



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DEL LITORAL  
Programa de Especialización Tecnológica en Alimentos  
Carrera de Licenciatura en Nutrición

TEMA DE PROYECTO DE GRADUACIÓN:  
“ELABORACIÓN DE JARABE DE SALVIA, ALFALFA Y  
VALERIANA COMO COADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE  
LOS DESÓRDENES ESTROGÉNICOS EN LA MUJER”

TESIS DE GRADO  
Previa a la obtención del Título de:  
LICENCIADO EN NUTRICIÓN

Presentado por:  
LIOVIGILDO UBITICIO TINOCO TORRES

Guayaquil - Ecuador

2014 - 2015



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DEL LITORAL  
Programa de Especialización Tecnológica en Alimentos  
Carrera de Licenciatura en Nutrición

TEMA DE PROYECTO DE GRADUACIÓN:  
“ELABORACIÓN DE JARABE DE SALVIA, ALFALFA Y  
VALERIANA COMO COADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE  
LOS DESÓRDENES ESTROGÉNICOS EN LA MUJER”

TESIS DE GRADO  
Previa a la obtención del Título de:  
LICENCIADO EN NUTRICIÓN

Presentado por:  
LIOVIGILDO UBITICIO TINOCO TORRES

Guayaquil – Ecuador  
2014 – 2015

## **AGRADECIMIENTO**

Un agradecimiento imperecedero a mis señores padres José Félix Tinoco Gallardo (†) y Mariana de Jesús Torres Tinoco (†) que sembraron las bases más importantes en mí.

A mis hermanos Elda, Aurora, Laura, Rigoberto, Efraín (†) y María; por sus cuidados y apoyo cuando los necesité.

A mi familia: mi esposa Gloria Rosa por su apoyo incondicional y a mis hijos Jaime Leovigildo, Gilda Mariana y Gloria Viviana por su paciencia y disposición para ayudarme.

De igual manera extender mi gratitud a los ilustres profesores de mi carrera Licenciatura en Nutrición por sus conocimientos aportados sin ningún egoísmo.

A mis compañeros que compartieron conmigo las arduas tareas, mil gracias de corazón.

A Dios Todopoderoso por permitirme la vida.

## **DEDICATORIA**

A Dios, a mi familia y todas las personas que me brindaron su apoyo incondicional.

A mis difuntos padres y hermano.

A todos en general. Especialmente a mis hijos y esposa.

En especial a los compañeros que por distintas circunstancias de la vida han tenido que retirarse.

A mis señores profesores Máster Mariela Reyes, Máster Carlos Poveda, Máster Abel Rosado Ruíz, Dra. Gloria Bajaña, Ingeniero Diómedes Rodríguez; y profesores retirados Dr. Ludwig Álvarez, Dra. Alexa Zambrano y Lcda. Elena Sánchez.

Dedicado infinitamente de corazón a todos mis amigos. Especialmente al Sgto. Ruffo Morales, amigo de la infancia.

## TRIBUNAL DE GRADUACIÓN



MSc. Carlos Poveda Loor  
DIRECTOR DEL PROYECTO




MSc. *Abel Rosado Ruíz-Apodaca*  
VOCAL PRINCIPAL DEL TRIBUNAL  
DE SUSTENTACIÓN



MgS. Ruth Yaguachi Alarcón  
VOCAL ALTERNO TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

## DECLARACIÓN EXPRESA

“La responsabilidad del contenido de esta Tesis de Grado, me corresponde exclusivamente; y el patrimonio intelectual de la misma a la Escuela Superior Politécnica del Litoral”



---

Liovigildo Ubiticio Tinoco Torres

## RESUMEN

Esta investigación detalla los resultados de la fabricación de un jarabe coadyuvante en el tratamiento de los desórdenes estrogénicos en la mujer, a partir de tres especies medicinales *Salvia Corrugata*, *Alfalfa Medicago Sativa* y *Valeriana Officinalis* en base a los conocimientos ancestrales, a las fuentes bibliográficas, y consultas de internet. Las plantas utilizadas en esta investigación fueron recolectadas en la Provincia de Tungurahua, Azuay y El Oro. El control de calidad se realizó aplicando los métodos de percepción (tamaño, olor, color), humedad, cenizas, y pruebas fitoquímicas cualitativas.

Se elaboraron dos tipos de extractos un extracto acuoso (conocimiento popular ancestral) y un extracto fluido (solamente para pruebas fitoquímicas requeridas, por cuanto el empleo de alcohol en este tipo de plantas es contraindicado en uso interno). Se aplicó una relación de planta fresca/ agua (20 gramos por litro de agua) en un tiempo de cocción de 3 min para la *Alfalfa Medicago Sativa* y de 8 min para la *Valeriana Officinalis* y de igual 8 min para la *Salvia Corrugata*; en proporción porcentual para fórmula al 33.33% para cada planta. Y para el extracto fluido se utilizó alcohol de 50%.

Sólo el extracto acuoso fue utilizado para la elaboración del jarabe, se formularon dos tipos al 60% de concentración de azúcar pero con una gran diferencia en porcentaje de ácido cítrico para fórmula # 1 de 0.4% y para

fórmula # 2 de 1.01%, y como coadyuvantes tecnológicos pectina y sorbato de potasio. Para ser sometidos estos jarabes a pruebas de estabilidad a temperatura ambiente 30°C y físicoquímicas.

Finalmente los resultados obtenidos durante el periodo de estabilidad demostraron que los jarabes formulados al 60% de sacarosa a pH de 3.2 y a pH de 3.8 no presentan cambios en las propiedades evaluadas y son completamente inocuos. Por lo tanto se eligió el jarabe de menor acidez, al cual se nombró como Hormosav. Se conoció los activos que contienen las tres plantas medicinales a través de las revisiones bibliográficas y comprobadas en mayoría por técnicas fitoquímicas cualitativas que fueron utilizadas apropiadamente, se afirma categóricamente las cualidades estrogénicas que posee Hormosav.

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	1
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	3
<b>CAPÍTULO 1</b> .....	5
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	5
<b>1.1 ANTECEDENTES</b> .....	5
1.1.1 Formulación del problema.....	6
1.1.2 Interrogantes a responder durante la investigación.....	6
1.1.3 Objetivos de la investigación.....	6
1.1.3.1 Objetivo general.....	6
1.1.3.2 Objetivos específicos.....	7
1.1.4 Justificación.....	7
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	9
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	9
<b>2.1 ENDOCRINOLOGÍA</b> .....	9
2.1.1 Breve estudio de Endocrinología.....	9

2.1.1.1 Tiroides.....	10
2.1.1.2 Hipófisis.....	11
2.1.1.3 Suprarrenales.....	13
2.1.1.4 Páncreas.....	14
2.1.1.5 Paratiroides.....	15
<b>2.1.2 Infertilidad.....</b>	<b>16</b>
2.1.2.1 Causas.....	17
<b>2.1.3 Concepción natural, esterilidad e infertilidad.....</b>	<b>17</b>
2.1.3.1 La infertilidad.....	18
2.1.3.2 La esterilidad.....	18
<b>2.1.4 Fertilidad, esterilidad y estilos de vida.....</b>	<b>18</b>
<b>2.1.5 Etiología de la infertilidad femenina, edad.....</b>	<b>19</b>
2.1.5.1 El efecto negativo de la edad.....	19
<b>2.1.6 Otros factores.....</b>	<b>19</b>
2.1.6.1 Las alteraciones de la ovulación.....	20
2.1.6.2 Los factores tubáricos o peritoneales.....	20
<b>2.1.7 Alteraciones asociadas a infertilidad en la mujer.....</b>	<b>21</b>
2.1.7.1 Infertilidad anaovulatoria.....	21

2.1.7.2 Hiperprolactinemia .....	21
2.1.7.3 Síndrome del ovario poliquístico.....	22
2.1.7.4 Endometriosis.....	22
2.1.7.5 Enfermedad inflamatoria pélvica .....	23
2.1.7.6 Alteración del moco cervical.....	23
2.1.7.7 Trastornos endocrinos.....	24
<b>2.1.8 Diagnóstico.....</b>	<b>30</b>
2.1.8.1 Historia clínica.....	30
2.1.8.2 Exploración física.....	30
2.1.8.3 Pruebas complementarias.....	31
2.1.8.4 Histerosalpingografía.....	31
2.1.8.5 Histerosonosalpingografía.....	31
2.1.8.6 Ecografía transvaginal.....	31
2.1.8.7 Biopsia de endometrio.....	31
<b>2.1.9 Terapia convencional.....</b>	<b>31</b>
2.1.9.1 Degradación.....	33
<b>2.1.10 Fitoterapia como coadyuvante en el tratamiento de los problemas menstruales por desórdenes estrogénicos en la mujer.....</b>	<b>34</b>
2.1.10.1 Fitoestrógenos.....	34

2.1.10.2 Otros mecanismos.....	42
2.1.10.3 Acción de los fitoestrógenos en los síntomas climatéricos.....	43
2.1.10.4 Fitoestrógenos en la salvia <i>Officinalis</i> , alfalfa y valeriana como modulador de la ansiedad.....	44
2.1.10.5 Técnicas fitoquímicas para reconocer en forma cualitativa y cuantitativa los principios activos de las plantas (salvia corrugata ecuatoriana, alfalfa sativa y valeriana <i>Officinalis</i> ).....	63
2.1.10.6 Obtención de los extractos.....	73
<b>CAPÍTULO 3.....</b>	<b>81</b>
<b>MARCO METODOLÓGICO.....</b>	<b>81</b>
<b>3.1 DESCRIPCIÓN.....</b>	<b>81</b>
3.1.1 Localización y temporalización.....	81
3.1.2 Tipo y diseño de la investigación.....	81
3.1.3 Descripción de procedimientos.....	82
3.1.3.1 Cercioramiento.....	82
3.1.3.2 Recolección de la información.....	82
3.1.4 Formulación farmacéutica de productos fitoterapéuticos.....	82
3.1.4.1 Definición.....	82
3.1.4.2 Formas farmacéuticas líquidas.....	87

3.1.5 Jarabes fitoterapéuticos.....	95
3.1.6 Elaboración de jarabe a base de salvia <i>Officinalis</i> "romana" o salvia corrugata ecuatoriana, alfalfa y valeriana aplicando tecnología de alimentos.....	96
3.1.6.1 Diagrama de flujo y materiales incluidos.....	96
3.1.6.2 Control de calidad del jarabe.....	111
3.1.6.3 Administración vía oral.....	113
3.1.6.4 Tipo de paciente.....	113
3.1.7 Resultados finales y comentarios al respecto.....	114
3.1.7.1 Control de calidad de la materia prima.....	115
3.1.7.2 Control de calidad de los jarabes elaborados.....	124
<b>CAPÍTULO 4</b> .....	129
<b>CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b> .....	129
<b>4.1 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b> .....	129
<b>ANEXOS</b> .....	132
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	244

## **ABREVIATURAS**

**ACTH:** Hormona Adenocorticotrópica

**ADN:** Ácido desoxirribonucleico

**ATP:** Adenosín Trifosfato

**BDNF:** Factor Neutrónico derivado del cerebro

**Bé°:** Grados Baumé

**BPF:** Buenas Prácticas de Fabricación

**EGF:** Factor de crecimiento epidérmico

**FSH:** Hormona Folículo Estimulante

**GMP:** Good Manufacturing Practices

**ILGF:** Factor de crecimiento insulínico

**IM:** Intramuscular

**IV:** Intravenosa

**LH:** Hormona Luteinizante

**LHT:** Hormona Intertrópica

**NGF:** Factor de crecimiento nervioso

**°Bx:** Grados Brix

**OH:** Hormona Oxitocina

**PDGF:** Factor de Crecimiento derivado de plaquetas

**PTH:** Paratohormona

**RE:** Receptor Estrogénico

**RHS:** Royal Horticultural Society

**RNA:** Ácido Ribonucleico

**SERM:** Modulador selectivo de los receptores estrogénicos

**SNC:** Sistema Nervioso Central

**SPM:** Síndrome Premenstrual

**T3:** Triyodotironiona

**T4:** Hormona Tiroxina

**TM:** Tintura madre

**TNF:** Factor de Necrosis Tumoral

**TSH:** Hormona Tirotrópica

**VH:** Hormona Vasopresina

**VO:** Vía Oral

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 2- 1: Concentración de la principales hormonas esterioideas ováricas en la sangre de las mujeres con ciclos ovuladores. Fuente: Tesis de Grado "Efecto estrogénico del extracto alcohólico de hojas de Alfalfa(Medicago Sativa L.) en Ratas(Rattus Novergicus)" (9). ....	29
Tabla 2- 2: Mecanismos de acción de las isoflavonas independientes de R.E. Fuente: Guía Clínica de la AEEM (15). ....	40
Tabla 2- 3: Propiedades del Esclareol. Fuente Alibaba.com (20) .....	50
Tabla 2- 4: Lista de solventes y reactivos. Fuente: L.Tinoco. ....	63
Tabla 2- 5: Determinación de Extracto acuoso. ....	74
Tabla 3- 1: Componentes del Jarabe. Fuente: L. Tinoco. INEN. ....	103
Tabla 3- 2: Componentes. Fuente: L. Tinoco .....	104
Tabla 3- 3: Concentraciones .....	105
Tabla 3- 4: Fuente: L. Tinoco .....	105
Tabla 3- 5: Calculando el azúcar .....	106

Tabla 3- 6: Contenido. Fuente: L. Tinoco. ....	109
Tabla 3- 7: Información de etiquetaje. Fuente: L. Tinoco. Registro Oficial 1008 (39). ....	110
Tabla 3- 8: Fórmulas comparadas. Fuente: L. Tinoco. ....	112
Tabla 3- 9: Rendimiento de la materia prima .....	115
Tabla 3- 10: Cenizas totales. ....	116
Tabla 3- 11: Contenido de humedad. ....	116
Tabla 3- 12: Control microbiológico. Fuente: United States Pharmacopeial Convention, Inc. ....	117
Tabla 3- 13: Presencia de activos. Fuente: L.Tinoco.....	118
Tabla 3- 14: Composición química de las plantas bajo estudio. ....	121
Tabla 3- 15: Control de calidad de extractos. ....	122
Tabla 3- 16: Fórmula única. ....	122
Tabla 3- 17: Ficha técnica del Esclareol. Fuente: Alibaba.com (20). ....	123
Tabla 3- 18: Cuadro realizado por L. Tinoco en base a control en su laboratorio de "La sabrosita" Guayacanes mz. 114 v # 8. *Mesófilos realizados por laboratorios PROTAL. ....	124

Tabla 3- 19: Cuadro realizado por L. Tinoco en base a control en su laboratorio de "La sabrosita" Guayacanes mz. 114 v # 8. *Mesófilos realizados por laboratorios PROTAL.....	125
Tabla 3- 20: Características a partir de extracto acuoso .....	126
Tabla 3- 21: Control microbiológico jarabe HORMOSAV #1 .....	127
Tabla 3- 22: Control microbiológico jarabe HORMOSAV #2 .....	127

## ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen 2- 1. Estructuras químicas de estrógenos. Fuente: Revista de Fitoterapia (8).....	27
Imagen 2- 2: Fitoestrógenos. Se muestra la similitud entre las dos estructuras químicas.....	35
Imagen 2- 3. Figuras de los fitoestrógenos más importantes .....	36
Imagen 2- 4: Esclareol .....	36
Imagen 2- 5: Características de la interacción de las isoflavonas con receptores estrogénicos (RE). Fuente: Guía Clínica de la AEEM (15). ...	40
Imagen 2- 6: Salvia Officinalis.....	45
Imagen 2- 7: Salvia corrugata ecuatoriana .....	47
Imagen 2- 8: Salvia Officinalis europea .....	48
Imagen 2- 9: Medicago sativa .....	53
Imagen 2- 10: Valeriana Officinalis .....	58
Imagen 3- 1: Diagrama de flujo. Fuente: elaborado por L. Tinoco .....	96
Imagen 3- 2: Diseño de Etiqueta de frascos.....	108

Imagen 3- 3: Resultados de la encuesta. ....	114
Imagen 3- 4: Flavonoides en Alfalfa. Fuente: H. Wagner, S. Blatt. ....	119
Imagen 3- 5: Salvia, cromatografía de gases. Tomado de: Tesis Doctoral de Jaime Usano Alemany, España.....	120
Imagen 3- 6: Comparación de pH de los jarabes #1 y #2.....	125
Imagen 3- 7: Norma mexicana NMX-F-169-1984 (46) (Véase Anexo 60). Especificaciones físico-químicas para jarabes. ....	127
Imagen 3- 8: Jarabes etiquetados. ....	128

## INTRODUCCIÓN

Como es conocido, el uso de la fitoterapia para ayudar a los tratamientos de las molestias causadas por las enfermedades sean estas de tipo patógeno o de desórdenes de funcionamiento del organismo; siempre se ha aprovechado de los poderes curativos o reguladores de los compuestos activos de las plantas medicinales conocidas en sí como drogas, en este caso la observación se centra en las plantas que se utilizaron en el jarabe al cual se puso el nombre de Hormosav # 1 y cuya finalidad fue regular las tres drogas, la salvia corrugata, la alfalfa medicago sativa y la valeriana *Officinalis* para que sea administrado en una dosis adecuada en los problemas de desórdenes estrogénicos y de otras índoles como disturbios estomacales entre otros, en las mujeres especialmente, ya que también puede servir para los hombres con este tipo de problemas, pues se trata de un regulador estrogénico según investigaciones ancestrales y de otros autores en las bibliografías de estas drogas. Y que no cause en lo mínimo problemas de sobre dosificación ya que no es recomendado a mujeres embarazadas, con problemas de cáncer, lupus y a periodos largos puede causar adicción. Existe un sinnúmero de erróneas recomendaciones sobre las cantidades y frecuencias de suministrar que aparecen en las literaturas o consejos de personas no instruidas del peligro y bondades que ofrecen este

tipo de principios activos; para todo tratamiento debe consultar con el experto de la salud como el médico en primer lugar, el nutricionista o profesional afín de la salud y como siempre se debe e incluso agotar la primero la medicina convencional y de no ver mejoría entonces apuntar a la medicina alternativa.

En los últimos años ha incrementado el interés por los fitoestrógenos y la exteriorización de sus propiedades, sobre todo en las mujeres. Aun así, su relevancia para la nutrición está en proceso de investigación. No es fácil diferenciar la verdadera causa de los efectos positivos, debido a que la ingestión de estos fitoestrógenos también está relacionada con hábitos alimentarios.

Según La Organización Mundial de la salud (OMS), una pareja infértil es aquella que después de 12 meses de tener relaciones sexuales coitales frecuentes, sin ninguna protección, no ha logrado una gestación (1).

La finalidad de esta investigación es la formulación y la elaboración de este jarabe con miras y esperanzas a que sea retomada la posta por algún profesional a experimentación avanzada a que finalmente salga a la luz.

## **CAPÍTULO 1**

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

#### **1.1 ANTECEDENTES**

La carencia o desequilibrios hormonales y en particular la carencia o exceso de estrógenos están relacionados con múltiples consecuencias de mala salud que afectan principalmente a la mujer, se podría decir casi en todas sus etapas de su vida, por otro parte el esfuerzo de la ciencia médica por prestar ayuda a sus dolencias aplica terapias farmacológicas que sin intención de causar daño, en muchos casos los resultados de las mismas han dado, embarazos múltiples por sus tratamientos a base de hormonas y otros inconvenientes más. Muchas pacientes por todo aquello, abandonan los tratamientos o no se someten a los mismos y apuntan a la ayuda de las plantas medicinales, con la elaboración de este jarabe, a base de salvia,

alfalfa y valeriana, lo único que se pretende es facilitar su uso y que sea utilizado como una alternativa a un tratamiento de regulación hormonal.

### **1.1.1** Formulación del problema

- ¿Los desórdenes estrogénicos en la mujer que causan problemas de tipo menstrual, en la concepción, en la menopausia y en la post menopausia, pueden ser regulados aplicando una fitoterapia adecuada?

### **1.1.2** Interrogantes a responder durante la investigación

- ¿Cuál es la proporción porcentual adecuada de las plantas medicinales bajo estudio a emplearse?
- ¿Qué tipo de método de extracción de los principios activos se utiliza en el desarrollo de la elaboración del jarabe?
- ¿Qué técnicas de análisis serán empleadas para determinar la elaboración de un producto inocuo?

### **1.1.3** Objetivos de la investigación

#### **1.1.3.1** Objetivo general

- Elaborar un jarabe de salvia, alfalfa y valeriana, cuya estabilidad esté basada en su concentración de azúcar y como refuerzos de conservación los coadyuvantes tecnológicos ácido cítrico, pectina y sorbato de potasio.

#### 1.1.3.2 Objetivos específicos

- Conocer los principios activos de la salvia, alfalfa y valeriana, mediante fitoquímica cualitativa.
- Formular correctamente el jarabe.
- Realizar las pruebas de estabilidad y determinar su tiempo de vida útil.

#### 1.1.4 Justificación

La OMS estima que hay aproximadamente 80 millones de mujeres infértiles en el mundo. Algunos países han decidido declarar a la infertilidad como un asunto de salud pública. Ecuador tampoco es exento de este problema aunque no se tiene una estadística de cuan generalizado está este problema pero, ciertos especialistas creen que de 10 a 15 por ciento de parejas tienen problemas para procrear (1).

Según datos de la Organización Mundial de la Salud, estadísticamente las causas de infertilidad o de esterilidad están en una proporción similar en hombres y mujeres que es de un 40%. El 20% restante corresponde a un causante mixto (2).

Mujeres que sufren de desórdenes estrogénicos y que son tratadas con diferentes fármacos que en muchas ocasiones han desencadenado efectos adversos a la salud, hasta apariciones de tipos de cáncer. Este proyecto de investigación pretende destacar la importancia de la cura o ayuda

fitoterapéutica en los molestos síntomas y signos de los desórdenes estrogénicos en la mujer como son: menstruaciones irregulares, dolores abdominales, mareos, sofocos, hirsutismo, osteoporosis, falta de desarrollo y concepción.

## **CAPÍTULO 2**

### **MARCO TEÓRICO**

#### **2.1 ENDOCRINOLOGÍA**

##### **2.1.1 Breve estudio de Endocrinología**

La endocrinología se ocupa del estudio de las glándulas pues, esencialmente, la percepción exacta del ambiente y las respuestas coordinadas apropiadas dependen de los sistemas nervioso y endocrino, que están íntimamente relacionados. Las funciones del sistema nervioso son mediadas por hormonas que son sustancias químicas secretadas directamente a la sangre o a los líquidos intersticiales por las células de las glándulas endócrinas o sin conducto y el sistema endocrino se controla centralmente por el sistema nervioso. Las hormonas pueden producir efectos limitados o amplios, específicos o generales, se manifiestan por

modificaciones del metabolismo o de la función de otros órganos, glándulas o tejidos a veces lejanos; los tejidos afectados por la hormona son llamados diana o blanco de esta hormona. El sistema endócrino se compone de las siguientes glándulas: Tiroides, hipófisis y suprarrenales, páncreas, paratiroides (3) (4).

#### **2.1.1.1 Tiroides**

En el adulto esta glándula pesa de 15 a 30 gramos, y consta de dos lóbulos unidos por un istmo situado por delante de los dos o tres anillos traqueales, segrega la hormona tiroxina o T4 y triyodotironina o T3 se requiere para este fenómeno de absorción y concentración de yoduro en variedad activa utilizada para yodar las moléculas de tiroxina y secreción y almacenamiento de hormonas, permanecen en folículos hasta que el organismo las necesite. En la función es regular el yodo; los desequilibrios producen trastornos como tiroidismo e hipotiroidismo. La tiroxina, hormona que regula el metabolismo corporal, crecimiento y desarrollo sexual. Las deficiencias en la función tiroidea originan el bocio, aumento crónico del tamaño de la tiroides, y el cretinismo. Estos dos estados patológicos se caracterizan por la detención del desarrollo físico y mental. Actualmente la tiroxina se sintetiza en el laboratorio y pueden eliminarse las deficiencias anteriores.

### 2.1.1.2 Hipófisis

En el organismo humano, la glándula pituitaria o hipófisis, se sitúa en la base del encéfalo. Sólo pesa medio gramo, pero desempeña un papel fundamental en la regulación de otras glándulas endocrinas. Presenta dos regiones claramente diferenciadas en forma de lóbulos: el lóbulo anterior o adenohipófisis y el posterior o neurohipófisis.

#### **La glándula Hipófisis del Lóbulo anterior**

Es la más importante y la que más hormonas produce, las principales son:

- La Hormona Tirotrópica o TSH

Actúa sobre la tiroides, liberando la tiroxina que influye en el crecimiento del cuerpo y el metabolismo de grasas y carbohidratos.

- La Hormona Folículo Estimulante o FSH

Estimula la maduración de los óvulos, la aparición de los caracteres sexuales secundarios y contribuye al ciclo menstrual.

- La Hormona Luteinizante o LH

Es responsable del funcionamiento de los órganos reproductores femeninos y masculinos. Estimula el crecimiento y desarrollo de las gónadas.

- La Hormona Adenocorticotrópica o ACTH

Regula el metabolismo de glúcidos, proteínas y el equilibrio de agua y sales.

- La Hormona Intertrópica o LHT

Interviene en la preparación de las mamas, para lactancia

### **Lóbulo Posterior**

Las hormonas de este lóbulo no se sintetizan en la neurohipófisis sino en el hipotálamo.

- LA HORMONA VASOPRESINA O VH

Aumenta la presión sanguínea y por tanto la vasoconstricción, controla la pérdida de agua a través de la orina.

- LA HORMONA OXITOCINA OH

Aumenta la contracción de la musculatura lisa, especialmente del útero durante el parto y la mama para expulsión de leche en la lactancia.

### **Síntomas presentados en pacientes con problemas de Hipófisis**

Pérdida de pelo y atrofia de las uñas, Enfermedades de Simmonds, piel blanca y delgada de aspecto infantil y tosquedad en los rasgos. Fuerza muscular inferior a la normal, retraso del crecimiento del esqueleto, tendencia a osteoporosis, hipertensión endocraneal, hipotensión arterial acentuada, corazón pequeño y ruidos cardiacos de poca intensidad. En el sistema respiratorio se denota la voz ronca. Así mismo se dan problemas digestivos, del sistema urinario y genital.

### **2.1.1.3 Suprarrenales**

Son dos glándulas que se encuentran localizadas encima de cada riñón. Su estructura comprende dos zonas la corteza y la médula. Cada una de estas partes es una glándula independiente que elabora sus propias hormonas.

#### **La Corteza**

Produce varias hormonas entre ellas la cortisona, que regula la conversión de proteínas en azúcares y la aldosterona que impide la pérdida excesiva de agua y regula el equilibrio de sales en el cuerpo, disminuyendo la eliminación de sodio, de cloro y aumentando la excreción del potasio. La hiposecreción de hormonas corticales produce la enfermedad de Addison que se manifiesta por: debilidad muscular, fallas cardíacas, trastornos digestivos, pigmentación bronceada de la piel por producción exagerada de melanina.

#### **La Zona Medular**

Segrega adrenalina, que tiene como función alterar el organismo para la defensa o el ataque. La secreción de esta hormona no es continua, sólo se produce en los momentos de tensión o fuertes emociones, en situaciones de alarma. De allí que reciba el nombre de "hormona de la emoción o de las emergencias" (5).

#### **Síntomas Presentados En Pacientes Con Problemas De Suprarrenales**

Se presentan problemas en la piel como melanodermia que es la pérdida del vello axilar y la fuerte pigmentación en las zonas que se encuentran

expuestas a la luz, hirsutismo que se presenta generalmente en las mujeres con calvicie temporal y el aumento de bigote y barba. Así mismo se presentan problemas musculares, en el sistema óseo, nervioso, respiratorio, digestivo y urinario.

#### **2.1.1.4 Páncreas**

Algunos investigadores como F. G. Banting y C. H. Best, de la Universidad de Toronto, consiguieron aislar la hormona insulina, excelente para el tratamiento de la diabetes. En 1947, Bernardo Houssay y G. T. Cori, demostraron que la diabetes se debe al desarreglo de toda la actividad endocrina. El páncreas está formado por dos tipos de tejido. Uno de ellos los acinos, que secretan jugos digestivos hacia el intestino y el otro consiste en los islotes de Langerhans, que secretan varias hormonas directamente en los líquidos corporales y esta es función endócrina desde luego la secreción al intestino es exócrina. Los islotes de Langerhans consta de dos tipos de células alfa y beta, las beta secretan insulina y las alfa, el glucagón (6).

#### **Síntomas Presentados En Pacientes Con Problemas De Páncreas**

En la piel se presentan forúnculos, infecciones dérmicas, coloración amarillenta de ciertas zonas de la piel, especialmente en las palmas. En el sistema nervioso neuritis y coma diabético, ataque hipoglicémico, sudoración, palidez o enrojecimiento de la piel. En el sistema circulatorio se presenta arteriosclerosis coronaria, con frecuente infarto del miocardio y

periférica con frecuente aparición de gangrenas. Lo más frecuente en los problemas del Páncreas es la manifestación de la diabetes, por la falta de producción de insulina (3) (4).

#### **2.1.1.5 Paratiroides**

Están situadas en el cuello, por detrás de los lóbulos tiroides. Estas producen la hormona paratiroidea o paratohormona (PTH). Hay cuatro glándulas paratiroides, dos superiores y dos inferiores, pero de forma ocasional puede haber cinco o más.

#### **Funciones**

- ❖ Facilita la absorción del calcio, vitamina D (en su forma natural), y fosfato; conjuntamente en el intestino.
- ❖ Aumenta la resorción de calcio de los huesos.- Mediante la producción de más osteoclastos a partir de las células madre mesenquimatosas de la médula ósea, retrasando la conversión de estas en osteoblastos. Los osteoclastos absorben el hueso mediante la liberación de hormonas proteolíticas liberadas por lisosomas, y la secreción de varios ácidos entre ellos el ácido cítrico y el ácido láctico.
- ❖ Reduce la excreción renal de calcio y aumenta la excreción renal de fosfato.- Provocando la excreción urinaria en mayor concentración.
- ❖ Aumenta la resorción del calcio en el intestino. Induce un incremento en la formación del 1,25-dihidroxicolecalciferol (forma activa de la

vitamina D, calcitriol o vitamina D3) a partir del 25-hidroxicolecalciferol (calcifediol) en los riñones, la vitamina D3 luego actúa a nivel del epitelio intestinal aumentando la absorción del calcio, aumentando así los niveles de calcio plasmáticos (valor normal del calcio plasmático: 9,2 a 10,4 mg/dL). Luego por un mecanismo de retroalimentación negativa, elevadas concentraciones de calcio plasmáticos inhiben la secreción de la PTH además ayuda a la reabsorción del calcio por medio de los riñones.

#### **Síntomas presentados en pacientes con problemas de paratiroides**

Una dieta pobre en calcio aumenta la actividad glandular, la carencia de vitamina D causa el mismo efecto por lo cual un raquítico tiene 5 o 4 veces más grande la glándula paratiroides.

Uñas estriadas quebradizas, frecuente pérdida de pelo, clasificaciones cutáneas, trastornos neuromusculares, debilidad, retraso del desarrollo esquelético, fracturas espontáneas, espasmos en los músculos respiratorios y problemas tanto digestivos como urinarios. Y si baja la concentración de los iones 50% de lo normal se presenta tetania y muerte (6).

#### **2.1.2 Infertilidad**

La infertilidad como tal, no compromete la integridad física del individuo ni amenaza su vida, tienen profundas implicaciones en la salud física y psíquica del individuo, por la frustración enorme que produce y, en algunos

casos, debilitan la personalidad. Se aborda únicamente la infertilidad femenina, aunque no debe olvidarse que este problema puede afectar igualmente al varón.

Conviene señalar que en comparación con otras especies animales, los humanos tienen un bajo potencial reproductivo a pesar que la mujer ovula mensualmente: la fecundidad mensual máxima de una pareja de menos de 30 años no es superior al 30%.

#### **2.1.2.1 Causas**

Al mismo tiempo, la edad de los posibles progenitores es un factor determinante de la tasa de fecundidad, como el estado de salud, nutrición, la búsqueda de fecundar en momento inoportuno y los defectos uterinos: ésta es máxima a los 24 años en la mujer y entre los 24 y 25 años en el varón. Los datos estadísticos indican que la infertilidad afecta al 15-20% de las parejas en edad reproductiva.

#### **2.1.3 Concepción natural, esterilidad e infertilidad**

La capacidad reproductiva natural del ser humano depende enormemente de factores ambientales, como la edad. Al mismo tiempo, la capacidad reproductiva natural está condicionada por factores intrínsecos a la naturaleza de la especie, a los que se unirían los factores ambientales ya mencionados.

#### **2.1.3.1 La infertilidad**

Es definida como la ausencia de fertilidad, entendida ésta como capacidad para tener hijos. Este término presupone la existencia de una anatomía adecuada y una fisiología alterada con posibilidad de embarazo, el cual finalmente no llega a término.

#### **2.1.3.2 La esterilidad**

Es la incapacidad para concebir un hijo, entendido este proceso como la capacidad para que la mujer quede embarazada. Este término, a diferencia del anterior, conlleva problemas anatómicos y fisiológicos que afectan a los órganos genitales; aunque otros autores prefieren descartar el término de esterilidad debido a procesos de fertilización asistida que ha solucionado en su mayoría este problema.

En ambos casos puede ser primaria (nunca ha habido concepción o fertilización) o secundaria (tras una o varias gestaciones, con fetos vivos o muertos, no se consigue una concepción o fertilización posterior).

#### **2.1.4 Fertilidad, esterilidad y estilos de vida**

Para que haya fecundación y un nacimiento sano depende de numerosos factores, entre los que, desde un punto de vista epidemiológico o estadístico, se incluyen una nutrición equilibrada, la práctica de ejercicio, la evitación de la pobreza, la ausencia de drogas, así como de otras sustancias y hábitos nocivos.

### **2.1.5 Etiología de la infertilidad femenina, edad**

La infertilidad está íntimamente ligada a la edad de la pareja, y especialmente a la edad de la mujer, por cuanto el hombre puede fecundar mientras dure en su actividad sexual. Se considera que la fertilidad de ésta empieza a declinar hacia los 30 años, finalizando con la llegada de la menopausia.

#### **2.1.5.1 El efecto negativo de la edad**

El efecto negativo de la edad sobre la fertilidad se centra en dos aspectos:

##### ***Infecia para completar el proceso meiótico del óvulo***

Lo que en caso de fertilización da lugar a embriones con un desequilibrio cromosómico, lo que en no pocos casos tiene como resultado final la no progresión del embarazo, o si progresa con ciertas alteraciones cromosómicas.

##### ***Disminución de la disponibilidad folicular***

La infertilidad es sabido que está íntimamente ligada a la edad de la pareja, y especialmente a la edad de la mujer; la fertilidad de ésta empieza a declinar a partir de los 30 años, finalizando con la llegada de la menopausia, algunas conciben hasta edades de 48 a 50 años en sus últimas menstruaciones.

### **2.1.6 Otros factores**

Que pueden causar infertilidad en la mujer si no se los puede corregir son:

- Alteraciones de la ovulación.
- Factores uterinos.
- Alteraciones tubáricas o peritoneales.
- Alteraciones cervicales.
- Factores inmunológicos.

#### **2.1.6.1 Las alteraciones de la ovulación**

Engloban cuadros tan diversos como hiperprolactinemia, alteraciones tiroideas, amenorrea (primaria o secundaria), ovario poliquístico y fallo ovárico.

Las alteraciones uterinas incluyen los siguientes cuadros anatomopatológicos: infección, malformaciones congénitas y fibroma uterino.

#### **2.1.6.2 Los factores tubáricos o peritoneales**

Incluyen las siguientes enfermedades y disfunciones: tumores, defectos congénitos, secuelas de enfermedades de transmisión sexual, endometriosis y enfermedad inflamatoria intestinal. Las alteraciones cervicales abarcan cuadros muy diversos: cervicitis crónica, anticuerpos espermáticos, moco cervical hostil y secuelas quirúrgicas.

### **2.1.7 Alteraciones asociadas a infertilidad en la mujer**

Seguidamente se analizan las principales alteraciones femeninas capaces de causar infertilidad estas son 7 causas las más prevalentes: anovulatorias, hiperprolactinemia síndrome de ovarios poliquísticos, endometriosis, enfermedad inflamatoria pélvica, alteración del moco cervical, y los trastornos endócrinos.

#### **2.1.7.1 Infertilidad anaovulatoria**

La ovulación es el primer requisito para la concepción; se estima que un 20% de casos de esterilidad tiene su origen en problemas ovulatorios. La anovulación es una alteración que afecta al desarrollo y a la ruptura del folículo, esto implica que el ovocito no es liberado del mencionado folículo. Su origen incluye un amplio abanico de posibilidades, que van desde la quimioterapia hasta los factores genéticos autoinmunes. La falta de producción estrogénica de las tres fuentes o de alguna como corteza suprarrenal, tejido graso, y óvulos en periodos reproductivo.

#### **2.1.7.2 Hiperprolactinemia**

Que consiste en la existencia de un nivel de prolactina en sangre superior al normal. Su causa puede ser debido a estrés, fármacos (antihipertensivos, antidepresivos, neurolépticos), ejercicio excesivo en la alta competencia, cirugía, elevada ingesta proteica, entre otros factores.

La hiperprolactinemia altera el ciclo menstrual y la ovulación, generando a la vez, infertilidad y galactorrea. Se debe estudiar la función tiroidea, ya que en muchos casos tiene relación hipotiroidismo y altos niveles de prolactina.

#### **2.1.7.3 Síndrome del ovario poliquístico**

Este síndrome también conocido como anovulación crónica hiperandrogénica, afecta aproximadamente al 8% de las mujeres en edad fértil. Aunque los síntomas y los signos clínicos varían mucho de unas pacientes a otras, hay dos alteraciones que siempre están presentes: hiperestrogenismo y anovulación. Los quistes que aparecen en el ovario de estas pacientes son debidos a la acumulación de folículos no desarrollados; entendiéndose que puede haber un antagonismo en los receptores estrogénicos que no dieron paso a los estrógenos endógenos. Este síndrome está ligado a la resistencia insulínica, especialmente en mujeres obesas.

#### **2.1.7.4 Endometriosis**

Consiste en un crecimiento anormal del tejido endometrial, presente en diversos órganos tales como útero, ovarios y vejiga. La infertilidad asociada a la endometriosis es debida a alteraciones anatómicas, ovulatorias y de la fase lútea que es la fase importante de la preparación del útero para soportar el producto y darle lo necesario para vida y desarrollo. Las citadas alteraciones se asocian a sangrados irregulares y dolor en la zona.

La endometriosis incluyen las siguientes alteraciones que desembocan en infertilidad:

- Disfunción ovárica.
- Disfunción tubárica.
- Disfunción espermática.
- Defectos en la fertilización y formación del embrión.
- Alteraciones endometriales.
- Fallo temprano del embarazo.

#### **2.1.7.5 Enfermedad inflamatoria pélvica**

La enfermedad inflamatoria pélvica crónica se asocia a uso de dispositivos intrauterinos para evitar la concepción, promiscuidad sexual que puede haber ataques virales, complicaciones de la cirugía pélvica, así como historia de dolor abdominal crónico unido a episodios febriles. El examen suele mostrar masas anexiales o cervicitis clínica evidente. Esta patología constituye una causa de infertilidad tubárica.

#### **2.1.7.6 Alteración del moco cervical**

El rol que cumple el factor cervical como agente es de vehículo transportador de la esperma al óvulo. Está compuesto por agua, electrolitos y proteínas, composición esta que sufre cambios cualitativos a lo largo del

ciclo. Así, en el momento de la ovulación dicho moco debe ser claro y filante, de modo que permita el movimiento y la supervivencia de los espermatozoides.

La contaminación de este con agentes extraños como antiespermáticos hace difícil la concepción, pero es muy poco probable.

#### **2.1.7.7 Trastornos endocrinos**

Los trastornos endocrinos se asocian a una insuficiente secreción de progesterona por el cuerpo por lo tanto hay una irregularidad en la producción de estrógenos para el lúteo; la citada progesterona es necesaria para acondicionar el revestimiento endometrial del útero, de modo que éste permita la recepción y el desarrollo del óvulo fecundado.

#### **La progesterona**

La progesterona, junto con los estrógenos, forma parte del grupo principal de las hormonas sexuales de la mujer y, al igual que los estrógenos, pertenecen al grupo de las hormonas esteroideas. A estas dos hormonas estrógenos y progesterona se las conoce como hormonas ováricas.

La progesterona se produce en las células granulosas del folículo que erosiona durante la ovulación que por acción de la hormona LH (Luteinizante) se convierte en el cuerpo lúteo, el cual comienza a segregar grandes cantidades de progesterona.

Los progestágenos naturales son la progesterona, seguida del pregnadiol y el pregnenolon. Para evitar confusiones entre la progesterona natural y la sintética (contenida en muchos preparados farmacológicos), a esta última se le ha dado el nombre de progestina.

- Funciones de la progesterona

Es preparar el endometrio para la recepción e implantación del embrión y su adecuada fijación. Por efecto de ésta, el endometrio se desarrolla, aumentando su grosor en unos 5 mm durante la fase lútea.

La progesterona ocasiona retenciones de agua y sal por parte del riñón, lo que se da en un incremento ligero del peso corporal y la acumulación local de líquidos en los pechos, el abdomen y los miembros inferiores. Estos síntomas también se presentan en el síndrome premenstrual (SPM), el cual acontece durante los días previos a la menstruación.

Y también afecta a las glándulas mamarias, por lo que el incremento de los niveles de esta hormona produce un aumento de tamaño de éstas, lo que se manifiesta en el tamaño y textura de los senos.

Durante la menopausia, el nivel de progesterona baja, paralelamente con el nivel de estrógenos en la mujer.

- Niveles de progesterona

Se mantienen relativamente bajos durante la fase folicular del ciclo menstrual, por una vez ocurrida la ovulación esta aumenta. En la fase postovulatoria, también llamada fase lútea la progesterona se alta.

Los niveles de progesterona en la mujer son normalmente de  $<2$  ng/ml antes de la ovulación. Tras la ovulación aumentan a  $>5$  ng/ml.

Si la mujer se embaraza, los niveles de progesterona se mantienen iguales a los niveles iniciales de la fase lútea.

Con el inicio de la fase lútea-placentaria el cambio de la progesterona comienza a aumentar. Una disminución en los niveles de progesterona es fundamental para el inicio del trabajo del parto se ha argumentado. Tras la expulsión de la placenta y durante la lactancia, los niveles de progesterona son muy bajos.

### **Estrógenos**

En realidad los estrógenos son varias hormonas distintas, llamadas estradiol, estriol y estrona, que tienen funciones idénticas y estructuras químicas semejantes por ello se engloban en una sola palabra estrógenos (Véase Imagen 2- 1). Son derivados del colesterol. Las estructuras químicas de estrógenos son en orden: estradiol, estrona, estriol y progesterona (7).

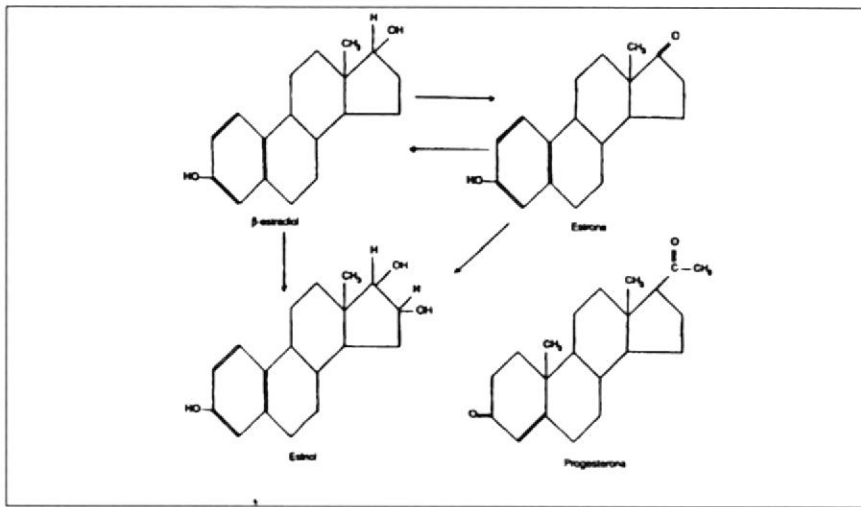


Imagen 2- 1. Estructuras químicas de estrógenos. Fuente: Revista de Fitoterapia (8).

- Funciones de los estrógenos

Por su acción muchas células de ciertas partes del cuerpo se multiplican, el útero aumenta de tamaño desde la pubertad a la adultez, desarrolla la vagina, crecimiento de los labios, ensancha caderas, crece vellos como púbico, crecimiento de mamas, es decir da toda la características femeninas a la mujer, también estimulan el desarrollo de todos los huesos por eso crece rápido la mujer en la pubertad y el hombre crece prolongadamente a partir de la pubertad (8).

#### *Estrona*

Promueve el desarrollo y el mantenimiento de las estructuras reproductivas de la mujer, las características secundarias sexuales y los pechos. Esta hormona estrogénica es secretada por el ovario, tejido adiposo y la corteza adrenal que es la menos abundante. La estrona es importante en la salud y

la enfermedad debido a su conversión en sulfuro de estrona, la misma que con su larga vida se transforma en estradiol activo. Es el único de los tres estrógenos que está presente en cantidades después de la menopausia. Además, sintetizada por la enzima aromatasa responsable de su paso en la biosíntesis de los estrógenos y si exceso puede desencadenar en tipos de cáncer y para evitar usan inhibidores de aromatasa; en mujeres premenopáusicas más del 50% de estrona es liberada por los ovarios. Se la encuentra en el mercado como estrógeno conjugado y esterificado y junto a la medroxiprogesterona, las usan para aliviar complicaciones de menopausia.

#### *Estradiol*

Ayuda a controlar el balance de líquidos y electrolitos, al mismo tiempo que controlan la secreción de hormonas y neurotransmisores. Se sintetiza en los ovarios, participa en el desarrollo sexual de la mujer, antes de la ovulación se sintetiza esto, para estimular el moco uterino que tiene características fértiles y ayuda a los espermias a migrar al óvulo, es el más abundante y potente estrógeno de las mujeres, su función es entrar libremente en las células y se relaciona con receptores específicos para entrar en el núcleo de células diana y regulando transmisión de los genes, formando los RNA mensajeros, se producen proteínas específicas que ocasionan ciertos efectos en las células diana; en el plasma está en hormonas sexuales vinculado, también

con globulinas y albúminas y sólo está en un 2,21% en forma activa libre y es constante durante el ciclo menstrual (8).

#### Estriol

Estimula la síntesis de proteínas, las cuales ayudan a crear nuevas hormonas y enzimas metabólicas, y a reparar los daños que se crean con el uso y desgaste del organismo. La estrona y estradiol pueden aumentarse en forma peligrosa por causas de xenoestrógenos (compuestos químicos, pesticidas o de plásticos) que contaminan los alimentos (6) (8).

#### ***Presencia de estrógenos en el ciclo menstrual***

En la primera mitad del ciclo menstrual hay abundancia de estrógenos y en la última mitad hay estrógenos y progesterona (Véase Tabla 2- 1).

Esteroides	Unión en plasma	Fase de ciclo menstrual	Concentración plasmática nmol/L (pg/mL)
Estradiol	TeBG y albúmina	Folicular	0.07-2.6 (0.02-0.7)
		Lútea	0.7 (0.2)
Estrona	Albúmina	Folicular	0.2-1.1 (0.05-0.3)
		Lútea	0.4 (0.1)
Progesterona	CBG y albúmina	Folicular	3 (1)
		Lútea	16-80 (5-25)
Androstenodiona	Albúmina	-----	5.6 (1.6)
Testosterona	TeBG y albúmina	-----	1.4 (0.4)

Tabla 2- 1: Concentración de la principales hormonas esteroideas ováricas en la sangre de las mujeres con ciclos ovuladores. Fuente: Tesis de Grado "Efecto estrogénico del extracto alcohólico de hojas de Alfalfa(Medicago Sativa L.) en Ratas(Rattus Novergicus)" (9).

### **Desórdenes estrogénicos en la mujer**

La deficiencia de estrógeno puede ocasionar menstruación irregular, falta de menstruación, cambios de ánimo, falta de deseo sexual e incapacidad para embarazarse y puede relacionarse con una aparición de menopausia temprana y mientras que un aumento anormal de estrógenos puede producir: Síndrome premenstrual, depresión falta de deseo sexual, desequilibrios de la glucosa, necesidad de comer carbohidratos y dulces, menstruaciones fuertes o irregulares, pechos fibroquísticos, hinchazón de pechos, fibromas, cáncer de pecho, cáncer de endometrio ,vaginitis, retención de agua, de peso, hipotiroidismo y osteoporosis.

#### **2.1.8 Diagnóstico**

El diagnóstico de una posible infertilidad femenina incluye, inicialmente, el siguiente estudio:

##### **2.1.8.1 Historia clínica**

En la cual destacan dos apartados fundamentales: anamnesis general común a ambos sexos y una anamnesis femenina dirigida.

##### **2.1.8.2 Exploración física**

Tanto general, como femenina.

#### **2.1.8.3 Pruebas complementarias**

Las cuales deben incluir bioquímica general, pruebas de coagulación, hemograma, hormonas, serología, inmunología, análisis de orina, y ocasionalmente, en el marco de la atención primaria, ecografía ginecológica.

#### **2.1.8.4 Histerosalpingografía**

Prueba poco invasiva y con un buen índice de coste-efectividad para valorar el estado tubárico y la cavidad uterina, así como la sospecha de adherencias peritoneales.

#### **2.1.8.5 Histerosonosalpingografía**

Esta prueba permite el estudio de la cavidad uterina valorando la permeabilidad tubárica tras emplear compuestos adecuados. Sus resultados son más precisos que los obtenidos con la prueba anterior.

#### **2.1.8.6 Ecografía transvaginal**

Esta prueba valora la morfología uterina en cualquier momento del ciclo.

#### **2.1.8.7 Biopsia de endometrio**

La cual se acompañará de una determinación plasmática de progesterona; está indicada si se sospecha patología endometrial.

#### **2.1.9 Terapia convencional**

Comprobada la infertilidad, y de ser tratada si es de problemas hormonales como de progesterona o estrogénica, el especialista apunta a los siguientes

fármacos que tienen como misión controlar el funcionamiento del ovario. Los fármacos inductores de la ovulación están siendo utilizados desde hace ya más de 30 años, aunque su empleo no está exento de complicaciones, tanto a corto como a largo plazo. Esta medicación no solamente se usa para asegurar que tenga lugar la ovulación, sino que también puede combinarse con otros tratamientos de estimulación de la fertilidad con el fin de que maduren más folículos, que serán usados posteriormente en el proceso de reproducción asistida. Pero, puede inducir a enfermedad tromboembólica, gestación múltiple, hiperestimulación ovárica y riesgo potencial de cáncer de ovario.

Las drogas principales que se utiliza en farmacología son: clomifeno, progesterona, gonadotropinas (coriogonadotropina alfa, folitropina alfa, folitropina beta, gonadotropina coriónica humana, lutropina alfa), bromocriptina, metformina, análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnHR) (buserelina, triptorelina, leuprorelina, nafarelina, goserelina) y antagonistas de la GnHR (ganirelix, cetorelix).

Como ejemplo, los efectos secundarios de la medicación de terapia de reemplazos hormonales se tiene: La metformina incluye principalmente alteraciones digestivas y mareos. Este fármaco no recoge entre sus indicaciones su empleo en el síndrome del ovario poliquístico y así todos estos medicamentos tienen muchas complicaciones unos a largo plazo y

otros a corto plazo; a pesar que son de ayuda en los problemas de salud de tipos hormonales en la mujer (10).

#### **2.1.9.1 Degradación**

La degradación de estrógenos, y también progesterona, al igual que otras sustancias, ocurre en el hígado. Este proceso se divide en dos fases:

##### **La fase 1**

Llevada a cabo por una serie de enzimas conocidas como P-450, no elimina toxinas sino que las prepara para ser degradadas y eliminadas. Para que esta fase se lleve a cabo son de vital importancia los minerales cinc, selenio, cobre y magnesio, además de las vitaminas B2, B6, B12 y ácido fólico. A menudo, en esta fase de preparación, las propias sustancias que han de degradarse y eliminarse se convierten temporalmente en sustancias muy tóxicas.

##### **La fase 2**

Las sustancias altamente tóxicas son unidas a ciertos nutrientes, como glutatión, sulfuro o glicina, para ser desintoxicadas. En el caso de la degradación de estrógenos, el sulfuro es el nutriente que se encarga de escoltar a estas hormonas en su proceso de eliminación. Este mineral abunda en las cebollas, ajo, huevos, col, brócoli, alfalfa, nabos, berros, coliflor, rabanitos, coles de Bruselas y semillas de mostaza (11).

### **2.1.10 Fitoterapia como coadyuvante en el tratamiento de los problemas menstruales por desórdenes estrogénicos en la mujer**

Hoy en día la fitoterapia se ha desarrollado en forma progresiva, se sabe que la cura y auxilio en los problemas de las enfermedades a base de plantas medicinales, es tan antigua como la propia existencia. Las carencias hormonales y en particular estrogénicas son la causa de enfermedades, hasta de presencia de ciertos tipos de cáncer; aprovechamos las bondades de las plantas que suplen o regulan estas hormonas en la mujer para ayudar a recuperar el bienestar, ya que algunas plantas tienen estas propiedades y son poseedoras de sustancias con la misma estructura química que los estrógenos humanos, y por ello cumplen funciones maravillosas. Entonces tenemos estrógenos de la dieta alimentaria llamados fitoestrógenos, que se acoplan al organismo perfectamente y que están presentes en ciertos cereales, verduras, frutas y hortalizas que no siempre son suficientes para suplir carencias estrogénicas y por otra parte tenemos las plantas medicinales especialmente la salvia *Officinalis* o romana ecuatoriana, como otras variedades de la misma, alfalfa, lúpulos, con fitoestrógenos muy importantes y la valeriana con efectos tranquilizantes (12).

#### **2.1.10.1 Fitoestrógenos**

Son compuestos químicos no esteroideos, que se encuentran en los vegetales y son similares a los estrógenos humanos, y con acción, reguladora o sea de producción o reducción. Normalmente se encuentran

en muy pequeñas cantidades en los alimentos. Su actividad estrogénica se debe sobre todo a su similitud química con las hormonas animales (Véase Imagen 2- 2). En la regulación del colesterol o el mantenimiento de la densidad ósea en la menopausia.

Los mejor conocidos son las isoflavonas que se encuentran habitualmente en la soja, alfalfa, salvia *Officinalis*, lúpulo, y en el trébol rojo. También la valeriana juega un papel importante en el aparato reproductor femenino y en la función de tranquilizante.

Si bien pueden identificarse varias formas: lignanos, cumestranos, las isoflavonas son las más importantes (Véase Imagen 2- 3) (13) (14).

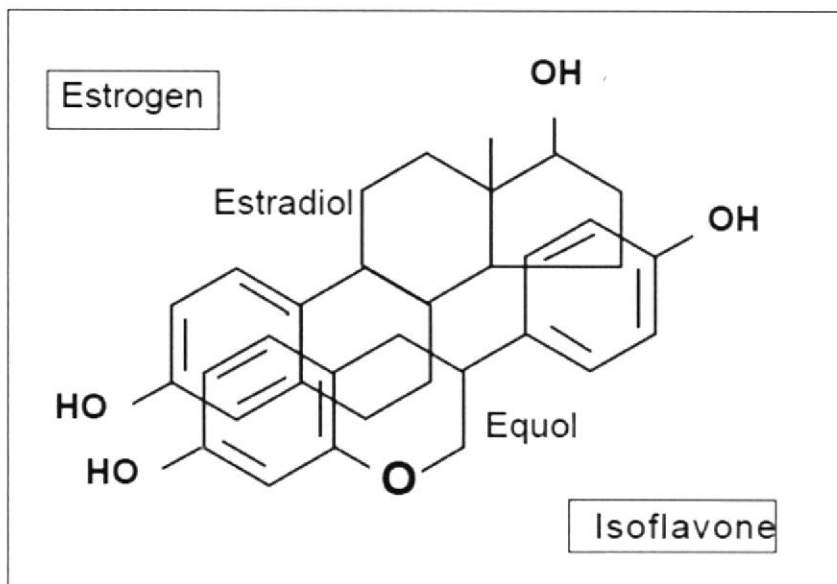


Imagen 2- 2: Fitoestrógenos. Se muestra la similitud entre las dos estructuras químicas.

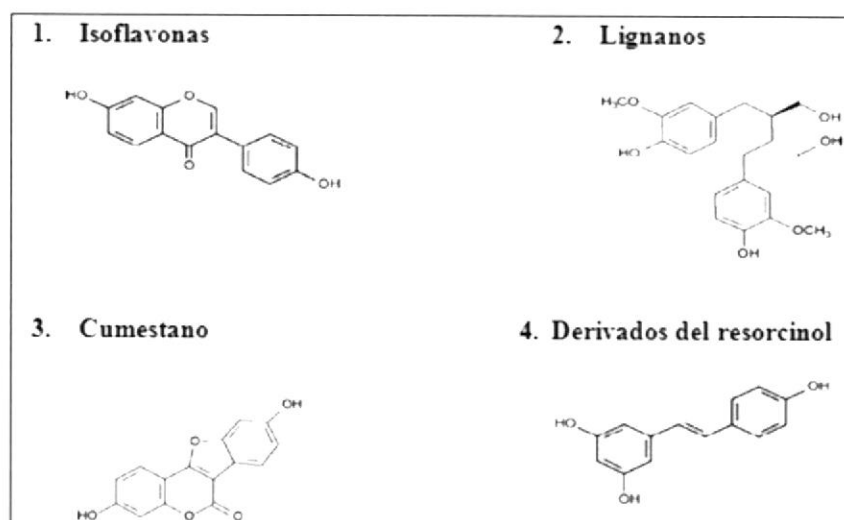


Imagen 2- 3. Figuras de los fitoestrógenos más importantes



Imagen 2- 4: Esclareol

### Las isoflavonas

Constituyen la categoría química de fitoestrógenos más estudiada. Están presentes en numerosas especies vegetales, como en las leguminosas; destacan entre ellas, por su alto contenido, la soja (*Glycine max* (L.) Merr., Fabaceae) y el trébol rojo (*Trifolium pratense* L., Fabaceae), la salvia

Officinalis, la alfalfa. Los compuestos más importantes de este grupo son la genisteína y la daidzeína, agliconas presentes en las plantas en forma glicosilada (heterósidos) o metoxilada (genistina y biochanina A, para la genisteína; y daidzina y formononetina, para la daidzeína). Otro compuesto isoflavónico es la gliciteína, cuyo precursor natural glicosilado es la glicitina (15). Se ha de tener en cuenta que el receptor estrogénico (RE) se liga a moléculas de distinta naturaleza, sean o no de estructura esteroidea. En la capacidad de unión de cualquier ligando al RE son importantes, entre otras características, la presencia de un anillo aromático y de grupos hidroxilo, y el carácter hidrofóbico de la estructura. El  $17\beta$ -estradiol contiene dos grupos hidroxilo en las posiciones 3 y 17 de un esqueleto esteroideo de carácter hidrofóbico, a una distancia aproximada de 12 Å entre sí. Se distinguen de los alcaloides por no tener en sus núcleos el nitrógeno (12) (15).

### **Mecanismos de acción**

La mayor parte de los conocimientos de los mecanismos de acción farmacológica de los fitoestrógenos se ajustan a las isoflavonas, que constituyen, en este sentido, el grupo mejor conocido.

- Mecanismos dependientes de receptor estrogénico

Las isoflavonas poseen habilidades para unirse a los receptores estrogénicos (RE), por lo que derivan muchas actividades tisulares.

El complejo ligando-receptor que se forma resulta funcionalmente equivalente al formado por el 17  $\beta$  estradiol, en el sentido de que es capaz de inducir actividad transcripcional. En general, presentan menor grado de afinidad respecto al RE que el estradiol, y se ligan preferentemente al RE  $\beta$ : la afinidad de las isoflavonas respecto al RE  $\beta$  es del orden de 30 veces mayor que respecto al RE. Además, la actividad transcripcional es mucho más potente (hasta 1000 veces) con respecto al RE  $\beta$  que al RE. Este hecho se relacionaría con la mayor capacidad de reclutamiento de factores coactivadores para el RE  $\beta$  que para el RE, a diferencia del estradiol, que recluta de forma no selectiva los correguladores de ambos tipos de receptor. Las múltiples afinidades de las isoflavonas respecto a los diferentes RE, sus acciones se efectuarán, básicamente, en aquellos órganos y tejidos diana donde los RE  $\beta$  se encuentran en cantidades relevantes (SNC, hueso y pared vascular) e, inversamente, prácticamente no actuarán en aquellos órganos con expresión preferencial del RE, como la mama y el endometrio (15). El esclareol de la salvia *Officinalis*, *sclareol*, actúa como un regulador a la falta o superioridad estrogénica (Véase Imagen 2- 4).

Aunque las isoflavonas, concretamente la genisteína, se ligan al RE  $\beta$  casi con la misma eficiencia que el estradiol, la concentración requerida para inducir actividad transcripcional es 104 veces mayor para la genisteína que para el estradiol; algo similar sucede con la daidzeína, el equol (metabolito activo de la daidzeína) o la gliciteína. Además, el tipo de actividad

transcripcional inducido por las isoflavonas no es exactamente el mismo que el producido por el estradiol, lo que podría encontrar su explicación en que la estructura conformacional del complejo isoflavonareceptor es diferente de la del complejo estradiolreceptor: la hélice 12 de la superficie AF-2 se encuentra en una posición diferente, según el ligando sea la genisteína o el  $17\beta$ -estradiol, por lo que se puede considerar a las isoflavonas como verdaderos moduladores selectivos de receptores estrogénicos (SERM), y su unión a las proteínas plasmáticas es menos fuerte que la del estradiol. Por último, los niveles circulantes de fitoestrógenos son de un orden de magnitud superior a los del estradiol (nanogramos/mL frente a picogramos/mL), factores todos ellos que condicionan una biodisponibilidad importante de las isoflavonas (Véase Imagen 2- 5) (15).

- Mecanismos independientes del receptor estrogénico

Los efectos derivados de su interacción con RE, las isoflavonas pueden actuar por distintos mecanismos, inhiben enzimas de distintos funcionamientos (Véase Tabla 2- 2).

<p><b>Complejos ligando-receptor</b> Los formados por 17<math>\beta</math>-estradiol y fitoestrógenos son funcionalmente equivalentes</p> <p><b>Potencia estrogénica</b> Depende de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Niveles y tipos de RE en tejidos diana</li> <li>- Presencia de factores <u>coactivadores</u> o represores</li> <li>- Tipo de <u>fitoestrógeno</u></li> <li>- Dosis</li> <li>- Biodisponibilidad</li> </ul>	<p><b>Isoflavonas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Menor afinidad respecto al RE que respecto al 17<math>\beta</math>-estradiol</li> <li>- Afinidad respecto al RE <math>\beta</math> unas 30 veces superior que respecto al RE</li> <li>- Actividad <u>transcripcional</u> sobre RE <math>\beta</math> unas 1.000 veces superior que sobre RE</li> <li>- Mayor capacidad de reclutamiento de factores <u>coactivadores</u> para el RE <math>\beta</math> que para el RE</li> <li>- Inducción de diferente tipo de <u>Actividad transcripcional</u> que el 17<math>\beta</math>-estradiol</li> </ul>
--	--

Imagen 2- 5: Características de la interacción de las isoflavonas con receptores estrogénicos (RE). Fuente: Guía Clínica de la AEEM (15).

<b>Inhibición de tirosinkinasa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ Fosforilación tirosina</li> <li>Modulación de la expresión de factores de crecimiento y sus receptores (EGF, ILGF, PDGF, TGF...)</li> <li>Inhibición de la expresión de oncogenes (c-fos, c-jun)</li> <li>Inhibición del metabolismo ácido en osteoclastos</li> </ul>												
<b>Inhibición de otras enzimas</b>	<table border="0"> <tr> <td>Aromatasa</td> <td>Topoisomerasas</td> <td>Ciclooxigenasa</td> </tr> <tr> <td>5<math>\alpha</math>-reductasa</td> <td>Kinasa ribosómica S-6</td> <td>Lipooxigenasa</td> </tr> <tr> <td>17<math>\beta</math>-OHDH</td> <td>Histidinkinasa</td> <td>7<math>\alpha</math>-hidroxilasa</td> </tr> <tr> <td>Sulfotransferasas</td> <td>Ornitindecarboxilasa</td> <td></td> </tr> </table>	Aromatasa	Topoisomerasas	Ciclooxigenasa	5 $\alpha$ -reductasa	Kinasa ribosómica S-6	Lipooxigenasa	17 $\beta$ -OHDH	Histidinkinasa	7 $\alpha$ -hidroxilasa	Sulfotransferasas	Ornitindecarboxilasa	
Aromatasa	Topoisomerasas	Ciclooxigenasa											
5 $\alpha$ -reductasa	Kinasa ribosómica S-6	Lipooxigenasa											
17 $\beta$ -OHDH	Histidinkinasa	7 $\alpha$ -hidroxilasa											
Sulfotransferasas	Ornitindecarboxilasa												
<b>Actividad antioxidante y sobre la pared vascular</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ ERO y ERN</li> <li>↓ Oxidación LDL-c</li> <li>↑ Actividad catalasa, superóxido dismutasa y glutatión reductasa</li> <li>↓ Unión Tx A<sub>2</sub> a su receptor plaquetario</li> <li>↓ Ca<sup>++</sup> intracelular (↓ entrada Ca<sup>++</sup> y ↓ captación Ca<sup>++</sup> por retículo)</li> <li>↑ Respuesta vasodilatadora inducida por acetilcolina</li> <li>↓ Endotelina-1</li> </ul>												
<b>Otros mecanismos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ AMPc (↑ producción NO-sintasa)</li> <li>↓ Actividad TNF <math>\alpha</math> + FGF + VEGF</li> <li>↑ Diferenciación celular</li> <li>↑ Inducción de apoptosis</li> </ul>												

Tabla 2- 2: Mecanismos de acción de las isoflavonas independientes de R.E. Fuente: Guía Clínica de la AEEM (15).

### ***Inhibición de tirosinasas***

La actividad de las tirosinasas es inhibida por la genisteína por la interacción con el sitio de unión con el ATP. Esta familia de enzimas desempeña un papel fundamental en una serie de eventos relacionados, entre otros, con la división celular y la carcinogénesis: inhibición de la expresión de oncogenes (c-fos, c-jun) y modulación de la expresión de diversos factores de crecimiento y sus receptores (TNF, EGF, PDGF, ILGF, TGF, Ets 1 TF, etc.). Desde la reducción del número de receptores inducido por las isoflavonas a través de la inhibición de las tirosinasas, se reduce la actividad de los factores de crecimiento correspondientes, con la consiguiente inhibición del crecimiento tumoral. Por otra parte, los inhibidores de la tirosinasa, como la genisteína, antagonizan la contractilidad vascular en respuesta a un amplio rango de agentes contracturantes y reducen la resistencia en distintas arterias, con el consiguiente beneficio vascular. Esta actuación sobre el músculo liso vascular incluye la inhibición reversible del incremento de  $Ca^{2+}$  intracelular y la regulación del efecto del  $Ca^{2+}$  en el aparato contráctil de las células de dicho músculo. Además, las tirosinasas actúan en los procesos de agregación plaquetaria y en el metabolismo osteoclástico, por lo que su inhibición por las isoflavonas se traduciría en efectos positivos sobre la trombogénesis y la osteoporosis menopáusica. Acción sobre enzimas implicadas (Véase Tabla 2- 2) (12).

Las isoflavonas son capaces de actuar sobre otras muchas enzimas, como las topoisomerasas I y II, que catalizan cambios topológicos en el ADN y son necesarias para su replicación.

En cuanto a la actividad antioxidante, la isoflavona con mayor actividad es la genisteína, junto con el equol y esclareol (15).

#### **2.1.10.2 Otros mecanismos**

Muchísimos fitoestrógenos (lignanós, isoflavonas) se comportan como inhibidores de enzimas relacionados con los procesos inflamatorios, como la ciclooxigenasa o la lipooxigenasa, así como de otras enzimas, como la colesterol-7 -hidroxilasa, implicada en la formación de ácidos grasos biliares a partir del colesterol, y la - glucosidasa, que interviene en el metabolismo de la glucosa y otros procesos.

Su acción enzimática alcanza también la regulación de la colinacetyltransferasa, enzima implicada en el metabolismo de la acetilcolina. Esta regulación se extiende, en diferentes áreas cerebrales (córteX frontal e hipocampo), a distintos factores de crecimiento: factor neurotrófico cerebral (BDNF) y factor de crecimiento nervioso (NGF). Otra acción de interés sobre el sistema nervioso central es la relativa al descenso en la fosforilación de la proteína, asociada con la enfermedad de Alzheimer. Al igual que el 17  $\beta$  - estradiol, las isoflavonas, en particular la genisteína y la daidzeína, generan una disminución de los niveles de TNF- , el cual podría estar involucrado en

la osteoporosis postmenopáusica por inhibición de la actividad de los osteoblastos y estimulación de la osteoclastogénesis (12) (15).

#### **2.1.10.3 Acción de los fitoestrógenos en los síntomas climatéricos**

Se tiene varias actividades de ellos por estar presentes en varios vegetales y las irregularidades respecto a cantidades de la dieta por ello puede haber desórdenes en la salud.

##### **Síndrome vasomotor**

Las mujeres japonesas consumidoras de una dieta tradicional a base de soja presentan una menor incidencia de cáncer de mama, enfermedades cardiovasculares, osteoporosis y síntomas climatéricos esto marca el interés de investigar la sustancia o sustancias responsables.

Gran parte de la información existente sobre el efecto de los fitoestrógenos en los síntomas vasomotores deriva de estudios de tipo epidemiológico llevados a cabo a partir de encuestas dietéticas.

Estudios, cuyo objetivo es analizar el efecto de los fitoestrógenos en la incidencia y severidad de los sofocos en la perimenopausia y la postmenopausia, utilizando proteína de soja o isoflavonas obtenidas de la soja o del trébol rojo, dan distintos resultados (13).

#### **2.1.10.4 Fitoestrógenos en la salvia *Officinalis*, alfalfa y valeriana como modulador de la ansiedad**

Estas tres plantas se complementa muy bien en el tratamiento de los problemas que aquejan a la mujer por desórdenes estrogénicos dando un mayor beneficio en la salud; la salvia es un activo regulador con su clareol que es un compuesto químico aromático que se encuentra en salvia sclarea, salvia *Officinalis* o romana, como en la corrugata, de la cual deriva su nombre. Se clasifica como un diterpeno alcohólico bicíclico. Se trata de un sólido de color ámbar con un olor dulce y balsámico. Esclareol también puede actuar en células leucémicas y células de cáncer de colon por apoptosis y la alfalfa la potencia para lograr un mayor beneficio, mientras la valeriana tiene efectos calmantes.

*La Salvia Officinalis*



Imagen 2- 6: *Salvia Officinalis*

Reino: plantas angiospermas fanerógamas dicotiledóneas

**Reino:** Plantae

**División:** Magnoliophyta

**Clase:** Magnoliopsida

**Orden:** Lamiales

**Familia:** Lamiaceae

**Género:** Salvia

**Especie:** *S. officinalis*

Es una planta de origen mediterráneo, perenne, sub-arbustiva, con la base de carácter leñoso, que alcanza hasta 80 cm de altura. Los tallos son herbáceos, pubescentes y erguidos. Las hojas son alargadas, ovales, lanceoladas, verde grisáceas. Las flores son de color variable, del blanco al violeta, en espiga, con corola de hasta 3 cm (Véase Imagen 2- 6).

Su hábitat son las llanuras áridas, ribazos, sitios rocosos y herbazales secos, desde el nivel del mar hasta zonas montañosas. Se encuentra en especial en la Europa Mediterránea. En la península ibérica se encuentra en la vertiente mediterránea, siendo excepcional en la atlántica. En España predomina la variedad silvestre *lavandulifolia*.

La planta florece desde mediada la primavera hasta bien entrada la estación cálida (En el hemisferio norte, de mayo a julio), recolectándose las hojas de los brotes tiernos o las sumidades antes de que se abran las flores (Véase Imagen 2- 8) (16).



Imagen 2- 7: *Salvia corrugata ecuatoriana*



**Imagen 2- 8: Salvia Officinalis europea**

Producen el mismo efecto en la salud, la corrugata es muy empleada en Ecuador (Véase Imagen 2- 7). Existen más de 800 variedades de salvia y todas son idénticas (Véase Imagen 2- 8).

- COMPONENTES DE LA SALVIA OFFICINALIS

El ácido cafeico, ácido rosmarínico y oligómeros de ácido cafeico con múltiples grupos catecol son todos los constituyentes de Salvia Officinalis. Su potencial antioxidante se investigó con respecto a su actividad de eliminación de radicales y la estabilidad y la estructura de los radicales intermedios. Estudios-Pulse radiolítica revelaron constantes de velocidad muy altas con radicales hidroxilo. Los cálculos de modelado cinético sugieren un

comportamiento complejo inusual debido a la presencia de ambos O4- y O3-semiquinones y la formación y descomposición de un aducto de radical hidroxilo en la cadena lateral de vinilo. Otros estudios demuestran la presencia de esclareol y se atribuye la regulación estrogénica (17).

#### *Salvia Officinalis / química*

La habilidad de algunos aceites para funcionar como hormonas contribuye el equilibrio de muchos sistemas fisiológicos del cuerpo humano (el aceite de la *Salvia sclarea* tiene un efecto estrogénico).

En toda la planta hay flavonoides, aceites esenciales en la proporción del 1-2 %, conteniendo un 50 % de alfa y beta tujona (una neurotoxina). Otros componentes del aceite esencial son el 1,8-cineol, borneol y viridiflorol. El aceite contiene un 15% de anetol, un alcanfor, tanino y amargos (picrosalvina, etc.).

Entre otras sustancias, se han identificado eriocitrina, luteolin-7-O-rutinosido, luteolin-7-O-beta-glucuronido, ácido litospérmico, ácido rosmarínico y metil rosmarinato. También se encuentra ácido caféico. La planta es rica en polifenoles (18).

El Aceite Esencial de salvia romana es similar al estrógeno, debido a su contenido de esclareol, que se dice que es estructuralmente similar a los estrógenos humanos (Véase Tabla 2- 3) (18).

El contenido esclareol de Aceite Esencial de salvia se da como 1,6 a 7,0 %. En los análisis de cromatografía de gases de aceite de salvia, un contenido esclareol de 0,1-0,4 % es típico. Sin embargo, las concentraciones de esclareol tienden a subestimarse debido a la muy baja volatilidad de la molécula, por lo 1,6-7,0 %. La salvia contiene aproximadamente el 70 % de esclareol, que también es sólido. Una afirmación investigada es que el esclareol como principio activo de las salvias en general no permite que se desarrolle cáncer de mama (19).

Fórmula molecular del esclareol:	c <sub>20</sub> h <sub>36</sub> o de <sub>2</sub>
Peso molecular:	308.50
Punto de fusión:	95- 100& deg; c
Rotación óptica específica:	- 13& deg;( c= 4, en tetracloruro de carbono)
Color:	polvo blanco
Su función medicinal es:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. antiséptico borra las infecciones bacterianas</li> <li>2. disminuye la presión arterial y azúcar en la sangre los niveles. Ayudar a la libido baja y la negatividad</li> <li>3. sistema digestivo relaja los calambres, los espasmos</li> <li>4. sistema nervioso tónico para el estrés.</li> <li>5. sistema respiratorio de asma, la sinusitis, la gripe</li> <li>6. sistema inmunológico el reumatismo, la artritis</li> </ol>

Tabla 2- 3: Propiedades del Esclareol. Fuente Alibaba.com (20)

- Aplicaciones tradicionales

La característica más notable de la planta son: inhibición de la transpiración nocturnas en las afecciones pulmonares, la salvia detiene la lactancia; es espasmolítica, estimulante y antidiarreica y posee una acción estrogénica, la cual tiene un gran interés en las dolencias y desórdenes menstruales y todos los molestos síntomas de la menopausia. Tiene cualidades antidiabéticas, antimicrobianas lo cual es el gran interés para ser empleada en medicina natural.

La planta se administra en infusiones, extractos y tinturas. La infusión de salvia ha sido utilizada en trastornos nerviosos, vértigos, temblores y estados depresivos; también como tratamiento de la amenorrea, la dismenorrea y la leucorrea. En uso externo, fue usada como una especie vulneraria.

Los extractos de salvia *Officinalis* poseen propiedades antioxidantes, estrogénicas y antiinflamatorias inhibiendo específicamente la butiril y acetilcolinesterasa. La administración de los extractos de planta parece mejorar el rendimiento memorístico en adultos y ancianos, mientras que la administración de forma continuada podría atenuar el declive cognitivo en la enfermedad de Alzheimer.

- Dosis

La salvia *Officinalis* es bien tolerada y efectiva para los casos narrados a 20g de hojas frescas por litro de agua hervida durante 5 minutos y a una taza

cada 6 horas. Lo mismo que la salvia corrugata. Equivalente aproximadamente a 80mg de compuesto activo (esclareol, isoflavona) (21).

- Contraindicaciones

No está indicada en las embarazadas por ser abortiva con sus compuestos tujona, y a altas dosis produce convulsiones por atravesar la barrera hematoencefálica.

Por ser estimulante de estradiol se debe tener en cuenta, un buen diagnóstico o chequeo médico para evitar en casos de sangrado vagina, cáncer, trombosis venosa, embolia pulmonar, en accidentes cerebrovascular, en disfunción hepática (22) (23) (12).

*La alfalfa (medicago sativa)*



Imagen 2- 9: Medicago sativa

**Reino:** Plantae

**División:** Magnoliophyta

**Clase:** Magnoliopsida

**Subclase:** aositidae

**Orden:** Fabales

**Familia:** Fabaceae

**Subfamilia:** Faboideae

**Tribu:** rificieae

**Género:** Medicago

**Especie:** Medicago sativa

**Nombre binomial:** Medicago sativa

La Alfalfa es una planta forrajera de pastoreo, originaria de Asia Menor y sur del Cáucaso, abarcando países como Turquía, Irak, Irán, Siria, Afganistán y Pakistán. La difusión de su cultivo fue llevada a cabo por los árabes a través del norte de África, llegando a España y se extendió por Europa y luego por América (24).

- Descripción

Planta perenne, de hasta 1m de alto, vivaz y de porte erecto, la alfalfa pertenece a la familia de las Leguminosas y su nombre científico es el de Medicago sativa.

Sus tallos son delgados y erectos para soportar el peso de las hojas y de las inflorescencias, además son muy consistentes, por tanto es una planta muy

adecuada para la siega (Véase Imagen 2- 9). Se cultiva en grandes extensiones para el ganado.

- Componentes

Aminoácidos: biotina, arginina, tirosina, serina, valina, treonina, colina, cistina y triptófano.

Carotenos.

Clorofila.

Vitaminas A, B1, B2, B6, C, D, E y K.

Minerales, especialmente el calcio, pero también fósforo, hierro, potasio y magnesio.

Componentes con propiedades hormonales: isoflavonas genisteina, daidzeina, diosgenina, bichenina, cumestrol, entre otras; ayudan en los trastornos hormonales; por ello son conocidos como fitoestrógenos (25).

- Aplicaciones tradicionales

Como medicina natural se le da muchas aplicaciones por sus propiedades de: Reducir los niveles de colesterol, alcalinizar el organismo.

Tiene un suave efecto revitalizante, por su importante contenido en aminoácidos y vitaminas.

Ayuda a prevenir las hemorragias, debido a su contenido en vitamina K, aunque hay que aclarar que es un efecto leve (26).

Las más efectivas aplicaciones medicinales son en el tratamiento de problemas relacionados con la menstruación y climaterios de la mujer, sofocos, debilidad, insomnio, y en los bajos niveles de hierro que provocan las menstruaciones abundantes.

Todo lo confirman la presencia de cumestrol, e isoflavonas que tiene caracteres estrogénicos.

En otras aplicaciones como uso externo en cataplasmas se usa como vulnerario, hemostático y antiinflamatorio.

- Dosis

Beber 40gr de jugo de hojas frescas en dos tazas al día. Y equivale aproximadamente a 50mg de isoflavona. Otras dosis:

\* Infusión: una cucharada de postre por taza. Infundir 10 minutos. Tres tazas al día.

\* Polvo: 1 a 2 cucharaditas de café al día, o cápsulas: 250-500 mg, 1-3 veces al día.

\* Extracto seco (5:1): 500 mg a 1 g/día.

\* Extracto fluido (1:1): 30-50 gotas, tres veces al día.

Puede ser tóxica por su riqueza en vitamina K, se recomienda realizar pruebas de coagulación previas a su prescripción.

Las esplenomegalias son atribuidas a su canavanina, pero a altas dosis (160g diarios) por varias semanas.

*La valeriana. (Valeriana Officinalis)*



Imagen 2- 10: Valeriana Officinalis

**Reino:** Plantae

**División:** Magnoliophyta

**Clase:** Magnoliopsida

**Orden:** Dipsacales

**Familia:** Valerianaceae

**Género:** Valeriana

**Especie:** *V. officinalis*

Es originaria de Europa y de ciertas zonas de Asia, y difundida en toda América. Su cultivo es propio de las zonas húmedas y está tan extendido que encontramos plantaciones en países tan dispares como Bélgica, Holanda, India, Japón, Colombia, Ecuador, Perú o las regiones andinas de Chile y Argentina.

Para la elaboración de los productos que contienen dicha planta, lo que se emplea en la preparación es el aceite esencial que se obtiene de su raíz y que posee una potente acción sedante.

- Descripción

Su nombre científico es (*Valeriana Officinalis*) es, sin duda, el tranquilizante natural más conocido. Su principal uso está relacionado con los trastornos del sueño y su consumo es habitual, sobre todo, entre quienes padecen de insomnio. Es de tallo erguido, herbáceo, anual, flores cimonas; crece en todo clima frío, la parte principal medicinal es la raíz (Véase Imagen 2- 10) (28).

- Componentes

Según estudios contiene:

Valepotriatos (0,5-2 %): son ésteres de iridoides bicíclicos, destacando el valtrato, acompañado de varios derivados como el dihidrovaltrato. Aceite esencial (0,5-1%): Monoterpenos. Monoterpenoles. Esteres terpénicos. Sesquiterpenales. Sesquiterpenonas (18).

### **Aplicaciones Tradicionales**

Tan recomendada para aquellas afecciones relacionadas con el estrés y la ansiedad que cursan con otras reacciones tales como la histeria, dolores de cabeza y migrañas, dolores estomacales o la hipocondría. También en cólicos, calambres intestinales, timpanitis, afonía y en la eclampsia en mujeres que recién dan a luz (18).

Alivia los síntomas de angustia, emotividad o tristeza, así como el nerviosismo. A la vez que ayuda a estabilizar el ritmo cardíaco, por lo que su ingesta puede estar recomendada para aquellas personas que padecen arritmias por agitación nerviosa. El activo más importante es el ácido valeriánico, muy empleado en la bipolaridad (29).

Resumiendo los efectos tenemos:

- Sedante del Sistema nervioso central de relación (sinergismo valepotriatos-aceite esencial).
- Ligeramente hipnótico (valepotriatos-aceite esencial).
- Hipotensor suave (valepotriatos-aceite esencial).

- Sedante cardíaco (sinergismo valepotriatos-aceite esencial).
  - Fuertemente antiespasmódico (valepotriatos-aceite esencial).
  - Carminativo (sinergismo valepotriatos aceite esencial).
  - Hipotermizante (aceite esencial).
  - Miorrelajante (valepotriatos-sesquiterpenos).
- Dosis

Se usa especialmente la raíz en infusión o en polvo, 10g por litro una taza por día y en polvo 1.5g por día. Y de otras fuentes de dosificación:

Zumo fresco del rizoma: 2-5 g/día.

Cápsulas polvo de rizoma: 500 mg por cápsula, 2-6 cápsulas/día.

Infuso al 3 %, infundir 5 minutos, 2-3 tazas/día.

Tintura al 20 %: 10-20 gotas/dosis, 2-3 veces/día.

Extracto fluido (1 g = 45 gotas): 2-8 g/ día repartidos en 2-3 tomas.

Aceite esencial: 2- 4 gotas/dosis, 2-3 veces/día.

Extracto seco (4:1): 1-2 g/día repartidos en 2-3 tomas (29) (30).

- **Contraindicaciones**

El alcohol potencia su efecto, otras plantas tranquilizantes de igual manera, medicamentos tranquilizantes no es recomendado mientras esté siendo tratado con Valeria puede elevar su concentración por defecto hepático y prohibido en embarazadas y lactantes y hasta tres años de edad. Es mejor consultar a los expertos.

No es tóxica a niveles razonables, sin embargo su uso prolongado crea dependencia debiendo por tanto prescribirse en tratamientos discontinuos (31).

Frecuentemente, cuando se toma inmediatamente antes de acostarse, como inductor del sueño, produce sueño intranquilo. Para evitar estos efectos desagradables, se recomienda tomarla al menos una hora antes de la cena (28).

#### **Interacciones Medicamentosas**

Las saponinas de las hojas y raíz, y componentes proteicos de la semilla de alfalfa, interfieren con la utilización de la vitamina E por parte del organismo. Los pacientes que reciben terapia anticoagulante (warfirina, heparina, etc.) como aquellos que presenten tumores estrógeno-dependientes no deben ingerir cápsulas o infusiones de alfalfa y salvia en altas dosis pueden interferir. Como ya se ha manifestado anteriormente, la valeriana con alcohol u otras plantas tranquilizantes son de uso delicado (32).

2.1.10.5 Técnicas fitoquímicas para reconocer en forma cualitativa y cuantitativa los principios activos de las plantas (salvia corrugata ecuatoriana, alfalfa sativa y valeriana *Officinalis*)

<b>Lista de solventes y reactivos necesarios:</b>	
Acetato de Etilo	Acetona
Hexano	Agua destilada
Metanol	Cloroformo
Etanol	Reactivo de Mayer
Reactivo de Wagner	Reactivo de Dragendorff
Reactivo de Rosenthaler	Ácido clorhídrico 1%
Bicarbonato	Cloruro de sodio
Anhídrido acético	Cloruro férrico
Amoniaco	Viruta de magnesio amalgamado
Hidróxido de sodio 2N	Polvo de zinc
Ácido sulfúrico concentrado	Solución al 5% de nitroprusiato de sodio
Cloroformo deuterado	Silica gel
Yodo	Papel filtro
Materiales y aparatos que son necesarios:	Balanza analítica o gramera
Mortero	Rotavapor o quemador
Baño María	Aparato de destilación
Columnas para cromatografía de cristal	Placas cromatográficas
Lámpara de UV	Material de vidrio (pipetas, probeta, vasos precipitación, fiolas, vidrio reloj, espátulas)
HPLC	

Tabla 2- 4: Lista de solventes y reactivos. Fuente: L.Tinoco.

### ***Ensayo De Sudan***

Permite reconocer en un extracto la presencia de compuestos grasos, para ello, a la alícuota de la fracción en el solvente de extracción, se le añade 1mL de una solución diluida en agua del colorante Sudan III o Sudan IV. Se calienta en baño de agua hasta evaporación del solvente.

Si aparecen gotas o una película coloreada de rojo en el seno del lípido o en las paredes del tubo de ensayo se considera positiva (Véase Tabla 3- 13).

### ***Ensayo De Dragendorff***

Permite reconocer en un extracto la presencia de alcaloides, para ello, si la alícuota del extracto está disuelta en un solvente orgánico, debe evaporarse en un baño de agua y el residuo y volver a disolver en 1 ml de ácido clorhídrico al 1% en agua. Si el extracto es acuoso, a la alícuota muestra, se le añade 1 gota de ácido clorhídrico concentrado, (calentar en Baño María suavemente y dejar enfriar hasta acidez). Con la solución acuosa ácida se realiza el ensayo, añadiendo 3 gotas del reactivo de Dragendorff, si hay opalescencia se considera (+), turbidez definida (++), precipitado (+++).

Preparación del reactivo de dragendorff: En un matraz Erlenmeyer de 125mL disolver 8g de nitrato de bismuto pentahidratado con 20mL de ácido nítrico (cuya densidad sea de 1.18 g/mL, al 30%). En otro matraz colocar 27.2g de yoduro de potasio con 50mL de agua. Mezclar las dos soluciones y dejarlas en reposo durante 24 horas. Decantar la solución (para separar residuos de

cristales de nitrato de potasio) y aforar con agua a 100mL. Se puede recoger el precipitado marrón naranja una vez agregado el reactivo al extracto y liberar los alcaloides con solución de carbonato de sodio. Extraer con éter etílico.

### **Ensayo De Mayer**

Se parte desde la solución ácida, se añade una pizca de cloruro de sodio en polvo, agitar y filtre. Añadir 2 a 3 gotas de solución de reactiva de Mayer, si se ve opalescencia (+), turbidez definida (++) , precipitado visible (+++).

En caso de alcaloides cuaternarios y/o amino-óxidos libres, éstos sólo se encontrarán en el extracto acuoso y para considerar su presencia la reacción debe ser (++) ó (+++), en todos los casos, desde luego, un resultado (+), puede provenir de una extracción incompleta de bases primarias, secundarias o terciarias.

Preparación del reactivo: En un matraz Erlenmeyer de 125mL, disolver 1.36g de cloruro mercúrico con 60mL de agua. En otro matraz de la misma capacidad, disolver en agua 5g de yoduro de potasio. Mezclar las soluciones y aforar a 100mL con agua destilada.

El reactivo solo se agrega a soluciones previamente aciduladas con ácido clorhídrico o ácido sulfúrico (33).

### **Ensayo De Wagner**

Se parte al igual que en los casos anteriores de la solución ácida, añadiendo 2 a 3 gotas del reactivo, clasificando los resultados de la misma forma.

Preparación del reactivo: En un matraz volumétrico de 100mL, disolver 1.27g de yodo (resublimado) y 2 gotas de yoduro de potasio en 20mL de agua; aforar la solución con 100mL de agua destilada.

### **Ensayo De Baljet**

Permite reconocer en un extracto la presencia de compuestos con agrupamiento lactónico, en particular Coumarinas, aunque otros compuestos lactónicos pueden dar positivo al ensayo, esto se debe tener muy en cuenta.

Para ello, si la alícuota del extracto no se encuentra en alcohol, debe evaporarse el solvente en baño de agua y volver a disolver en la menor cantidad de alcohol (1ml). En estas condiciones se adiciona 1ml del reactivo, considerándose un ensayo positivo la aparición de coloración o precipitado rojo (++) y (+++) respectivamente.

### **Ensayo De Borntrager**

Se lo utiliza para reconocer en un extracto la presencia de quinonas. Para ello si la alícuota del extracto no se encuentra en cloroformo, debe evaporarse el solvente en baño María y el residuo volver a disolver en 1ml de cloroformo. Se adiciona 1 ml de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio ó amonio al 5% en agua. Se agita mezclando las fases y se deja en reposo

hasta su posterior separación. Si la fase acuosa alcalina (superior) se colorea de rosado o rojo, el ensayo se considera positivo. Coloración rosada (++) , coloración roja (+++).

#### **Ensayo De Liebermann-Buchard**

Permite reconocer en un extracto la presencia de triterpenos y/o esteroides, por ambos tipos de productos poseer un núcleo del androstano, generalmente insaturado en el anillo B y la posición 5-6.

Para ello, si la alícuota del extracto no se encuentra en cloroformo, debe evaporarse el solvente en baño de agua y el residuo volver a disolver en 1 ml de cloroformo. Se adiciona 1 ml de anhídrido acético y se mezcla bien. Por la pared del tubo de ensayo se dejan resbalar 2-3 gotas de ácido sulfúrico concentrado sin agitar. Un ensayo positivo se tiene por un cambio rápido de coloración.

1- Rosado-azul muy rápido

2- Verde intenso-visible aunque rápido.

3- Verde oscuro-negro. Final de la reacción.

A veces el ensayo queda en dos fases o desarrollo de color. Muy pocas veces puede observarse el primer cambio. El tercer cambio generalmente ocurre cuando el material evaluado tiene cantidades abundantes de estos activos.

Advertencia: para realizar este ensayo no puede haber agua en el medio de reacción pues ésta con el ácido sulfúrico reacciona de forma violenta y puede ocurrir un accidente.

La reacción de Liebermann-Burchard se emplea también para diferenciar las estructuras esteroidales de los triterpenoides, las primeras producen coloraciones azul o azul verdoso, y las segundas se observa un color rojo, rosado o púrpura. Estas coloraciones pueden variar por interferencias producidas por carotenos, xantofilas y esteroides saturados que puedan estar presentes.

#### **Ensayo De Catequinas**

Se toma de la solución alcohólica obtenida una gota, con la ayuda de un capilar y se aplica la solución sobre papel de filtro. Sobre la mancha aplica solución de carbonato de sodio (puede ser al 5, 10%). La aparición de una mancha verde carmelita a la luz UV, indica un ensayo positivo (Véase Anexo 36).

#### **Ensayo De Resinas**

Para este ensayo, adicionar a 2 ml de la solución alcohólica, 10 ml de agua destilada. La aparición de un precipitado, indica un ensayo positivo (Véase Anexo 34).

### **Ensayo De Fehling**

Es utilizado este ensayo para reconocer azúcares reductores. Para ello, si la alícuota del extracto no se encuentra en agua, debe evaporarse el solvente en baño de agua y al residuo añadir 1-2 ml de agua. Se adicionan 2 ml de reactivo y se calienta en baño de agua 5-10 minutos la mezcla (Véase Anexo 42). Se considera positivo si la solución se colorea de rojo o aparece precipitado rojo (Véase Anexo 43). El reactivo se prepara de la siguiente forma:

Solución A: se pesan 35g de sulfato cúprico hidratado cristalizado y se disuelven con agua hasta un volumen total de 1000ml.

Solución B: Se pesan 150g de tartrato de sodio y potasio y 40g de hidróxido de sodio y se disuelven con agua hasta un volumen total 1000ml.

Las soluciones se tienen preparadas de forma independiente y se mezcla igual cantidad en volumen de cada una de ella justo en el momento de realizar el ensayo. Dicha mezcla es la que se adiciona a la alícuota a evaluar.

### **Ensayo De Espuma**

Este es un ensayo fácil y muy útil porque permite reconocer en un extracto la presencia de saponinas, tanto del tipo esteroidal como triterpénica. si la alícuota se encuentra en alcohol, se diluye con 5 veces su volumen en agua y se agita la mezcla fuertemente durante 5-10 minutos.

Se considera positivo si aparece espuma en la superficie del líquido de más de 2mm de altura y persistente por más de 2 minutos (Véase Anexo 35) (33).

#### **Ensayo De Cloruro Férrico**

Permite reconocer la presencia de compuestos fenólicos y/o taninos en un extracto vegetal. Si el extracto de la planta se realiza en alcohol, el ensayo determina tanto fenoles como taninos. A una alícuota del extracto alcohólico se le adicionan 3 gotas de una solución de tricloruro férrico al 5% en solución salina fisiológica (cloruro de sodio al 0.9% en agua). Si el extracto es acuoso, el ensayo determina fundamentalmente taninos.

A una alícuota del extracto se añade acetato de sodio para neutralizar y tres gotas de una solución de tricloruro férrico al 5% en solución salina fisiológica, un ensayo positivo puede dar:

1. Desarrollo de una coloración rojo-vino, compuestos fenólicos en general.
2. Desarrollo de una coloración verde-intensa, taninos del tipo pirocatecólicos.
3. Desarrollo de una coloración azul, taninos del tipo pirogalatánicos.

#### **Ensayo De Shinoda**

Permite reconocer la presencia de flavonoides en un extracto de un vegetal. Si la alícuota del extracto se encuentra en alcohol, se diluye con 1ml de ácido clorhídrico concentrado y un pedacito de cinta de magnesio metálico (Véase

Anexo 38). Después de la reacción se espera 5 minutos, se añade de 1 ml de alcohol amílico, se mezclan las fases y se deja reposar hasta que se separen (Véase Anexo 39).

Si la alícuota del extracto se encuentra en agua, se precede de igual forma, a partir de la adición del ácido clorhídrico concentrado. El ensayo se considera positivo, cuando el alcohol amílico puede presentar cualquiera de estas coloraciones: amarillo, naranja, carmelita o rojo (34).

#### **Ensayo De Antocianidinas**

Este ensayo es ideal para reconocimiento en los extractos vegetales la presencia de estas estructuras de secuencia C6-C3-C6 del grupo de los flavonoides. Se calientan 2ml del extracto alcohólico 10min con 1 ml de HCL concentrado. Se deja enfriar y se adiciona 1ml de agua y 2ml de alcohol amílico (Véase Anexo 40). Se agita y se deja separar las dos fases. La aparición de color rojo a marrón en la fase amílico, es señal de un ensayo positivo (Véase Anexo 41) (35).

#### **Cuantificación De Flavonoides Totales Expresados Como Quercetina**

Para la droga seca y producto final:

1. Se pesa 1gramo de muestra y colocar en un balón esmerilado de 250 mL.
2. Luego se añade 20 mL de etanol al 50% y 8mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado.
3. Se refleja por 2 horas en un baño de agua.

4. Se deja enfriar y filtrar a través del filtro Buchner, utilizando papel filtro.
5. Se lava el residuo con 10mL de etanol al 50% para desecharlo totalmente.
6. El filtrado se evapora con baño de agua hasta la mitad del volumen inicial.
7. Se enfría sobre un baño de agua fría durante 30 minutos.
8. A continuación se filtra, el papel con el residuo se lava con 70 ml de etanol al 96% caliente a 50 °C.
9. Se trasvasa a un balón volumétrico de 100mL y se afora con etanol al 96% V/V.
10. Posteriormente se leyeron las absorbancias a una longitud de onda de 258 nm.
11. Como patrón se empleó 0.04g de Quercetina, los cuales se deben disolver con etanol al 96% V/V hasta completar un volumen de 50 mL; de esta solución tomar 1 mL y se afora a 100 mL con etanol al 50% V/V.
12. El blanco consistió en una solución de etanol al 50% V/V con la que encera el espectrofotómetro a la longitud de onda de 258 nm.

Nota: si es necesario diluir la muestra hasta que la absorbancia se encuentre en el rango de 0.300 a 0.800 de absorbancia.

Para Diagrama de Flujo véase Anexo 66.

La expresión empleada para el cálculo es:

$$\% \text{ de concentración} = \frac{\text{absorbancia de la muestra}}{\text{absorbancia del estandar}} \times \text{factor de dilución} \times 100$$

Dónde:

X= Contenido de flavonoides totales expresados como quercetina (%)

Am1= Absorbancia de la solución muestra (nm)

Am2= Absorbancia de la sustancia referencia (nm)

#### **2.1.10.6 Obtención de los extractos**

Se obtienen dos tipos de extracto que son el acuoso y el extracto alcohólico, para ellos las plantas son de buena calidad, la salvia corrugata u *Officinalis* "romana", alfalfa sativa y la valeriana *Officinalis* (36).

##### **Extracto Acuoso**

Se preparó el extracto acuoso sujeto a las cantidades gramos de droga fresca por litro de agua que se recomienda en la literatura investigada y que acostumbra la gente a utilizar para las infusiones y que beben a tres tazas por día y que obtienen buenos resultados en la cura de sus dolencias a partir de las plantas frescas, llevando a ebullición (Véase Anexo 45, Anexo 46, Anexo 47).

Para la determinación de la mejor extracción se evaluó la cantidad de sustancias solubles que se extraen de acuerdo a observación de turbidez respecto a diferentes intervalos de tiempo y se pudo constatar que el mejor tiempo es de 8 minutos a hervor, especialmente para la salvia y la valeriana; mientras que para la alfalfa es suficiente 3 minutos por ser más herbaria, es más sensible a la acción del fuego (Véase Tabla 2- 5).

Hervor y coloración	2 minutos	3 minutos	5 minutos	8 minutos
Salvia corrugata	Una leve coloración	Verde muy claro	verde	Verde oscuro concentrado
Alfalfa medicago sativa	verde	Verde oscuro más concentrado		
Valeriana	Leve color	Amarillo claro	Más acentuado	Amarillo más concentrado

Tabla 2- 5: Determinación de Extracto acuoso.

Y a los extractos acuosos de alfalfa medicago sativa a tres minutos de hervor a 20g por litro de agua, salvia corrugata a 8 minutos de hervor a 20g por litro de agua y a la valeriana a 8 minutos de hervor a 20g por litro se las analizó de acuerdo a las pruebas fitoquímicas (Véase Anexo 33).

- CONTROL DE CALIDAD DE LOS EXTRACTOS ACUOSO Y ALCOHÓLICO
- *EXTRACTOS ACUOSOS DESCRIPCIÓN ORGANOLÉPTICA*

Para la determinación de las características organolépticas del extracto acuoso se procedió a la determinación del color, olor y sabor.

#### *Determinación de Color*

Se toma un tubo de ensayo o una fiola, bien limpia y seca, se llena hasta las tres cuartas partes con la muestra de ensayo y se observa el color que es comparado con las Tablas Colorimétricas "The Royal Horticultural Society" la transparencia, presencia de partículas y la separación en capas. Se informa los resultados (Véase Anexo 2).

#### *Determinación de Olor*

Se puede tomar una tira de papel secante de 1cm de ancho por 10cm de largo y se introduce un extremo en la muestra de ensayo o puede olerse directamente ya que no es tóxico. Se huele y se determina si corresponde con la característica del producto. La Valeriana es muy olorosa, la salvia de igual manera y la alfalfa huele a hierro (Véase Tabla 3- 18, Tabla 3- 19).

#### *Determinación de Sabor*

El ensayo se realiza saboreando unas gotas del extracto acuoso y reconociendo el sabor del preparado al paladar, la salvia corrugata en su

máxima concentración es sabor picante a la garganta, la valeriana algo amarga y la alfalfa sabe a clorofila (Véase Tabla 3- 18, Tabla 3- 19).

#### *DETERMINACIÓN DE pH*

La determinación de pH se la realizó con un pHmetro digital y también con tirillas, siguiendo los procedimientos establecidos para la medición. Y calibrando el pHmetro digital en buffer de 4 y 7 luego de mediciones alternas (Véase Anexo 50).

#### *DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD RELATIVA*

Se determinó la densidad relativa del extracto acuoso aplicando el método del picnómetro (Véase Anexo 51). Que consiste en diferencia de peso muestra con el agua destilada a la temperatura de 25°C.

#### *DETERMINACIÓN DE SUSTANCIAS SOLUBLES*

Las sustancias solubles presentes en el extracto acuoso se calcularon siguiendo el método de la estufa a porcentaje de peso constante.

#### *IDENTIFICACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS POR MARCHA FITOQUÍMICA*

La identificación de los principios activos presentes en el extracto acuoso también se realizan por marchas fitoquímicas para observar la presencia de los principios activos de nuestro interés: alcaloides y mucílagos, flavonoides, saponinas, terpeno, entre otros reportados como responsables de la acción farmacológica de las especies. Salvia, alfalfa y valeriana.

### *CONTROL MICROBIOLÓGICO*

El control microbiológico del extracto acuoso se lo realiza con una dilución 10-1 y 10-2, ya que no hace falta más diluciones de acuerdo a las recomendaciones de la USP15 y de las normas AOAC.16, para la identificación de Aerobios Totales, Coliformes Totales, E. Coli, Mohos y Levaduras. Esto sembrando en Agar-Agar en placas por estrías y manteniendo una temperatura ambiente, no hubo formaciones de colonias significativas o sea ufc fueron menores de 10 por campo visto al microscopio. La razón es por el tiempo de ebullición mueren e inactivan en mayoría los bacterias, mohos y hongos es decir, se produce una especie de esterilidad (37).

### **Preparación Del Extracto Alcohólico De La Alfalfa (Medicago Sativa L.), Salvia Corrugata Ecuatoriana Y Valeriana.**

Manera de preparar con extracto fresco de las tres plantas:

1. pesar 100g de planta y añadir 200ml de alcohol al 50% para humectar el material vegetal el tiempo mínimo de 40 minutos.
2. mezclar hasta obtener una solución compacta.
3. Se agita continuamente.
4. Se prepara el percolador y se coloca en el fondo algodón.
5. Se coloca la planta humectada en el percolador.

6. Se añade alcohol al 40% la cantidad necesaria hasta que cubra todo el material vegetal.
7. Se cubre con papel filtro y se tapa el percolador con papel aluminio.
8. Se deja reposar al menos 16 horas.
9. Luego de 24 horas se obtiene del percolador 40 mL del extracto, las cuales se guardan en un frasco ámbar, mientras que se obtiene 200mL del extracto a una velocidad de 30 gotas/min.
10. Se obtiene la cantidad total de 100mL de extracto los mismos que se guardan en un frasco ámbar de vidrio.
11. Se guarda en el congelador para estabilizar.

#### **Control De Calidad De Extracto Alcohólico**

- DESCRIPCIÓN ORGANOLÉPTICA

La determinación de las características organolépticas del extracto fluido se las realizó de igual forma como se indica en el apartado anterior para el extracto acuoso.

- DETERMINACIÓN DE PH

La determinación del pH se realizó con la ayuda de un pHmetro digital.

- DETERMINACIÓN DE DENSIDAD RELATIVA

Se determinó la densidad relativa del extracto alcohólico por el método del picnómetro (Véase Anexo 54) (38).

- DETERMINACIÓN DE CONTENIDO ALCOHÓLICO

La determinación del contenido alcohólico, fácilmente se determinó del extracto alcohólico con la ayuda del alcoholímetro a una temperatura de 15°C.

- DETERMINACIÓN DE SUSTANCIAS SOLUBLES

Las sustancias solubles presentes en los extractos fluidos obtenidos de la salvia, valeriana y alfalfa, se determinaron, utilizando la estufa secando hasta peso constante (Anexo 27).

- IDENTIFICACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS POR MARCHA FITOQUÍMICA Y CROMATOGRAFÍA DE CAPA FINA

La identificación de los principios activos en los extractos fluidos se los realiza por marchas fitoquímicas para determinar alcaloides y mucílagos.<sup>14</sup> Además se realiza la Cromatografía de Capa Fina para la identificación de alcaloides, <sup>17</sup> con los siguientes solventes:

Fase móvil: Acetato de Etilo: Metanol: Agua (100:13,5:10)

Fase estacionaria: Placas de sílice. Se emplea el revelador Dragendorff, el mismo que manifiesta la presencia de alcaloides mediante coloración café,

amarilla o naranja al rociado de la placa, además, algunos alcaloides fluorescen azules o amarillos en el UV 365 nm. Esta técnica no se realizó pero se la ha incluido para que cualquier investigador pueda hacer uso de la misma.

## **CAPÍTULO 3**

### **MARCO METODOLÓGICO**

#### **3.1 DESCRIPCIÓN**

##### **3.1.1 Localización y temporalización**

Este proyecto se lo realizó en el Laboratorio de Análisis de Alimentos, en la Planta piloto y en los Laboratorios PROTAL de la ESPOL, y en laboratorio privado de la "Sabrosita" todo en la Ciudad de Guayaquil.

##### **3.1.2 Tipo y diseño de la investigación**

Esta investigación es proyectiva con planificación holística de variables cualitativas y cuantitativas.

### **3.1.3 Descripción de procedimientos**

#### **3.1.3.1 Cercioramiento**

El interés de utilizar la salvia, alfalfa y valeriana en la elaboración de este jarabe de cualidades estrogénicas se dio por la amplia información de su uso ancestral en el tratamiento de los desórdenes menstruales.

#### **3.1.3.2 Recolección de la información**

La información se la obtuvo a través de libros, fuentes de internet, y experimentación propia.

### **3.1.4 Formulación farmacéutica de productos fitoterapéuticos**

#### **3.1.4.1 Definición**

Un producto natural procesado de uso medicinal es el producto medicinal terminado y etiquetado cuyos ingredientes activos están formados por cualquier parte de la planta de uso medicinal o sus combinaciones, como droga cruda, extracto o en una forma farmacéutica reconocida, que se utiliza con fines terapéuticos. No se considera un producto natural procesado de uso medicinal, si el recurso natural de uso medicinal se combina con sustancias activas definidas desde el punto de vista químico, inclusive constituyentes de recursos naturales, aislados y químicamente definidos (39).

Se consideran tres categorías de productos naturales procesados de uso medicinal:

**a) Productos de categoría A.-** Aquellos respaldados por estudios farmacológicos, toxicológicos, experimentales preclínicos y clínicos;

**b) Productos de categoría B.-** Aquellos respaldados por estudios farmacológicos y toxicológicos-experimentales (preclínicos); y,

**c) Productos de categoría C.-** Aquellos provenientes del recurso natural de uso medicinal, que no han sufrido transformaciones químicas, sólo procesos que no presenten formas farmacéuticas definidas (39).

Dichos preparados están sujetos a la obtención de registro sanitario y por consiguiente la fabricación de formas farmacéuticas de productos fitoterapéuticos debe de obedecer a las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF o GMP Good Manufacturing Practices). El practicante debe elaborar los productos fitoterapéuticos garantizando que estos estén bajo la legislación vigente y debe de asumir la responsabilidad por la calidad de cualquier producto por él elaborado.

**Criterios para clasificar los productos naturales procesados de uso medicinal como de venta libre** (Véase Anexo 64)

Los productos deberán cumplir los siguientes criterios:

1. Que hayan demostrado eficacia y seguridad para ser utilizados en la prevención, alivio de síntomas o signos de enfermedades leves de fácil identificación;

2. Que tengan un amplio rango de seguridad, de tal modo que la administración voluntaria o involuntaria de dosis superiores a las recomendadas, no represente un peligro grave para la salud del paciente;
3. Que posean un amplio margen de dosificación, susceptible de ser adaptado a la edad y peso del paciente;
4. Que su empleo no genere tolerancia o dependencia y que no sean susceptibles de abuso;
5. Que cuando se utilicen de acuerdo a las instrucciones, no enmascaren enfermedades serias ni retrasen el diagnóstico y tratamiento de una condición que requiere de atención médica;
6. Que su empleo sea seguro en todos los grupos etarios de la población;
7. Que las formas farmacéuticas generalmente sean de vía oral (VO) o tópica y no de administración intravenosa (IV) o intramuscular (IM);
8. Que el principio activo haya sido comercializado bajo prescripción médica por lo menos durante diez (10) años, demostrando un índice favorable de seguridad y eficacia documentada con datos de farmacovigilancia;
9. Que los reportes de reacciones adversas no se hayan incrementado durante el periodo de comercialización (39).

Para todo producto natural procesado de uso medicinal que se obtenga a partir de un recurso natural, independientemente de las investigaciones que se realicen fuera del país; y como consecuencia se origine alguna patente, el Estado Ecuatoriano será copropietario de esa patente, derecho a recibir las regalías correspondientes (39).

Los productos fitoterapéuticos están constituidos por ingredientes activos de origen vegetal formulados bajo la forma farmacéutica mas adecuada para su administración, la posibilidad de utilización de la fitoterapia en las prácticas terapéuticas con sustento científico, exige acciones multisectoriales que involucran desde la producción primaria de las plantas medicinales hasta el establecimiento de los procedimientos de control de calidad de las materias primas y productos fitoterapéuticos.

Si bien los productos fitoterapéuticos suelen tener márgenes terapéuticos más amplios y menos efectos secundarios que los fármacos sintéticos, natural no es sinónimo de inocuo; actualmente, existe una base científica que apoya la eficacia de muchos de estos productos para determinadas indicaciones.

Los conocimientos y las técnicas de fabricación de medicamentos preparados a partir de sustancias activas obtenidas por vía sintética, son aplicables en un todo a los productos naturales puros. Los productos fitoterapéuticos, debido a su naturaleza, merecen consideraciones

adicionales. La formulación de extractos y tinturas en formas farmacéuticas no puede ser considerada como problema únicamente de la tecnología farmacéutica. Los extractos son materias primas que contienen cantidades variables, pero siempre pequeñas, de principios activos y grandes cantidades de material secundario. Este material secundario puede afectar significativamente la tecnología de fabricación y la estabilidad de la forma farmacéutica. En la formulación de productos fitoterapéuticos deben ser consideradas no solamente la solubilidad y la estabilidad de los principios activos, si no también las características de los componentes secundarios del extracto, como por ejemplo, la higroscopicidad de las formas farmacéuticas sólidas o la baja solubilidad de las formas farmacéuticas líquidas (40).

Prácticamente todas las formas farmacéuticas pueden ser preparadas a partir de extractos:

1. Formulaciones líquidas como gotas, jarabes, soluciones o suspensiones para las cápsulas blandas de gelatina.
2. Formulaciones sólidas como los comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina y gránulos.
3. Preparaciones semi-sólidas para uso externo, como por ejemplo, las cremas, lociones, pomadas y supositorios.

En la selección de la forma farmacéutica de un producto fitoterapéutico los aspectos principales que se deben de tener en cuenta son los siguientes:

- La formula debe de ser química y físicamente estable.
- El producto debe se correctamente envasado.
- El producto debe de ser exento de contaminación microbiana.
- El producto debe de ser capaz de proporcionar una dosis correcta de la droga.
- El producto debe de ser terapéuticamente eficaz.
- El proceso debe de ser económico para la fabricación en gran escala.

A continuación se exponen algunas formas farmacéuticas utilizadas para la elaboración de productos fitoterapéuticos, además una breve contextualización acerca de la formulación aplicada a esta clase de productos (40).

#### **3.1.4.2 Formas farmacéuticas líquidas**

##### **Clases de Extractos**

Los extractos vegetales se clasifican, según su consistencia en fluidos, blandos y secos.

Los extractos blandos son semisólidos, con contenido de agua o solución hidroalcohólica alrededor de un 60%, mientras los secos son sólidos, polvos

o granulados. Los extractos secos y blandos pueden estar adicionados de ciertos coadyuvantes y sus especificaciones en lo relacionado al contenido de principios activos y al residuo seco son descritas en las respectivas monografías farmacopéicas.

En cambio, las tinturas son preparaciones líquidas que resultan de la acción disolvente y/o extractiva de un solvente inerte hidroalcohólico sobre la droga vegetal.

Estas tinturas o tinturas madres se pueden representar utilizando los símbolos TM. Las TM son la base para las preparaciones de los medicamentos homeopáticos. Como los medicamentos dinamizados (dinamización, significa el hecho de agitar fuerte y rítmicamente contra un soporte apropiado, o recipiente, que contiene dos tercios de su volumen, la droga en solución) se encuentran en un grado de dilución bastante elevado, el control de calidad ejercido sobre el producto final se vuelve más difícil y en ciertos casos imposible. Debido a este hecho es imprescindible, partir de una tintura elaborada bajo estricto rigor técnico y efectuar el control de las diferentes etapas de producción del medicamento homeopático.

Las formas farmacéuticas líquidas pueden ser preparadas a partir de tinturas o extractos vegetales. Los extractos fluidos deben de diluirse y los extractos blandos y secos deben ser disueltos en el solvente de los jarabes y las gotas. Esta es la etapa más difícil de la fabricación, porque pueden formarse

precipitados como consecuencia de la solubilidad poco satisfactoria de los principios activos o de los componentes secundarios en el componente escogido.

- Para diluir un extracto fluido o una tintura o para disolver un extracto blando o seco, se debe de emplear el mismo solvente empleado en su fabricación.
- Cuando esto no sea posible, se puede conseguir una mayor solubilidad utilizando co-solventes, como por ejemplo, glicerina, sorbitol, jarabe de glucosa, glicoles y poliglicoles. El uso de co-solventes no siempre da resultados satisfactorios; a veces, para conseguir la solubilización se deben de emplear cantidades elevadas de los mismos, lo que no siempre es posible en una formulación específica. En estos casos se pueden utilizar surfactantes no iónicos, como por ejemplo, los polisorbatos y derivados del ácido oleico y aceite de ricino.
- Cuando se trata de principios activos cuya solubilidad aumenta cuando estos forman sales, las variaciones de pH pueden mejorar la solubilidad y la estabilidad de algunos extractos. En el caso particular de los alcaloides, se utiliza los ácidos cítrico, láctico y tartárico. El pH en el rango de 4 a 5 en formulaciones que contienen extractos de belladona (*Atropa belladonna*), no solamente produce soluciones físicamente estables, si no que también previene la racemización o la hidrólisis de los alcaloides derivados del tropano.

- La filtración es un proceso que remueve todas las sustancias insolubles de un extracto. Sin embargo, es necesario considerar que la filtración también puede remover los principios activos. Siendo así esta operación debe de limitarse para aquellos productos que son fácilmente solubles en el solvente escogido y que no sufren pérdidas en el proceso de filtración.

### **Jarabes**

Son preparaciones farmacéuticas acuosas, límpidas, que contienen hasta un 85% de sacarosa en agua destilada. La alta concentración de azúcar en los jarabes, además de sus propiedades energéticas y edulcorantes, tiene un papel de conservante y debido a la baja constante dieléctrica, facilita la dilución de los componentes de la preparación. Para favorecer la solubilidad de los componentes de la preparación y retardar la cristalización del azúcar se puede agregar sorbitol o glicerina a la fórmula del jarabe. El jarabe preparado solamente con azúcar se denomina jarabe simple y se utiliza como vehículo para jarabes medicamentosos, aromáticos y en preparación de recubrimientos para las grageas (41).

- Preparación del Jarabe Simple

El jarabe simple es una preparación de azúcar (sacarosa) al 85%. Puede prepararse en frío o en caliente. La preparación en frío consiste en disolver 850 g de sacarosa en 500 ml de agua con agitación mecánica. Sin embargo, el proceso más utilizado es el de la preparación en caliente. La

incorporación de las tinturas y de los extractos vegetales se lleva a cabo después del enfriamiento del jarabe simple. En el proceso de preparación en caliente se emplea la misma proporción de sacarosa y de agua destilada utilizada en el proceso de preparación en frío. La operación se realiza a una temperatura de 80°C, en baño-maría o en baño de vapor circulante. Los ingredientes se introducen en un recipiente y este se coloca en un baño-maría, donde se mantiene bajo agitación permanente, hasta que todo el azúcar se disuelva. En las preparaciones industriales, el calentamiento se realiza con aparatos provistos de una camisa de vapor, de varios tamaños, equipados con agitadores mecánicos.

La preparación en caliente presenta como ventajas la velocidad de disolución del azúcar, la eliminación del anhídrido carbónico del agua durante el proceso de calentamiento y la esterilización de la preparación. Sin embargo, la temperatura no debe de superar los 80°C pues se corre el riesgo de caramelizar el jarabe. Los jarabes preparados en caliente pueden presentarse más o menos coloreados, debido a la caramelización de la sacarosa. La intensidad del color es directamente proporcional a la temperatura de la operación y al tiempo de calentamiento.

La densidad de un jarabe debe de ser de 1.32 a la temperatura de 20°C y de 1.26 en ebullición. Los jarabes, cuando son preparados en caliente, pierde agua durante el proceso y el agua perdida debe de ser recuperada (41).

**Clarificación de los Jarabes:**

Los jarabes deben presentar un aspecto límpido. Cuando presentan un aspecto turbio, después de la preparación deben de clarificarse, lo que se consigue por filtración a través de algodón, papel de filtro o placas filtrantes, de textura adecuada a la viscosidad de los jarabes. La filtración puede ser realizada por gravedad, al vacío o a presión.

Industrialmente, los jarabes pueden ser filtrados en un filtro prensa. Algunos filtros especiales permiten una filtración esterilizante (42).

- Alteraciones de los jarabes:

La alteración de un jarabe puede ocurrir debido al exceso o deficiencia en la concentración de sacarosa. Si la concentración es muy alta, la sacarosa se cristaliza. Este problema se corrige adicionando agua en cantidad adecuada para obtener la densidad correcta del jarabe. Si el jarabe está diluido en exceso, el contenido de la sacarosa es bajo y como consecuencia, pueden proliferar las bacterias, las levaduras y los hongos.

Puede también ocurrir la inversión de la sacarosa por la acción de la invertasa e incluso, la fermentación alcohólica. Las condiciones inadecuadas de envase del jarabe producen también crecimiento de microorganismos. Al utilizar temperaturas durante el envase superiores a la temperatura ambiente el agua se evapora dentro del frasco y al condensarse en la superficie del jarabe, crea condiciones favorables para el crecimiento de microorganismos.

Los frascos deben esterilizarse antes de ser utilizados (en estufa, a 150°C) y se deben de llenar completamente, es importante no dejar ningún espacio libre dentro del frasco (41).

Los microorganismos que pueden deteriorar los jarabes son aquellos que toleran altas presiones osmóticas como las levaduras osmófilas *Zygosaccharomyces rouxii*, *Z. bailii*, *Torulaspota delbrueckii*, *Candida lusitanae* y *Schizosaccharomyces* sp. Que crecen lentamente (43). Éstas llegan a los mismos por prácticas poco higiénicas y pueden multiplicarse por la formación de condensados, en las paredes y tapa de los tanques, que originan gradientes de concentración (44).

- Preservantes para jarabes:

Para evitar la proliferación microbiana se utiliza sustancias preservantes. Las más utilizadas son los ésteres del ácido parahidroxibenzoico: metilparabeno (Nipagín), en una concentración de 0.2% y propilparabeno (nipazol) en una concentración de 0.05%.

Es común utilizar la mezcla de los dos ésteres del ácido p-hidroxibenzoico, porque con esta mezcla se obtiene un efecto antimicrobiano mayor. En la preservación de jarabes frecuentemente se emplea 0.18% de metilparabeno y 0.02% de propilparabeno.

*Ejemplo de una formulación de Jarabe de Guaco*

Materia Prima Cantidad

Sacarosa cristalizada 85.00 g

Nipagín 0.18 g

Nipazol 0.02 g

Tintura de guaco 10.00 ml

Agua destilada 50.00 ml

### Elixires

Son soluciones medicamentosas alcohólicas, edulcoradas con azúcar. La concentración alcohólica en los elixires varia entre 15 y 50, razón por la cual difícilmente se presenta desarrollo de microorganismos. Además de la sacarosa, los elixires pueden ser edulcorados con sacarina o glicerina.

Para la preparación de un elixir se disuelve el principio activo en alcohol y a esta solución se le agrega agua, en la forma de jarabe o en una solución adecuada de sacarosa.

[PRINCIPIO ACTIVO + ALCOHOL] + [AGUA + SACAROSA] = ELIXIR

Para aumentar la viscosidad y evitar la precipitación de los principios activos puede utilizarse glicerina la cual actúa además como edulcorante (41).

### **3.1.5 Jarabes fitoterapéuticos**

Preparados con un 55–65% de azúcar, ácido cítrico a un pH de 3,5 y pectina al 1% teniendo sorbato de potasio como conservante. Más los activos de la salvia corrugata ecuatoriana, alfalfa como potenciador de isoflavonas (cumestrol) y valeriana (26).

**3.1.6** Elaboración de jarabe a base de salvia *Officinalis* “romana” o salvia corrugata ecuatoriana, alfalfa y valeriana aplicando tecnología de alimentos

**3.1.6.1** Diagrama de flujo y materiales incluidos

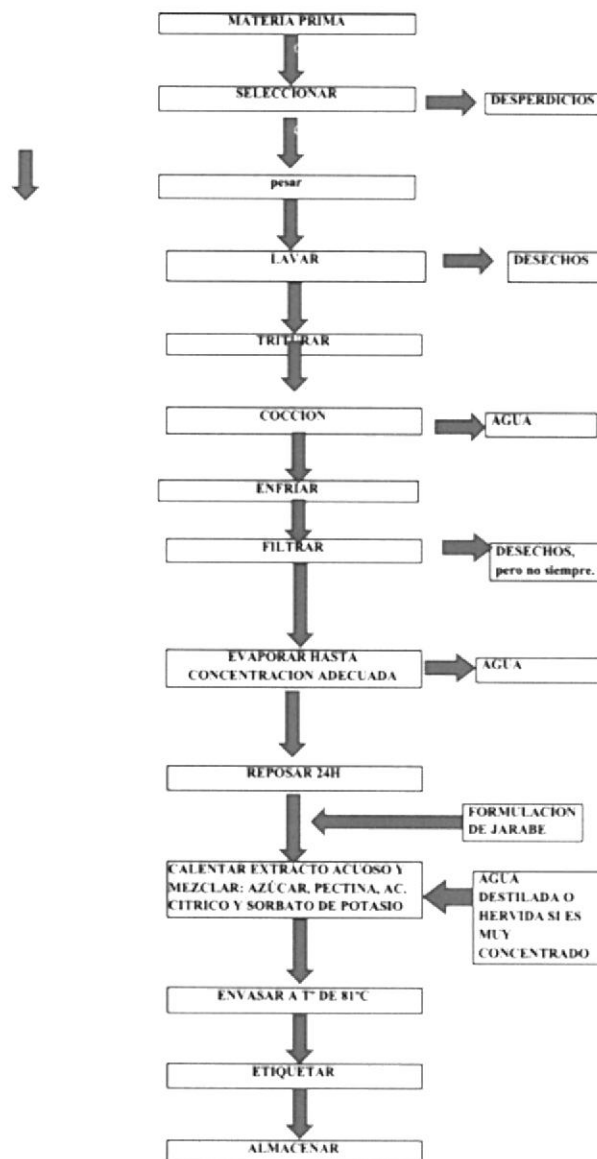


Imagen 3- 1: Diagrama de flujo. Fuente: elaborado por L. Tinoco

### **Materia prima**

La Salvia Corrugata ecuatoriana, es recolectada del campo, cuando esta está en etapa de florecimiento, por ser mayor su estado de madurez y de igual sus beneficios curativos, por lo general la planta está llena de brotes muy ramosa, y con la ayuda de guantes y vestimenta adecuada y la herramienta bien afilada como es el mache, luego de cortar los brotes evitando el contacto con la tierra; de preferencia utilizar sacas de cáñamo o tela, o costales de cabuya boca ancha, esto facilita que no se estropee y de igual evita que se fermente, por cuanto, las ramas, hojas siguen transpirando y permite drenar la humedad. Proviene de la parte alta del país como es Ambato, Cuenca, Zaruma, ya que se da a más de 1000m sobre nivel de mar y tolera temperaturas promedio 17°C, siendo idéntico el mecanismo de recolección de la alfalfa sativa y de la valeriana sus raíces que de igual vienen de la parte alta como Cuenca, Cañar entre otros puntos patrios.

### **Selección de materia prima**

Consiste en retirar materiales extraños como tierra de las raíces de valeriana, ciertas ramas con mal aspecto (secas o ramitas gruesas), dejando todas uniformes, a pesar que por naturaleza las hojas con sus pedúnculos son muy uniformes y esto facilita las operaciones posteriores aquí casi no hay materia es despreciable; se realiza esta operación manualmente sobre mesa de acero inoxidable, las tres plantas por separado, haciendo en montículos o en recipientes (Véase Anexo 16).

**Pesar**

Las hojas de salvia, los brotes de alfalfa, la valeriana son llevadas a la balanza y pesadas sobre bandejas, para saber la cantidad de entrada; quedando listas para el lavado minucioso en tanque de agua por lo general tres o cuatro enjuagues.

**Lavar**

La salvia, la alfalfa por lo general con tres enjuagues es suficiente y la valeriana que se lava en el agua de residuo del enjuague dos de salvia para ahorrar y luego dos enjuagues con agua potable pero, todo depende del grado de suciedad (Véase Anexo 17).

**Trituración**

Se pone en peso fórmula para el jarabe esto es: 33.33% valeriana, 33.33% de salvia y 33.33% de alfalfa. Total 60gr dan 20 dosis de 170mg cada una de total activo conjunto o lo que es 0.06kg dan 20 dosis de sustancias activo en conjunto (Véase Tabla 3- 16). Como serán 70 frascos de 20 dosis cada uno, necesito 1400.0 dosis a envasarse 20 dosis en cada frasco de volumen de 70 ml de jarabe, equivale a total de 4.2 kg de materia prima que la debemos repartir en tres partes iguales 1.4 kg de salvia corrugata, 1.4 kg de valeriana y 1.4 kg de alfalfa. Se puede triturar a presión o en un molino.

### **Cocción**

Se coloca las plantas trituradas por separado en una olla, cada planta medicinal y se añade agua a que cubran y se tapan controlando que hierba por 8 minutos la salvia corrugata, y de igual 8 minutos la valeriana *Officinalis* y la alfalfa que hierva solo tres minutos. Siempre hay que remover durante la ebullición, luego se retira del fuego y se deja enfriar.

### **Enfriar**

Se deja enfriar al ambiente y aquí es cuando más se extraen los principios activos por cuanto hace una digestión paulatina y hasta el enfriado de temperatura ambiente.

### **Filtrar**

Se filtra primero en un tamiz grueso y luego en lienzo por 2 veces, aquí se retira la mayor cantidad de lo inservible de las plantas.

### **Evaporar**

Se evapora reduciendo los volúmenes de agua para concentrar los extractos de tal forma que alcancemos el volumen aproximado de las formulaciones para cada frasco de 20 dosis en un volumen de 70 ml de jarabe; entonces a mayor concentración más denso será el jarabe y lo contrario más líquido y menos dosis de activos.

En este caso requiero 70 frascos de 70 ml de volumen de jarabe o sea un volumen a llenar de 4.9 Lt. Aquí cabe recordar que según las normas

internacionales, va de una concentración de 54% a 60% y una densidad 1,2g/ml, 1.26g/ml, hasta la óptima de 1.32g/ml a temperatura de 20°C entonces en base a aquello se tiene que calcular el volumen de extracto acuoso así: al 60% de concentración el jarabe tiene de sólidos azúcar, extracto en seco, ácido cítrico, pectina y sorbato de potasio: son 70 frascos de 70ml de volumen y en este caben 92.4 g de jarabe entonces se multiplica  $70 \times 92.4 = 6,468.0$  g de jarabe que caben en 4900ml por 0.6

$6,468.0 \times 0.6 = 3,880.8.0$  gramos de sólidos y restando esto a los 6,468.0 g de jarabe tengo los mililitros de extracto acuoso.

$6,468.0$  ml jarabe –  $3,880.8$  gramos de sólidos =  $2,587.0$  ml del extracto acuoso que se necesita, como son tres plantas hay que dividir para 3 este volumen  $2,587/3 = 862.33$ ml de extracto acuoso de salvia,  $862.33$ ml de extracto acuoso de alfalfa y  $862.33$ ml de extracto acuoso de valeriana; el extracto mezclado tiene una concentración o densidad de 9.19 % g/ml entonces:  $0.0919 = m/2587.0$  ml = m =  $238.0$  g de extracto seco.

Entonces, los extractos por separado sus concentraciones son: extracto acuoso de salvia corrugata  $862.33$ ml de una concentración de 9.85%; extracto acuoso de alfalfa  $862.33$ ml de una concentración de 8.9%; extracto acuoso de valeriana  $862.33$ ml de una concentración de 8.81%.

Totales en gramos por planta medicinal: salvia  $862.33\text{ml} \times 9.85\% = 84.9\text{g}$ ;  
alfalfa  $862.33\text{ml} \times 8.9\% = 76.7\text{g}$ ; valeriana  $862.33\text{ml} \times 8.81\% = 75.9\text{g}$  que  
sumados dan un total de  $237.5\text{g}$  aproximado a  $238\text{g}$ .

Porcentajes en principios activos de las tres plantas medicinales se calcula así:

$$238\text{g} = 100\%$$

$$84.9\text{g salvia} \times x = (84.9 \times 100\%)/238 = 35.67\% \text{ de salvia}$$

corrugata

$$238\text{g} = 100\%$$

$$76.7\text{g alfalfa} \times x = (76.7 \times 100\%)/238 = 32.23\% \text{ de alfalfa}$$

$$238\text{g} = 100\%$$

$$75.9\text{g valeriana} \times x = (75.9 \times 100\%)/238 = 31.89\% \text{ de valeriana}$$

Nota: Entonces, el extracto acuoso debe evaporarse hasta un volumen de  $2,587.0\text{ ml}$ , si se reduce o disminuye la concentración se debe ajustar con agua hervida o destilada, recuerde este volumen es para 70 frascos de  $70\text{ml}$  de volumen y 20 dosis cada uno y a cada frasco le corresponde  $36.9\text{ ml}$  de este extracto acuoso y si requiere más diluido el faltante complete con agua.

**Reposar**

Luego en un envase se deja reposar en refrigeración, esto por 24 horas pero se añade el ácido cítrico a pH de 4 para evitar degradación. De preferencia en envase de vidrio o plástico oscuros y cuya finalidad es eliminar deshechos que no sirvan pero, hay ocasiones que hay que considerar que si se trata de concentrado de droga entonces no se bota y se debe homogenizar mediante agitado.

Este es el punto de partida para formular el jarabe con este extracto acuoso que luego de ser seleccionado el punto de equilibrio o sea cuando más alta calidad y concentración de principios activos tiene.

Se calculó la formulación unitaria, para frasco de 70ml de volumen y ser aplicada a cualquier volumen de jarabe requerido:

---

Sacarosa: a concentraciones mayores a 54% es preservante y enmascara sabor amargo (45).

---

Acido cítrico: es antioxidante, saborizante y preservante al bajar el pH a 3.5 – 4 (45).

Pectina: sirve para dar estabilidad y formar geles que dependen del azúcar y cantidad (45).

Sorbato de potasio: es bactericida y fungicida pero debe ser a pH correcto es preservante, es decir si el producto está contaminado no surtirá efecto de conservación (45).

Salvia corrugata: isoflavones , terpenos diterpenos (esclareol activo más importante con presencia del 70% de peso en planta) y otros como principios activos reguladores estrogénicos. Para este caso detectados por pruebas cualitativas.

Alfalfa: como potenciador estrogénico de la salvia. Para este caso la alfalfa contiene cumestrol y otros flavonoides estrogénicos según estudios anteriores por otros investigadores.

Valeriana: como relajante y tranquilizante, con muchas otras propiedades medicinales.

---

Tabla 3- 1: Componentes del Jarabe. Fuente: L. Tinoco. INEN.

Fórmula: Hormosav # 1, jarabe de salvia, alfalfa y valeriana al 60% de concentración.

Código		(%)	Gramos	Para 70 ml.
A	Sacarosa	59.63	55.1	
B	Ac. Cítrico	0.46	0.425	
C	Pectina	0.11	0.101 (depende del azúcar)	
D	Sorbato de potasio	0.05	0.043	
E	Extracto acuoso	39.75	36.73 ml (9.26 % de concentración)	
F	Total	100%	92.399 g total en masa de jarabe equivale a 92.4g peso c.s.p.	70ml
G	Densidad		1.32 g/ml	

Tabla 3- 2: Componentes. Fuente: L. Tinoco

Calculando el azúcar:

$$60x = (0.46 + 0.11 + 0.05) = 0.62$$

$$60x = 100 - 0.62 = 99.38$$

$$60 (0.9938) = 59.63\% \text{ de azúcar.}$$

Extracto acuoso	Volumen	Concentración	Gramos
Salvia corrugata	12.24ml	9.9%	1.21
Alfalfa	12.24	8.99%	1.1
Valeriana	12.24	8.91%	1.09
Totales	36.73ml	9.26%	3.4

Tabla 3- 3: Concentraciones

Formula: Hormosav # 2, jarabe de salvia, alfalfa y valeriana al 60% de concentración.

Código		(%)	Gramos	Para 70 ml.
A	Sacarosa	59.29	51.6	
B	Ac. Cítrico	1.01	0.89	
C	Pectina	0.12	0.10 (depende del azúcar)	
D	Sorbato de potasio	0.05	0.043	
E	Extracto acuoso	39.53	35 ml (9.71 % de concentración)	
F	Total	100%	87g total en masa de jarabe	C.s.p. 70ml
G	Densidad		1.24g/ml	

Tabla 3- 4: Fuente: L. Tinoco

Calculando el azúcar:

$$60x = (1.01 + 0.12 + 0.05) = 1.18$$

$$60x = 100 - 1.18 = 98.82$$

$$60 (0.9882) = 59.29\% \text{ de azúcar.}$$

Extracto acuoso	Volumen	Concentración	gramos
Salvia corrugata	11.66ml	10.38%	1.21
Alfalfa	11.66ml	9.43%	1.1
Valeriana	11.66ml	9.355	1.09
Totales	35ml	9.71%	3.4

Tabla 3- 5: Calculando el azúcar

Recordar: 3.4g dan 20 dosis de 170mg c/u para cada frasco.

También: a menor volumen mayor concentración.

Recordar: 3.4g dan 20 dosis de 170mg c/u para cada frasco.

También: a mayor volumen menor concentración.

**Calentar extracto acuoso mezclado y adición de Azúcar, pectina, ácido cítrico y sorbato de potasio.**

Dependiendo de la fórmula:

Para la fórmula # 1, se coloca los 2,587.0 ml de extracto acuoso en una olla y lleva al fuego hasta 90°C y se añade el azúcar 3,645.0 g, siempre agitando vigorosamente se ajusta el pH hasta 3.8 esto son 28g y la pectina 4g se añade en el azúcar, se añade 3 g de sorbato de potasio, y cuando se disuelva correctamente, se retira del fuego.

Para la fórmula # 2, se coloca los 2,571.0ml de extracto acuoso en una olla y se lleva al fuego a 90°C, ajuste de pH a 3.2, con 52 g de ácido cítrico, se

adiciona pectina 4g, sorbato de potasio 3.23g, azúcar 3,857.0g (la pectina se la mezcla en el azúcar) y cuando se disuelva correctamente se retira del fuego.

Nota: el volumen es exacto aquí se ajusta con agua hervida si es que se ha consumido o evaporado durante el calentamiento, recuerde el volumen de jarabe es de 4900 ml. Para llenar 70 frascos de vidrio de capacidad de 70 ml de jarabe. Hay en el jarabe 238g de activo (extracto seco) o sea 20 dosis en cada frasco.

Entonces, cada dosis de 170mg contiene de (35.67% salvia, 32.23% alfalfa y 31.89% de valeriana)

Salvia =  $170\text{mg} \times 0.356 = 60.52 \text{ mg}$

Alfalfa =  $170\text{mg} \times 0.3223 = 54.8 \text{ mg}$

Valeriana =  $170\text{mg} \times 0.3189 = 54.21 \text{ mg}$

Recordar: la olla o recipiente que se utiliza para mezclar el jarabe debe ser de acero inoxidable, es preferible marcar de antemano en el volumen de 4,900ml esto, para con confianza poder ajustar con agua si se ha evaporado mucho o concentrar si está sobre la medida. La temperatura, una vez mezclado el azúcar en el extracto acuoso a 80°C, si se le da más temperatura y rápido alcanza los 104°C y se retira del fuego pero este punto no conviene pues puede haber degradación de los principios activos.

### **Envasar**

Se esteriliza los envases y tapas en ebullición por 10 min y se envasa a una temperatura de hasta 90°C, se tapa los frascos y se enfrían al ambiente. Los frascos son de vidrio color ámbar. Pero, puede utilizarse envases plásticos de PVC (Véase Anexo 48).

### **Etiquetar**

Se etiquetan, y en la etiqueta lleva la fecha de realizado y expiración y la dosis que contiene:

Nota: se elaboraron las dos fórmulas de jarabe, hormosav #1 y hormosav #2 dando un total de 140 frascos de 70ml de volumen, para poder hacer estudios de estabilidad y otros.

<p><b>Ingredientes</b>            Alfalfa (Medicago Sativa), Salvia (Salvia Coruagata),            Valeriana (Valeriana Officinalis), azúcar, agua</p> <p><b>HORMOSAV, Regulador Estrogénico</b></p> <p><b>Modo de uso:</b>            Via Oral: Una cucharadita cada 8 horas            Contraindicado en niños menores de 3 años, mujeres embarazadas y pacientes con cáncer</p> <p><b>Almacenamiento</b>            Cerrado: Ambiente máximo 30 °C            Una vez abierto consumir hasta antes de 7 días y en refrigeración hasta antes de 20 días</p> <p>N° de Lote:            Fecha de Elaboración:            Fecha de Vencimiento:</p> <p>Si los síntomas persisten consulte a su médico</p>	<p><b>HORMOSAV</b></p> <p>JARABE DE SALVA, ALFALFA Y VALERIANA</p>  <p>Producto medicinal, manténgase fuera del alcance de los niños</p> <p><b>70ml</b></p>	<p><b>Dosis: Cada 3.5 ml de Jarabe contiene</b></p> <table border="0"> <tr> <td>Salvia (Salvia Coruagata):</td> <td>80.52mg</td> </tr> <tr> <td>Alfalfa (Medicago Sativa):</td> <td>54.8mg</td> </tr> <tr> <td>Valeriana (Valeriana Officinalis):</td> <td>54.21mg</td> </tr> </table> <p><b>Excipientes</b></p> <table border="0"> <tr> <td>Agua:</td> <td>1.7ml</td> </tr> <tr> <td>Azúcar:</td> <td>2.7g</td> </tr> </table> <p>Fabricado por "Nombre del Laboratorio"            Guayaquil, Ecuador</p> <p>Reg San N°            Fecha de Emisión</p> <p>Producto natural procesado de uso medicinal            hecho en Ecuador</p>	Salvia (Salvia Coruagata):	80.52mg	Alfalfa (Medicago Sativa):	54.8mg	Valeriana (Valeriana Officinalis):	54.21mg	Agua:	1.7ml	Azúcar:	2.7g
Salvia (Salvia Coruagata):	80.52mg											
Alfalfa (Medicago Sativa):	54.8mg											
Valeriana (Valeriana Officinalis):	54.21mg											
Agua:	1.7ml											
Azúcar:	2.7g											

Imagen 3- 2: Diseño de Etiqueta de frascos

---

Cada 3.5ml de jarabe contienen:	
Salvia corrugata	60.52mg
Alfalfa	54.8mg
Valeriana	54.21mg
Excipientes	Jarabe

---

Tabla 3- 6: Contenido. Fuente: L. Tinoco.

Se etiquetó los jarabes (Véase Imagen 3- 8), de acuerdo a lo dispuesto en el artículo 40 del Reglamento de Medicamentos, Cosméticos y Productos Higiénicos y Perfumes, Registro Oficial 1008 del 10 de agosto de 1996 (Véase Anexo 65), aplicado a los productos naturales de uso medicinal así como lo establecido en las normas técnicas tanto para el producto terminado como para las materias primas (39).

1. Marca comercial del producto, forma farmacéutica, cantidad contenida en el envase.	<b>HORMOSAV, Jarabe, 70ml</b>
2. Nombre científico y común de cada planta, composición cuantitativa por unidad posológica, modo de empleo, número de lote, fecha de elaboración y vencimiento.	<p>Salvia(Salvia Corrugata),  Alfalfa(Medicago Sativa),  Valeriana(Valeriana Officinalis)</p> <hr/> Dosis: Cada 3.5ml de jarabe contienen: <p>Salvia corrugata 60.52mg  Alfalfa 54.8mg  Valeriana 54.21mg  Excipientes Jarabe</p> <hr/> Vía Oral. Una cucharadita cada 8h. Durabilidad 1 año.
3. Condiciones de almacenamiento.	Cerrado: Ambiente Máximo 30°C. Luego de ser abierto debe ser consumido máximo hasta 7 días y en refrigeración 20 días.
4. Leyenda:	<b>"Producto medicinal, manténgase fuera del alcance de los niños"</b>
5. Nombre del laboratorio que fabrica, ciudad y país, número de registro sanitario y fecha de emisión; si se trata de productos elaborados en Ecuador, incluir la leyenda: producto natural procesado de uso medicinal hecho en Ecuador.	NP
6. No se aceptará en el nombre comercial del producto ninguna de sus propiedades farmacológicas o de uso medicinal.	
7. En todos los productos se aceptarán indicaciones terapéuticas que no induzcan a engaño al consumidor y la posología y la leyenda: Si los síntomas persiste, consulte a su médico.	Regulador Estrogénico.  Niños a partir de 3 años.  Contraindicado en Embarazo y pacientes con cáncer.

Tabla 3- 7: Información de etiquetaje. Fuente: L. Tinoco. Registro Oficial 1008 (39).

### **Almacenar**

Almacenado a temperatura ambiente máximo 30°C. Luego de ser abierto debe ser consumido máximo hasta 7 días y en refrigeración 20 días.

### **3.1.6.2 Control de calidad del jarabe**

Es importante realizar la determinación del índice de refracción ya que está ligado al porcentaje de concentración del jarabe, también determinar la uniformidad como de llenado y entre otras observaciones que puedan aparecer.

### **Determinación Del Índice De Refracción**

Se lo midió con un refractómetro modelo NAR-1T con termómetro digital. La lectura se la realizó a 20 °C, en primer lugar se colocó una gota de agua destilada y se observó el valor para comprobar que el equipo está calibrado, posteriormente se adicionó una gota de jarabe y se observó el resultado. Realizado por Laboratorios Protal, Dra. Gloria Bajaña. (Método **A.O.A.C.** 921.08).

### **Determinación De Uniformidad De Contenido**

Se tomaron 10 envases de jarabe de 70ml agitando y vaciando lo más completamente posible cada envase y se efectuó el ensayo de los contenidos individuales, es decir se verificó el volumen de llenado en cada frasco.

**Estabilidad Del Producto**

Se realizó las pruebas de estabilidad de anaquel y acelerada a los dos tipos de jarabe de extracto acuoso y midiendo los siguientes parámetros: Determinación organoléptica, pH, densidad relativa, °Bx y control microbiológico.

**Estabilidad De Anaquel**

Los jarabes fueron almacenados a Temperatura Ambiente variable de 25°C a 30°C, durante 3 meses.

**Estabilidad Acelerada**

Realizado por Laboratorios PROTAL. Se determinó durabilidad un año 5 días.

**Diseño Experimental**

Se utilizó el siguiente diseño para obtener la mejor formulación en base a la estabilidad de los dos jarabes (Véase Tabla 3- 8).

Hormosav jarabe # 1	60% concentración y menos ácido (0.425g) ge. 1.32
Hormosav jarabe # 2	60% concentración y más ácido (0.89g) ge. 1.32

Tabla 3- 8: Fórmulas comparadas. Fuente: L. Tinoco.

Los resultados fueron satisfactorios para el jarabe HORMOSAV # 1; queda demostrado su grado de seguridad e inocuidad. El jarabe HORMOSAV # 2

es muy seguro pero, su pH es muy fuerte y tiende a dejar un mal sabor en la garganta.

#### **3.1.6.3 Administración vía oral**

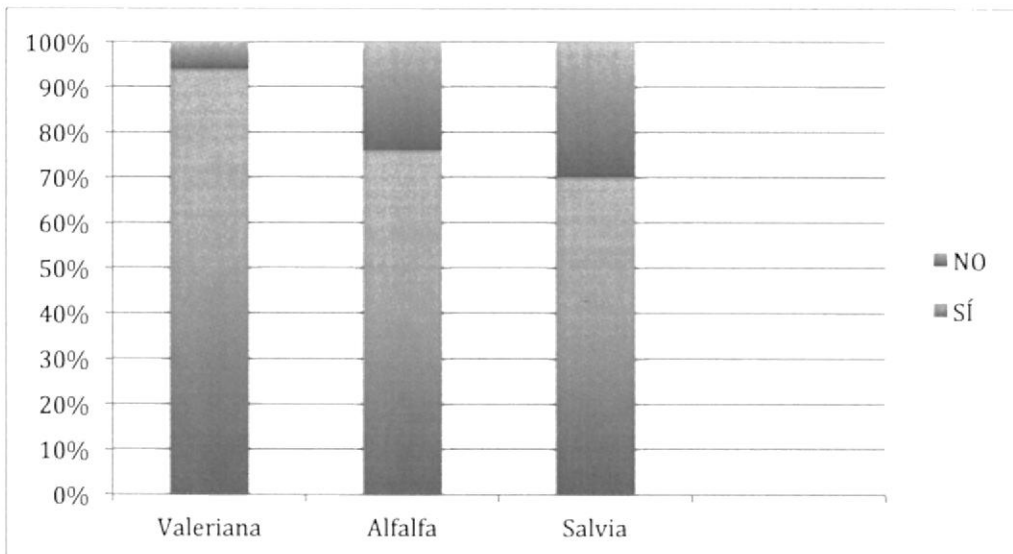
La administración de este jarabe es vía oral, es ideal para personas que no les gusta el sabor amargo, se lo adaptó así por cuanto la salvia tiende a picar la garganta.

#### **3.1.6.4 Tipo de paciente**

Los pacientes pueden ser hombres o mujeres, desde niños hasta 65 años, pueden tomar el jarabe ya que también ayuda a problemas abdominales.

### 3.1.7 Resultados finales y comentarios al respecto

Se realizó una encuesta a un grupo de cincuenta amas de casa de la ciudad de Guayaquil para determinar qué tan difundido se encuentra el uso de las 3 plantas bajo estudio con motivos fitoterapéuticos por parte de este sector. El formato de encuesta se encuentra en el Anexo 58. Se obtuvieron los resultados detallados a continuación.



**Imagen 3- 3: Resultados de la encuesta.**

Como se puede apreciar en términos de porcentajes, esta medicina tiene una gran acogida hasta la actualidad por lo tanto hay un gran optimismo de aceptación de este proyecto como es la elaboración del jarabe que aquí se presenta.

### 3.1.7.1 Control de calidad de la materia prima

#### Determinación de materia extraña

La Tabla 3- 9 indica en porcentaje la cantidad de materia extraña presente en cada muestra analizada:

% de rendimiento de la materia prima frente a ocupar parte de ella

Materia	Descartado
Salvia corrugata	30%
Alfalfa Medicago sativa	50%
Valeriana Officinalis	10%

Tabla 3- 9: Rendimiento de la materia prima

Las plantas por lo general son crecidas de forma silvestre y tienen sus cualidades buenas como no ser contaminadas por la polución, pero si cogemos la salvia las hojas son las que más nos sirven pero las ramas deben ser retiradas y ellas más pesan, la valeriana lo único es que las raíces contienen tierra pega y la alfalfa que más sirven sus hojas pero son pequeñas en relación a los tallos.

**Cenizas totales**

Los porcentajes de cenizas totales presentes en cada especie se detallan en la Tabla 3- 10.

Salvia corrugata	8% secas al sol	8,7% secas a sombra
<b>Alfalfa sativa</b>	<b>9.63% secas al sol</b>	<b>10,4 secas a la sombra</b>
Valeriana Officinalis	7.6% secas al sol	8.2 % secas al sombra

**Tabla 3- 10: Cenizas totales.**

De la salvia corrugata no existen investigaciones de tope de cenizas pero según el porcentaje está en parámetro aceptable.

**Contenido de humedad**

Contenido de humedad	Fresco	Seco
<b>Salvia corrugata</b>	<b>72.31%</b>	<b>3.4%</b>
Valeriana Officinalis	92.15%	7.8%
<b>Alfalfa sativa</b>	<b>78%</b>	<b>9.8%</b>

**Tabla 3- 11: Contenido de humedad.**

Los rangos de humedad son de 5 a 12%, 12% en los cereales por lo general.

Nota: las condiciones de humedad se dan de acuerdo a suelo, época y edad de los brotes los más ramosos y tiernos tendrán más agua.

**Control microbiológico**

En la Tabla 3- 12 se detallan los valores permitidos para análisis microbiológico, para las plantas medicinales.

Control	Resultados ufc/g			Límite permitido ufg/g
	Salvia corrugata	Alfalfa sativa	Valeriana Officinalis	
Aerobios	<10	<10	<10	10 <sup>7</sup>
Hongos y levaduras	<10	<10	<10	10 <sup>4</sup>
Coliformes totales	Na	Na	Na	10 <sup>4</sup>
E. coly	< 10	< 10	< 10	10 <sup>2</sup>

Tabla 3- 12: Control microbiológico. Fuente: United States Pharmacopeial Convention, Inc.

**Tamizaje fitoquímico**

La materia vegetal sometida a dos extracciones, etanol, y agua, permitió determinar la presencia de distintos metabolitos secundarios de forma cualitativa.

Principios activos	Salvia corrugata		Valeriana Officinalis		Alfalfa sativa		Tipo de ensayo:
	Agua	Alcohol	Agua	Alcohol	Agua	alcohol	
Compuestos grasos	+++		+++		+++		Sudan
Catequinas		+++		+++		+++	Catequinas
Resinas		+++		+++		++	Resinas
Terpenoides	+++		++		+++		Fehling
Saponinas		+++		++		+++	Espuma
Fenólicos		+++		++		++	Cloruro férrico
Flavonoides		+++		+		+++	Shinoda
Flavonoides		+++		+		+++	Antocianidinas

Tabla 3- 13: Presencia de activos. Fuente: L.Tinoco

Las (+), (++) y (+++), son el grado de evidencia de la presencia del activo investigado.

En extractos generales o mezcla de 33.33% alfalfa, 33.33% de valeriana, 33.33% de salvia corrugata:

Una vez obtenidos los extractos acuoso y fluido se realizó las pruebas cualitativas de los principios activos de nuestro interés: alcaloides, cumestrol,

compuestos grasos, catequinas, resinas, terpenoides, saponinas, compuestos fenólicos y flavonoides. De las tres plantas se comprueba que la *Salvia Corrugata* es similar a la *Salvia Officinalis*. En la *Salvia Corrugata* según la literatura revisada manifiestan actividad farmacológica en el tratamiento de carencias estrogénicas como son los flavonoides, terpenoides, diterpenoides (contiene esclareol) (Véase Tabla 3- 17).

***Cromatografía en placa fina de la alfalfa investigando flavonoides***

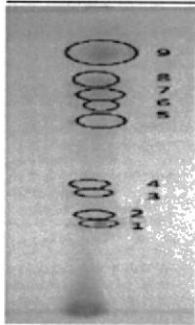
PLACA	COLOR	Rf	COMPUESTOS IDENTIFICADOS
	<b>Quercetina</b>	0.27	Amarillo verdoso
	<b>Ácido caféico</b>	0.30	Café
		0.38	
		0.41	
	<b>3-hidroxi flavona</b>	0.80	Amarillo oscuro
		0.87	
		0.88	
		0.90	
	<b>Flavona</b>	0.92	

Imagen 3- 4: Flavonoides en Alfalfa. Fuente: H. Wagner, S. Bladt.

Compuestos de una variedad de salvia lavandulifolia, realizada en cromatografía de gases en el 2012 (Véase Imagen 3- 5).

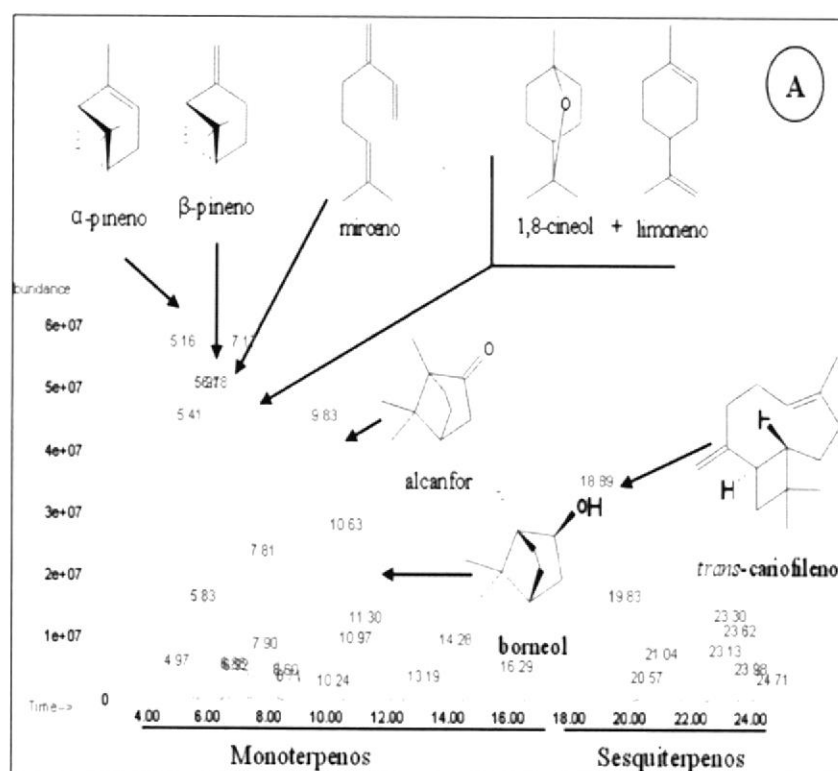


Imagen 3- 5: Salvia, cromatografía de gases. Tomado de: Tesis Doctoral de Jaime Usano Alemany, España

Se observa en las distintas variedades de salvia algunos componentes similares.

### Composición química bibliográfica de las tres plantas medicinales en estudio

Salvia Officinalis	Alfalfa menicago sativa	Valeriana Officinalis
Flavonoides, <b>esclareol (estrogénico regulador)</b>	isoflavonas genisteina, daidzeina, diosgenina, bichenina, cumestrol, con efectos estrogénicos	<b>Valepotriatos, dihidrovaltrato</b>
Terpenos	<b>terpenos</b>	<b>Esteres terpénicos. Sesquiterpenales. Sesquiterpenonas.</b>
Glucósidos	<b>glucósidos</b>	
Ácidos fenólicos, <b>rosmarínico, cafeico,</b>	a.ácidos. biotina, arginina, tirosina, serina, valina, treonina, colina, cistina y triptófano.	<b>Ácido valeriánico</b>
Taninos	<b>clorofilas</b>	
Catequinos	<b>catequinas</b>	
Aceites, <b>sclarea (estrogénico), borneol</b>	Vitaminas A, B1, B2, B6, C, D, E y K.	
Tujona (como tóxico)	Minerales, especialmente el calcio, pero también fósforo, hierro, potasio y magnesio	

Tabla 3- 14: Composición química de las plantas bajo estudio.

Como podemos ver que la salvia corrugata contiene prácticamente los mismos principios activos que la salvia Officinalis, esto hace sus cualidades de reguladora estrogénica.

### *Control de calidad de extractos*

La Tabla 3- 15 indica el resultado del control de calidad tanto del extracto acuoso como del extracto fluido:

<b>Parámetros</b>	<b>Extracto acuoso total (3 plantas)</b>	<b>Extracto alcohólico total (3 plantas)</b>
<b>Color</b>	Verde oscuro	Oscuro
<b>Olor</b>	A hierbas	Fuerte
<b>Sabor</b>	Picante	Modificado
<b>pH</b>	6	5.7
<b>Sust. Solubles</b>	9.33%	15%
<b>Alcohol</b>	-----	50

Tabla 3- 15: Control de calidad de extractos.

Tabla de sólidos solubles y pH en las tres drogas por separado a 20 gramos por litro de agua a ebullición y tiempos correctos. En total son 0.06kg de droga fresca.

	<b>g/Lt</b>	<b>Minutos</b>	<b>SS%</b>	<b>Total en gs.</b>	<b>pH</b>
<b>Alfalfa</b>	20	3	0.109	1.09	6
<b>Salvia Corrug.</b>	20	8	0.112	1.22	6
<b>Valeriana</b>	20	8	0.108	1.08	5.8

Tabla 3- 16: Fórmula única.

Como se puede ver a mayor dilución baja la concentración y al contrario aumenta la concentración, entonces reduciendo estos volúmenes a 12.24 ml cada uno y mezclándolos nos dan 36. 73ml con una concentración de 9.33%

que es la cantidad para cada frasco de 70ml de capacidad y contienen 3.4g de las tres drogas para 20 dosis de 170mg cada una.

El extracto alcohólico sólo se realizó para pruebas fitoquímicas.

Cuadro: de ficha técnica del esclareol, debido a la importancia de información que contiene para referencias de calidad y efectividad.

artículo	pliego de condiciones	resultado
fabricante de compuestos	Nlt 95% esclareol	95.06%
organoleptic		
la apariencia	polvo fino	se ajusta
de color	Off- blanco a ámbar de color sólido	se ajusta
el olor	característica	se ajusta
el sabor	característica	se ajusta
parte utilizada	la hierba entera	se ajusta
extracto de disolvente	El etanol& de agua	se ajusta
el método de secado	el secado por aspersion	se ajusta
las características físicas		
tamaño de partícula	Nlt 100% 80 a través de malla	se ajusta
sobre la pérdida de secado	5.0%	3.51%
la densidad a granel	50-60g/100ml	52.3g/100ml
los metales pesados		
total de metales pesados	& le; 10 ppm	se ajusta
el arsénico	& le; 2 ppm	se ajusta
plomo	& le; 2 ppm	se ajusta
pruebas microbiológicas		
cuenta de placa total	& le; 1000cfu/g	se ajusta
Total levadura y molde&	& le; 100cfu/g	se ajusta
E. Coli	negativos	negativos
la salmonela	negativos	negativos

Tabla 3- 17: Ficha técnica del Esclareol. Fuente: Alibaba.com (20).

### 3.1.7.2 Control de calidad de los jarabes elaborados

De acuerdo a los procedimientos descritos en el capítulo anterior para el control de calidad, se procedió a evaluar los jarabes elaborados a partir de extracto acuoso (Véase Tabla 3- 20, Tabla 3- 21, Tabla 3- 22).

Para: Hormosav # 1 al 60% de concentración, y 0.46% de ácido cítrico						
Días parámetros	0	10	20	30	60	90
Color	Oscuro	Oscuro	Oscuro	Oscuro	Oscuro	Oscuro
Olor	Agradable	Agradable	Agradable	Agradable	Agradable	Agradable
Sabor	Agridulce	Agridulce	Agridulce	Agridulce	Agridulce	Agridulce
pH	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8
D. Específica	1.32	1.32	1.32	1.32	1.32	1.32
°Bx	65%	65%	65%	65%	65%	65%
I. refracción (Tabla I Ref AOAC)	1.4517	1.4517	1.4517	1.4517	1.4517	1.4517
V. de llenado	68ml	68ml	68ml	68ml	68ml	68ml
Peso unitario	89.75g	89.75g	89.75g	89.75g	89.75g	89.75g
Humedad	31.4%	31.4%	31.4%	31.4%	31.4%	31.4%
Aerobios mesófilos	<1 ufc/g	<1 ufc/g	<1 ufc/g	<1 ufc/g	<1 ufc/g	<1 ufc/g
Cenizas	0.87%	0.87%	0.87%	0.87%	0.87%	0.87%

Tabla 3- 18: Cuadro realizado por L. Tinoco en base a control en su laboratorio de "La sabrosita" Guayacanes mz. 114 v # 8. \*Mesófilos realizados por laboratorios PROTAL.

Para: Hormosav # 2 al 60% de concentración, y 1.01% de ácido cítrico						
Días	0	10	20	30	60	90
Parámetros						
Color	Oscuro	Oscuro	Oscuro	Oscuro	Oscuro	Oscuro
Olor	Agradable	Agradable	Agradable	Agradable	Agradable	Agradable
Sabor	Ácido	Ácido	Ácido	Ácido	Ácido	Ácido
pH	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2
D. Relativa	1.32	1.32	1.32	1.32	1.32	1.32
°Bx	66%	66%	66%	66%	66%	66%
I. refracción (Tabla I Ref AOAC)	1.4535	1.4535	1.4535	1.4535	1.4535	1.4535
V. de llenado	68ml	68ml	68ml	68ml	68ml	68ml
Peso unitario	89.75g	89.75g	89.75g	89.75g	89.75g	89.75g
Humedad	30.5%	30.5%	30.5%	30.5%	30.5%	30.5%
Aerobios mesófilos	< 1 ufc/g	<1 ufc/g	<1 ufc/g	<1 ufc/g	<1 ufc/g	<1 ufc/g
Cenizas	0.9%	0.9%	0.9%	0.9%	0.9%	0.9%

Tabla 3- 19: Cuadro realizado por L. Tinoco en base a control en su laboratorio de "La sabrosita" Guayacanes mz. 114 v # 8. \*Mesófilos realizados por laboratorios PROTAL.

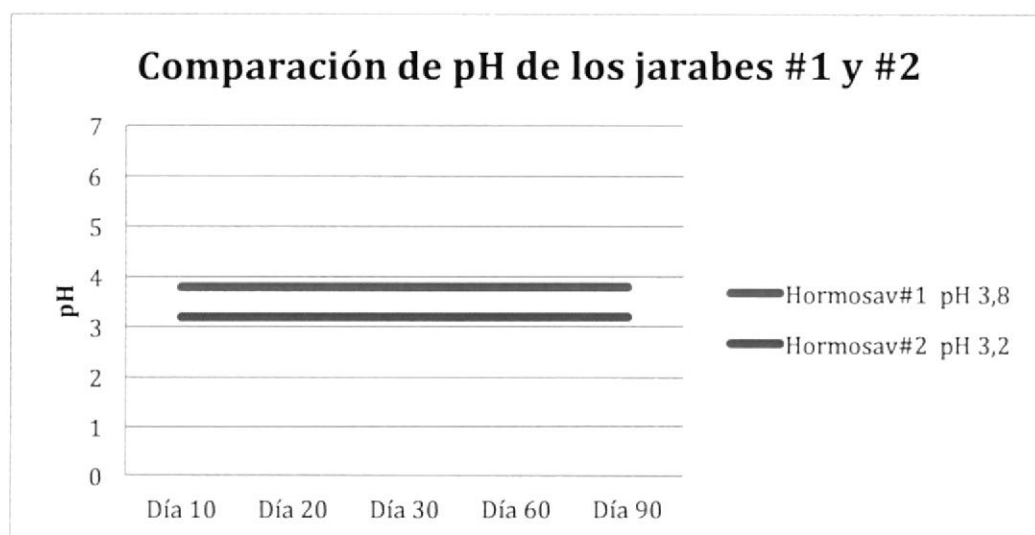


Imagen 3- 6: Comparación de pH de los jarabes #1 y #2.

Los frascos fueron tomados al azar para ser evaluados y hasta el final, como se puede observar (Véase Imagen 3- 6), el pH al 0.46% es suficiente para control de microorganismos, esto por estar potenciado con sorbato de potasio y la concentración de azúcar y desde luego el jarabe con el 1.01% de ácido es exento de microorganismo y más seguro pero deja un sabor ácido fuerte, por lo tanto el jarabe elegido a ser considerado para investigaciones futuras es el Hormosav # 1.

<b>HORMOSAV # 1</b>			
<b>Color</b>	Oscuro		
<b>Olor</b>	Agradable		
<b>Sabor</b>	Agridulce		
<b>pH</b>	3.8		
<b>Densidad específica</b>	1.32		
<b>°Bx</b>	65%		
<b>Índice de refracción</b>	1.4517		
<b>Volumen de llenado</b>	68ml	lleno	completo evita microorganismos crezcan.

Tabla 3- 20: Características a partir de extracto acuoso

### Control Microbiológico

Análisis Físico - Químicos				
Ensayos realizados	Unidad	Resultado	Requisitos	Métodos/Ref.
Proteínas *	%	2.18	---	AOAC 18th 920.152 *
Vitamina A Cuantitativa *	UI/100 g	3.76	---	Método Interno HPLC - UV-VIS *
Vitamina C (Ácido Ascórbico) Cuantitativo *	mg/100 g	7.86	---	Método Interno HPLC - UV-VIS *
Carbohidratos por diferencia *	%	65.82	---	Cálculo *
Cenizas *	%	1.12	---	AOAC 18th 940.26 *
Grasa Total *	%	0.2	---	AOAC 18th 989.05 *
Humedad *	%	30.68	---	INEN 1079 *
Índice de Refracción *	---	1.4517	---	Refractómetro *

Análisis Microbiológicos				
Ensayos realizados	Unidad	Resultado	Requisitos	Métodos/Ref.
Aerobios Mesófilos	UFC/mL	< 1.0	---	API-S 8-04-01-00M4 (AOAC 18th 986.33)

Tabla 3- 21: Control microbiológico jarabe HORMOSAV #1

Análisis Físico - Químicos				
Ensayos realizados	Unidad	Resultado	Requisitos	Métodos/Ref.
Proteínas *	%	2.08	---	AOAC 18th 920.152 *
Vitamina A Cuantitativa *	UI/100 g	7.01	---	Método Interno HPLC - UV-VIS *
Vitamina C (Ácido Ascórbico) Cuantitativo *	mg/100 g	5.62	---	Método Interno HPLC - UV-VIS *
Carbohidratos por diferencia *	%	66.08	---	Cálculo *
Cenizas *	%	0.51	---	AOAC 18th 940.26 *
Grasa Total *	%	0.23	---	AOAC 18th 989.05 *
Humedad *	%	31.10	---	INEN 1079 *
Índice de Refracción *	---	1.4531	---	Refractómetro *

Análisis Microbiológicos				
Ensayos realizados	Unidad	Resultado	Requisitos	Métodos/Ref.
Aerobios Mesófilos	UFC/mL	< 1.0	---	API-S 8-04-01-00M4 (AOAC 18th 986.33)

Tabla 3- 22: Control microbiológico jarabe HORMOSAV #2

Especificaciones	Mínimo	Máximo
Cenizas en %	0	3
pH	3	7
Grados Brix a 288 K (15°C)	59.1	
Metales pesados (Pb) ppm		10

Imagen 3- 7: Norma mexicana NMX-F-169-1984 (46) (Véase Anexo 60). Especificaciones físico-químicas para jarabes.

Comentario:

Comparando los resultados de los exámenes realizados por laboratorios PROTAL y con respecto a la norma mexicana NMX-F-169-1984; los parámetros de cenizas en ambos jarabes se encuentran en el rango permitido, al igual que la concentración de carbohidratos y por correspondiente la humedad. En los análisis microbiológicos los jarabes están en parámetros aceptables. Estos jarabes por los exámenes realizados tienen vitamina A, vitamina C y proteínas como lo demuestran los resultados (Véase Anexo 12 y Anexo 14).

#### Presentación De Los Jarabes



Imagen 3- 8: Jarabes etiquetados.

## **CAPÍTULO 4**

### **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

#### **4.1 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

Los jarabes al 60% de concentración de azúcar con una importante diferencia en porcentajes de ácido cítrico como es 0.4% y 1.01% cada fórmula respectivamente, e iguales proporciones porcentuales en pectina y sorbato de potasio y complementado con una temperatura de llenado de 91°C dieron como resultado jarabes completamente inocuos y sin alteraciones estimando una vida útil de más de un año (1 año 5 días) quedando aclarado que este es el tiempo estimado para jarabes fitoterapéuticos recomendados por las normas vigentes; pero el tiempo de vida útil es mucho mayor (1 año seis meses), de tal modo que de existir olvido en el uso no causa problemas de salud, además están regulados que

si en caso de olvido haya una sobredosificación no causa complicaciones adversas, pero se recomienda Hormosav # 1 que es el menos ácido.

Como se pudo comprobar, Hormosav # 1, es un jarabe fitoterapéutico, completamente seguro e inocuo, de un buen sabor como alternativo o coadyuvante para el tratamiento de los desórdenes estrogénicos en especial en los males femeninos, de carácter reproductivo uterino hormonal. Pues necesita experimentación minuciosa la cual queda abierta la posibilidad a cualquier investigador que tenga competencia a la misma pero, respetando la autoría y el derecho que tiene la ESPOL.

Hasta el momento no se han descrito efectos adversos o interacciones de gran relevancia clínica las plantas medicinales que contiene este jarabe, pero no puede excluirse la posibilidad de que tales manifestaciones adversas puedan darse. Aunque de por vida las plantas medicinales que lo conforman han sido empleadas en uso interno y externo, podría decirse a la par con la existencia del hombre que en base a sus conocimientos terapéuticos las han usado y hasta la actualidad.

Conocidos los principios activos que contienen las tres plantas medicinales a través de las revisiones bibliográficas y comprobadas en mayoría por técnicas fitoquímicas cualitativas que fueron utilizadas apropiadamente, es correcto afirmar las cualidades estrogénicas que posee Hormosav.

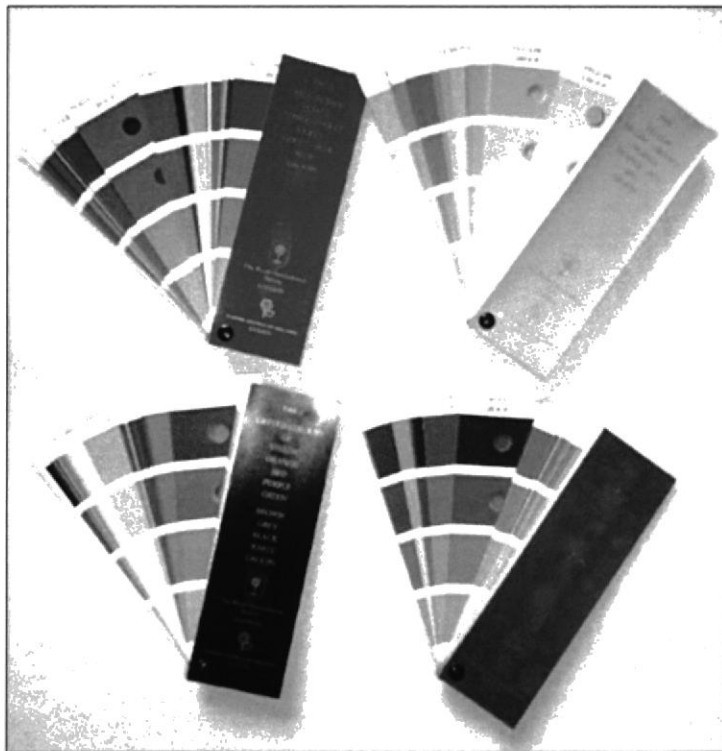
Se recomienda seguir estrictamente los pasos del proceso en la fabricación, respetando las proporciones y llevando a la par las normas de Buenas Prácticas de Manufactura, como también las temperaturas como punto crítico principal.

**ANEXOS**

Anexo 1: Las cartas de color RHS

## LAS CARTAS DE COLOR RHS

Aunque en el Ecuador no hay cartas de color derivadas de los matices de las plantas nuestras, las hay en otros países como Gran Bretaña y aunque son caras son muy útiles. Allí la Royal Horticultural Society ha creado las “RHS Royal Chart”, una tabla colorimétrica basada en el color de las plantas. Comprende 884 colores que son la referencia estándar para la identificación del color de las plantas.



Anexo 2: Carta de colores RHS. Fuente: Royal Horticultural Society (47).  
<http://patrickbaty.co.uk/2011/11/05/the-wilson-colour-chart/>

La Carta de colores RHS es el estándar de referencia para la identificación de color de las plantas. Es una herramienta gráfica indispensable y precisa

para los jardineros y paisajistas que valoran la identificación casi exacta de los colores de las plantas. Tal cantidad de colores extraídos de rigurosos estudios del color de las plantas no es sólo útil para los horticultores, también es muy valorada por los fabricantes de alimentos para estandarizar los colorantes. Les ha servido mucho a las empresas de ingeniería química y diseñadores de telas.

El éxito se debe a que la carta ha sido especialmente desarrollada para que coincida con los colores propios de la naturaleza. La gama es tal que puede competir con las cartas de color ofrecidas por los vendedores de pinturas químicas. Van desde los colores más oscuros, el negro-púrpura, los verdes, grises, las gamas de color rojo anaranjado y amarillos, etc. Estas referencias coinciden de manera precisa con las plantas de las que se extrajo el color.

Las cartas vienen bien organizadas y utiliza un agujero central que se puede colocar sobre la planta u objeto que corresponde para comparar el matiz. Vienen con instrucciones completas en seis idiomas (47).

Debemos empezar a complementar estas cartas con los colores tropicales y con material propio. Debe ser ajustado a nuestro medio y con las condiciones de luz que suele darse en estas latitudes. Se imaginan que bueno una carta nuestra vibrante de matices insospechados, además de adquirir habilidades artísticas para el dominio del color en el diseño del paisaje (47).

### Anexo 3: La Salvia

## LA SALVIA

La salvia común es una especie, perteneciente a la familia botánica Lamiaceae o de las Labiadas (familia nº 101), al género Salvia, al orden Lamiales, a la clase Magnoliopsida, a la división Magnoliophyta y al reino Plantae (48).

Salvia Común o Fina	Salima Basta	Amaro
Oropesa	Salvia de Prados	Gallocresta
Ilustraciones de diversas Especies Salvia		

Anexo 4: Salvia. Fuente "La Gastronomía de José Soler".



Anexo 5: Salvia común

Carlos Linneo (L.) (1707–1778), fue un científico, naturalista, botánico y zoólogo sueco que estableció los fundamentos para el esquema moderno de la nomenclatura binomial (género-especie). Se le considera el fundador de la moderna taxonomía, y también se le reconoce como uno de los padres de la ecología. La especie *Salvia Officinalis* L., 1753, es nativa de la región mediterránea, aunque se ha naturalizado en muchos lugares del mundo. Tiene una larga tradición tanto de usos medicinales como culinarios y durante los últimos tiempos se utiliza también como planta ornamental en los jardines.

El género *Salvia* es el más numeroso de la familia botánica Lamiaceae o de las Labiadas, con 700 a 900 especies de arbustos herbáceos perennes y anuales. Comúnmente, también, se denominan salvia, aunque generalmente este nombre se asocia más a la especie *Salvia Officinalis* L., 1753 o salvia común, conocida popularmente por su uso en gastronomía, como planta ornamental y medicinal. Este género se distribuye extensamente tanto por el Viejo como por el llamado Nuevo Mundo, con tres regiones de biodiversidad diferenciadas: América Central y Sudamérica (con aproximadamente, 500 especies), Asia Central y la cuenca del mar Mediterráneo (con alrededor de 250 especies) y Asia Oriental (con unas 90 especies) (48).

El término salvia proviene de la palabra latina *salvare*, que significa salvar o curar en nuestro idioma, en referencia a las propiedades curativas de la hierba. El primer autor conocido en describir una planta llamada salvia, o

hierba acra, en la Antigua Roma, fue el escritor latino, científico, naturalista y militar romano, Plinio 'El Viejo' (23-79), refiriéndose, probablemente, a la especie tipo de este género: la *Salvia Officinalis* L., 1753.

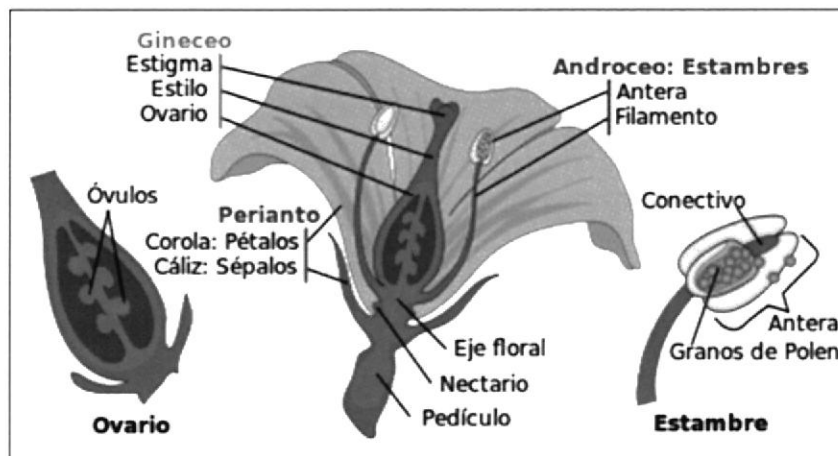
Los sinónimos de la salvia común (*Salvia Officinalis* L., 1753), son en castellano: savia, selima, salima fina, salvia de Aragón, salvia de España, salvia real, hierba sagrada, salvia de Granada, salvia de Castilla, salvia del Moncayo, salvia fina, salvia oficial, salvia común, salima común; en portugués y gallego: salva, salva-da-catalunha, erva-sacra, cha-da-europa, sarxa, xarxa; en catalán y valenciano: sàlvia, sàuvia; en vasco: sobe; en inglés: sage; en francés: sauge; en alemán: Salvei; en italiano: salvia.



Anexo 6: *Salvia Officinalis* L.

La salvia común (*Salvia Officinalis* L., 1753) forma una mata o arbusto, siendo planta perenne aromática, de 1 a 3 palmos de altura, hasta unos 70 cm. Es leñosa en la base y con los vástagos herbáceos que renuevan todos los años, con las hojas enfrentadas u opuestas (como todas las plantas de la familia botánica Lamiaceae o de las Labiadas) de forma diversa, a veces lanceoladas o entre elípticas y lanceoladas, esto es, relativamente anchas (como la llamada salvia de Aragón o la salvia fina), siempre sostenidas por un rabillo bastante largo, y, a veces, con un par de orejuelas en la base de la lámina, y, por lo regular, con festoncitos marginales poco profundos. Muestran nervaduras bien marcadas, son aromáticas y de color verde grisáceo. Los tallos son erguidos y cubiertos de pelillos cortos (48).

Las flores son blancas o de color azul o, en ciertos casos, con matiz violáceo, y se agrupan en rodajuelas más o menos aproximadas en la sumidad o ápice del tallo. El cáliz floral es bilabiado, y tiene 3 dientes en el labio superior y sólo 2 en el inferior. La corola tiene de 2 a 3 cm, y forma asimismo 2 labios. El más decisivo de sus caracteres se refiere a los estambres, que se reducen a 2, cada uno con 1 sola media antera. El cáliz es más pequeño que la corola con tonalidades purpúreas.



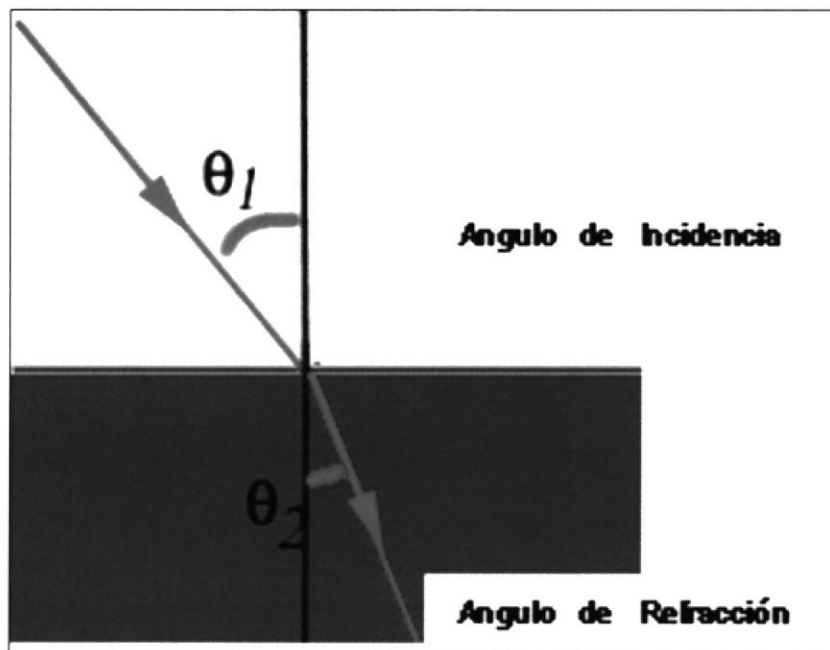
Anexo 7: Cáliz floral de la Salvia común. Fuente: Gastrosoler.com (48).

Cuando se introduce un lápiz en la garganta de la corola, los 2 estambres ocultos en el labio superior se hacen visibles y se abaten sobre el lápiz. Este carácter es común en todas las plantas del género Salvia. La salvia común despide un olor aromático más o menos fuerte y canforáceo o alcanforado, según las variedades; su sabor es amargo. El fruto es un tetraquenio.

## Anexo 8: INDICE DE REFRACCIÓN Y SUS APLICACIONES EN LA INDUSTRIA

### INDICE DE REFRACCIÓN Y SUS APLICACIONES EN LA INDUSTRIA

En el vacío, la luz se propaga a una velocidad de  $C=3,0 \times 10^8$  mientras que en cualquier otro medio, se propaga más lentamente. La relación entre "C" y la velocidad de la luz en cualquier otro medio, se denomina índice de refracción de ese material, representado como "n".



Anexo 9: Ángulo de refracción. Fuente: Hanna Instruments (49).

El índice de refracción se rige por la ley de Snell, por la cual, esta propiedad corresponde a la división entre los senos de los ángulos de incidencia (el ángulo entre el rayo en el primer medio y la perpendicular en la superficie divisoria) y de refracción (ángulo correspondiente al segundo medio)  $n = \frac{\text{sen}(\theta_1)}{\text{sen}(\theta_2)}$  (49). La determinación del Índice de Refracción se ve influenciada por la temperatura y la longitud de onda de la luz emitida. Bajo

condiciones controladas de medida, es una propiedad constante para un medio y permite determinar la pureza de una sustancia o cuantificar un determinado compuesto en mezclas binarias de constituyentes conocidos.

Los refractómetros son instrumentos relevantes en la industria alimentaria, ya que se emplean en el análisis de productos líquidos y en el control de operaciones durante el procesamiento de diversos alimentos: leche y sus derivados (condensada, evaporada, productos lácteos...), frutas, zumos, mermeladas, miel, salsas (ketchup, mostaza, sopas...), fabricación y refinado de azúcar, bollería y repostería.

Los carbohidratos constituyen la mayor parte del peso seco de todas las plantas terrestres y marinas, de modo que están presentes en todas las frutas, verduras, hortalizas, cereales y legumbres en distintas proporciones. Entre los productos de origen animal, la leche y la miel son los más relevantes.

Su contenido en azúcares, les confiere sus características sensoriales y agradable sabor, consciente de ello, el hombre ha ido elaborando durante la historia diferentes productos derivados con alto contenido en azúcares, tales como: mermeladas, salsas, bebidas carbonatadas, puddings, sopas, etc.

Paralelamente, los carbohidratos tienen propiedades fisicoquímicas de interés en la Tecnología de los Alimentos (49).

Los monosacáridos, son altamente higroscópicos (humectantes), esto hace que tengan una gran capacidad de adsorción de agua, lo cual los hace muy útiles en panadería y pastelería con el fin de mantener la humedad y jugosidad de los productos a lo largo del tiempo.

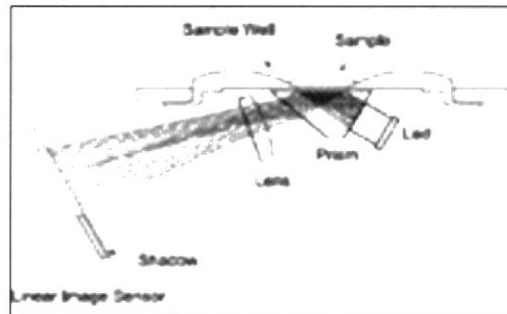
El poder edulcorante de estas moléculas, es otra de las propiedades más conocidas y relevantes que aportan; la calidad e intensidad del sabor a dulce depende de la estructura de la molécula, temperatura y pH del alimento constituyente (49).

La inversión de los azúcares es uno de los tratamientos más ampliamente utilizados para mejorar sus propiedades tecnológicas. Se trata de la hidrólisis, principalmente de la sacarosa, en glucosa y fructosa, bien por vía enzimática (por acción de la invertasa) o por vía fisicoquímica, mediante tratamiento con ácido y altas temperaturas.

Los azúcares invertidos, mejoran la higroscopicidad, aumentan la solubilidad de los azúcares, elevan el sabor dulce y previenen la recristalización en helados.

Existen diversos tipos de equipos en el mercado: manuales, digitales, portátiles, de laboratorio o los que trabajan en continuo. Los equipos manuales, miden la línea de sombra en el visor, son muy sencillos pero poco precisos en la lectura. Los equipos digitales, aportan mayor precisión, al mismo tiempo que están dotados de un sistema de compensación de la

temperatura y nos dan el resultado en las unidades de concentración seleccionadas.



Anexo 10: Equipo manual. Fuente: Hanna Instruments.

Hanna Instruments, presenta su nueva gama de refractómetros digitales portátiles para industria alimentaria. La gama HI 968XX, cubre amplios rangos de medida para sacarosa ( $^{\circ}\text{Bx}$ , HI 96811 0-50 $^{\circ}\text{Bx}$ , HI 96801 0-85 $^{\circ}\text{Bx}$ ), fructosa (HI 96802 0-85%), glucosa (HI 96803 0-85%) y azúcares invertidos (HI 96804 0-85%). Todos ellos, cuentan con sistema de compensación de la temperatura y aportan una precisión de  $\pm 0,2\%$  a la medida. No se ven afectados por los sólidos en suspensión y las muestras no requieren de preparación previa para su determinación. Son capaces también de detectar errores y dar información sobre el estado de la batería al usuario.



**Anexo 11: Refractómetro. Fuente: Hanna Instruments.**

Su éxito radica en su precisión, sencillez y atractivo precio. La medida comienza con la calibración mediante agua destilada, depositando una gota de agua suficiente para cubrir la célula de medida. A continuación se procede de la misma manera con la muestra problema (49).



Informe: 14-11/0061-M1002

GR-4-141-00003

Datos del cliente

Nombre: TINOCO TORRES LEONIGILDO LEBITICIO	Teléfono: 094763175
Dirección: GUAYAS - GUAYAQUIL - GUAYACANES Mz. 114 villa 8 Etapa 3	

Identificación de la muestra / etiqueta

Nombre: HORMOSAN #1	Código muestra: 14-11-0061-M1002
Marca comercial: S.M	Lot#: N.A
Referencia: VARIOS	Fecha elaboración: 10-11-2014
Envase: vidrio	Fecha expiración: 10-11-2015
Conservación de la muestra: Refrigeración 0°C - 4 °C	Fecha recepción: 14-11-2014
Fecha análisis: 24-11-2014	Vida útil: 1 año, 5 días
Contenido neto declarado: 68 ml	
Contenido neto encontrado: 68 ml	
Presentaciones: N.A	
Condiciones climáticas del ensayo: Temperatura 22.5 °C ± 2.5 °C Y Humedad Relativa 55% ± 15%	

Análisis Físico - Químicos

Ensayos realizados	Unidad	Resultado	Requisitos	Métodos/Ref.
Proteínas *	%	2.08	---	AOAC 15th 920.152 *
Vitamina A Cuantitativa *	UI/100 g	7.01	---	Método Interno HPLC - UVAVIS *
Vitamina C (Acido Ascórbico) Cuantitativo *	mg/100 g	5.62	---	Método Interno HPLC - UVAVIS *
Carbonatos por diferencia *	%	66.08	---	Cálculo *
Cenizas *	%	0.51	---	AOAC 15th 940.26 *
Grasa Total *	%	0.21	---	AOAC 18TH 989.05 *
Humedad *	%	31.10	---	INF N 1079 *
Índice de Refracción *	---	1.4531	---	Refractómetro *

Análisis Microbiológicos

Ensayos realizados	Unidad	Resultado	Requisitos	Métodos/Ref.
Aerobios Mesófilos	UTC/mL	< 1.0	---	API 5.8-04-01-00514 (AOAC 15th 986.13)

Los resultados emitidos corresponden exclusivamente a la muestra proporcionada por el cliente

Las opiniones / interpretaciones / etc. que se indican a continuación, están FUERA del alcance de acreditación del OAF.

\* Observaciones:

Se realizaron los parámetros bromatológicos solicitados por el cliente

Los datos bromatológicos se encuentran registrados en el Cuaderno de Análisis para Tablas de Valor Nutricional N° 23 en la página 1394

Se realizaron los parámetros microbiológicos solicitados por el cliente

Los datos microbiológicos se encuentran registrados en el cuaderno interno de trabajo de microbiología en la página 14-06347

Los ensayos marcados con (\*) NO están incluidos en el alcance de la acreditación del OAF

! Representa el Exponente

\* Subcontratado

En microbiología los valores expresados como < 1.8, < 2, < 3, y < 10 se estiman ausencia

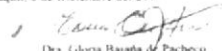
La fecha de vencimiento para la validez de los resultados del presente informe (Boletín) es de 360 días a partir de su emisión



Informe: 14-11-9061-A1002

GR-4-1-01-00403

Guayaquil, 2 de Diciembre del 2014

  
Dra. Gloria Bajaján de Pacheco  
Directora General y Gerente Técnico

  
Ing. María Teresa Amado  
Gerente de Calidad



# Escuela Superior Politécnica del Litoral

Escuela Superior Politécnica del Litoral  
Calle 5 de Agosto y Avenida 6 de Agosto  
Guayaquil, Ecuador



Informe: 14-11/0061-M001

GER-4-1-01-00-03

### Datos del cliente

Nombre: TINOCO TORRES LEOVIGILDO LIBITICO	Teléfono: 094763175
Dirección: GUAYAS - GUAYAQUIL - GUAYACANES MZ. 114 villa 8 Pampa 3	

### Identificación de la muestra / etiqueta

Nombre: HORMOSAV # 2	Código muestra: 14-11-0061-M001
Marca comercial: SM	Lote: N/A
Referencia: VARIOS	Fecha elaboración: 01/11/2014
Envase: VIDRIO	Fecha expiración: 01/11/2014
Conservación de la muestra: Refrigeración 0°C - 4 °C	Fecha recepción: 14/11/2014
Fecha análisis: 14/11/2014	Vida útil: N/A
Contenido neto declarado: 68 ml	
Contenido neto encontrado: 68 ml	
Presentaciones: N/A	
Condiciones climáticas del ensayo: Temperatura 22.5 °C ± 2.5 °C Y Humedad Relativa 55% ± 15%	

### Análisis Físico - Químicos

Ensayos realizados	Unidad	Resultado	Requisitos	Métodos Ref.
Proteínas *	%	2.18	---	AOAC 18h 920.152 *
Vitamina A Cuantitativa *	UI/100 g	3.76	---	Método Interno HPLC - UV-VIS *
Vitamina C (Acido Ascórbico) Cuantitativo *	mg/100 g	7.86	---	Método Interno HPLC - UV-VIS *
Carbohidratos por diferencia *	%	65.82	---	Cálculo *
Cenizas *	%	1.12	---	AOAC 18h 940.26 *
Grasa Total *	%	0.2	---	AOAC 18h 999.05 *
Humedad *	%	30.68	---	ISO 1079 *
Índice de Refracción *	---	1.4517	---	Refractómetro *

### Análisis Microbiológicos

Ensayos realizados	Unidad	Resultado	Requisitos	Métodos Ref.
Aerobios Mesófilos	UFC/ml	< 1.0	---	API-5.844-01-000/4 (AOAC 18h 996.31)

Los resultados emitidos corresponden exclusivamente a la muestra proporcionada por el cliente

Las opiniones / interpretaciones / etc. que se indican a continuación, están FUERA del alcance de acreditación del OAF.

#### \* Observaciones:

Se realizaron los parámetros bromatológicos solicitados por el cliente.

Los datos bromatológicos se encuentran registrados en el Cuaderno de Análisis para Tablas de Valor Nutricional N° 23 en la página 1388

Se realizaron los parámetros microbiológicos solicitados por el cliente

Los datos microbiológicos se encuentran registrados en el cuaderno interno de trabajo de microbiología en la página 14.06346

Los ensayos marcados con (\*) NO están incluidos en el alcance de la acreditación del OAF

\* Representa el Exponente

\* Subcontratado

En microbiología los valores expresados como < 1, < 2, < 3, < 10 se estiman ausencia

La fecha de vencimiento para la validez de los resultados del presente informe (Boletín) es de 360 días a partir de su emisión

## Anexo 14: Análisis físico-químico HORMOSAV #2 PROTAL



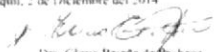
Escuela Superior Politécnica del Litoral

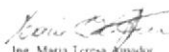


Informe: 14-11/0061-M001

GR-4-(01-00-01)

Guayaquil, 2 de Diciembre del 2014

  
Dra. Gloria Hajata de Pacheco  
Directora General y Gerente Técnico

  
Ing. Maria Teresa Amador  
Gerente de Calidad

Anexo 15: Análisis físico-químico HORMOSAV #2 PROTAL

Anexo 16: Elaboración del Jarabe

## ELABORACIÓN DEL JARABE



Anexo 17: Alfalfa limpia.



Anexo 18: Salvia.



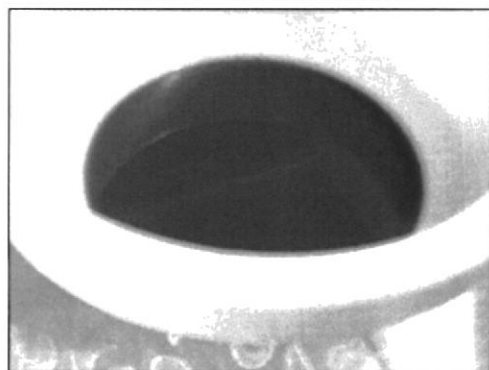
Anexo 19: Alfalfa molida.



Anexo 20: Valeriana molida.



Anexo 21: Extracto de Alfalfa.



Anexo 22: Extracto de Valeriana.



Anexo 23: Desechos.



Anexo 24: Desechos.



Anexo 25: Desechos.



Anexo 26: Desechos.

## Anexo 27: PRUEBAS DE CALIDAD DE LOS EXTRACTOS

### PRUEBAS DE CALIDAD DE LOS EXTRACTOS

#### CENIZAS



Anexo 28: Incineración de las muestras.



Anexo 29: Desección de las muestras.

#### Técnica:

#### Fundamento:

Consiste en destruir la materia orgánica por medio de la incineración hasta calcinación de la muestra a temperatura de 550°C a 800°C, en un período de tiempo de cuatro horas aproximado. La ceniza queda a peso constante de color blanco grisáceo. Corresponden a los residuos minerales.

#### Método:

En un crisol de porcelana previamente tarado se pesó 5g de muestra para cada especie. Primero se incineraron las cápsulas en quemadores eléctricos

hasta incinerar la materia orgánica, para luego ser sometidas a la mufla a una temperatura de 500°C a 550°C por ser hierbas frescas; por un tiempo de 3 a 4 horas. Luego las cenizas obtenidas son llevadas a desecador a enfriar de 15 a 30 minutos. Luego se procedió a pesar en balanza analítica.

Se calculó el porcentaje de cenizas totales:

$$\% \text{ cenizas totales} = \frac{\text{gramos de cenizas obtenidas}}{\text{gramos de muestra}} \times 100$$

### Anexo 30: SÓLIDOS TOTALES DE LOS EXTRACTOS

### SÓLIDOS TOTALES DE LOS EXTRACTOS



Anexo 31: Estufa.



Anexo 32: Pesado en Balanza analítica.

Técnica:

En un beaker de 250ml previamente tarado se adiciona una alícuota de 25 ml de los 3 extractos a cada uno. Luego se los evapora de forma total en baño maría. Luego se pone a la estufa por tres horas. Se lleva al desecador por 15 minutos, se pesa y por diferencia de peso se obtiene el porcentaje de humedad.

$$\text{Extracto seco} = \frac{\text{Diferencia de peso}}{\text{ml de muestra}} \times 100$$

Anexo 33: PRUEBAS FITOQUÍMICAS

## PRUEBAS FITOQUÍMICAS

### RESINAS



Anexo 34: Prueba de Resinas.

### ESPUMA

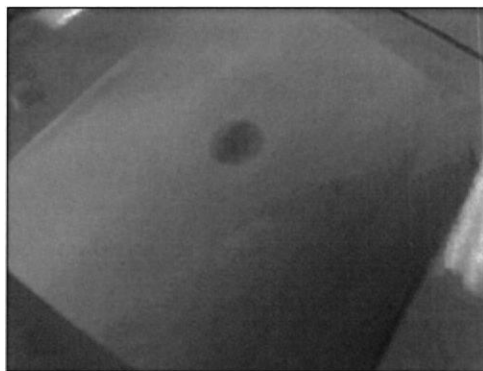


Anexo 35: Prueba de Espuma.

## ENSAYO DE CATEQUINAS



Anexo 36: Ensayo de catequinas.



Anexo 37: El color indica resultado positivo.

## ENSAYO DE SHINODA



Anexo 38: Ácido clorhídrico.

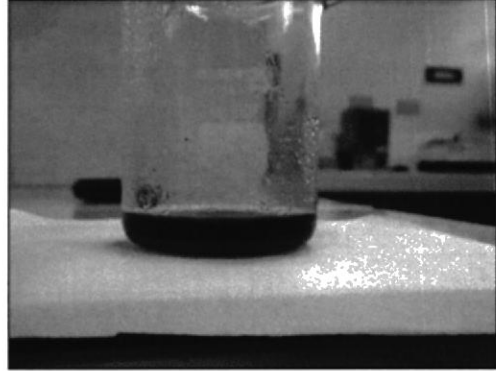


Anexo 39: Muestra con alcohol amílico.

## ENSAYO DE ANTOCIANIDINAS

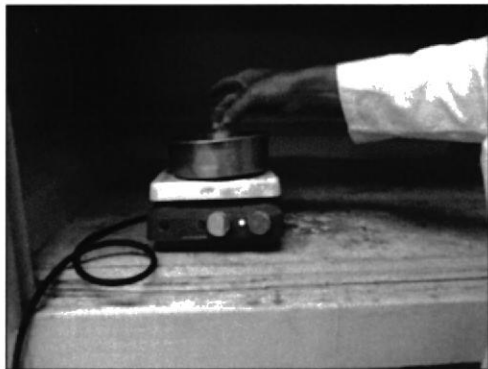


Anexo 40: Adición de reactantes a la muestra.

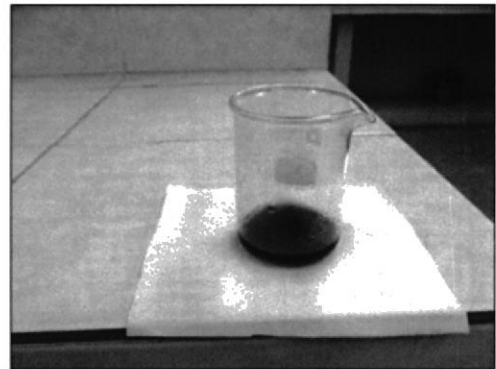


Anexo 41: Reacción positiva, rojo.

## ENSAYO DE FEHLING



Anexo 42: Calentamiento de la muestra con Fehling.



Anexo 43: Reacción positiva color rojo.

Anexo 44: ELABORACIÓN DE JARABE PLANTA PILOTO ESPOL

ELABORACIÓN DE JARABE PLANTA PILOTO ESPOL



Anexo 45: Preparación de la materia prima.



Anexo 46: Obtención de extractos y sus respectivos desechos.



Anexo 47: 250 ml de extracto en cada frasco.



Anexo 48: Producto terminado y embotellado.

#### Anexo 49: Determinación del pH

#### PH



Anexo 50: Medición pH con tirillas.

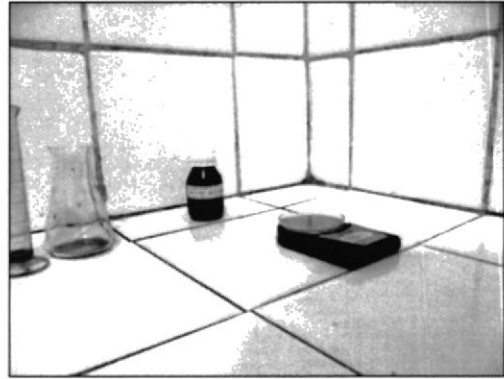
Se utilizó tirillas de pH las cuales se introducen a la muestra problema. Mucho mejor a temperatura ambiente. Luego se observó por comparación en la escala provista por el producto. Y de acuerdo a su aproximación se determina el pH.

Anexo 51: DENSIDAD RELATIVA

## DENSIDAD RELATIVA



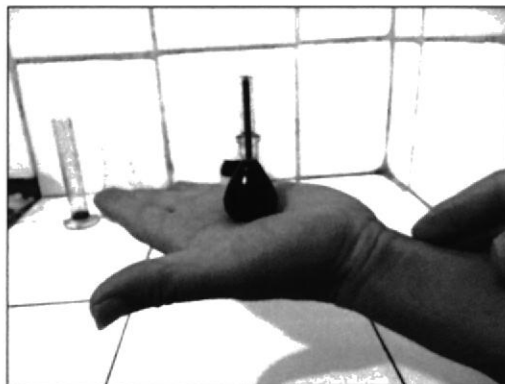
Anexo 52: Picnómetro en balanza.



Anexo 53: Determinación de la densidad.

### Técnica:

Se utilizó un picnómetro de volumen 10 ml.



Anexo 54: Densidad método picnómetro.

Procedimiento:

1.- El picnómetro limpio y seco a 25°C de temperatura ambiente. Se pesó en balanza analítica CAMRY con 2 décimas de aproximado.

Se registró ese peso.

2.- Se llenó el picnómetro con agua destilada y se secaron los excesos con papel. Todo a 25°C. Se pesó. Se registró el peso.

3.- Se llenó el picnómetro de muestra a analizar a temperatura de 25°C, se registró este peso.

4.- A continuación se calculó por diferencia de peso (50).

$$\frac{\text{Peso de la muestra problema}}{\text{Peso del agua destilada}} = \text{Densidad específica de la muestra}$$

Se realizó este procedimiento para los extractos, así como con el jarabe elaborado.

Anexo 55: PRUEBAS DE ESTABILIDAD DE JARABE

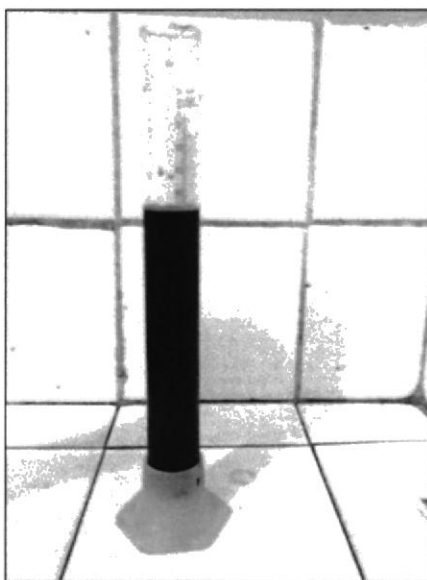
## PRUEBAS DE ESTABILIDAD DE JARABE

### CONCENTRACIÓN UTILIZANDO GRADOS Bé

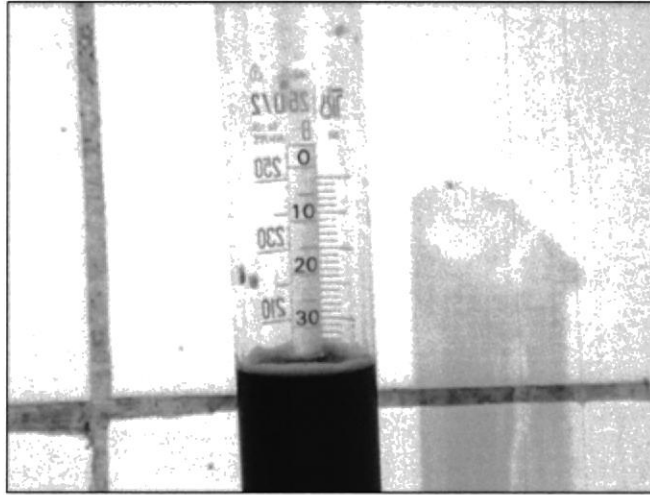
Utilizado para pesar jarabes. Para convertir grados Bé a grados Brix se multiplica por 1,8 que da aproximadamente esta medida en grados Brix.

Como se ve 35 Bé° que mide este jarabe convertido a grados Brix nos da el 63% de concentración. La medida se la debe realizar a 15°C de temperatura.

Se aconseja utilizar una probeta (51).



Anexo 56: Medición de grados Bé en probeta.



Anexo 57: Medición en grados Bé, 35 Bé.

## FORMATO DE ENCUESTA

1.- ¿Ha utilizado alguna vez Valeriana como planta medicinal?

Sí

NO

2.- ¿Ha utilizado alguna vez Alfalfa como planta medicinal?

Sí

NO

3.- ¿Ha utilizado alguna vez Salvia como planta medicinal?

Sí

NO

# NORMA MEXICANA NMX-F-169-1984. ALIMENTOS PARA HUMANOS. JARABES.

---

NMX-F-169-1984 ALIMENTOS PARA HUMANOS. JARABES. FOODS FOR HUMANS. SYRUPS. NORMAS MEXICANAS. DIRECCIÓN GENERAL DE NORMAS.

## PREFACIO

En la elaboración de esta Norma, participaron los siguientes Organismos:

General Foods de México, S.A.  
Anderson Clayton and Co., S.A.  
Sandy's  
Sigule, S.A.  
Cámara Nacional de la Industria de Transformación  
Departamento de Normas  
Consejo Alimenticio

## 0 INTRODUCCIÓN

Las especificaciones que se establecen en esta Norma, sólo podrán satisfacerse cuando en la elaboración del producto, se utilicen materias primas e ingredientes de calidad sanitaria, se apliquen buenas técnicas de elaboración, se realicen en locales e instalaciones bajo condiciones higiénicas, que aseguren que el producto es apto para el consumo humano.

## 1. OBJETIVO Y CAMPO DE APLICACIÓN

Esta Norma Mexicana establece las especificaciones que deben cumplir los productos denominados Jarabes que se emplean en la preparación y/o adición en alimentos y bebidas.

## 2. REFERENCIAS

Esta Norma se complementa con las siguientes Normas Mexicanas vigentes:

NMX-F-066-S. Determinación de Cenizas en alimentos  
NMX-F-103. Alimentos. Frutas y derivados. Determinación de grados Brix.  
NMX-F-253. Cuenta de bacterias mesofílicas aerobias.  
NMX-F-254. Cuenta de organismos coliformes.  
NMX-F-255. Método de conteo de hongos, y levaduras en alimentos.  
NMX-F-317-S. Determinación de pH en alimentos  
NMX-K-186. Determinación de metales pesados (como Pb)  
NMX-Z-012. Muestreo para la inspección por atributos.

## 3. DEFINICIÓN

Para los efectos de esta Norma se establece la siguiente definición: Se entiende por Jarabe, al producto obtenido por disolución en agua potable de edulcorantes, adicionados o no de frutas y/o sabores, colorantes artificiales acidulantes e ingredientes opcionales permitidos, procesado de manera que asegure la conservación del producto terminado.

#### 4 CLASIFICACIÓN Y DESIGNACIÓN DEL PRODUCTO

El producto objeto de esta Norma se clasifica en un sólo tipo con un sólo grado de calidad, designándose como Jarabe.

#### 5. ESPECIFICACIONES

Los Jarabes a que se refiere esta Norma deben cumplir con las siguientes especificaciones.

##### 5.1 Sensoriales

Color: Característico

Olor: - Característico y libre de olores extraños

Sabor: - Dulce característico y libre de sabores extraños

Consistencia: Fluido viscoso

##### 5.2 Físicas y químicas

Los Jarabes deben cumplir con las especificaciones físicas y químicas anotadas en la Tabla 1.

Tabla 1

Especificaciones	Mínimo	Máximo
Cenizas en %	0	3
pH	3	7
Grados Brix a 288 K (15°C)	59.1	
Metales pesados (Pb) ppm		10

##### 5.3 Microbiológicas

Los Jarabes deben cumplir con las especificaciones microbiológicas anotadas en la Tabla 2.

Tabla 2

Especificaciones	UFC/g Máximo
Cuenta total	1000
Coliformes	Negativo
Hongos y levaduras	10

##### 5.4 Materia extraña objetable

El producto objeto de esta Norma debe estar libre de: fragmentos de insectos, pelos y excretas de roedores, así como de cualquier otra materia extraña.

#### 5.5 Contaminantes químicos

El producto objeto de esta Norma no debe contener ningún contaminante químico en cantidades que puedan representar un riesgo para la salud. Los límites máximos para estos contaminantes, quedan sujetos a lo que establezca la Secretaría de Salubridad y Asistencia.

#### 5.6 Aditivos para alimentos

##### 5.6.1 Conservadores

Benzoato de sodio, sorbato de potasio y otros permitidos por la Secretaría de Salubridad y Asistencia, dentro de los límites que ésta establezca.

5.6.2 Colorantes, saborizantes artificiales y/o naturales permitidos por la Secretaría de Salubridad y Asistencia dentro de los límites que ésta establezca.

#### 5.7 Ingredientes básicos

- Edulcorantes
- Agua
- Colorante y saborizante natural y/o artificial
- Otros autorizados por la Secretaría de Salubridad y Asistencia

#### 5.8 Ingredientes opcionales

- Ácidos orgánicos permitidos por la Secretaría de Salubridad y Asistencia.
- Sal yodatada
- Cacao
- Maltodextrinas
- Otros autorizados por la Secretaría de Salubridad y Asistencia

### 6. MUESTREO

6.1 Cuando se requiera el muestreo del producto, éste podrá ser establecido de común acuerdo entre productor y comprador, recomendándose el uso de la Norma Mexicana NMX-Z-012 (véase 2).

#### 6.2 Muestreo Oficial.

El muestreo para efectos oficiales estará sujeto a la legislación y disposiciones de las Secretarías de Salubridad y Asistencia y de Comercio y Fomento Industrial, recomendándose el uso de la Norma Mexicana NMX-Z-012 (véase 2).

## 7. MÉTODOS DE PRUEBA

Para la verificación de las especificaciones físicas, químicas y microbiológicas, que se establecen en esta Norma se deben aplicar las Normas Mexicanas que se indican en el capítulo de Referencias (véase 2).

## 8. MARCADO, ETIQUETADO, ENVASE Y EMBALAJE

### 8.1 Marcado y etiquetado

#### 8.1.1 Marcado en el envase

Cada envase del producto debe llevar una etiqueta o impresión permanente, visible e indeleble con los siguientes datos:

- Denominación del producto conforme a la autorización de la Secretaría de Salubridad y Asistencia.
- Nombre o marca comercial registrada, pudiendo aparecer el símbolo del fabricante.
- Número de lote y clave de la fecha de fabricación de acuerdo al sistema de cada fabricante.
- Lista completa de ingredientes en orden de concentración decreciente mencionado los aditivos, porcentaje del conservador y su función si es que los contiene.
- El "Contenido Neto" de acuerdo con las disposiciones de la Secretaría de Comercio.
- Nombre o razón social del fabricante de acuerdo al sistema establecido por cada fabricante.
- La leyenda "Hecho en México".
- Texto de las siglas Reg. S.S.A. No. "A" debiendo figurar en el espacio en blanco el número de registro correspondiente.
- Otros datos que exija el reglamento respectivo o disposiciones de la Secretaría de Salubridad y Asistencia.

#### 8.1.2 Marcado en el embalaje

Deben anotarse los datos necesarios de 8.1.1 para identificar el producto y todos aquellos otros que se juzguen convenientes tales como las precauciones que debe tenerse en el manejo y uso de los embalajes.

### 8.2 Envase

El producto objeto de esta Norma se debe envasar en recipientes de un material resistente e inocuo, que garantice la estabilidad del mismo, que evite su contaminación, y no altere su calidad ni sus especificaciones sensoriales.

### 8.3 Embalaje

Para el embalaje del producto objeto de esta Norma, se deben usar cajas de cartón o envolturas de algún otro material apropiado, que tengan la debida resistencia y que ofrezcan la protección adecuada a los envases, para impedir su deterioro exterior, a la vez que faciliten su manipulación en el almacenamiento y distribución de las mismas, sin exponer a las personas que los manipulen.

#### 9. ALMACENAMIENTO

El producto terminado debe conservarse en locales que reúnan los requisitos sanitarios para que no altere la calidad del mismo.

#### 10. BIBLIOGRAFÍA

NMX-Z-013-1977. Guía para la Redacción, Estructuración y Presentación de las Normas Mexicanas.

Cane Sugar Handbook, Spencer Meade 9<sup>th</sup>. Ed. John Willey & Sons, Inc. York, 1963.

Anexo 64: REGLAMENTO PARA CLASIFICAR LOS MEDICAMENTOS EN GENERAL, PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL Y MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS COMO DE VENTA LIBRE

**REGLAMENTO PARA CLASIFICAR LOS MEDICAMENTOS EN  
GENERAL, PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO  
MEDICINAL Y MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS COMO DE VENTA  
LIBRE**

(Acuerdo No. 00004917)

LA MINISTRA DE SALUD PÚBLICA

**Considerando:**

Que la Constitución de la República del Ecuador en el artículo 32 manda: "La salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros que sustentan el buen vivir. (...)";

Que la citada Constitución de la República ordena: "Art. 361.- El Estado ejercerá la rectoría del sistema a través de la autoridad sanitaria nacional, será responsable de formular la política nacional de salud, normará, regulará y controlará todas las actividades relacionadas con la salud, así como el funcionamiento de las entidades del sector.";

Que el artículo 363 de la Constitución de la República del Ecuador dispone que el Estado será responsable de: "(...) 7. Garantizar la disponibilidad y

acceso a medicamentos de calidad, seguros y eficaces, regular su comercialización y promover la producción nacional y la utilización de medicamentos genéricos que respondan a las necesidades epidemiológicas de la población. En el acceso a medicamentos, los intereses de la salud pública prevalecerán sobre los económicos y comerciales. (...).”;

Que la Ley Orgánica de Salud dispone: “Art. 4. La autoridad sanitaria nacional es el Ministerio de Salud Pública, entidad a la que corresponde el ejercicio de las funciones de rectoría en salud; así como la responsabilidad de la aplicación, control y vigilancia del cumplimiento de esta Ley; y, las normas que dicte para su plena vigencia serán obligatorias.”;

Que el artículo 153 la Ley Orgánica de Salud prescribe: que “Todo medicamento debe ser comercializado en establecimientos legalmente autorizados. Para la venta al público se requiere de receta emitida por profesionales facultados para hacerlo, a excepción de los medicamentos de venta libre, clasificados como tales con estricto apego a normas farmacológicas actualizadas, a fin de garantizar la seguridad de su uso y consumo.”;

Que el Reglamento a la Ley Orgánica de Salud en el artículo 25 establece que: “La venta y/o dispensación de medicamentos puede hacerse bajo las siguientes modalidades: a) Receta médica; b) Receta especial para aquellos que contienen psicotrópicos o estupefacientes; y, c) De venta libre.”;

Que mediante Decreto Ejecutivo No. 1290 publicado en el Suplemento del Registro Oficial No. 788 de 13 de septiembre de 2012, se creó la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria– ARCSA como persona jurídica de derecho público, con independencia administrativa, económica y financiera, adscrita al Ministerio de Salud Pública; y,

Que es necesario establecer una clasificación adecuada de los medicamentos de venta libre a fin de contribuir al uso racional de medicamentos, reduciendo los riesgos que genera su consumo. En ejercicio de las atribuciones concedidas por los artículos 151 y 154 de la Constitución de la República del Ecuador y por el artículo 17 del Estatuto del Régimen Jurídico y Administrativo de la Función Ejecutiva

**Acuerda:** EXPEDIR EL REGLAMENTO PARA CLASIFICAR LOS MEDICAMENTOS EN GENERAL, PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL Y MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS COMO DE VENTA LIBRE

## Capítulo I

### DEL OBJETO Y ÁMBITO DE APLICACIÓN

Art. 1.- **Objeto.**- El objeto del presente Reglamento es establecer los criterios para determinar la clasificación de los medicamentos en general, productos naturales procesados de uso medicinal y medicamentos homeopáticos como de venta libre o sin prescripción médica, durante el proceso de otorgamiento de registro sanitario, de oficio o a petición de parte, solicitados por las personas naturales y jurídicas nacionales y extranjeras establecidas legalmente en todo el territorio nacional.

Art. 2.- **Ámbito.**- La aplicación de las disposiciones contenidas en este Reglamento serán de obligatorio cumplimiento para clasificar a los medicamentos en general, productos naturales procesados de uso medicinal y medicamentos homeopáticos como de venta libre, a través de la Agencia de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA.

## Capítulo II

### **CRITERIOS PARA CLASIFICAR LOS MEDICAMENTOS EN GENERAL, PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL Y MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS COMO DE VENTA LIBRE**

**Art. 3.-** Para clasificar los medicamentos en general, productos naturales procesados de uso medicinal y medicamentos homeopáticos como de venta libre, se deberá cumplir con los siguientes criterios:

3.1 Que hayan demostrado eficacia y seguridad para ser utilizados en la prevención, alivio de síntomas o signos de enfermedades leves de fácil identificación;

3.2 Que tengan un amplio rango de seguridad, de tal modo que la administración voluntaria o involuntaria de dosis superiores a las recomendadas, no represente un peligro grave para la salud del paciente;

3.3 Que posean un amplio margen de dosificación, susceptible de ser adaptado a la edad y peso del paciente;

3.4 Que su empleo no genere tolerancia o dependencia y que no sean susceptibles de abuso;

3.5 Que cuando se utilicen de acuerdo a las instrucciones, no enmascaren enfermedades serias ni retrasen el diagnóstico y tratamiento de una condición que requiere de atención médica;

- 3.6 Que su empleo sea seguro en todos los grupos etarios de la población;
- 3.7 Que las formas farmacéuticas generalmente sean de vía oral (VO) o tópica y no de administración intravenosa (IV) o intramuscular (IM);
- 3.8 Que el principio activo haya sido comercializado bajo prescripción médica por lo menos durante diez (10) años, demostrando un índice favorable de seguridad y eficacia documentada con datos de farmacovigilancia;
- 3.9 Que los reportes de reacciones adversas no se hayan incrementado durante el periodo de comercialización.

### **Capítulo III**

#### **DEL PROCEDIMIENTO PARA CLASIFICAR LOS MEDICAMENTOS EN GENERAL, PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL Y MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS COMO DE VENTA LIBRE**

**Art. 4.-** La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA durante el proceso de registro sanitario determinará la categoría de venta libre de los medicamentos en general, productos naturales procesados de uso medicinal y medicamentos homeopáticos, de conformidad con los criterios establecidos en este Reglamento.

**Art. 5.-** La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA receptorá las solicitudes de los interesados, de conformidad con el

procedimiento establecido para la obtención de registro sanitario (Inscripción, reinscripción).

## **Capítulo IV**

### **DEFINICIONES**

**Art. 6.-** Para efectos del presente Reglamento se considerarán las siguientes definiciones:

**Asociación de medicamentos en dosis fijas.-** Producto farmacéutico que contiene dos o más principios activos en cantidades determinadas.

**Eficacia.-** Aptitud de un medicamento para producir los efectos propuestos.

**Medicamento.-** Es toda preparación o forma farmacéutica, cuya fórmula de composición expresada en unidades del sistema internacional, está constituida por una sustancia o mezcla de sustancias, con peso, volumen y porcentajes constantes, elaborada en laboratorios farmacéuticos legalmente establecidos, envasada o etiquetada para ser distribuida y comercializada como eficaz para diagnóstico, tratamiento, mitigación y profilaxis de una enfermedad, anomalía física o síntoma, o el restablecimiento, corrección o modificación del equilibrio de las funciones orgánicas de los seres humanos y de los animales.

Por extensión esta definición se aplica a la asociación de sustancias de valor dietético, con indicaciones terapéuticas o alimentos especialmente preparados, que reemplacen regímenes alimenticios especiales.

**Medicamento de venta libre.-** el medicamento oral o tópico que por su composición y por la acción farmacológica de sus principios activos, es autorizado para ser expendido o dispensado sin prescripción facultativa.

**Medicamento homeopático.-** Es el preparado farmacéutico obtenido por técnicas homeopáticas, conforme a las reglas descritas en las farmacopeas oficiales aceptadas en el país, con el objeto de prevenir la enfermedad, aliviar, curar, tratar y rehabilitar a un paciente. Los envases, rótulos, etiquetas y empaques hacen parte integral del medicamento, por cuanto éstos garantizan su calidad, estabilidad y uso adecuado. Deben ser prescritos por profesionales autorizados para el efecto y dispensados o expendidos en lugares autorizados para el efecto.

**Margen terapéutico.-** Relación entre la dosis de un medicamento que produce un efecto terapéutico y la que produce un efecto tóxico.

**Normas Farmacológicas.-** Es el conjunto de condiciones y restricciones que establece la autoridad sanitaria como requisito para considerar el uso terapéutico de un fármaco y de sus asociaciones permitidas en el país como seguro, eficaz y acorde con un balance riesgo/beneficio favorable en circunstancias de empleo racional. Comprende la información mínima que

debe imprimirse en las etiquetas, empaques y prospectos del producto farmacéutico, así como la información que obligatoriamente debe comunicarse al prescriptor. Puede incluir entre otros aspectos, según lo determine cada país, las indicaciones aceptadas, el rango posológico, las advertencias, precauciones y contraindicaciones, así como cualquier otro dato que a juicio de la autoridad sanitaria se considere pertinente.

**Producto natural procesado de uso medicinal.-** Es el producto medicinal terminado y etiquetado cuyos ingredientes activos están formados por cualquier parte de los recursos naturales de uso medicinal o sus combinaciones, como droga cruda, extracto o en una forma farmacéutica reconocida, que se utiliza con fines terapéuticos.

No se considera un producto natural procesado de uso medicinal, si el recurso natural de uso medicinal se combina con sustancias activas definidas desde el punto de vista químico, inclusive constituyentes de recursos naturales, aislados y químicamente definidos.

**Seguridad.-** Es la característica de un medicamento de poder usarse con una probabilidad muy pequeña de causar efectos tóxicos injustificables.

## **DISPOSICIONES GENERALES**

**Primera.-** Para efectos de la aplicación del presente Reglamento se tomará como referencia las normas farmacológicas nacionales vigentes y las normas farmacológicas emitidas por la Organización Mundial de la Salud.

**Segunda.-** Los medicamentos que contengan sustancias estupefacientes y psicotrópicas, en razón de su condición farmacológica no podrán ser considerados como de venta libre.

**Tercera.-** Los medicamentos que en el proceso de registro sanitario fueron clasificados como de venta libre, antes de la expedición del presente Acuerdo Ministerial y no cumplen con los criterios establecidos en el mismo, deberán ser nuevamente evaluados y reclasificados por la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA.

## **DISPOSICIONES TRANSITORIAS**

**Primera.-** En el plazo de trescientos sesenta (360) días, contado a partir de la publicación del presente Acuerdo Ministerial en el Registro Oficial, la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria-ARCSA, evaluará los medicamentos que fueron clasificados como de venta libre en su Registro Sanitario.

**Segunda.-** Para aquellos medicamentos que una vez evaluados no cumplan con los criterios establecidos en este Reglamento, se concederá al titular del

Registro Sanitario un plazo de sesenta (60) días, contado desde su notificación para que reingrese la documentación necesaria que justifique la clasificación del medicamento como de venta libre.

### **DISPOSICIÓN FINAL**

El presente Acuerdo Ministerial entrará en vigencia a partir de la fecha de su publicación en el Registro Oficial y de su ejecución encárguese a la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA.

DADO EN EL DISTRITO METROPOLITANO DE QUITO, a 14 de julio de 2014.

**FUENTES DE LA PRESENTE EDICIÓN DEL REGLAMENTO PARA  
CLASIFICAR LOS MEDICAMENTOS EN GENERAL, PRODUCTOS  
NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL Y MEDICAMENTOS  
HOMEOPÁTICOS COMO DE VENTA LIBRE**

1.- Acuerdo 00004917 (Registro Oficial 303, 4-VIII-2014).

Anexo 65: REGLAMENTO Y CONTROL DE PRODUCTOS NATURALES DE USO MEDICINAL

**REGLAMENTO Y CONTROL DE PRODUCTOS NATURALES DE USO  
MEDICINAL**

Acuerdo Ministerial 244

Registro Oficial 385 de 26-oct-2006

Estado: Vigente

**NOTA GENERAL:**

El Código de la Salud, dictado por Decreto Supremo No. 188, publicado en Registro Oficial 158 de 8 de Febrero de 1971 y sus reformas, fueron derogados por la Ley Orgánica de Salud, dictada por Ley No. 67, publicada en Registro Oficial Suplemento 423 de 22 de Diciembre del 2006.

**EL MINISTRO DE SALUD PUBLICA**

Considerando:

Que de conformidad con lo previsto en los artículos 176 y 179, capítulo 3, Título VII de la Constitución Política de la República, los ministros de Estado representarán al Presidente de la República en los asuntos propios del Ministerio a su cargo, esto en concordancia con lo dispuesto en el último inciso del artículo 17 del Decreto Ejecutivo No. 2428, publicado en el Registro Oficial No. 536 de 18 de marzo del 2002, que modifica el Estatuto

del Régimen Jurídico y Administrativo de la Función Ejecutiva;

Que, el Art. 96 del Código de Salud dispone que: "El Estado fomentará y promoverá la salud individual y colectiva";

Que, en la Ley de Producción, Importación, Comercialización y Expendio de Medicamentos Genéricos de Uso Humano, publicada en el Registro Oficial No. 59 del 17 de abril del 2000, el Art. 29 y la Ley de Participación e Inversión Ciudadana, publicada en el Suplemento del Registro Oficial No. 144 del 18 de agosto del 2000 Art. 99, sustituyen el Art. 100 del Código de la Salud sobre Registro Sanitario y, en éste se incluyen los productos naturales procesados;

Que, mediante Acuerdo Ministerial No. 10723, publicado en el Registro Oficial No. 676 de 3 de mayo de 1991, se aprobó las normas farmacológicas, para la obtención de registro sanitario las que en su Capítulo XIV contempla el uso de especies vegetales con fines terapéuticos;

Que, mediante Acuerdo Ministerial No. 1281, publicado en el Registro Oficial No. 186 del 7 de mayo de 1999 se expidieron las Normas y procedimientos para el registro y control de productos naturales y de uso medicinal de establecimientos en donde se fabrican, almacenan y comercializan;

Que, el Tribunal Constitucional, mediante Resolución No. 039-2002-TC, publicada en el Registro Oficial No. 130 de 22 de julio del 2003, declaró la

inconstitucionalidad por el fondo únicamente de la frase de "tasas" del Art. 17-A de la Ley de Modernización del Estado;

Que, la Ley de Modernización del Estado, Privatizaciones y Prestación de Servicios Públicos por parte de la Iniciativa Privada manda: "Art. 17-A.- Las Instituciones del Estado podrán establecer el pago de los servicios de control, inspecciones, autorizaciones, permisos, licencias u otros de similar naturaleza, a fin de recuperar los costos en los que incurrieren para este propósito";

Que, el señor Procurador General del Estado a través del oficio No. 014672 de 9 de febrero del 2005 considera que este Portafolio es competente para establecer el cobro por concepto de los permisos sanitarios de funcionamiento regulados por el Código de Salud, siempre y cuando se realice en los términos previstos en el artículo 17-A de la Ley de Modernización del Estado;

Que, el reglamento antes mencionado fue reformado mediante Acuerdo Ministerial 0160, publicado en el Registro Oficial No. 564 del 26 de abril del 2002;

Que, en los últimos años han proliferado los establecimientos en donde se fabrican, almacenan, comercializan y expenden productos naturales, procesados utilizados tradicionalmente con fines terapéuticos;

Que, el consumo y uso indiscriminado de productos naturales procesados de uso medicinal, constituye un grave riesgo para la salud de los consumidores por lo que se hace necesario adoptar medidas para precautelar la salud y garantizar el uso adecuado de estos productos;

Que, los establecimientos y productos anteriormente mencionados deben sujetarse al control y vigilancia de la autoridad de salud y a las leyes y reglamentos correspondientes; y,

En uso de las atribuciones que le confieren los artículos 176 y 179 de la Constitución Política de la República, en concordancia con el artículo 17 del Estatuto del Régimen Jurídico y Administrativo de la Función Ejecutiva.

Acuerda:

Expedir el Reglamento para el registro y control de productos naturales de uso medicinal y de establecimientos en donde se fabrican, almacenan y comercializan.

## CAPITULO I

### AMBITO DE APLICACIÓN

Art. 1.- Ambito.- Las disposiciones del presente reglamento se aplicarán a los productos naturales procesados de uso medicinal, que tradicionalmente han sido utilizados en forma empírica con fines terapéuticos, que demuestren estar exentos de riesgos para la salud humana, a través de la sustentación

bibliográfica, análisis químicos, ensayos de actividad biológica y pruebas toxicológicas, que se importen, fabriquen, envasen o empaquen, almacenen y expendan, en todo el territorio nacional.

## CAPITULO II

### DE LA AUTORIDAD COMPETENTE

Art. 2.- Autoridad competente.- La autoridad competente para exigir la observancia de este reglamento será el Ministerio de Salud Pública, a través de la Dirección Nacional de Control y Mejoramiento en Vigilancia Sanitaria, el Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical "Leopoldo Izquieta Pérez" y las direcciones provinciales de salud del país.

Art. 3.- Comisión asesora.- La Comisión Asesora de Productos Naturales de Uso Medicinal estará integrada por:

- El Ministro de Salud Pública o su delegado que será el Director Nacional de Control y Mejoramiento en Vigilancia Sanitaria, quien presidirá la comisión.
- El Director Nacional del Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical "Leopoldo Izquieta Pérez" o su delegado que será el Jefe de Registro Sanitario.
- Un representante de las facultades de ciencias químicas de las universidades del país, designado y nombrado por acto administrativo válido, emitido por el Director Nacional de Control y Mejoramiento en Vigilancia

Sanitaria, escogidos de los candidatos presentados por cada una de dichas facultades.

- Un representante de las empresas privadas relacionadas con el tema de medicamentos naturales que trabajen en los sectores de producción y control de este tipo de productos.

- Un funcionario técnico de la Dirección Nacional de Control y Mejoramiento en Vigilancia Sanitaria, que hará las veces de Secretario Técnico de la comisión.

Art. 4.- El perfil profesional que deberán tener los miembros de la comisión asesora, será de: profesionales químicos farmacéuticos o bioquímicos farmacéuticos, médicos con experiencia en este campo. Los miembros de la comisión, con excepción del representante del sector privado, no podrán pertenecer a dicho sector ni desempeñar funciones de asesoría fija u ocasional, ni laborar dentro de él, bajo ningún tipo de relación.

Los representantes designados y nombrados ante la comisión asesora deberán estar debidamente acreditados por escrito, por las instituciones a las que representan, para intervenir en las sesiones.

Art. 5.- Son obligaciones de los miembros de la comisión:

a) Cumplir con lo dispuesto en el presente instrumento legal;

b) Cumplir con las resoluciones de la comisión; y,

c) Contribuir con su conocimiento y experiencia en el desarrollo, desenvolvimiento técnico – científico y cumplimiento de las funciones y actividades de la comisión.

Art. 6.- El Presidente de la comisión asesora podrá invitar a otros profesionales de reconocida experiencia en los diferentes campos y que intervienen multidisciplinariamente en las investigaciones de productos naturales procesados de uso medicinal quienes podrán participar en las sesiones del comité nacional, en función de las necesidades técnicas.

Las invitaciones de las que habla este artículo, deberán contener los temas de consulta para el conocimiento respectivo, con el objeto de que los invitados se preparen para su participación. Dichos invitados tendrán voz, pero no voto para la toma de decisiones de la comisión.

Art. 7.- El Secretario Técnico de la comisión tendrá las siguientes funciones:

- Suscribir conjuntamente con el Presidente las convocatorias para las sesiones que deban realizarse.
- Suscribir conjuntamente con el Presidente las actas de cada sesión.
- Elaborar el orden del día de conformidad con lo dispuesto por el Presidente.
- Mantener ordenadamente el archivo de la comisión.

- Dar fe de la veracidad de los documentos que reposan en el archivo de la comisión.
- Intervenir en las sesiones con voz informativa y sin voto.
- Recibir y entregar la correspondencia.
- Las demás que le asigne la comisión en pleno.

Art. 8.- Las sesiones de la comisión serán, previa convocatoria escrita de su Presidente, en el término de ocho días hábiles, y tendrán el carácter de ordinarias cada tres meses y extraordinarias cuando se requiera, a solicitud de por lo menos tres de sus integrantes. En la convocatoria constarán los temas a tratarse.

La comisión sesionará con el quórum reglamentario, el que se lo establecerá con la presencia en la sesión respectiva de la mitad más uno de sus miembros.

La concurrencia de los miembros a las sesiones de la comisión será personal, por lo que no se aceptará la asistencia de otras personas, salvo caso fortuito, fuerza mayor o calamidad doméstica debidamente justificada como tal ante el Presidente de la comisión. En este caso, podrá asistir en reemplazo del miembro faltante, un profesional que reúna el perfil y las condiciones establecidas en el artículo 4 de este cuerpo legal y que sea debidamente calificado por escrito por la institución a la que representa. Su

actuación durará únicamente hasta que el miembro titular pueda asistir, una vez solventado el caso.

Art. 9.- Las sesiones de la comisión se regirán estrictamente por este instrumento legal y sus decisiones se las tomará por mayoría simple de votos consignados por los miembros presentes que harán quórum reglamentario. Las resoluciones emitidas causarán estado y el voto será indelegable.

Los miembros que no concurren a tres sesiones consecutivas de forma injustificada o dejen de cumplir con sus obligaciones, serán separados de la comisión, previa votación mayoritaria.

Art. 10.- La calidad de miembro de la comisión se pierde por:

a) Renuncia voluntaria formalmente aceptada por escrito por la comisión en pleno;

b) Separación, a pedido de la mayoría de la comisión, mediante votación escrita razonada de sus miembros, siempre y cuando el miembro que fuere objeto de tal separación haya incumplido lo determinado en el presente reglamento, y,

c) Cuando la entidad nominadora retire su designación.

Art. 11.- La comisión asesora es de carácter científico técnico y su objetivo fundamental es asesorar y coordinar a nivel nacional las investigaciones y políticas en el campo de los productos naturales procesados de uso

medicinal, ciñéndose estrictamente a las normas constantes en el presente reglamento.

Los funcionarios de la Dirección Nacional de Control y Mejoramiento en Vigilancia Sanitaria podrán participar en cualquiera de las sesiones de la comisión cuando el Presidente previa convocatoria.

Estos funcionarios actuarán con voz informativa sin voto.

Art. 12.- Funciones.- La comisión tendrá las siguientes funciones:

- a) La rectoría, en todo lo que se refiera a políticas generales de productos naturales procesados de uso medicinal en el Ecuador;
- b) Coordinar con las autoridades nacionales correspondientes, las investigaciones que se realicen para sustentar la eficacia y seguridad de los productos naturales procesados de uso medicinal;
- c) Propender a que no se dupliquen esfuerzos en el estudio de las especies vegetales, animales o materias minerales que se empleen en la preparación de los productos naturales procesados de uso medicinal;
- d) Seleccionar a través de mecanismos coordinados de reglamentación a los profesionales e instituciones que se aceptarán como autorizados para emitir el certificado de autenticación de especies vegetales, animales y minerales;

e) Establecer una lista de especies vegetales, animales y minerales que se autorizan a emplear en la elaboración de los productos naturales procesados de uso medicinal, teniendo en cuenta su efectividad farmacológica y su toxicidad, respaldando documentadamente su seguridad para ser utilizadas con fines terapéuticos;

f) Asesorar al Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical y a todas las instituciones que así lo requieran, en aspectos técnicos sobre todo el proceso de obtención para la comercialización de los productos naturales de uso medicinal;

g) Analizar y proponer al Ministerio de Salud Pública las normas técnicas de control de calidad específicas de cada especie vegetal, animal o mineral que se emplee en la elaboración de los productos naturales procesados de uso medicinal; una vez que cada productor la proponga;

h) Emitir los informes correspondientes al Ministerio de Salud Pública, sobre la factibilidad, o no, de la exportación de productos naturales procesados de uso medicinal; e,

i) Vigilar que se respete la propiedad intelectual en el ámbito de las investigaciones nacionales de los productos naturales procesados de uso medicinal.

Art. 13.- Ratifícase las actuaciones realizadas por la actual Comisión Asesora de Productos Naturales.

### CAPITULO III

#### CATEGORIAS DE PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL

Art. 14.- Categorías.- Se consideran tres categorías de productos naturales procesados de uso medicinal:

a) Productos de categoría A.- Aquellos respaldados por estudios farmacológicos, toxicológicos, experimentales preclínicos y clínicos;

b) Productos de categoría B.- Aquellos respaldados por estudios farmacológicos y toxicológicoexperimentales (preclínicos); y,

c) Productos de categoría C.- Aquellos provenientes del recurso natural de uso medicinal, que no han sufrido transformaciones químicas, sólo procesos físicos (lavado, secado o molienda), y que estarán respaldados por referencias bibliográficas de su uso tradicional, estudios de toxicidad aguda y autenticación botánica, y que no presenten formas farmacéuticas definidas.

Art. 15.- El régimen de venta de los diferentes productos naturales procesados de uso medicinal se definirá en el proceso de otorgamiento del registro sanitario.

Art. 16.- Investigación.- El Ministerio de Salud Pública celebrará convenios con instituciones académicas y científicas, con el objeto de fomentar la investigación en el campo de los productos naturales procesados de uso medicinal en el Ecuador.

Para la investigación y colección de recursos naturales silvestres se procederá según lo dispuesto en la Resolución R-DE 019 del INEFAN; instructivo que regula la investigación, colección y exportación de flora y fauna silvestre en el Ecuador, así como también, lo

establecido en la Decisión 391 del Acuerdo de Cartagena "Régimen Común sobre acceso a los recursos genéticos", del 17 de julio de 1996 (Lima, Gaceta Oficial del Acuerdo de Cartagena, Año XII No. 213 de 17 de julio de 1996), y la Ley de Propiedad Intelectual (Registro Oficial 320 de 19 de mayo de 1998).

Para todo producto natural procesado de uso medicinal que se obtenga a partir de un recurso natural, independientemente de las investigaciones que se realicen fuera del país; y como consecuencia se origine alguna patente, el Estado Ecuatoriano será copropietario de esa patente, derecho a recibir las regalías correspondientes.

## CAPITULO IV

### DE LOS ESTABLECIMIENTOS NATURISTAS

Art. 17.- Clases de establecimientos.- Los establecimientos sujetos a control sanitario serán:

- a) Laboratorios de producción;
- b) Establecimientos de envasado, almacenaje o distribución de productos nacionales o importados; y,
- c) Establecimientos de venta de productos nacionales o importados.

Art. 18.- Permiso de funcionamiento.- El establecimiento en donde se produzca, envase, almacene o comercialice productos a que se refiere este reglamento, deberá contar con el permiso de funcionamiento, expedido por el Ministerio de Salud Pública a través de las direcciones provinciales y cumplir con el Reglamento de derechos por servicios prestados por control sanitario y permisos de funcionamiento vigente.

Art. 19.- Instructivo.- Toda persona natural o jurídica para obtener el permiso de funcionamiento de un establecimiento naturista, deberá cumplir con los requisitos establecidos en el instructivo correspondiente (Anexo 1 Instructivo de permiso de funcionamiento)

Art. 20.- Plazo para estudio.- El estudio de la documentación de la solicitud para el permiso de funcionamiento, incluyendo la información complementaria y la inspección no excederá del término de treinta (30) días.

Art. 21.- Abandono.- Transcurrido el plazo a que se refiere el artículo anterior, y si el interesado fuere notificado para presentar información adicional respecto a dichos documentos y no los presentare en el término de treinta (30) días; la documentación será declarada en abandono y se archivará.

Art. 22.- Comisión y acta.- Una vez que se disponga de todos los documentos, se designará una comisión presidida por el Jefe del Departamento de Control Sanitario y Mejoramiento en Vigilancia

Sanitaria o su delegado que con preferencia será el profesional químico farmacéutico o bioquímico farmacéutico de la Dirección Provincial de Salud y un representante del Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical de su jurisdicción que inspeccionará el establecimiento con el objeto de constatar las condiciones técnicas y sanitarias del mismo.

De la inspección se levantará un acta que será suscrita por los funcionarios oficiales participantes, el propietario o representante legal y el químico farmacéutico o bioquímico farmacéutico responsable del establecimiento. En el acta se hará constar las características, observaciones y recomendaciones respecto a las condiciones técnicas, sanitarias e higiénicas, dotación de servicios, disponibilidad de equipos de acuerdo al tipo de producto natural de

uso medicinal que pretende fabricar. En el caso de laboratorios de producción se observará las características técnicas y sanitarias del proceso de producción. El acta se pondrá a consideración de la autoridad provincial respectiva.

Art. 23.- Plazo para cumplir observaciones.- Si el dictamen es desfavorable, se concederá un plazo de hasta 30 (treinta) días calendario, prorrogables por una sola vez, siempre que haya una solicitud previa expresa del interesado para que proceda a dar cumplimiento a las recomendaciones y observaciones puntualizadas en la misma acta.

Art. 24.- Negativa.- Una vez transcurrido el tiempo determinado, en el artículo anterior, sin que se haya dado cumplimiento a las recomendaciones establecidas por el Ministerio de Salud Pública a través de la Dirección Provincial de Salud respectiva, ésta negará la solicitud de permiso de funcionamiento mediante, notificación escrita al interesado.

Art. 25.- Vigencia.- El permiso de funcionamiento de los establecimientos naturistas tendrá vigencia de un (1) año, de acuerdo con lo establecido en el Reglamento de derechos por servicios por control sanitario y permiso de funcionamiento.

Art. 26.- Renovación.- Para renovar el permiso de funcionamiento de los establecimientos naturistas, el representante debe presentar una copia del

permiso anterior, y los requisitos establecidos en el anexo 1 en el plazo establecido en reglamento respectivo.

Art. 27.- Inspección.- Para cualquier cambio o ampliación de un establecimiento ya instalado, el interesado deberá presentar una petición al Director Provincial de Salud, solicitando la inspección correspondiente.

Art. 28.- Cambio.- Cuando un establecimiento naturista cambie de: razón social, propietario, químico - farmacéutico o bioquímico farmacéutico, local o cierre definitivo, deberá poner en conocimiento a la autoridad de salud respectiva para obtener la aprobación y autorización correspondiente para que se cambie o se retire el permiso de funcionamiento (Anexo 2).

Art. 29.- Acta de inspección.- Para el caso de solicitud de ampliación del local, la autoridad de salud correspondiente practicará la visita de inspección al establecimiento y se elaborará un acta de forma similar a lo descrito en el Art. 22 de este reglamento; si el informe fuere desfavorable se concederá un término de treinta (30) días calendario, prorrogables por una sola vez y por un término igual para que el interesado proceda a dar cumplimiento a las recomendaciones consignadas en el acta.

Art. 30.- Obligación.- En ningún caso un establecimiento naturista de la clase a) y b) del Art. 17 de este reglamento; podrá funcionar sin la presencia del profesional químico farmacéutico o bioquímico farmacéutico y para los que

expenden productos de categoría Cc, requieren disponer de personal capacitado.

Los establecimientos de venta funcionarán bajo la responsabilidad de personal capacitado, para lo cual las direcciones provinciales de salud organizarán cursos

especiales en coordinación con la Dirección de Control Sanitario, de las universidades y escuelas politécnicas debidamente aprobadas para su funcionamiento por el Consejo Nacional de Educación Superior "CONESUP".

Los cursos de capacitación estarán relacionados con aspectos técnicos de adquisición, almacenamiento, conservación, distribución, etiquetado, procesos de extracción, normas de calidad, etc.

## CAPITULO V

### DEL REGISTRO SANITARIO

Art. 31.- Registro sanitario.- Los productos naturales procesados de uso medicinal, de las categorías A, B y C requerirán registro sanitario para su fabricación, comercialización, importación y exportación. (Anexo 3-A formulario para registro sanitario de productos naturales de uso medicinal categorías A y B y Anexo 3-B formulario para registro sanitario de productos naturales de uso medicinal categorías C).

Art. 32.- Solicitud.- El fabricante, representante legal o importador presentará en el Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical "LIP" una solicitud dirigida al Director en original y cuatro copias, y deberá cumplir con los siguientes requisitos: debe ser individual para cada forma farmacéutica y para cada concentración del o los principios activos y debe contener:

- a) El nombre comercial del producto;
- b) Fórmula cuali - cuantitativa, con principios activos y excipientes relacionados a 100 g o 100 ml por unidad de forma farmacéutica, expresada en unidades del Sistema Internacional (SI) o en unidades internacionales, o convencionales de actividad cuando no existan las anteriores, excepto la categoría C;
- c) Nombre científico del recurso natural, parte utilizada y forma en que se incorpora;
- d) Forma farmacéutica y su descripción;
- e) Descripción de los envases primario y secundario;
- f) Contenido del envase expresado en unidades del Sistema Internacional (SI) y/o número de unidades de las formas farmacéuticas;
- g) Formas de presentación;

h) Nombre del fabricante, del que concede la licencia y del que ejerce control de calidad;

i) Nombre, ciudad y país de origen del fabricante y del que concede la licencia o ejerce el control y país de importación;

j) Nombre y dirección del establecimiento comercial y de la persona responsable que lo solicita;

k) Número de lote, fecha de elaboración y de expiración del producto y período de vida útil;

l) Vía de administración;

m) Patrón de referencia del o los principios activos envasados;

n) Condiciones de almacenamiento; y,

o) Firma original en cada una de los cuatro ejemplares de la solicitud de:

- El representante químico farmacéutico y bioquímico farmacéutico.

- Abogado habilitados legalmente para ejercer su profesión (número de registro profesional), y del representante legal o apoderado.

Si el interesado ha presentado anteriormente algún documento debe hacerlo constar puntualizando fecha y trámite.

Art. 33.- Cuando en forma simultánea se presente al trámite de una misma sustancia y forma farmacéutica pero con diferentes concentraciones, los documentos técnicos contenidos en este artículo pueden presentarse de forma unificada, amparado con solicitudes individuales conforme el artículo 32 del presente reglamento.

A la solicitud se adjuntará los siguientes documentos:

- a) Permiso de funcionamiento actualizado, otorgado por la autoridad de salud competente;
- b) Certificado otorgado por la Dirección de Control y Mejoramiento en Vigilancia Sanitaria sobre el cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para la forma farmacéutica cuyo registro sanitario se solicita. Para el caso de los productos de fabricación nacional esta disposición rige a partir de la expedición del reglamento correspondiente;
- c) Para el caso de productos importados, autorización debidamente legalizada del fabricante o titular de la marca; se presentará por una sola vez, para solicitar el registro sanitario en el Ecuador;
- d) Autorización, poder o contrato que justifique la elaboración del producto por parte de un laboratorio nacional;
- e) En el caso de comercialización conjunta (co - marketing), de una misma especialidad farmacéutica, convenida entre dos o más laboratorios,

autorización del dueño del producto para el uso de la documentación técnica que sea pertinente;

f) Descripción del procedimiento de manufactura;

g) Interpretación del código de lote;

h) Certificado de análisis, del lote en trámite;

i) Certificado de análisis del o los estándares (patrones de referencia);

j) Certificación de que los aditivos y referencias de los colorantes (colorindex) utilizados están autorizados para uso en medicamentos en la lista oficial de la F.D.A.; excepto los de categoría C;

k) Fichas de estabilidad del producto con firma del técnico responsable del laboratorio que realizó el estudio; ver Anexo 7;

l) Especificaciones del producto terminado;

m) Descripción del envase primario o secundario (especificaciones fisicoquímicas);

n) Patrón de referencia del o los principios activos correctamente envasados, número de lote, expiración y potencia indicando si es primario o secundario para los productos de categoría A; extracto total estabilizado para categoría B y cromatografía simple para categoría C;

o) Documentación técnica - analítica y galénica en español preferentemente, y contendrá lo siguiente:

1. Fórmula cuali - cuantitativa, con principios activos y excipientes, relacionada a 100 g o 100 ml por unidad de forma farmacéutica en unidades del SI o en unidades internacionales o convencionales de actividad cuando no existan las anteriores.

2. Métodos de control de calidad:

2.1 Especificaciones de la calidad de las materias primas usadas en su elaboración y límites de pureza de las mismas.

2.2 Procedimientos de análisis físicos, físico - químicos, químicos, biológicos y farmacológicos para categoría A;

p) Descripción del procedimiento del control interno durante el proceso de manufactura;

q) Proyecto de las etiquetas por cuadruplicado;

r) Muestras originales, del mismo número de lote para efectuar los ensayos establecidos en los códigos normativos y/o el fabricante y para contra muestra del organismo oficial.

El número de las muestras a enviar se ajustará a lo señalado en la lista elaborada para tal fin por el Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical.

Estas muestras deberán tener una fecha de expiración no menor a seis meses. No será necesario adjuntar el método de control de calidad cuando la forma farmacéutica principal contuviere un principio activo cuya monografía se haya incluido en los códigos normativos, debiendo en este caso hacerse referencia a ella;

s) Descripción del procedimiento de elaboración. El proceso de fabricación debe ser realizado por el mismo fabricante por lo menos hasta obtener la fórmula farmacéutica;

t) Documentación farmacológica y clínica vigente que demuestre:

1. La validez de las indicaciones terapéuticas propuestas por los fabricantes para el producto del trámite.
2. Estudios clínicos de eficacia y seguridad realizados con el producto a ser registrado.
3. Esta documentación debe estar preferentemente en español.

Los documentos descritos tienen carácter confidencial y serán de uso exclusivo para los trámites de registro sanitario en el Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical "Leopoldo Izquieta Pérez".

El responsable químico farmacéutico y/o bioquímico farmacéutico y demás profesionales autorizados por la ley, colegiado y con registro en el Ministerio

de Salud Pública del Ecuador avalizará con su firma todos aquellos documentos técnicos que requieran la firma original del técnico responsable;

u) Cheque certificado a la orden del Tesorero del Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical por el valor correspondiente al derecho por servicio vigente de registro sanitario de acuerdo a la tabla de fijación para el cobro de derechos por servicios y derechos de análisis. La constancia del cumplimiento de este requisito es indispensable para la recepción de la solicitud; y,

v) El derecho por servicio de mantenimiento de registro sanitario deberá ser cancelado anualmente.

El peticionario podrá acompañar a su solicitud el análisis de control de calidad realizado por uno de los laboratorios acreditados por el Ministerio de Comercio Exterior, Industrialización, Pesca y Competitividad; en este caso, el Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical no analizará el producto y el informe del laboratorio de análisis y control de calidad acreditado, tendrá plena validez, sin embargo de la facultad de verificación y evaluación señaladas en el artículo 32 que precede. De no adjuntarse dicho análisis, corresponderá realizarlo al Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical.

Art. 34.- Requisitos para productos importados.- Además de los requisitos mencionados en el artículo anterior se deberá adjuntar el certificado de libre venta emitido por la autoridad sanitaria competente del país de origen del

producto, que declare la fórmula de composición, la forma farmacéutica y garantice lo siguiente:

1. Que es elaborado por un laboratorio legalmente establecido en dicho país.
2. Que funcione de conformidad con las normas de buenas prácticas de manufactura; (para empresas nacionales a partir de la publicación de las normas de B.P.M.).
3. Que esté sujeto a supervisiones periódicas por parte de la autoridad de salud.
4. Que el producto ha cumplido con los requisitos técnicos y legales exigidos para el registro en su país de origen.
5. Que se vende libremente en él y no se trata de un producto fabricado exclusivamente para exportación.

Sin perjuicio de la documentación señalada en el presente artículo, el Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical queda autorizado para solicitar toda la documentación técnica

como legal que garantice tanto la capacidad del fabricante como la calidad integral del producto.

Previa a la obtención del registro sanitario el interesado presentará en el Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical una solicitud que debe

cumplir los requisitos exigidos en los procedimientos para la obtención de registros sanitarios para productos naturales de uso medicinal, categorías A, B y C (anexo 4) de este reglamento.

Art. 35.- Plazo de otorgamiento.- Si la solicitud de registro cumple los requisitos reglamentarios se receptorá dejando constancia de su ingreso para continuar el trámite respectivo. Una vez realizado el estudio y análisis del producto y la solicitud reúne los demás requisitos establecidos se otorgará el Registro Sanitario dentro del plazo de sesenta (60) días hábiles.

Art. 36.- Plazo de cumplimiento de observaciones.- Si el estudio de la documentación para el registro o los resultados de los análisis no fueren aceptables, se notificará al peticionario, quien dispondrá de un plazo de sesenta (60) días calendario a partir de la fecha de notificación para dar cumplimiento a las observaciones, debiendo presentar muestras o documentos para su verificación.

Art. 37.- Negativa.- Si el resultado del nuevo análisis fuere aceptable se continuará el trámite de registro sanitario; si el resultado no fuere aceptable; se negará definitivamente el registro sanitario del producto natural de uso medicinal.

Art. 38.- Vigencia.- El registro sanitario tendrá una vigencia de diez (10) años y podrá reinscribirse por períodos iguales, según lo dispuesto en el Código de la Salud.

En el caso de un producto natural de uso medicinal de la categoría B (Art. 14 de este reglamento) luego de un primer período de registro sanitario, no podrá reinscribirlo con esa categoría; si no que tendrá que presentar la documentación correspondiente, para reinscribirlo, pero con la categoría A de producto natural de uso medicinal, caso contrario, se le suspende el registro sanitario del producto hasta que cumpla con los requisitos de la categoría A.

Art. 39.- Reinscripción.- El término de reinscripción del registro sanitario se contará a partir de la fecha de vencimiento del mismo. La solicitud de renovación debe hacerse por lo menos con tres (3) meses antes del vencimiento del mismo.

Art. 40.- Modificación.- Cualquier modificación que se hiciera en la formulación, envase, etiqueta, forma o presentación y más aspectos relacionados con el producto registrado; deberá ser justificada técnicamente y estar autorizada por la Dirección General de Salud a través del Instituto Nacional de Higiene.

El fabricante o el dueño del registro tienen la obligación de dar aviso inmediato al Ministerio de Salud sobre cualquier efecto tóxico o secundario que detectará durante el proceso de comercialización del mismo.

## CAPITULO VI

### DEL CONTROL DE CALIDAD

Art. 41.- Competencia.- Corresponderá a la Dirección Control en Mejoramiento y Vigilancia Sanitaria la verificación de la calidad de los productos naturales de uso

medicinal, a través del Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical "Leopoldo Izquieta Pérez.

Art. 42.- Muestras.- El representante legal de los establecimientos naturistas que produzcan, importen un producto natural de uso medicinal, está obligado a proporcionar, sin costo alguno las muestras que requiera la comisión inspectora designada por el Director Provincial de Salud respectivo a efecto de que el laboratorio oficial, verifique el control de calidad del mismo.

Art. 43.- Responsabilidad.- El titular del establecimiento naturista que elabore el producto natural de uso medicinal y el bioquímico farmacéutico o químico farmacéutico que lo registren, serán responsables de la calidad.

Art. 44.- Códigos y normas técnicas.- El control de calidad se hará conforme a los códigos normativos oficiales vigentes en el país y a las normas técnicas de control de calidad para productos naturales de uso medicinal elaboradas y aprobadas por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador.

Art. 45.- Certificado.- La materia prima utilizada y los productos terminados, deberán tener certificado de calidad firmado por el químico farmacéutico o bioquímico farmacéutico responsable.

## CAPITULO VII

### DE LAS ETIQUETAS Y EMPAQUES

Art. 46.- Etiquetas y empaques.- Las etiquetas y empaques de los productos naturales de uso medicinal, deberán cumplir con lo dispuesto en el artículo 40 del Reglamento de Medicamentos, Cosméticos y Productos Higiénicos y Perfumes, Registro Oficial 1008 del 10 de agosto de 1996, aplicado a los productos naturales de uso medicinal (Anexo 5.- Información que debe incluirse en las etiquetas) así como lo establecido en las normas técnicas tanto para el producto terminado como para las materias primas.

Art. 47.- Los fabricantes deberán comercializar los productos con la etiqueta aprobada durante el proceso de registro sanitario, cualquier cambio sin notificar a la autoridad correspondiente será objeto de sanción de conformidad con lo previsto en la ley.

## CAPITULO VIII

### DE LAS IMPORTACIONES Y EXPORTACIONES

Art. 48.- Importación.- Solamente se podrá importar productos naturales de uso medicinal, que posean registro sanitario, debidamente legalizado.

En el caso de importar el recurso natural de uso medicinal, se requiere el certificado de análisis de calidad de esa materia prima, expedido por la autoridad competente del país de origen. Para el caso de la importación de materias primas estas deben ampararse en los registros sanitarios de productos de fabricación nacional, cuyas sustancias deben constar en los mencionados certificados.

Art. 49.- Exportación.- Se podrá exportar aquellos productos naturales de uso medicinal que posean certificado de registro sanitario y el certificado de libre venta emitido por el Director General de Salud a través de la Dirección de Control y Mejoramiento en

Vigilancia Sanitaria o el Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical "Leopoldo Izquieta Pérez.

Art. 50.- Autorización.- Las exportaciones de plantas medicinales así como de cualquier recurso natural de uso medicinal se podrán realizar con la autorización de los ministerios de Salud y de Agricultura, siempre y cuando, previamente se garanticen las demandas nacionales y no se atente contra el equilibrio y la conservación de la flora, fauna nacionales y del ecosistema en general.

Se tendrá en cuenta todo lo establecido en la Resolución No. R-D 019 del INEFAN, a decisión 391 del Acuerdo de Cartagena y el marco legal sobre propiedad intelectual.

## CAPITULO IX

### DE LA PROMOCION Y PUBLICIDAD

Art. 51.- Publicidad.- De los productos naturales procesados de uso medicinal que se expendan bajo el régimen de "Venta Libre"; se podrá hacer publicidad en los diferentes medios de comunicación social, previa aprobación y autorización de la Dirección General de Salud a través de la Dirección Nacional de Control y Mejoramiento en Vigilancia Sanitaria y de conformidad con lo previsto en el Código de Salud vigente.

## CAPITULO X

### DEL CONTROL Y LAS SANCIONES

Art. 52.- Incumplimiento.- El incumplimiento de lo establecido en el presente reglamento, será sancionado de conformidad con el Código de la Salud vigente y sus reglamentos.

Art. 53.- Sanción.- El incumplimiento de lo establecido en los Arts. 18, 19, 23, 26, 28 del Capítulo IV 29, 30, y del Capítulo V, Arts. 31, 32, 33 y 34, del presente reglamento, serán sancionados con multa o suspensión del permiso de funcionamiento del establecimiento naturista y la cancelación del registro sanitario. En caso de reincidencia se procederá a la clausura temporal o definitiva del establecimiento.

## CAPITULO XI

### DE LAS DEFINICIONES

Art. 54.- Definiciones.- Para efectos de este reglamento se considerarán las definiciones siguientes:

1. Producto natural de uso medicinal.- Producto medicinal terminado y etiquetado, cuyos ingredientes activos están formados por cualquier parte de los recursos naturales de uso medicinal o combinaciones de estos; como droga cruda, extracto o en una forma farmacéutica reconocida, que se utiliza con fines terapéuticos.

Si el recurso natural de uso medicinal se combina con sustancias activas definidas desde los puntos de vista químicos; inclusive constituyentes de recursos naturales, aislados y químicamente definidos, no se considera producto natural de uso medicinal.

2. Principio activo.- Son los ingredientes de los productos naturales procesados que tienen actividad terapéutica. En el caso de los medicamentos herbarios cuyos principios activos hayan sido identificados, se debe normalizar su preparación, si se dispone de métodos analíticos adecuados, para que contengan una cantidad determinada de ellos. En los casos que no se puedan identificar los principios activos, se puede considerar que todo el medicamento herbario es un solo principio activo.

3. Actividad terapéutica.- La actividad terapéutica se refiere a la prevención, el diagnóstico y el tratamiento satisfactorios de enfermedades físicas y mentales, el alivio de los síntomas de las enfermedades y la modificación beneficiosa del estado físico y mental del organismo.

4. Recurso natural de uso medicinal.- Todo material proveniente de organismos vivos y minerales que posee propiedades terapéuticas (sin riesgo para la salud cuando se utiliza de manera adecuada) comprobadas mediante estudios científicos y/o literatura científica que respalden el uso tradicional.

5. Droga cruda.- Material proveniente del recurso natural de uso medicinal, que no ha sufrido transformaciones químicas; sólo procesos físicos (lavado, secado o molienda).

6. Material vegetal.- Plantas medicinales completas o cualquier órgano o exudado de las mismas, pulverizadas o trituradas utilizadas en la elaboración de fitoterápicos.

7. Extracto.- Producto que se obtiene del recurso natural de uso medicinal por la acción de un disolvente de acuerdo a los métodos de extracción reconocidos.

8. Fitoterápico.- Preparación farmacéutica a base de material vegetal de la que se ha demostrado actividad terapéutica por tradición, experimentación preclínica o clínica.

9. Establecimientos naturistas.- Son los autorizados para importar, exportar, fabricar, envasar, almacenar y comercializar productos naturales de uso medicinal. Los establecimientos fabricantes que además sean expendedores funcionarán en áreas separados y cumplirán los requisitos exigidos en el presente reglamento, otorgándosele permiso de funcionamiento como establecimiento fabricante expendedor.

10. Permiso de funcionamiento.- Es el documento expedido por el Ministerio de Salud Pública a través de las direcciones provinciales de salud a los establecimientos que cumplen con buenas condiciones técnicas sanitarias e higiénicas para la importación, exportación, fabricación, envasado, almacenamiento y expendio de productos naturales de uso medicinal.

11. Registro sanitario.- Documento oficial que el Ministerio de Salud a través del Instituto Nacional de

Higiene y Medicina Tropical "Leopoldo Izquieta Pérez" otorga como requisito previo para la importación, exportación y comercialización y expendio de productos naturales de uso medicinal.

12. Número de registro sanitario.- Es el código numérico asignado por el Instituto Nacional de Higiene al producto que ha cumplido con el proceso reglamentario de obtención de registro sanitario.

13. Suplemento alimenticio.- Es todo alimento que de acuerdo a su contenido en aminoácidos esenciales, vitaminas, minerales, ácidos grasos indispensables u otras sustancias nutritivas satisface o complementa los requisitos nutricionales normales, no se considerará en su composición a sustancias de origen vegetal o animal que están en dosis terapéutica.

## CAPITULO XII

### DISPOSICIONES GENERALES

PRIMERA: Permiso de funcionamiento.- Cuando en un establecimiento naturista, se determine que las condiciones técnicas sanitarias no corresponden con las que se expidió el permiso de funcionamiento; previa la notificación de la autoridad competente, se procederá conforme a lo que dispone el Código de Salud y este reglamento en tal caso.

SEGUNDA: Autorización previa del CONSEP.- La utilización de material vegetal, mineral o animal que se encuentre dentro de las listas de productos considerados como

estupefacientes, psicotrópicos, precursores y sustancias químicas controladas, requerirán de la autorización previa del CONSEP.

TERCERA: Prohibiciones.- La preparación de extractos de órganos animales está sujeta a las mismas prohibiciones establecidas en las normas farmacológicas vigentes en el país.

CUARTA: Inaplicabilidad.- El presente reglamento no será aplicable a los productos homeopáticos.

QUINTA: Los anexos que se adjuntan al presente reglamento serán revisados y actualizados periódicamente por la comisión asesora, sin que ello requiera la modificación en la vigencia del presente reglamento.

#### DISPOSICIONES TRANSITORIAS

PRIMERA: Los productos que a la fecha vienen comercializándose bajo la presentación de tes o tisanas que en su composición tienen recursos naturales de uso medicinal o combinaciones de éstos, que cuentan con registro sanitario de alimentos o licencia sanitaria de venta y que en sus etiquetas llevan proclamas con indicaciones terapéuticas; a partir de la publicación de este reglamento en el Registro Oficial, se les concede plazo de un año calendario para que sus fabricantes, envasadores o importadores cumplan con las disposiciones del presente reglamento de productos naturales procesados de uso medicinal. Se exceptúa de esta disposición el té de las especies del género thea y la lista aprobada de hierbas aromáticas (Anexo 9).

SEGUNDA: Los productos naturales de uso medicinal que han sido clasificados como de categoría

"C" por el Instituto Nacional de Higiene "Leopoldo Izquieta Pérez", a partir de la publicación de este reglamento, deberán obtener el registro sanitario previo la presentación del certificado de categorización que fue otorgado por esta institución y los requisitos contemplados en el anexo 3 B de este reglamento.

TERCERA: Se concede un plazo general de 90 días hábiles a partir de la publicación del presente dentro del cual el Instituto Nacional de Higiene revisará el cumplimiento del plan de registro individual que fue presentado por los productores e importadores de productos naturales de uso medicinal según convenio del 19 de febrero del 2002.

Se faculta al INH para que una vez vencido el plazo descrito en la disposición transitoria anterior se establezca de forma individual el tiempo requerido para cumplir el cronograma que fue aprobado en su plan individual, considerando el grado de avance y cumplimiento de dicho plan demostrado por el interesado y de conformidad con los siguientes criterios:

Productos de fabricación nacional se tomará en cuenta el porcentaje de cumplimiento del cronograma del plan de registro individual que le fuera aprobado y las condiciones financieras y de desarrollo de la empresa demostrada y documentados antes y después del 19 de febrero del 2002.

Para el porcentaje del plan de registro individual se considerará la siguiente tabla.

% de cumplimiento Plazo en meses

0 2

5 4

10 6

20 7

30 8

50 9

60 10

80 12

A los porcentajes de cumplimiento intermedios a los referidos en la tabla; se le otorga el plazo correspondiente al porcentaje de cumplimiento más cercano.

En el caso de productos importados.- Deberán hacer la solicitud para obtener el respectivo registro sanitario en nuestro país.

El presente reglamento deroga a todas las disposiciones de igual o menor jerarquía que se opongan, entre otros expresamente el Acuerdo Ministerial

No. 1281, publicado en el Registro Oficial No. 186 de 7 de mayo de 1999 y el Acuerdo 0160, publicado en el Registro Oficial No. 564 del 26 de abril del 2002.

De la ejecución del presente reglamento que entrará en vigencia a partir de la fecha de su suscripción sin perjuicio de su publicación en el Registro Oficial, encárguense los señores directores nacionales de: Control y Mejoramiento en Vigilancia Sanitaria; del Instituto Nacional de Higiene "Leopoldo Izquieta Pérez" y directores provinciales de salud del país.

Dado en el Distrito Metropolitano de Quito, a 13 de septiembre del 2006.

#### ANEXO 1

#### INSTRUCTIVO DE PERMISO DE FUNCIONAMIENTO DE ESTABLECIMIENTOS NATURISTAS

1. Solicitud en papel simple dirigido al Director Provincial de Salud de la jurisdicción, en la que se hará constar:
  - a) Nombre o razón social del establecimiento;
  - b) Ubicación del establecimiento, señalando la ciudad, sector y dirección;
  - c) Nombres y apellidos del propietario o representante legal;
  - d) Nombre del bioquímico farmacéutico o químico farmacéutico responsable del laboratorio, (debidamente registrado);

e) Copia certificada del título del bioquímico farmacéutico o químico farmacéutico responsable del establecimiento, debidamente registrado en el Ministerio de Salud Pública y copia de la credencial actualizada del Colegio de Químicos y Farmacéuticos de la provincia, los establecimientos de venta deben contar con personal capacitado;

f) Formas farmacéuticas y productos naturales de uso medicinal en general que va a elaborarse, envasarse y comercializarse según el caso;

g) Flujograma de los procesos de elaboración de cada producto natural de uso medicinal (para laboratorios de producción);

h) Nómina del personal que labora en el establecimiento de acuerdo al siguiente detalle:

- Personal administrativo.

- Personal técnico.

- Trabajadores de planta; e,

i) Lista de los implementos y equipos que dispone el establecimiento para la recolección, procesamiento, empaque, análisis de control de calidad, almacenamiento y comercialización de productos naturales de uso medicinal; lista de los equipos mínimos, reactivos e instrumental de laboratorio para el control de calidad de la materia prima y productos terminados de acuerdo a los procesos de fabricación (para laboratorios de producción).

2. Planos del local escala 1:50, con la descripción de ubicación, áreas o secciones correspondientes de acuerdo al tipo de trabajo y producto, esquematizando la ubicación

de la maquinaria y flujo del proceso, instalaciones de agua potable, tanques de almacenamiento, sistema de tratamiento utilizado, redes e instalaciones sanitarias.

3. Certificados anuales de salud del personal que labora, conferido por un Centro de Salud del Ministerio de Salud Pública (MSP).

4. Comprobante de pago por el valor del derecho por servicio correspondiente.

5. Certificado de aptitud (capacitación) otorgado por el MSP que lo acredite para prestar servicios en un establecimiento naturista de venta.

## ANEXO 2

### INSTRUCTIVO DE CAMBIO PERMISO DE FUNCIONAMIENTO DE ESTABLECIMIENTOS PARA VENTA DE PRODUCTOS NATURALES CATEGORIAS A, B Y C

#### A) CAMBIOS O AMPLIACIONES EN EL ESTABLECIMIENTO

El interesado deberá presentar:

1. Solicitud dirigida al Director Provincial de Salud de su jurisdicción.

2. Planos del local de acuerdo al anexo 1 numeral 2 del presente reglamento;

#### B) CAMBIO DE PROPIETARIO

1. Solicitud dirigida al Director Provincial de Salud de su jurisdicción.

2. Documento actualizado de la empresa, cuando se trate de persona jurídica;

#### C) CAMBIO DE PROFESIONAL FARMACEUTICO

1. Solicitud dirigida al Director Provincial de Salud de su jurisdicción.

2. Nombre y título de bioquímico o químico farmacéutico responsable; y,

#### D) PARA PRODUCIR O ENVASAR NUEVAS FORMAS FARMACEUTICAS

1. Solicitud dirigida al Director Provincial de Salud de su jurisdicción.

2. Descripción del proceso para cada uno de los nuevos productos que se elaborarán.

3. Equipo adicional empleado, detallando las características técnicas de los mismos.

4. Nómina del personal técnico y auxiliar que se incremente de acuerdo a la ampliación.

5. Planos del local en caso de contar con nuevos ambientes.

ANEXO 3-A

FORMULARIO PARA REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS  
NATURALES DE USO MEDICINAL DE LAS CATEGORIAS A y B

Registro anterior (en caso de renovación) No. -----

1. Nombre del producto: -----

2. Laboratorio fabricante: -----

3. Laboratorio para el cual se fabrica: -----

4. Lugar de fabricación: -----

5. Registro de marca: -----

6. Proveedor de la materia prima; -----

7. Distribuidor; -----

8. Representante legal del laboratorio: -----

9. Profesional Bioq. F. o Q. F. responsable: -----

10. Forma farmacéutica: -----

11. Vía de administración: -----

12. Categoría del producto natural procesado de uso medicinal: -----

13. Forma de presentación: -----

14. Período de vida útil: -----
15. Ingredientes activos: -----
16. Modalidad de venta Venta libre: ----- Prescripción médica: -----  
-----
17. Modalidad de producción Fabricación por terceros Fabricación local propio Importación del Producto terminado.
18. Composición cuantitativa del producto.
19. Documentos legales (según instructivo Anexo 4).
20. Etiquetas y empaques (adjuntar según instructivo Anexo 5).
21. Monografía (adjuntar según instructivo Anexo 6).
22. Especificaciones del envase (adjuntar).
23. Metodología analítica (adjuntar).
24. Marcar esta casilla en el caso de que el producto necesite refrigeración
25. Certificado de autenticación botánica de la planta (extendido por un experto botánico reconocido).
26. Información sobre hábitat, época de recolección, propiedades y usos de la materia prima.

27. Estudios experimentales y/o clínicos sobre farmacología y toxicología según categoría.

-----

Bioquímico F. o Químico F. Responsable.

Firma y sello

-----

Representante legal firma y sello.

ANEXO 3-B

FORMULARIO PARA REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS  
NATURALES DE USO

MEDICINAL CATEGORIA C

1. Nombre del producto: -----

Nombre científico: -----

2. Lugar de fabricación: -----

3. Registro de marca: -----

4. Proveedor de materia prima: -----

5. Distribuidor: -----

6. Forma de uso (tradicional): -----
7. Forma de presentación: -----
8. Período de vida útil: -----
9. Ingredientes activos: -----
10. Modalidad de venta Venta Libre: -----
11. Monografía (numeral 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 11, 12, 13, excepto f. farmacéutica).
12. Especificaciones del envase (adjuntar).
13. Etiquetas y empaque (adjuntar según instructivo Anexo 5).
14. Certificado de control de calidad del producto, otorgado por las universidades o escuelas politécnicas reconocidas en el país (adjuntar).
15. Ficha de estabilidad del producto con firma del técnico responsable.
16. Certificado de identificación o comprobación de la especie vegetal o animal así como identificación para minerales, extendida por un experto reconocido.
17. Certificado de calificación del proveedor de la materia prima otorgado por un organismo competente.

Firma -----

Representante Bioq. F. o Químico F. Representante legal firma y sello.

#### ANEXO 4

### PROCEDIMIENTOS PARA LA OBTENCION DE REGISTROS SANITARIOS PARA PRODUCTOS

#### NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL CATEGORIAS A, B y C

Se aplicarán los siguientes procedimientos para obtener registro sanitario de productos naturales procesados de uso medicinal, ya sea que se fabriquen o importen, envasen, empaquen, comercialicen en todo el territorio nacional.

1. El fabricante o importador del producto natural de uso medicinal deberá enviar la solicitud y cumplir con los instructivos y formularios establecidos para la obtención del registro sanitario, expedido en el presente decreto y sus anexos.
2. Determinar la categoría del producto natural de uso medicinal, a la que pertenece el mismo, de acuerdo con lo establecido en el Capítulo III, Art. 14 de los establecimientos en donde se fabrican, almacenan y comercializan, de conformidad con lo que se dispone en el presente reglamento.
3. Si los productos naturales sujetos de trámite son de alimentos procesados o suplemento alimenticio se procederá conforme lo dispone el Reglamento de Alimentos.

4. Los interesados deben entregar 5 carpetas conteniendo los documentos específicos requeridos para su evaluación y análisis en los diferentes laboratorios de: análisis químico, control biológico y farmacología y para la Secretaría General del departamento. La quinta carpeta contendrá toda la información presentada, que con el respectivo sello de recepción le será devuelta al solicitante en el momento de entrega. Cada una contendrá los documentos señalados al final de estos procedimientos (Anexo 8: carpetas 1, 2, 3, 4 y 5).

5. Entregar 4 muestras en sus envases originales a fin de que el laboratorio oficial verifique el control de calidad.

6. Las etiquetas y empaques deben cumplir con lo señalado en el anexo 5 de este reglamento de registro sanitario.

7. La información sobre la autenticación precisa de la especie vegetal, animal o mineral deberá ser extendida por un experto reconocido por los institutos de ciencias naturales de las universidades del país quienes, deberán registrarse en el Ministerio de Salud Pública de conformidad con los requisitos establecidos.

8. La información sobre la selección del recurso natural constituyente del producto natural procesado de uso medicinal estará basada en literatura internacional o nacional de carácter científico o de acuerdo a resultados

experimentales preclínicos o clínicos según categoría, estudios donde se demuestren categorías terapéuticas, su acción farmacológica y advertencias.

9. El certificado sobre el hábitat, época de recolección, propiedades y usos de la materia prima que deberá ser extendido por los institutos de ciencias naturales reconocidos en el país.

## ANEXO 5

### INFORMACION QUE DEBE INCLUIRSE EN ETIQUETAS

1. Marca comercial del producto, forma farmacéutica, cantidad contenida en el envase.
2. Nombre científico y común de cada planta, composición cuantitativa por unidad posológica, modo de empleo, número de lote, fecha de elaboración y vencimiento.
3. Condiciones de almacenamiento.
4. Leyenda: "Producto medicinal, manténgase fuera del alcance de los niños".
5. Nombre del laboratorio que fabrica, ciudad y país, número de registro sanitario y fecha de emisión; si se trata de productos elaborados en Ecuador, incluir la leyenda: producto natural procesado de uso medicinal hecho en Ecuador.

6. No se aceptará en el nombre comercial del producto ninguna de sus propiedades farmacológicas o de uso medicinal.

7. En todos los productos se aceptarán indicaciones terapéuticas que no induzcan a engaño al consumidor y la posología y la leyenda: Si los síntomas persiste, consulte a su médico.

## ANEXO 6

### INSTRUCTIVO PARA LA ELABORACION DE MONOGRAFIA DE PRODUCTOS NATURALES DE USO MEDICINAL

1. Nombre comercial del producto.

2. Composición cuantitativa:

- Nombre científico de la(s) especie(s) o nombre del mineral.

- Principios activos (% que representan del recurso natural de uso medicinal), como mínimo se debe cuantificar la fracción bioactiva total correspondiente a un grupo de metabolitos secundarios o marcadores químicos, además señalar:

- Parte utilizada y forma en que se incorpora (polvo, extracto fluido, aceite esencial, etc.).

- Cantidad en unidad del sistema internacional relacionado a 100 g ó 100 ml ó por unidad de forma farmacéutica.

3. Información del recurso(s) de uso medicinal contenido(s) en el producto (preparar sobre la base de la literatura internacional o nacional especializada con carácter científico o de acuerdo a los resultados experimentales del fabricante).

3.1. Propiedades medicinales del recurso(s) natural de uso medicinal (s).

3.2. Información farmacológica y toxicológica, preclínica, y/o clínica y/o bibliográfica según categoría del producto).

3.3. Grupos químicos o principios responsables de la actividad terapéutica del producto cuando éstos sean conocidos.

4. Clasificación farmacológica y terapéutica.

5. Indicaciones.

6. Contraindicaciones y advertencias.

7. Interacciones.

8. Precauciones del uso (embarazo, lactancia, niños menores de 12 años).

9. Efectos indeseables (alérgicas reacciones adversas).

10. Vías de administración y dosificación (posología).

11. Forma de presentación.

12. Descripción del producto terminado.

13. Proceso de formulación:

13.1 Criterio del diseño: presentar criterios en base a los cuales se estableció la fórmula, la dosis y la forma farmacéutica del producto.

13.2 Proceso de fabricación (flujograma).

ANEXO 7

## ESTUDIO DE ESTABILIDAD FISICO - QUIMICO Y MICROBIOLOGICO

Se acepta estudios de estabilidad por envejecimiento natural o acelerado.

Estabilidad natural: Los estudios de estabilidad natural del producto terminado para obtener el período de vida útil propuesto por el fabricante deben corresponder a la zona climática IV en la que se encuentra Ecuador (30 grados Centígrados mas menos 2 y 70% H. R mas menos 5).

El tiempo de duración del estudio debe corresponder al período útil propuesto y ha de incluir los resultados a intervalos de tiempo adecuados (0.3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60 meses) quedan excluidos los productos naturales que se conservan en refrigeración, en cuya ficha de estabilidad se debe declarar la temperatura en grados centígrados y % de H. R a la que se efectuó el estudio.

Si se trata de polvo para reconstituir suspensiones o soluciones orales e inyectables de uso no inmediato, se debe enviar: Ficha de estabilidad para polvo y para la forma

farmacéutica reconstituida a temperatura ambiente, zona climática IV y/o refrigeración según sea el caso.

En caso de soluciones o jarabes, una vez abierto el envase declarar el tiempo y condiciones de mantenimiento del mismo; adjuntando ficha de estabilidad que responde al período de validez asignado por el fabricante.

Estabilidad acelerada: Se realizarán de conformidad con la metodología internacional reconocida en los códigos normativos. A los productos que no tienen métodos de cuantificación establecida no se les podrán aplicar métodos de estabilidad acelerada.

Los estudios de estabilidad acelerada tendrán un tiempo de duración de tres meses o seis meses y deberán tener el debido sustento técnico científico especificados a 45 grados centígrados más menos 2 y 70% de H: R. y 40 grados centígrados más menos 2 y 70% H: R. más menos 5 para los cuales este instituto concede un período útil máximo de 24 meses, el cual podrá ser posteriormente ampliado por los interesados con la presentación de los estudios correspondientes. Deberán incluir los resultados obtenidos a intervalos de tiempo adecuado: 0, 1, 2, 3, 6 ó 0, 1, 3, 6 meses según el caso, gráficos y cálculos en los casos pertinentes.

Ambos tipos de estudios deberán contener como mínimo la siguiente información:

- Establecer si la prueba de estabilidad realizada es natural o acelerada.
- Laboratorio fabricante, ciudad y país de origen.
- Nombre del producto, identificación del principio activo. En casos en los que se demuestre que no se puede identificar el principio activo trabajar con un perfil cromatográfico en capa delgada (sólo estabilidad natural).
- Forma farmacéutica y su descripción, número de lote, tamaño del lote.
- Fecha de iniciación y finalización del estudio.
- Temperatura en grados centígrados y % de H: R a la que se realizó el estudio.
- Naturaleza y tipo de envase completo: vidrio o plástico en que se realizó el estudio.
- Parámetros físicos - químicos y microbiológicos de acuerdo a la forma farmacéutica.
- Especificaciones y resultados obtenidos en intervalos de tiempo adecuado.
- Conclusiones proponiendo el fabricante el periodo de vida útil en el cual garantiza la calidad, seguridad y producto; deberá llevar la firma original, nombre y cargo técnico responsable del estudio.

- Establecer fecha de vencimiento del producto.
- Fijar las condiciones de almacenamiento de las muestras precisando temperatura de almacenamiento.

Si se trata de un producto de reinscripción debe enviar estudios actualizados de estabilidad por procesos de envejecimiento natural.

Cuando se presenta el estudio de estabilidad acelerado no excluye el desarrollo por parte del fabricante del correspondiente estudio de estabilidad natural que incluirá el respectivo estudio de estabilidad microbiológica.

## ANEXO 8

### CARPETA No. 1

#### SECRETARIA DEL DEPARTAMENTO

Deberá contener:

1. Solicitud con firmas originales y formulario de registro.
2. Copia del carné de afiliación del colegio de profesionales respectivo actualizado del representante químico farmacéutico o bioquímico farmacéutico y del abogado que firman la solicitud.
3. Copia del permiso de funcionamiento del establecimiento para producir, envasar, almacenar o comercializar productos naturales procesados de uso medicinal, nacional o

importado el mismo que tiene un (1) año y para su obtención deberá cumplir con los requisitos establecidos en el instructivo correspondiente anexo 1.

4. Para el caso de productos importados, adjuntar el registro sanitario y certificado de libre venta del país de origen actualizado legalizado. Este certificado debe garantizar que el laboratorio responsable de la elaboración del producto funciona legalmente y no se trata de fórmula exclusiva para exportar.

5. Licencia y/o poder legalizado del fabricante extranjero al nacional para elaborar y comercializar el producto natural en Ecuador. Convenio de fabricación en el país si lo existiera. Opcional en el caso de la empresa matriz y su subsidiaria.

6. Poder legalizado del fabricante nombrando al representante del producto y la autorización a la persona natural o jurídica para solicitar registro sanitario.

7. Interpretación del código de lote, documento original con la firma del técnico responsable de su elaboración.

8. Estudios y ficha de estabilidad del producto terminado para establecer el período de vida útil propuesto por el fabricante. Según anexo 6.

9. Debe presentar:

- Certificado de calidad de materia prima utilizada que incluya características físico químicas, análisis organoléptico y microbiológico, presencia de

impurezas (metales pesados u otros) y sus límites de tolerancia según normas técnicas.

- Certificado del producto terminado de lote en trámite con los límites de tolerancia. Si el laboratorio no está en capacidad de hacer los análisis señalados, deberá presentar certificado de algún laboratorio debidamente autorizado.

- Certificado del estándar categoría A, cromatografía categoría B y C.

- Certificado de identificación y/o comprobación de la especie vegetal, o animal y certificado de identificación del mineral firmado por el profesional correspondiente.

10. Metodología analítica: química, microbiológica, biológica y/o farmacológica, características físico - químicas y datos de otros ensayos según lo requiera la forma farmacéutica.

11. Si la materia prima es importada requiere certificado de análisis expedido por el técnico de la empresa fabricante y avalado por la autoridad competente del país de origen.

12. Monografía según anexo 6.

13. Especificación material de envase y empaque.

14. Descripción proceso de manufactura.

15. Justificación de la fórmula de composición.

16. Formato provisional de etiquetas externas e internas (En caso de producto importado traducido al español).

17. Documento del proveedor de la materia prima al laboratorio de fabricante del producto natural de uso medicinal conteniendo las condiciones de cultivo o manejo del recurso natural.

18. Certificado sobre el hábitat, época de recolección, propiedades y usos de las materias primas, extendido por el profesional correspondiente.

Nota: Todos los documentos de estas carpetas deberán ser originales o en su lugar presentar el original y sus copias para ser certificadas en la Secretaría del Instituto Nacional de Higiene.

19. Cheque certificado a nombre del Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical "Leopoldo

Izquieta Pérez.

ANEXO 8

CARPETA No. 2

LABORATORIO DE ANALISIS QUIMICO

1. Solicitud (copia).

2. Interpretación del código de lote (copia).
3. Ficha de estabilidad química (copia).
4. Muestras del estándar y su certificado de análisis (especificar si es primario o secundario).
5. Certificado de libre venta del país de origen, otorgado por la autoridad competente (copia).
6. Certificado de análisis de la materia prima: análisis organoléptico, características físico químicas, desintegración, punto fusión, ensayos para extractos fluidos y tinturas, extractos blandos y secos según técnica oficial y otros ensayos dependiendo de la materia prima.
7. Certificado de análisis de control de calidad del lote en trámite: Análisis organoléptico, físico químico, cuantitativo y otros ensayos según la forma farmacéutica. Para la cuantificación siempre y cuando demuestre que no lo puede realizar se acepta el perfil cromatográfico del producto terminado (cromatografía en capa delgada) y en aquellos casos en que sí se pueda cuantificar demostrado por reportes de la literatura de que existe el método se le concederá seis meses plazo para que presente.
8. Monografía según anexo 6.
9. Metodología analítica.

10. Especificaciones del producto terminado, materia prima, material de envase y empaque (copia).

11. Descripción de proceso de manufactura (copia).

12. Formato provisional de etiquetas internas y externas (copia).

## ANEXO 8

### CARPETA No. 3

#### DEPARTAMENTO DE CONTROL BIOLÓGICO DE PRODUCTOS

1. Solicitud (copia).

2. Interpretación del código del lote (copia).

3. Ficha microbiológica de estabilidad (copia).

4. Certificado de análisis de control de calidad del lote entregado con firma del técnico responsable de la elaboración (copia).

5. Standard y certificado de análisis del standard: No. de lote, potencia, fecha de expiración y firma del técnico responsable (Productos biológicos).

6. Metodología analítica biológica y microbiológica del producto terminado. Control microbiológico especialmente para bacterias, descripción de los métodos aplicables y/o referencias bibliográficas).

7. Monografía según anexo 6.

8. Especificaciones microbiológicas de las materias primas (copia).
9. Descripción de procedimiento de manufactura (copia).
10. Formato provisional de etiquetas externas e internas (copia).

## ANEXO 8

### CARPETA No. 4

#### LABORATORIO DE FARMACOLOGIA

1. Solicitud (copia).
2. Certificado de libre venta (copia).
3. Justificación de la fórmula de composición (copia).
4. Monografía según instructivo según anexo 6 (copia).
5. Formato provisional de etiquetas externas e internas (copia).
6. Certificado de análisis farmacológico (preclínica y clínico para categoría A, preclínica para categoría B).
7. Certificado de análisis toxicológico (agudo, subcrónico y crónico para categoría A y B y toxicidad aguda para categoría C).
8. Información dirigida al médico (categoría A, B y C).

Nota: Cuando no cumple con los numerales 6 y 7 se le concede para presentar documentos:

- Seis meses, para categoría A, B y C toxicidad aguda.
- Seis meses, para categoría B, toxicidad subaguda.
- Dos años para toxicidad crónica.

## ANEXO 8

### CARPETA 5

Para el interesado una copia de todos los documentos que constan en las otras carpetas.

## ANEXO 9

### DOCUMENTOS QUE DEBE INCLUIR PARA SOLICITAR EL REGISTRO SANITARIO

1. Formularios específicos para registro sanitario proporcionado por la Dirección General de Salud a

Anexo 66: Obtención de Extractos para pruebas fitoquímicas.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Bibliomed. BuenaSalud.com. [Online].; 2000 [cited 2014. Available from:  
<http://www.buenasalud.com/lib/ShowDoc.cfm?LibDocID=3064&ReturnCatID=1901>.
2. Lynch MJ. Métodos de Laboratorio. 2nd ed. México: Interamericana; 1972.
3. Gis Ibérica.com. [Online].; 2003 [cited 2014. Available from:  
[http://www.gisiberica.com/densimetr%EDa%20are%F3metros/fundamento\\_teorico.htm](http://www.gisiberica.com/densimetr%EDa%20are%F3metros/fundamento_teorico.htm).
4. Universidad Politécnica de Valencia. Riunet.upv.es. [Online]. [cited 2015. Available from:  
<http://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/12655/11.%20Art%C3%ADculo%20docente.%20Determinaci3n%20de%20la%20densidad%20de%20un%20l%C3%ADquido%20con%20el%20m3todo%20del%20picn3metro.pdf?sequence=1>.
5. Turner B. RENa.edu.ve. [Online].; 2008 [cited 2014. Available from:  
<http://www.rena.edu.ve/TerceraEtapa/Biologia/glandulas.html>.
6. Guyton AC. Fisiología Humana. 3rd ed. México: Interamericana; 1969.

7. Proyecto Bebé. Proyecto-bebe.es. [Online].; 2010 [cited 2014]. Available from: [http://www.proyecto-bebe.es/los\\_progestagenos\\_progesterona.htm](http://www.proyecto-bebe.es/los_progestagenos_progesterona.htm).
8. Ayala AEG. dfarmacia.com. [Online].; 2011 [cited 2014]. Available from: [http://www.dfarmacia.com/farma/ctl\\_servlet?\\_f=13&idContenido=90027662&idCategoria=4](http://www.dfarmacia.com/farma/ctl_servlet?_f=13&idContenido=90027662&idCategoria=4).
9. Argelia Garrido MPdIMLV. Potential health benefits of phytoestrogens. [Online]. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872003001100015&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872003001100015&script=sci_arttext).
10. Cervera C. Holistika.net. [Online].; 2006 [cited 2014]. Available from: [http://www.holistika.net/salud/mujer\\_y\\_salud/equilibra\\_tus\\_hormonas\\_y\\_disfruta\\_de\\_ser\\_mujer.asp](http://www.holistika.net/salud/mujer_y_salud/equilibra_tus_hormonas_y_disfruta_de_ser_mujer.asp).
11. Botanical-online.com. Infojardín.com. [Online].; 2005 [cited 2014]. Available from: <http://foroantiguo.infojardin.com/showthread.php?t=172819>.
12. Vereda HOG. Aromaterapia Egipcia.com. [Online].; 2012 [cited 2014]. Available from: <http://www.aromaterapiaegipcia.com/node/38>.
13. Lannes X. Salud Esencial.org. [Online].; 2013 [cited 2014]. Available from: <http://www.saludesencial.org/blog/se-puede-equilibrar-las->

hormonas-con-clary-sage/.

14. Shaanxi TOP Pharm Chemical Co., Ltd. Alibaba.com. [Online]. [cited 2014. Available from: <http://spanish.alibaba.com/product-gs/high-quality-100-natural-sclareol-salvia-sclarea-l-extract-60019022746.html>.
15. Medizzine.com. Medizzine.com. [Online].; 2009 [cited 2014. Available from: <http://www.medizzine.com/plantas2/salvia.php>.
16. Botanical-online SL. Botanical online.com. [Online].; 1999 [cited 2014. Available from: <http://www.botanical-online.com/medicinalssalviacontraindicaciones.htm>.
17. Dimitrios Kokkinopoulos KDCDBV. Leukemia Research. [Online].; 1999 [cited 2014. Available from: [http://www.ljournal.com/article/S0145-2126\(98\)00134-9/abstract](http://www.ljournal.com/article/S0145-2126(98)00134-9/abstract).
18. Perú, CCIMA. Carter Center Medicina Integrativa & Anti Envejecimiento. [Online]. [cited 2014. Available from: [www.ccimaperu.com](http://www.ccimaperu.com).
19. Clemente Viven. Clemente Viven.com. [Online].; 2010 [cited 2014. Available from: [http://blog.clementeviven.com/?page\\_id=32](http://blog.clementeviven.com/?page_id=32).
20. Moragues B. La Otra Información. [Online].; 2014 [cited 2014.

Available from: <http://beatrizmoragues.blogspot.com/2014/03/para-que-sirve-la-alfalfa-propiedades-y.html>.

21. Ecovisiones.cl. Ecovisiones.cl. [Online]. [cited 2014. Available from: <http://www.ecovisiones.cl/ecovida/hierbas/ALFALFA.htm>.

22. Alonso ID. Web Consultas.com. [Online].; 2014 [cited 2014. Available from: <http://www.webconsultas.com/belleza-y-bienestar/plantas-medicinales/valeriana-tranquilizante-natural-4737>.

23. Malbachas R. Las plantas curan. 2nd ed. Argentina: La verdad presente; 1988.

24. López JM. Fundación Europea del terapeuta. [Online].; 2013 [cited 2014. Available from: <http://fundacioeuropeadelterapeuta.com/wp-content/uploads/2012/09/Adaptogenos-Ansiolitios-y-Antidepresivos.pdf>.

25. Hierbitas.com. Hierbitas.com. [Online].; 2014 [cited 2014. Available from: <http://www.hierbitas.com/nombrecomun/Valeriana.htm>.

26. IKHLAS A. KHAN EAA. LEUNG'S ENCYCLOPEDIA OF COMMON NATURAL INGREDIENTS USED IN FOOD, DRUGS, AND COSMETICS. 3rd ed. Estados Unidos: Wiley; 2010.

27. Domínguez X. Métodos de investigación fitoquímica México: Limusa; 1988.
28. Bucay L. <http://dspace.esPOCH.edu.ec>. [Online].; 2009 [cited 2014. Available from: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/207/1/56T00179.pdf>
29. Ugaz OLd. Investigación Fitoquímica, Métodos en el estudio de productos naturales. 2nd ed.: Fondo Editorial de la Pontificia Universidad Católica del Perú; 1994.
30. Rondón FADIP. Química Viva [Revista Electrónica].; 2010.
31. CULTIMED. ictsl.net. [Online].; 2012 [cited 2014. Available from: <http://www.ictsl.net/downloads/microbiologia.pdf>.
32. Atarés Huerta LM. Portal de Youtube de la Universitat Politècnica de València. [Online].; 2011 [cited 2015. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=-j62jrp44yY>.
33. Presidencia de la República de Colombia. col.ops-oms.org. [Online].; 1995 [cited 2014. Available from: [http://www.col.ops-oms.org/medicamentos/Documentos/dec677\\_95.htm](http://www.col.ops-oms.org/medicamentos/Documentos/dec677_95.htm).
34. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. [controlsanitario.gob.ec](http://controlsanitario.gob.ec).

- [Online].; 2014 [cited 2014. Available from:  
<http://www.controlsanitario.gob.ec/normativa-vigente/>.
35. Lawless J. Aceites Esenciales Madrid: Susaeta Ediciones S.A.; 1995.
36. Rawlinson H. Tratamiento natural de la sexualidad: Testosterona y Estrógenos Madrid: Dilema; 2010.
37. Galeano JO. <http://farmacia.udea.edu.co>. [Online].; 2004 [cited 2014. Available from: <http://farmacia.udea.edu.co/~ff/formfarm.pdf>.
38. Wikipedia. Wikipedia.org. [Online].; 2014 [cited 2014. Available from: <http://es.wikipedia.org/wiki/Jarabe>.
39. Verde RFOC. Guía de las plantas medicinales de Castilla-La Mancha. 1st ed. Albacete: Altabán Ediciones; 2008.
40. INEN. [law.resource.org](http://law.resource.org). [Online].; 2012 [cited 2014. Available from: <https://law.resource.org/pub/ec/ibr/ec.nte.2074.2012.pdf>.
41. Beltrán CCM. El uso de los fitoestrógenos en la menopausia. [Online].; 2006 [cited 2014. Available from: [http://www.aeem.es/UserFiles/Media/guia\\_FINAL\\_040506.pdf](http://www.aeem.es/UserFiles/Media/guia_FINAL_040506.pdf).
42. Navarro B. Fitoterapia.net. [Online].; 2000 [cited 2014. Available from: [http://www.fitoterapia.net/revista/pdf/RDF1\\_3\\_FITOESTROGENOS.pdf](http://www.fitoterapia.net/revista/pdf/RDF1_3_FITOESTROGENOS.pdf)

43. Paca. DSPACE.esPOCH.edu.ec. [Online].; 2013 [cited 2014. Available from:  
<http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/2565/1/56T00332.pdf>.
44. Soler. Gastrosoler.com. [Online].; 2012 [cited 2014. Available from:  
[http://www.gastrosoler.com/pagina\\_nueva\\_164.htm](http://www.gastrosoler.com/pagina_nueva_164.htm).
45. Baty P. patrickbaty.co.uk. [Online].; 2011 [cited 2014. Available from:  
<http://patrickbaty.co.uk/2011/11/05/the-wilson-colour-chart/>.
46. Hanna Instruments. Hannainst.es. [Online].; 2013 [cited 2014. Available from: <http://www.hannainst.es/blog/indice-de-refraccin-y-sus-aplicaciones-en-la-industria-alimentaria/>.
47. Departamento de Normas, Consejo Alimenticio. colpos.mx. [Online].; 1984 [cited 2014. Available from:  
<http://www.colpos.mx/bancodenormas/nmexicanas/NMX-F-169-1984.PDF>.
48. Guyton H. Tratado de Fisiología Médica. 10th ed. México: Mc Graw Hill Interamericana; 2001.
49. TodoPapás. TodoPapás.com. [Online]. [cited 2015 1. Available from:  
<http://www.todopapas.com/fertilidad/fertilidad-en-la-mujer/la->

infertilidad-y-sus-tratamientos-66.

50. Pitt H. Fungi and food Spoilage. 2nd ed. Londres: Blackie Academic & Professional; 1997.

51. ICMSF. Microorganisms in food: Microbial Ecology of Food Commodities. 2nd ed. Londres: Blackie Academic & Professional; 2005.