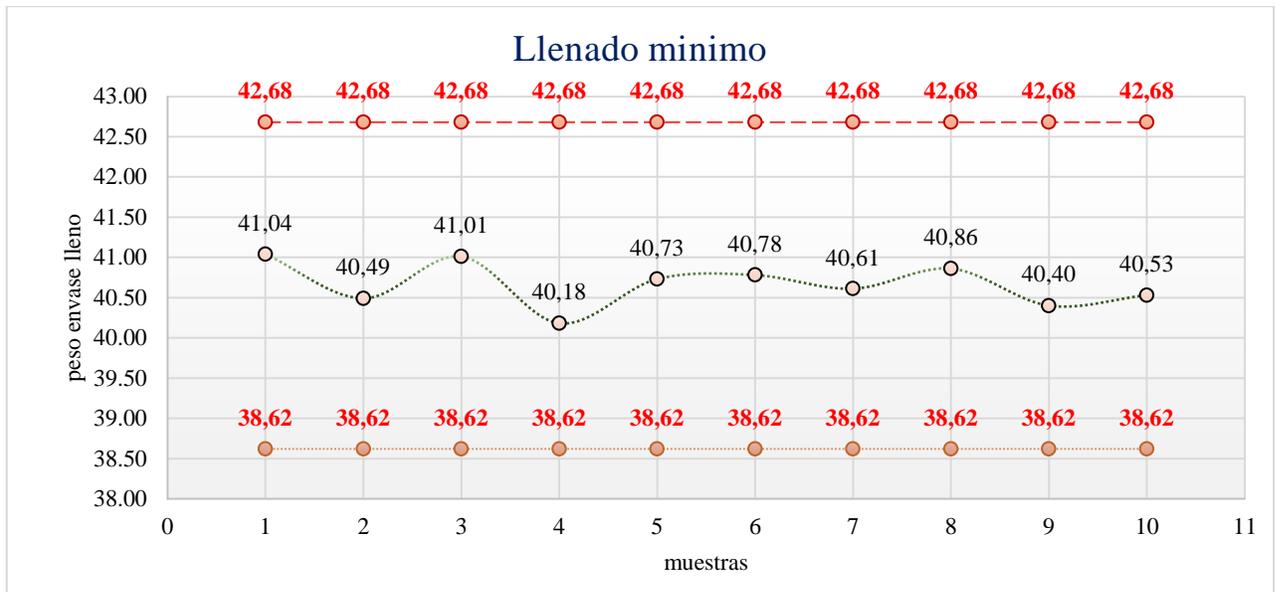
Cálculos:

$$30\text{g (cantidad declarada)} + 10,65\text{g (peso promedio de envase)} = 40,65\text{ g}$$

$$40,65\text{g (peso del envase lleno)} * 5\% = 2,03\text{g}$$

$$40,65\text{g} \pm 2,03\text{ g} = 42,68\text{g} - 38,62\text{g (especificación envase lleno)}.$$

**Gráfico 4.8 Resultados del ensayo de llenado mínimo.**



**Fuente:** Autores

Según el comportamiento de la tendencia de los resultados se declara que el lote N003-0519 **cumple** con el ensayo de llenado mínimo para cremas farmacéuticas debido a que los resultados van desde 59,998 g hasta 61,554 g los cuales están dentro de los límites o criterios de aceptación establecidos en base a los requisitos de la USP 41 la cual declara que la cantidad envasada debe ser mayor del 90% de la cantidad declarada.

Luego del análisis de los resultados de los 3 lotes, el lote N003-0519 es el único lote que cumple satisfactoriamente con todos y cada uno de los ensayos propuestos de acuerdo con la RTCA y está dentro de las especificaciones, por ende dicho lote Aprueba los controles en proceso y producto terminado especificados, siendo este la formulación más apta en base a los resultados de laboratorio.

#### 4.1.3.4. Ensayo de pH

**Tabla 4.15 Resultados de pH del lote N003-0519**

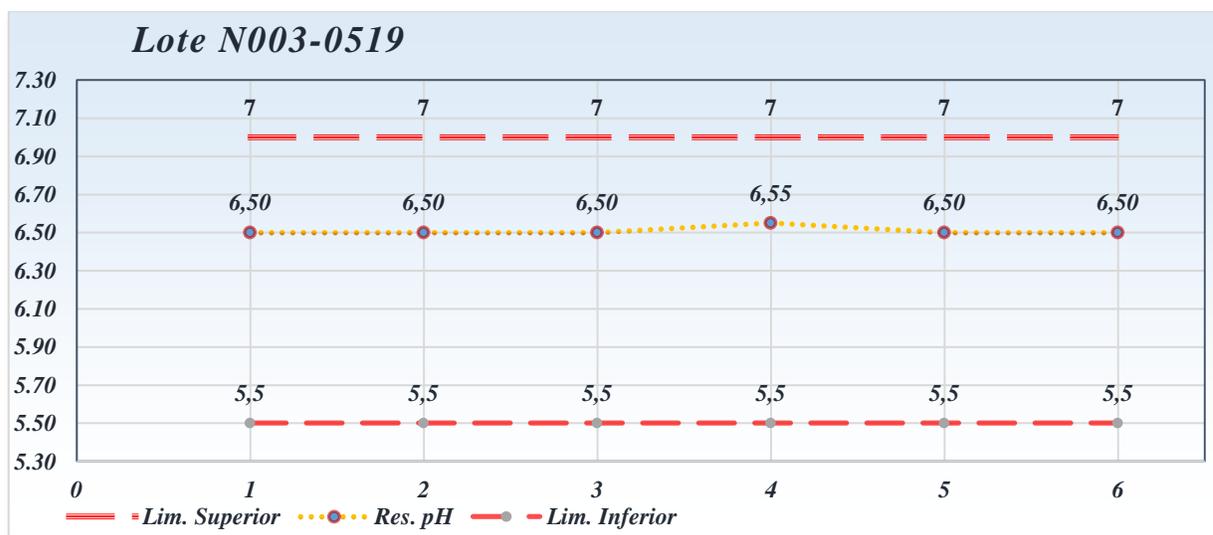
Muestra	Resultado	Muestra	Resultado
1	6,50	4	6,55
2	6,50	5	6,50
3	6,50	6	6,50
<b>Promedio</b>		6,51	
<b>Desviación estándar</b>		0,02041	

**Fuente:** Autores

La desviación estándar calculada es de 0,02041 este valor indica que los datos obtenidos en las seis replicas para cada medición de pH no se encuentran dispersos o bien dicho de otra forma la variabilidad es mínima.

Por lo tanto, no existe mucha dispersión entre las repeticiones y se concluye que el promedio de las mediciones de pH tiene una tendencia a variar por debajo o por encima de 0,02041 por ciento; es decir que no hay variación significativa en los datos.

#### Gráfico 4.9 Resultados del ensayo de pH



**Fuente:** Autores

La USP 41 NF 36 establece como prueba para cremas farmacéuticas el pH, esta normativa declara que los criterios de aceptación para dicha prueba se establecen en base al uso y sitio de administración de la formulación. En base a ello se estableció el pH óptimo de la formulación en un rango de 5,5 – 7, con el fin de ser compatible al pH de la piel.

Tras el análisis de la tendencia de los resultados obtenidos comparados con los criterios de aceptación presentados en el grafico 4.9, se determinó que los resultados son sistemáticos y estables, y estos están dentro de los criterios de aceptación. Por ende, se afirma que dicha formulación aprueba los ensayos de pH declarados en la USP 41 para formas semisólidas y cumple con los parámetros propuestos.



# Capítulo V



## **5.1. CONCLUSIONES**

1. Se lograron conocer características físico-químicas y botánicas de los metabolitos secundarios (*Gingerol* y *Mangiferina*). Se afirma que los extractos de la raíz del jengibre y hojas de mango se pueden utilizar en sinergia dentro de una formulación ya que sus características físico-químicas y actividades terapéuticas son similares.
2. El método de extracción discontinua por decocción permitió obtener un extracto con los metabolitos secundarios presentes en la raíz del jengibre y las hojas de mango a una concentración m/v del 10%.
3. Se formularon tres lotes distintos de crema farmacéutica con propiedades antiinflamatorias cuyos porcentajes variaron a lo largo del trabajo investigativo. Dichas modificaciones se realizaron en base a los criterios del handbook of pharmaceutical excipients y fueron específicamente aplicadas a los porcentajes de los agentes espesantes (ácido esteárico y alcohol cetílico), conservantes (parabenos) y emulsificante (tween 80).
4. Se realizaron los ensayos en proceso (extensibilidad) y de producto terminado (características organolépticas, llenado mínimo y pH), a las tres diferentes formulaciones propuestas, obteniendo tras un análisis de los resultados que el lote N003-0519 es la única formulación que aprueba todos y cada uno de los ensayos descritos debido a las mejoras implementadas a lo largo de la elaboración del presente trabajo investigativo.

## **5.2. RECOMENDACIONES**

Dentro de una investigación tan innovadora como lo fue esta, siempre se desea que haya una mejora continua de la misma, por lo tanto, se les recomienda a futuros investigadores lo siguiente:

1. Ampliar los controles de producto terminado tales como: Identificación general o específica, recuento microbiano, con el fin de certificar la calidad y las propiedades de la crema.
2. Aplicar un método de extracción selectivo para las hojas de mango y la raíz de jengibre, con el que se puedan extraer los metabolitos secundarios (*Gingerol* y *Mangiferina*) en mayor concentración y pureza.
3. Determinar mediante un estudio de estabilidad el periodo de vida útil y las condiciones de almacenamiento de la crema.
4. Realizar ensayos preclínicos a la forma farmacéutica, con el fin de evaluar la efectividad de la actividad antiinflamatoria que la crema posee, para garantizar de esta manera su acción farmacológica.

*Crema antiinflamatoria a base de los principios activos presentes en el jengibre (Zingiber officinale) en sinergia con las hojas de mango (Mangifera indica L.) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - Julio 2019*

### 5.3. BIBLIOGRAFÍA

*Handbook of pharmaceutical excipients 5th edition* . (2006). London: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.

*Handbook-of-Pharmaceutical-Excipients 6th Edition*. (2009). Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, UK.

(2009). Manual de excipientes farmacéuticos sexta edición. Londres : RPS Publishing.

(2009). Manual de los excipientes farmacéutico sexta edición. Londres: RPS Publishing.

(2009). Manual de los excipientes farmacéutico sexta edición. Londres: RSP Publishing.

(2009). Manual de los excipientes farmacéutico sexta edición. Londres: RPS Publishing.

(2009). Manual de los excipientes farmacéutico sexta edición. Londres: RPS Publishing.

*Manual de los excipientes farmaceuticos 6ta Edicion* . (2009). Londres: Real Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña, Londres, Reino Unido .

(2009). Manual de los excipientes farmacéuticos sexta edición. Londres : RPS Publishing .

*slideshare*. (27 de 08 de 2015). Obtenido de <http://es.sledishare.net>

Alan Steven, J. L. (2011). *Patología Clínica* (3ra ed.). (I. Danjanov, Ed.) USA.

Ana Marco. (21 de septiembre de 2015). *TOPPLANT*. Obtenido de TOPPLANT:  
<https://www.topplant.es/jengibre/>

Barreno, P. G. (2008). Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. En P. G. Barreno. Madrid, España.

Calero, J. (2017). *Tecnología farmacéutica formas farmacéuticas solidad y semisolidas*. León.

Canales, A. P. (1996). *Blog Educativo 14*. Obtenido de <https://evidencia.com/archivos/2128>

Cañigual, A. (2005). PLANTAS MEDICINALES Y DROGAS VEGETALES.

Carlos Martinez. (11 de 10 de 2015). *Facultad de Enfermería de Albacete*. Obtenido de <https://previa.uclm.es/ab/enfermeria/revista/numero%204/pinflamatorio4.htm>

Castaños., E. (28 de 04 de 2017). *Lidia con la Química*. Obtenido de Lidia con la Química:  
<http://www.lidiaconlaquimica.wordpress.com>

Conrado, A. E. (julio de 2005). *biblioteca usac*. Obtenido de biblioteca usac:  
[http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/08/08\\_0951\\_Q.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/08/08_0951_Q.pdf)

Coronel, R. (25 de 05 de 2015). *slideshare*. Obtenido de slideshare:  
<https://es.slideshare.net/rodrigoconelrodro/formas-farmaceticas-formas-farmacuticas-semislidas>

*Crema antiinflamatoria a base de los principios activos presentes en el jengibre (Zingiber officinale) en sinergia con las hojas de mango (Mangifera indica L.) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - Julio 2019*

Dr. Roberto Hernández Sampieri, Dr. Carlos Fernández Collado. (22 de 05 de 2010). *Esup*. Obtenido de

[https://www.esup.edu.pe/descargas/dep\\_investigacion/Metodologia%20de%20la%20investigaci%C3%B3n%205ta%20Edici%C3%B3n.pdf](https://www.esup.edu.pe/descargas/dep_investigacion/Metodologia%20de%20la%20investigaci%C3%B3n%205ta%20Edici%C3%B3n.pdf)

EcudRed. (2017). Mango. <https://www.ecured.cu/Mangifera>.

Gabino, G. (10 de 05 de 2007). *Academia*. Obtenido de Academia:  
<https://www.arbolesornamentales.es/Mangiferaindica.htm>

García, M. (21 de 09 de 2017). *Howtogetrid*. Obtenido de Howtogetrid: <http://htdetrid.com>

Garrido, G. (10 de 05 de 2007). *ResearchGate*. Obtenido de ResearchGate:  
<http://www.researchgate.net>

Grosso, T. (27/06/2016). Propiedades del jengibre y como consumirlo.  
<https://www.labioguia.com/notas/propiedades-del-jengibre-y-como-consumirlo.amp>

Guevara, E. (2017). *blogspot*. Obtenido de <http://ernestoguevarafour.blogspot.com>

Guevara, G. E. (01 de 11 de 2012). *Quinoa.pe*. Obtenido de Quinoa.pe: <http://quinoa.pe/wp-content/uploads/2016/08/56T00365.pdf>

Hernandez, A. (15 de 03 de 2013). *Cactus y Suculentas en Nicaragua*. Obtenido de Cactus y Suculentas en Nicaragua: <http://eco-nica.shop/node/40>

<http://www.educred.cu/Jengibre>. (s.f.).

Jato, D. J. (Mayo,2001). *Tecnología Farmacéutica* (Vol. II). Madrid, España: Editorial Síntesis.

José A. Jiménez Díaz, J. M. (01 de 04 de 2003). *UNIVERSIDAD EARTH*. Obtenido de UNIVERSIDAD EARTH: [http://usi.earth.ac.cr/glas/sp/Mango/mango.htm#\\_Toc46022580](http://usi.earth.ac.cr/glas/sp/Mango/mango.htm#_Toc46022580)

Juanto, I. L. (5 de agosto de 2014). *Wed del profesor.Aula*. Obtenido de Wed del profesor.Aula:  
<https://www.weddelprofesoraula.ve/ingenieria/mabel/materias.es>

Lewin, J. (22 de 05 de 2014). *BBC*. Obtenido de BBC: <http://www.bbc.com/mundo/noticias>

Leyva, L. F. (03 de 04 de 2018). *Tuberculos.Org*. Obtenido de Tuberculos.Org:  
<Http://www.Tuberculos.org.com>

Map Dirección. (04 de febrero de 2019). *Map Dirección*. Obtenido de  
<http://www.mapsdirection.info>

María A. Rosella, G. B. (1996). *Jenjibre (Zingiber officinale, Zingiberaceae): Etnofarmacognosia, Cultivo, Composición Química y Farmacología*. Argentina.

Martínez, R. E. (10 de 9 de 2013). *DSPACE*. Obtenido de  
<http://dspace.espace.edu.ec/bitstream/123456789/733/1/56T00251.pdf>

*Crema antiinflamatoria a base de los principios activos presentes en el jengibre (Zingiber officinale) en sinergia con las hojas de mango (Mangifera indica L.) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - Julio 2019*

Mendez, A. (2012). Jengibre para aliviar la artritis. *Mis remedios caseros*. <http://www.mis-remedios-caseros.com/jengibre-para-aliviar-la-artritis.htm>.

Pharmaceutical Technology. (febrero de 2019). *Pharmaceutical Technology*. Obtenido de [http://www.pharmatechespanol.com.mx/numero\\_reciente](http://www.pharmatechespanol.com.mx/numero_reciente)

Piura, J. L. (15 de 09 de 2011). *Blog.UCA*. Obtenido de <http://blog.uca.edu.ni/jmedina/files/2011/06/Protocolo-de-Investigacion.docx>

ResearchGate. (febrero de 2019). *researchgate*. Obtenido de researchgate: [https://www.researchgate.net/figure/Figura-1-Metabolismo-del-acido-araquidonico-y-modificaciones-causadas-por-la-aspirina-1\\_fig2\\_273271230](https://www.researchgate.net/figure/Figura-1-Metabolismo-del-acido-araquidonico-y-modificaciones-causadas-por-la-aspirina-1_fig2_273271230)

Reyes, R. M. (junio de 2014). *DSPACE*. Obtenido de <http://dspace.ucacue.edu.ec/bitstream/reducacue/6543/1/Estudio%20de%20las%20aplicaciones%20terap%C3%A9uticas%20del%20jengibre.pdf>

Rowe, E. p. (2009). *Manual de Los excipientes farmacéuticos Handbook*. Real Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña, Londres, Reino Unido .

Sampieri, R. H. (2006). *Metodología de la investigación* .

Sanchez, J. M. (01 de 10 de 2017). *Arboles ornamentales*. Obtenido de Arboles ornamentales: [https://www.academia.edu/2227788/Mangifera\\_indica\\_Mango\\_](https://www.academia.edu/2227788/Mangifera_indica_Mango_)

Sevilla, E. (7 de febrero de 2019). *Digale adios a la caída del cabello*. Obtenido de belleza desde adentro: <https://elenasevilla.com/2017/03/21/digale-adios-a-la-caida-del-cabello-con-jengibre/>

Torres, M. (20 de 04 de 2015). *unam.mx*. Obtenido de unam.mx: [http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/Cremas\\_1438.pdf](http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/Cremas_1438.pdf)

USP 41 NF36, F. d. (2018). United States: USAID.

USP 41 NF36, F. d. (2018). United States: USAID.

USP 41 NF36, F. d. (2018). United States: USAID.

Von, C. (01 de 04 de 2015). *Ecured*. Obtenido de Ecured: <http://www.Edcured.cu/Mangifera>

Zozoranga, R. M. (19 de 06 de 2014). *Dspace*. Obtenido de Dspace: <http://dspace.ucacue.edu.ec/bitstream/reducacue/6543/1/Estudio%20de%20las%20aplicaciones%20terap%C3%A9uticas%20del%20jengibre.pdf>



## ANEXO 1. Fichas técnicas de los excipientes.

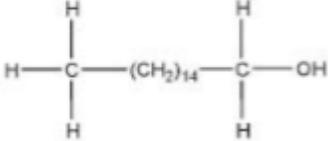
### Anexo 1.1

<b>Nombre:</b>	<b>Aceite mineral</b>
➤ <b>Nombre IUPAC:</b>	n/a
➤ <b>Forma estructural:</b>	n/a
➤ <b>Formula química:</b>	n/a
➤ <b>Peso molecular:</b>	n/a
<b>❖ Propiedades Físico-Química</b>	
➤ <b>Estado físico:</b>	Líquido
➤ <b>Apariencia:</b>	Líquido oleoso
➤ <b>Olor:</b>	sin olor
➤ <b>Color:</b>	Incoloro
➤ <b>Punto de ebullición °C</b>	> 360 °C
➤ <b>Punto de fusión °C:</b>	n/a
➤ <b>Viscosidad:</b>	Dinámica 110-230 mPa s(110-230 cP) a 20 °C
➤ <b>Densidad:</b>	en 15°C 0,82 g/cm <sup>3</sup>
➤ <b>pH:</b>	n/a
➤ <b>Solubilidad:</b>	Prácticamente insoluble en etanol (95%), glicerina, y agua; soluble en acetona, benceno, cloroformo, disulfuro de carbono, éter, y éter de petróleo. Miscible con aceites volátiles y fijos aceites, con la excepción de aceite de ricino
<b>Fuente: (Manual de los excipientes farmacéutico sexta edición, 2009)</b>	

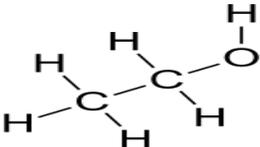
## Anexo 1.2

Nombre:	Ácido esteárico
➤ <b>Nombre IUPAC:</b>	Acido n-octade canoico, Acido 1-heptadecanocarboxílico
➤ <b>Forma estructural:</b>	
➤ <b>Formula química:</b>	C <sub>18</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub>
➤ <b>Peso molecular:</b>	284.48 g/mol
<b>❖ Propiedades Físico-Química</b>	
➤ <b>Estado físico:</b>	Sólido
➤ <b>Apariencia:</b>	Ceroso
➤ <b>Olor:</b>	sin olor
➤ <b>Color:</b>	Blanco
➤ <b>Punto de ebullición °C</b>	383 °C
➤ <b>Punto de fusión °C:</b>	69 °C
➤ <b>Viscosidad:</b>	n/a
➤ <b>Densidad:</b>	0,980 g/cm <sup>3</sup>
➤ <b>pH:</b>	n/a
➤ <b>Solubilidad:</b>	Totalmente soluble en benceno, éter, cloroformo, tetracloruro de carbono, Soluble en etanol (95%), hexano, y propilenglicol; prácticamente insoluble en agua
<b>Fuente: (Manual de los excipientes farmacéuticos sexta edición, 2009)</b>	

### Anexo 1.3

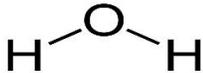
Nombre:		Alcohol cetílico
➤ Nombre IUPAC:	1-hexadecanol	
➤ Forma estructural:	Fórmula Estructural 	
➤ Fórmula química:	C <sub>16</sub> H <sub>33</sub> OH	
➤ Peso molecular:	242.44 g/mol	
<b>❖ Propiedades Físico-Química</b>		
➤ Estado físico:	Sólido	
➤ Apariencia:	Escamas o gránulos	
➤ Olor:	sin olor	
➤ Color:	Blanco	
➤ Punto de ebullición °C	344 °C	
➤ Punto de fusión °C	45- 52 °C	
➤ Viscosidad:	Dinámica % 7 mPa s (7 cP) a 50 °C	
➤ Densidad:	0,908 g/cm <sup>3</sup>	
➤ pH:	5-6.5	
➤ Solubilidad:	Totalmente soluble en etanol (95%) y éster, solubilidad creciente al aumentar la temperatura: prácticamente insoluble en agua, miscibles cuando se funde con las grasas, líquidos y parafinas semisólida y miristato de isopropilo.	
<b>Fuente: (Manual de excipientes farmacéuticos sexta edición, 2009)</b>		

## Anexo 1.4

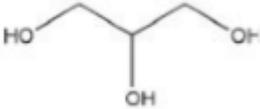
Nombre: Alcohol etílico	
➤ Nombre IUPAC:	
➤ Forma estructural:	
➤ Formula química:	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH
➤ Peso molecular:	46,07 g/mol
➤ Propiedades Físico-Química	
➤ Estado físico:	Líquido
➤ Apariencia:	Líquido incoloro volátil de olor característico y agradable.
➤ Olor:	Característico
➤ Color:	Incoloro
➤ Punto de ebullición °C	351,6 K (78 °C)
➤ Punto de fusión °C	158,9 K (-114 °C)
➤ Viscosidad:	1,074 mPa·s a 20 °C.
➤ Densidad:	0,789 g/cm <sup>3</sup>
➤ pH:	n/a
➤ Solubilidad:	Miscible en agua, alcohol metílico, éter, cloroformo, acetona y benceno
<b>Fuente:</b> Fuente especificada no válida.	

Crema antiinflamatoria a base de los principios activos presentes en el jengibre (*Zingiber officinale*) en sinergia con las hojas de mango (*Mangifera indica* L.) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - Julio 2019

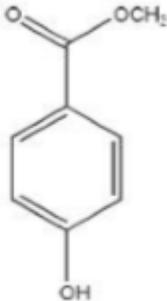
## Anexo 1.5

➤ <b>Nombre:</b>	Agua
➤ <b>Nombre IUPAC:</b>	Agua
➤ <b>Forma estructural:</b>	
➤ <b>Formula química:</b>	H <sub>2</sub> O
➤ <b>Peso molecular:</b>	18.01528 g/mol
➤ <b>Propiedades Físico-Química</b>	
➤ <b>Estado físico:</b>	Líquido
➤ <b>Apariencia:</b>	Transparente
➤ <b>Olor:</b>	Sin olor
➤ <b>Color:</b>	Incoloro
➤ <b>Punto de ebullición °C</b>	100 °C
➤ <b>Punto de fusión °C</b>	0°C
➤ <b>Viscosidad:</b>	0,952 mPa s a 20 °C
➤ <b>Densidad:</b>	1 g /cm <sup>3</sup> a 20 °C
➤ <b>pH:</b>	6,8 -7,8
<b>Fuente:</b> Fuente especificada no válida.	

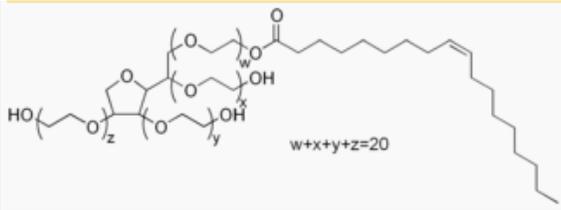
## Anexo 1.6

Nombre: ➤ Glicerina	
➤ Nombre IUPAC:	1,2,3-Propanotriol; 1,2,3-Trihidroxipropa
➤ Forma estructural:	Fórmula Estructural 
➤ Formula química:	C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>
➤ Peso molecular:	92.09382 g/mol
➤ Propiedades Físico-Química	
➤ Estado físico:	Líquido
➤ Apariencia:	aceitoso transparente
➤ Olor:	sin olor
➤ Color:	Incoloro
➤ Punto de ebullición °C	290°C
➤ Punto de fusión °C	17,8°C
➤ Viscosidad:	30°C: 612 mPa.s
➤ Densidad:	20°C: 1,26 g/cm <sup>3</sup>
➤ pH:	n/a
➤ Solubilidad:	Soluble en agua, etanol, acetona y acetato de etilo. Insoluble en aceites/grasas.
<b>Fuente: (Manual de los excipientes farmacéutico sexta edición, 2009)</b>	

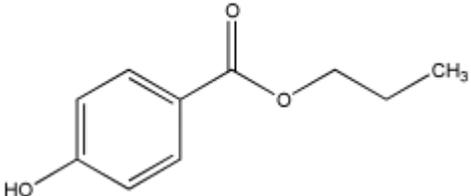
## Anexo 1.7

<b>Nombre:</b>		<b>Metilparabeno</b>
➤ <b>Nombre IUPAC:</b>	4-hidroxibenzoato de metilo sódico	
➤ <b>Forma estructural:</b>	Fórmula Estructural 	
➤ <b>Formula química:</b>	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	
➤ <b>Peso molecular:</b>	152.15 g/mol	
➤ <b>Propiedades Físico-Química</b>		
<b>Estado físico:</b>	Polvo	
<b>Apariencia:</b>	Polvo fino blanco a blanco marfil	
<b>Olor:</b>	ligero olor	
<b>Color:</b>	Blanco	
<b>Punto de ebullición °C</b>	275°C	
<b>Punto de fusión °C</b>	125-128 °C	
<b>Viscosidad:</b>	n/a	
<b>Densidad:</b>	1,352 g/cm <sup>3</sup>	
<b>pH:</b>	n/a	
<b>Solubilidad:</b>	Insoluble en agua, escasamente soluble en alcohol, soluble en solventes orgánicos	
<b>Fuente: (Manual de los excipientes farmacéutico sexta edición, 2009)</b>		

## Anexo 1.8

➤ <b>Nombre:</b>	<b>Tween 80 polisorbato</b>
➤ <b>Nombre IUPAC:</b>	monooleato de polioxietilen(20)sorbitano
➤ <b>Forma estructural:</b>	
➤ <b>Formula química:</b>	$C_{64}H_{124}O_{26}$
➤ <b>Peso molecular:</b>	1,310 g/mol
<b>❖ Propiedades Físico-Química</b>	
➤ <b>Estado físico:</b>	Líquido
➤ <b>Apariencia:</b>	Líquido oleoso límpido, o ligeramente opalescente
➤ <b>Olor:</b>	sin olor
➤ <b>Color:</b>	Incoloro
➤ <b>Punto de ebullición °C</b>	100°C
➤ <b>Punto de fusión °C</b>	n/a
➤ <b>Viscosidad:</b>	300- 500 mm <sup>2</sup> /s (25 °C)
➤ <b>Densidad:</b>	1,06-1,09 g/cm <sup>3</sup>
➤ <b>pH:</b>	5 – 7
➤ <b>Solubilidad:</b>	Solubilidad en agua
<b>Fuente:</b> Fuente especificada no válida.	

## Anexo 1.9

➤ <b>Nombre:</b>	<b>Propilparabeno</b>
➤ <b>Nombre IUPAC:</b>	n/a
➤ <b>Forma estructural:</b>	<p><b>Structural Formula</b></p> 
➤ <b>Formula química:</b>	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>
➤ <b>Peso molecular:</b>	180.2 g/mol
<b>❖ Propiedades Físico-Química</b>	
➤ <b>Estado físico:</b>	Polvo
➤ <b>Apariencia:</b>	Polvo fino
➤ <b>Olor:</b>	Ligero, característico
➤ <b>Color:</b>	Blanco
➤ <b>Punto de ebullición °C</b>	295
➤ <b>Punto de fusión °C</b>	95-98
➤ <b>Viscosidad:</b>	n/a
➤ <b>Densidad:</b>	1,288 g/cm <sup>3</sup>
➤ <b>pH:</b>	6 – 7
➤ <b>Solubilidad:</b>	Muy soluble en metanol, alcohol, alcohol anhidro, acetona y éter dietílico; ligeramente soluble en agua en ebullición. Muy ligeramente soluble en agua.
<b>Fuente: (Manual de los excipientes farmacéutico sexta edición, 2009)</b>	

Crema antiinflamatoria a base de los principios activos presentes en el jengibre (*Zingiber officinale*) en sinergia con las hojas de mango (*Mangifera indica* L.) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - Julio 2019

## ANEXO 2. Información de las etiquetas de los excipientes.

### Anexo 2.1

<b>Aceite Mineral</b>	
<b>Distribuidora del Caribe de Guatemala S. A</b>	
<b>Peso</b>	30 ml
<b>Peso bruto</b>	30 ml
<b>Lote</b>	n/a
<b>Fecha de producción</b>	n/a
<b>Fecha de vencimiento</b>	n/a
<b>F/impresión</b>	n/a
<b>Almacenamiento</b>	Manténgase en un lugar fresco y seco. Manténgase fuera del alcance de los niños
<b>Se distribuye Guatemala, el Salvador, Honduras, Nicaragua, Costa Rica y Panamá</b>	

### Anexo 2.2

<b>Acido Esteárico</b>	
<b>Distribuidor El Caribe Las Brisas</b>	
<b>Código</b>	70300003
<b>Peso</b>	½ kg
<b>Fecha de producción</b>	06-07-2018
<b>Fecha de vencimiento</b>	06-07-2020
<b>Fecha de impresión</b>	02-11-2018
<b>Almacenamiento</b>	Manténgase en un lugar fresco y seco. Manténgase fuera del alcance de los niños
<b>Se distribuye Guatemala, el Salvador, Honduras, Nicaragua, Costa Rica y Panamá</b>	

*Crema antiinflamatoria a base de los principios activos presentes en el jengibre (Zingiber officinale) en sinergia con las hojas de mango (Mangifera indica L.) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - Julio 2019*

### Anexo 2.3

<b>Alcohol Cetílico</b>	
<b>Distribuidora Del Caribe De Guatemala S.A</b>	
<b>70300006</b>	
<b>Peso</b>	1.000 kg
<b>Tara</b>	0.010 kg
<b>Peso bruto</b>	1.010 kg
<b>Lote</b>	20190123GT33890
<b>Fecha de producción</b>	23-01-2019
<b>Fecha de vencimiento</b>	23-01-2021
<b>F/impresión</b>	23-01-2019
<b>Almacenamiento</b>	Manténgase en un lugar fresco y seco. Manténgase fuera del alcance de los niños
<b>Se distribuye Guatemala, el Salvador, Honduras, Nicaragua, Costa Rica y Panamá</b>	

### Anexo 2.4

<b>Alcohol Etílico Puro</b>	
<b>Distribuidora Del Caribe De Guatemala S. A</b>	
<b>70300009</b>	
<b>Peso</b>	1 litro
<b>Lote</b>	20190321GT37071
<b>Fecha de producción</b>	21-03-2019
<b>Fecha de vencimiento</b>	21-03-2021
<b>F/impresión</b>	21-03-2019
<b>Almacenamiento</b>	Manténgase en un lugar fresco y seco. Manténgase fuera del alcance de los niños
<b>Se distribuye Guatemala, el Salvador, Honduras, Nicaragua, Costa Rica y Panamá</b>	

*Crema antiinflamatoria a base de los principios activos presentes en el jengibre (Zingiber officinale) en sinergia con las hojas de mango (Mangifera indica L) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - Julio 2019*

## Anexo 2.5

<b>Agua Fuente Pura</b>	
<b>Distribuidora Compañía Distribuidora De Nicaragua</b>	
<b>Peso</b>	3.74 litros
<b>Lote</b>	1456
<b>Fecha de producción</b>	n/a
<b>Fecha de vencimiento</b>	16-05-2020
<b>F/impresión</b>	n/a
<b>Almacenamiento</b>	Manténgase en un lugar fresco, fuera del alcance de la luz solar
<b>Se distribuye Guatemala, el Salvador, Honduras, Nicaragua, costa Rica y Panamá</b>	

## Anexo 2.6

<b>Esencia</b>	
<b>Distribuidora</b>	
<b>Peso</b>	½ litro
<b>Lote</b>	
<b>Fecha de producción</b>	
<b>Fecha de vencimiento</b>	
<b>F/impresión</b>	
<b>Almacenamiento</b>	
<b>Se distribuye Guatemala, el Salvador, Honduras, Nicaragua, Costa Rica y Panamá</b>	

## Anexo 2.7

<b>Glicerina</b>	
<b>Distribuidora Del Caribe De Guatemala S. A</b>	
<b>70300130</b>	
<b>Peso</b>	0.500 kg
<b>Tara</b>	0.040 kg
<b>Peso bruto</b>	0.540
<b>Lote</b>	20190122GT33852
<b>Fecha de producción</b>	22-01-2019
<b>Fecha de vencimiento</b>	22-01-2021
<b>F/impresión</b>	25-01-2019
<b>Almacenamiento</b>	Manténgase en un lugar fresco y seco.
<b>Se distribuye Guatemala, el Salvador, Honduras, Nicaragua, Costa Rica y Panamá</b>	

*Crema antiinflamatoria a base de los principios activos presentes en el jengibre (Zingiber officinale) en sinergia con las hojas de mango (Mangifera indica L.) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - Julio 2019*

## Anexo 2.8

<b>Metil Parabeno</b>	
<b>Distribuidora del Caribe de Guatemala S. A</b>	
<b>Peso</b>	4 oz
<b>Peso bruto</b>	4.2 oz
<b>Lote</b>	40346
<b>Fecha de producción</b>	29-03-2019
<b>Fecha de vencimiento</b>	n/a
<b>F/impresión</b>	n/a
<b>Almacenamiento</b>	Manténgase en un lugar fresco y seco. Manténgase fuera del alcance de los niños
<b>Se distribuye Guatemala, el Salvador, Honduras, Nicaragua, Costa Rica y Panamá</b>	

## Anexo 2.9

<b>Polisorbato Tw 80</b>	
<b>Distribuidora Del Caribe De Guatemala S. A</b>	
<b>70100616</b>	
<b>Peso</b>	0.500 kg
<b>Tara</b>	0.040kg
<b>Peso bruto</b>	0.540kg
<b>Lote</b>	20181011GT28524
<b>Fecha de producción</b>	11-10-2018
<b>Fecha de vencimiento</b>	11-10-2020
<b>F/impresión</b>	11-10-2018
<b>Almacenamiento</b>	Manténgase en un lugar fresco y seco. Manténgase fuera del alcance de los niños
<b>Se distribuye Guatemala, el Salvador, Honduras, Nicaragua, Costa Rica y Panamá</b>	

*Crema antiinflamatoria a base de los principios activos presentes en el jengibre (Zingiber officinale) en sinergia con las hojas de mango (Mangifera indica L.) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - Julio 2019*

#### Anexo 2.10

<b>Propilparabeno</b>	
<b>Distribuidora del Caribe de Guatemala S. A</b>	
<b>Peso</b>	4oz
<b>Peso bruto</b>	4 oz
<b>Lote</b>	40354
<b>Fecha de producción</b>	27-03-2019
<b>Fecha de vencimiento</b>	n/a
<b>F/impresión</b>	n/a
<b>Almacenamiento</b>	Manténgase en un lugar fresco y seco. Manténgase fuera del alcance de los niños
<b>Se distribuye Guatemala, el Salvador, Honduras, Nicaragua, Costa Rica y Panamá</b>	

#### Anexo 2.11

<b>Propiedades De Los Envases N° 1</b>	
<b>Distribuidora Comercial Paola S. A</b>	
<b>Peso</b>	11.1
<b>Material de fabricación</b>	Polietileno de alta densidad (HDPE)

#### Anexo 2.12

<b>Propiedades De Los Envases N° 2</b>	
<b>Distribuidora</b>	
<b>Peso</b>	
<b>Material de fabricación</b>	

*Crema antiinflamatoria a base de los principios activos presentes en el jengibre (Zingiber officinale) en sinergia con las hojas de mango (Mangifera indica L.) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - Julio 2019*

### **ANEXO 3. Porcentaje de los excipientes permitido en la formulación de productos Tópicos.**

#### **Anexo 3.1**

<b>Aceite mineral</b>	
<b>Handbook en ingles (Handbook-of-Pharmaceutical-Excipients 6th Edition, 2009)</b>	
Topical emulsions	1.0–32.0
Topical lotions	1.0–20.0
Topical ointments	0.1–95.0

#### **Anexo 3.2**

<b>Handbook en ingles (Handbook-of-Pharmaceutical-Excipients 6th Edition, 2009)</b>	
Ointments and creams	1–20

#### **Anexo 3.3**

<b>Alcohol cetílico</b>	
<b>Handbook en ingles (Handbook-of-Pharmaceutical-Excipients 6th Edition, 2009)</b>	
Emollient	2–5
Emulsifying agent	2–5
Stiffening agent	2–10
Water absorption	5

#### **Anexo 3.4**

<b>Glicerina</b>	
<b>Handbook en ingles (Handbook-of-Pharmaceutical-Excipients 6th Edition, 2009)</b>	
Antimicrobial preservative	<20
Emollient	≤30
Gel vehicle, aqueous	5.0–15.0
Gel vehicle, nonaqueous	50.0–80.0
Humectant	≤30

#### **Anexo 3.5**

<b>Metilparabeno</b>	
<b>Handbook en ingles (Handbook-of-Pharmaceutical-Excipients 6th Edition,</b>	

*Crema antiinflamatoria a base de los principios activos presentes en el jengibre (Zingiber officinale) en sinergia con las hojas de mango (Mangifera indica L.) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - Julio 2019*

<b>2009)</b>	
Topical preparations	0.02–0.3

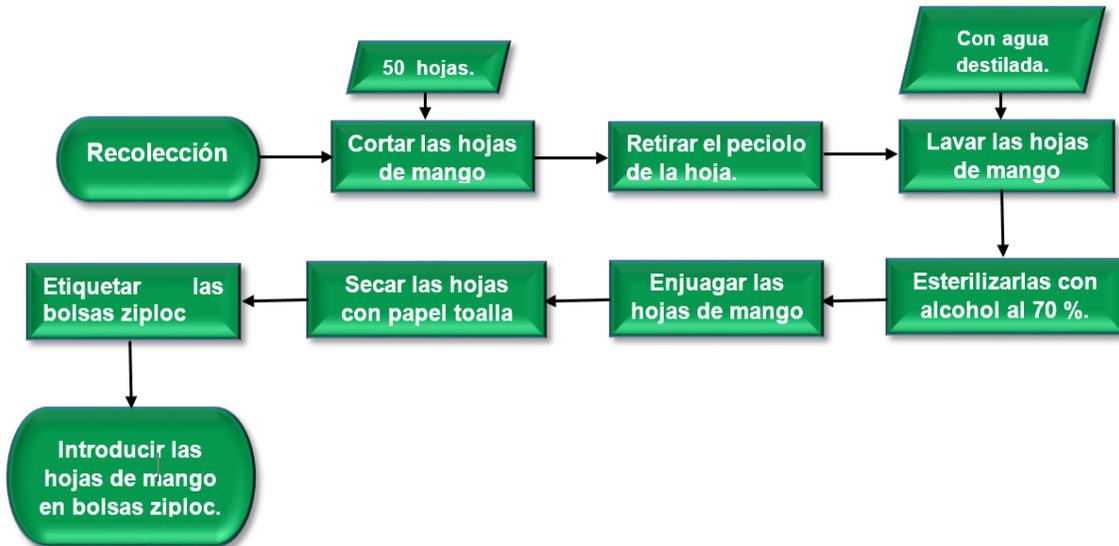
### Anexo 3.6

<b>Propilparabeno</b>	
<b>Handbook en ingles (Handbook-of-Pharmaceutical-Excipients 6th Edition, 2009)</b>	
Topical preparations	0.01–0.6

#### ANEXO 4. Tratamiento previo de la materia vegetal

##### Anexo 4.1

Flujograma 1. Recolección de las hojas de mango



Fuente: Autores.

Descripción: Hojas de mango de interés



Fuente: Autores

Descripción: Recolección de las hojas de mango



Fuente: Autores

## Anexo 4.2

### Flujograma 2. Recolección de la raíz de jengibre



Fuente: Autores

Descripción: Raíz de jengibre de interés



Fuente: Autores

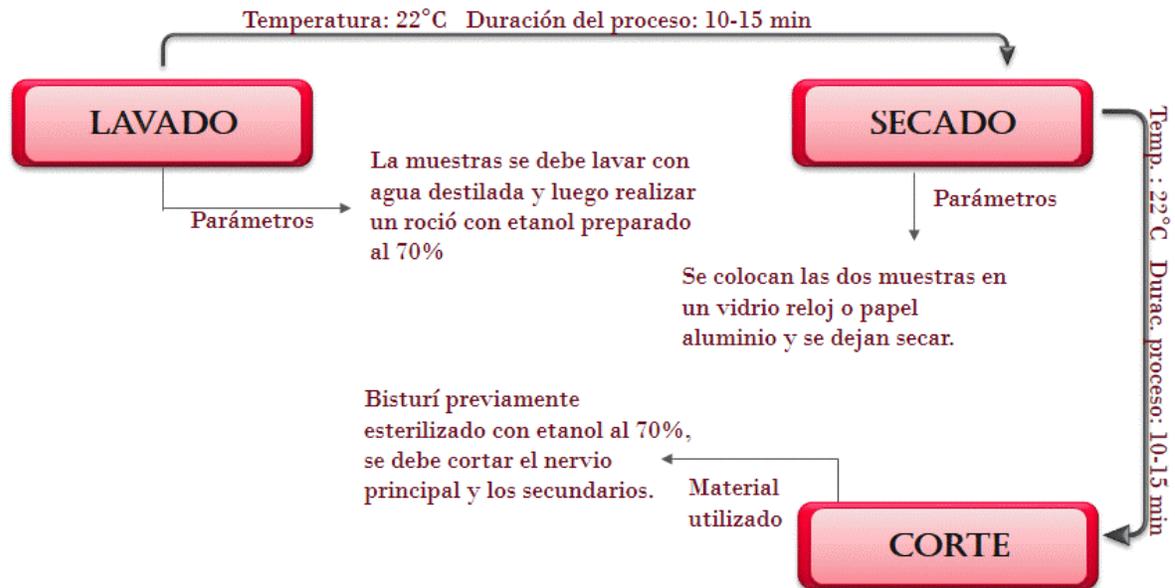
Descripción: Recolección de las hojas del jengibre



Fuente: Autores

### Anexo 4.3

#### Tratamiento de la materia prima en el laboratorio (Hojas de mango).



Fuente: Autores

Descripción: Tratamientos previos a la materia.



Fuente: Autores

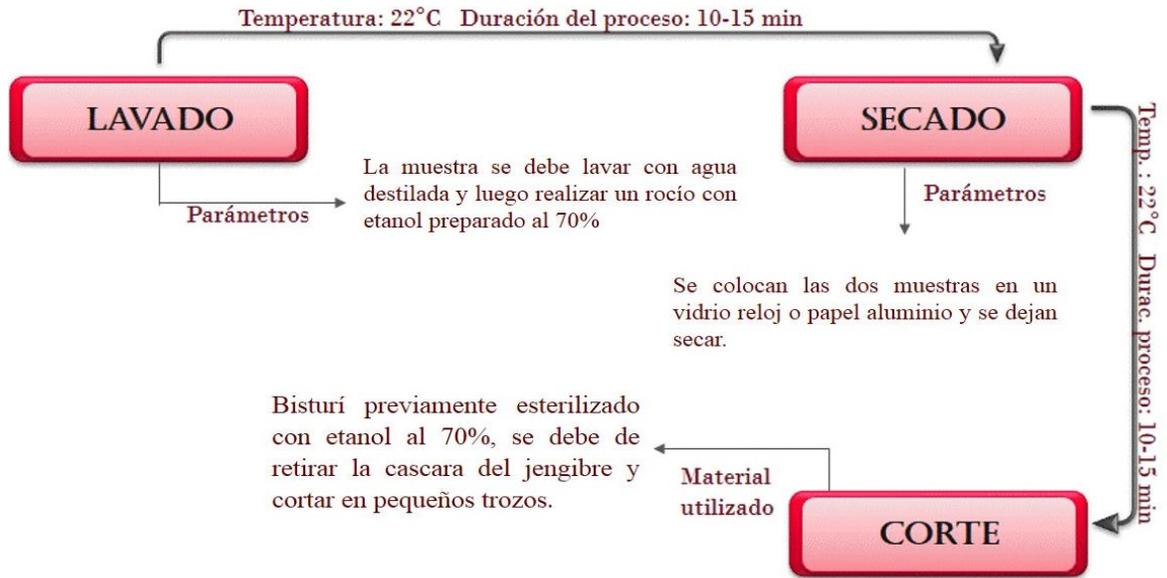
Descripción: Hojas de mango sin nervios principal y secundarios



Fuente: Autores

**Anexo 4.4**

**Tratamiento de la materia prima en el laboratorio (Raíz de jengibre).**



**Fuente:** Autores

**Descripción:** Tratamientos previos a la materia.



**Fuente:** Autores

**Descripción:** Jengibre en pequeños cortes.



**Fuente:** Autores

## **ANEXOS 5. Preparación de la fase acuosa.**

### **Anexos 5.1**

**Descripción:** Pesaje de la materia vegetal.



**Fuente:** Autores.

**Descripción:** Pesaje de la materia vegetal.



**Fuente:** Autores.

**Descripción:** Extracción de los metabolitos secundarios y medición de temperatura.



**Fuente:** Autores.

**Descripción:** Gasas estériles para filtrar el extracto



**Fuente:** Autores

**Descripción:** Extracto filtrado



**Fuente:** Autores.

## **ANEXOS 6. Preparación de la fase oleosa**

### **Anexos 6.1**

**Descripción: Pesaje del ácido esteárico**



**Fuente: Autores.**

**Descripción: Pesaje del alcohol Cetílico**



**Fuente: Autores**

**Descripción: Pesaje de la glicerina**



**Fuente: Autores**

### **Pesaje de los excipientes - Formulación 1 (Lote N001-0519)**

**Descripción: Pesaje del polisorbato**



**Fuente: Autores**

**Descripción: pesaje del metilparabeno**



**Fuente: Autores**

**Descripción: Obtención de la fase oleosa**



**Fuente: Autores**

*Crema antiinflamatoria a base de los principios activos presentes en el jengibre (Zingiber officinale) en sinergia con las hojas de mango (Mangifera indica L) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - Julio 2019*

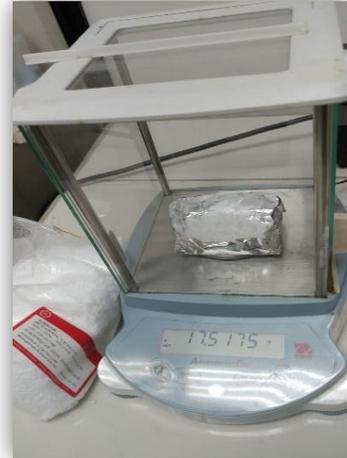
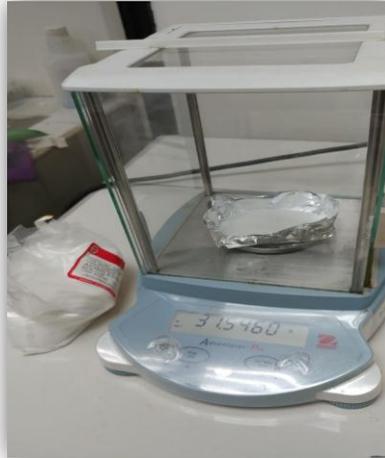
## **Anexo 6.2**

### **Pesaje de los excipientes - Formulación 2 (Lote N002-0519)**

**Descripción: Pesaje del aceite mineral**

**Descripción: Pesaje del ácido esteárico**

**Descripción: Pesaje del alcohol Cetílico**



**Fuente: Autores**

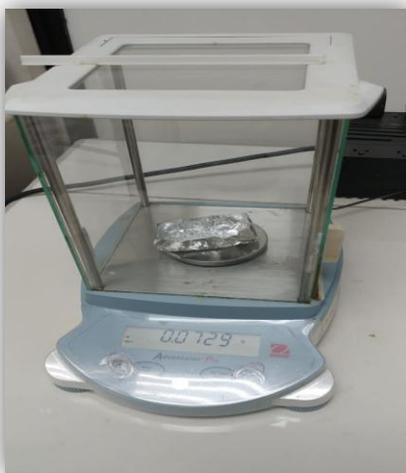
**Fuente: Autores**

**Fuente: Autores**

**Descripción: Pesaje del metilparabeno**

**Descripción: Pesaje del propilparabeno**

**Descripción: Pesaje de la glicerina**



**Fuente: Autores**

**Fuente: Autores**

**Fuente: Autores**

*Crema antiinflamatoria a base de los principios activos presentes en el jengibre (Zingiber officinale) en sinergia con las hojas de mango (Mangifera indica L.) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - Julio 2019*

**Descripción: Obtención de la fase oleosa**



**Fuente: Autores**

**Anexos 6.3**

**Pesaje de los excipientes - Formulación 3 (Lote N003-0519)**

**Descripción: pesaje del aceite mineral**



**Fuente: Autores**

**Descripción: pesaje del ácido esteárico**



**Fuente: Autores**

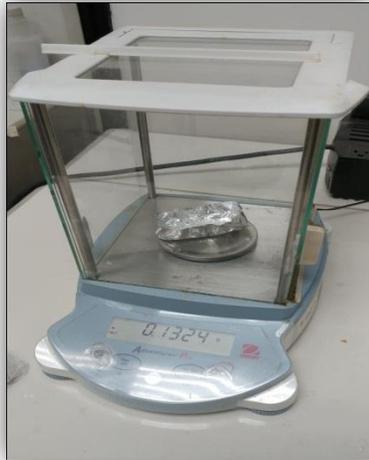
**Descripción: pesaje del alcohol Cetílico**



**Fuente: Autores**

*Crema antiinflamatoria a base de los principios activos presentes en el jengibre (Zingiber officinale) en sinergia con las hojas de mango (Mangifera indica L.) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - Julio 2019*

**Descripción: pesaje del metilparabeno**



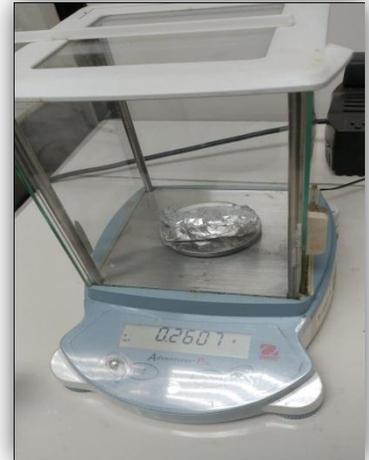
**Fuente: Autores**

**Descripción: pesaje del polisorbato**



**Fuente: Autores**

**Descripción: el propilparabeno**



**Fuente: Autores**

**Descripción: Pesaje de la glicerina**



**Fuente: Autores**

**Descripción: Obtencion de la fase oleosa**



**Fuente: Autores**

## **ANEXOS 7. Obtención de la crema farmacéutica.**

### **Anexo 7.1**

#### **Adición de la fase oleosa, en la fase acuosa - Formulación 1 (Lote N001-0519)**

**Descripción:** agitación de la fase acuosa



**Fuente:** Autores

**Descripción:** adición de la fase oleosa a la acuosa



**Fuente:** Autores

**Descripción:** adición del polisorbato



**Fuente:** Autores

**Descripción:** Adición de la glicerina



**Fuente:** Autores

**Descripción:** Agitación hasta que contenga la textura deseada



**Fuente:** Autores

**Descripción:** Producto farmacéutico terminado



**Fuente:** Autores

## **Anexo 7.2**

### **Adición de la fase oleosa, en la fase acuosa - Formulación 2 (Lote N002-0519)**

**Descripción:** Agitación de la fase acuosa



**Fuente:** Autores

**Descripción:** Adición de la fase oleosa a la acuosa



**Fuente:** Autores

**Descripción:** adición de la glicerina y los parabenos



**Fuente:** Autores

**Descripción:** Adición del polisorbato



**Fuente:** Autores

**Descripción:** Agitación hasta que contenga la contextura deseada



**Fuente:** Autores

**Descripción:** producto farmacéutico terminado



**Fuente:** Autores

### Anexo 7.3

#### **Adición de la fase oleosa, en la fase acuosa - Formulación 3 (Lote N003-0519)**

**Descripción:** Agitación de la fase acuosa



**Fuente:** Autores

**Descripción:** Adición de la fase oleosa a la acuosa



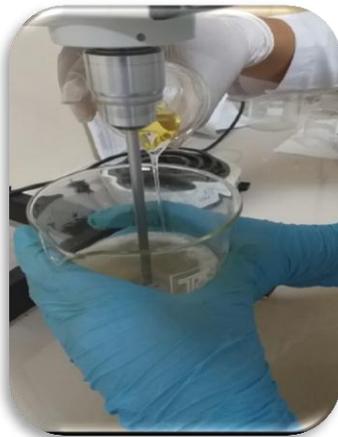
**Fuente:** Autores

**Descripción:** Adición de la glicerina y los parabenos



**Fuente:** Autores

**Descripción:** Adición del polisorbato



**Fuente:** Autores

**Descripción:** Agitación hasta que contenga la contextura deseada



**Fuente:** Autores

**Descripción:** Producto farmacéutico terminado



**Fuente:** Autores

*Crema antiinflamatoria a base de los principios activos presentes en el jengibre (Zingiber officinale) en sinergia con las hojas de mango (Mangifera indica L) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - Julio 2019*

## **ANEXOS 8. Control en proceso realizado a la crema**

### **Anexo 8.1**

**Extensibilidad -  
N001-0519)**

**Formulación 1 (Lote**

**Descripción: Prueba de extensibilidad**

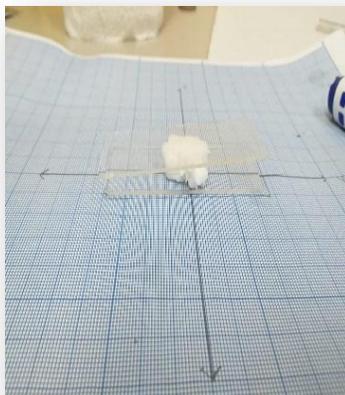


**Fuente: Autores**

### **Anexo 8.2**

**Extensibilidad Formulación 2 (Lote N002-0519)**

**Descripción: prueba de extensibilidad**



**Fuente: Autores**

*Crema antiinflamatoria a base de los principios activos presentes en el jengibre (Zingiber officinale) en sinergia con las hojas de mango (Mangifera indica L.) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - Julio 2019*

### **Anexo 8.3**

#### **Extensibilidad - Formulación 3 (Lote N003-0519)**

**Descripción: Pesaje para prueba de extensibilidad    Descripción: prueba de extensibilidad**



**Fuente: Autores**



**Fuente: Autores**

*Crema antiinflamatoria a base de los principios activos presentes en el jengibre (Zingiber officinale) en sinergia con las hojas de mango (Mangifera indica L) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - Julio 2019*

## **ANEXOS 9. Controles de producto terminado realizado a las cremas.**

### **Anexo 9.1.**

#### **Llenado mínimo - Formulación 2 (Lote N002-0519)**

**Descripción: Tratamientos previos a los envases**



**Fuente: Autores**

**Descripción: Rotulación de los envases**



**Fuente: Autores**

**Descripción: Pesaje de los envases**



**Fuente: Autores**

*Crema antiinflamatoria a base de los principios activos presentes en el jengibre (Zingiber officinale) en sinergia con las hojas de mango (Mangifera indica L) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - Julio 2019*

## **Anexo 9.2.**

### **Llenado mínimo - Formulación 2 (Lote N001-0519)**

**Descripción: Tratamientos previos a los envases**



**Fuente: Autores**

**Descripción: Rotulación de los envases**



**Fuente: Autores**

**Descripción: Pesaje de los envases**



**Fuente: Autores**

*Crema antiinflamatoria a base de los principios activos presentes en el jengibre (Zingiber officinale) en sinergia con las hojas de mango (Mangifera indica L) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - Julio 2019*

**Descripción: Llenado de los envases**



**Fuente: Autores**

**Anexo 9.3.**

**pH - Formulación 1 (Lote N001-0519)**

**Descripción: Medición de PH**



**Fuente: Autores**

*Crema antiinflamatoria a base de los principios activos presentes en el jengibre (*Zingiber officinale*) en sinergia con las hojas de mango (*Mangifera indica* L.) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - Julio 2019*

#### **Anexo 9.4.**

#### **pH - Formulación 2 (Lote N002-0519)**

**Descripción: Medición de PH**



**Fuente: Autores**

#### **Anexo 9.5.**

#### **pH - Formulación 2 (Lote N002-0519)**

**Descripción: Medición de PH**



**Fuente: Autores**

*Crema antiinflamatoria a base de los principios activos presentes en el jengibre (Zingiber officinale) en sinergia con las hojas de mango (Mangifera indica L) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN-MANAGUA, marzo 2017 - Julio 2019*

## **Anexo 9.6.**

### **Bibliografía consultada.**

**Descripción: USP Utilizada.**

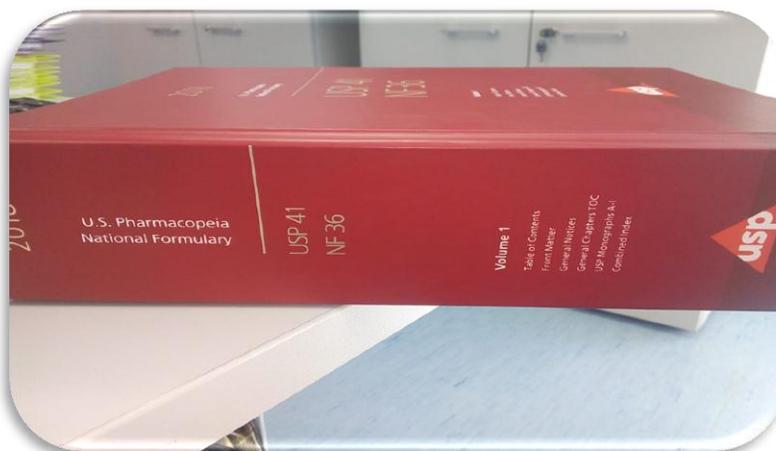


**Fuente: Autores**

## **Anexo10.7.**

### **Bibliografía consultada**

**Descripción: USP Utilizada.**



**Fuente: Autores**