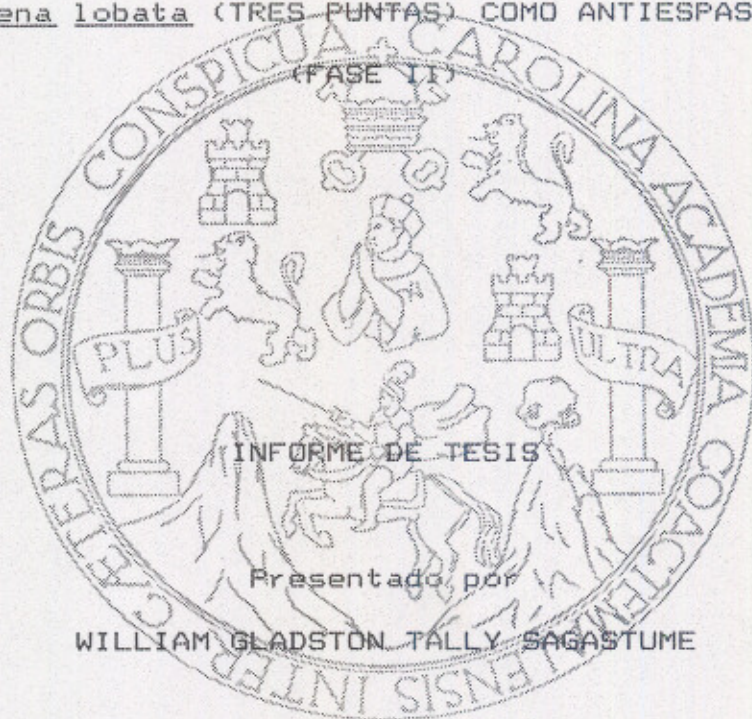


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

"CONTRIBUCION AL ESTUDIO FARMACOLOGICO DE LAS HOJAS DE
Neurolaena lobata (TRES PUNTAS) COMO ANTIESPASMODICO"



Para optar al Título de
QUIMICO FARMACEUTICO

Guatemala, octubre de 1994

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

DL
OK
+(672)RF

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

JUNTA DIRECTIVA

DECANO: Lic. Jorge Rodolfo Pérez Folgar
SECRETARIO: Licda. Eleonora Gaytan Izaguirre
VOCAL PRIMERO: Lic. Miguel Angel Herrera Galvez
VOCAL SEGUNDO: Lic. Gerardo Leonel Arroyo Catalán
VOCAL TERCERO: Lic. Miguel Orlando Garza Sagastume
VOCAL CUARTO: Br. Jorge Luis Galindo Arevalo
VOCAL QUINTO: Br. Edgar Antonio Garcia del Pozo

ACTO QUE DEDICO

A JESUCRISTO

A MIS PADRES

EDDIE HAROLD TALLY DOUGALL

POMPILIA SAGASTUME DE TALLY

A MIS HERMANOS

AIDA, HAYDEE, EDDIE JR., MARVA, SYLVIA,
BILLY.

A MIS COMPAÑEROS

AGRADECIMIENTO

A: Dra. Amarillis Saravia Gómez
 Lic. Federico Nave
 Por su valiosa asesoría.

 Lic. Mynor Hernandez Espina
 Licda. Lissete Madariaga
 Por su valiosa colaboración en la realización
 de este trabajo.

 Al departamento de Farmacología y Fisiología de la
 Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

 Mi especial agradecimiento a la Universidad de San
 Carlos de Guatemala.

I N D I C E

Contenido	Página
1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCION	3
3. ANTECEDENTES	4
4. JUSTIFICACION	5
5. OBJETIVOS	6
6. HIPOTESIS	7
7. MATERIALES Y METODOS	8
8. RESULTADOS Y DISCUSION	12
9. CONCLUSIONES	27
10. REFERENCIAS	28
11. ANEXOS	30

1. RESUMEN

Neurolaena lobata (tres puntas) es una planta muy utilizada en nuestro medio en caso de cólicos estomacales, malaria y diabetes; lo anterior es el elemento que motivó al desarrollo del presente trabajo de investigación, el cual busca determinar qué extracto según su polaridad es el que extrae el principio activo antiespasmódico en mayor proporción.

Inicialmente el trabajo partió de otra tesis que comprobó la efectividad de la infusión de las hojas de Neurolaena lobata como espasmolítico luego se hizo una revisión bibliográfica y posterior extracción del principio activo por el método fitoquímico de extracción continua.

Seguidamente, se realizó la evaluación farmacológica de los extractos y específicamente la determinación de su actividad antiespasmódica in vitro, en base al método Magnus y Cohen, realizado en el duodeno aislado de ratas albinas. Se aplicó dosis entre 2.33 y 16.33 mg. en el caso del extracto Hexánico, de extracto Etanólico se usó de 1 a 8 mg. y en el Acuoso de 0.5 a 10 mg.; del agonista Cloruro de Bario se usó 4 mg. y del fármaco de referencia se uso entre 0.05 y 0.4 mg.

La infusión de las hojas de Neurolaena lobata resultó ser antagonista solamente frente al Cloruro de Bario en la (Fase I) por lo que en el presente trabajo se utilizó como

agonista solamente el Cloruro de Bario.

Por el análisis de regresión lineal y pruebas de paralelismo de pendientes resultó que los extractos Hexánico y Etanólico poseen actividad espasmolítica al ser evaluados frente al Cloruro de Bario. Así también se determinó que el extracto Etanólico es el que tiene mayor concentración del principio activo que actúa como antiespasmódico; mostrando una Dosis Efectiva Media (DE50) de 0.5086 mg. y un intervalo de confianza del 95% de (2.14 - 4.85) mg.

Posteriormente a la evaluación farmacológica, se realizó el estudio toxicológico de los extractos que presentaron actividad antiespasmódica en 40 ratones las dosis administradas fueron: de extracto Etanólico 4, 6, 8 y 12 mg. y de extracto Hexánico 11.66, 14, 16.33 y 23.33 mg. los cuales después de la administración de las diferentes dosis no se registraron muertes y tuvieron un comportamiento normal después de 8, 24, 48 horas y 8 días después de la prueba.

2. INTRODUCCION

El estudio de plantas medicinales es de mucha importancia en nuestro país ya que son utilizadas para aliviar múltiples malestares y enfermedades. Estas plantas son usadas con mucha frecuencia entre nuestra población y por esto es necesario realizar un análisis farmacológico para verificar su eficacia.

La planta conocida popularmente como (tres puntas) Neurolaena lobata (ver anexo 1) es una hierba a la que se le atribuyen propiedades antiespasmódicas y en el presente estudio se comprobará qué solvente según su polaridad es el que extrae el principio activo en mayor proporción, con mayor efecto farmacológico.

La actividad antiespasmódica de los extractos de hojas de Neurolaena lobata se comprobará in vitro por el método Magnus y Cohen (1), evaluando los resultados obtenidos por medio de un diseño estadístico descriptivo y por el método de regresión lineal. La prueba toxicológica de los extractos que resulten espasmolíticos se evaluarán por el método Spearman y Karber (2).

3. ANTECEDENTES

Existen diversos estudios acerca de los usos populares y constituyentes fitoquímicos referentes a la planta Neurolaena lobata. En algunos de ellos se mencionan los usos populares más frecuentes, tales como carminativo y un excelente aperitivo, es estimado en América Central como un remedio para la malaria y usado como hipoglucemiante en Panamá (3,4). La literatura reporta estudios fitoquímicos del aislamiento de un nuevo compuesto, 6-hidroxikaempferol-3-metil-eter-7-sulfato, a partir de Neurolaena lobata (5). La infusión acuosa de las hojas de Neurolaena lobata (tres puntas) ejerce actividad antiespasmódica in vitro, mediada por receptores musculotrópicos; y que a dosis de 200 mg, 1000 mg y 5g/Kg de peso, no producen toxicidad aguda en ratones (6), evaluados por el método de Spearman y Karber (2).

4. JUSTIFICACIONES

Debido a que en Guatemala la medicina natural es de amplio uso popular, es necesario evaluar científicamente las propiedades de las plantas medicinales, para proporcionarle a la población guatemalteca una información verídica basada en datos científicos.

Las evaluaciones farmacológicas confirmatorias sobre la actividad antiespasmódica atribuida popularmente a Neurolaena lobata (tres puntas) motivó a realizar la presente investigación.

5. OBJETIVOS

5.1 General:

- Contribuir con la evaluación farmacológica de plantas a las que se les atribuyen propiedades medicinales de uso popular en Guatemala.

5.2 Específicos:

- 5.2.1 Comprobar la acción antiespasmódica de la Neurolaena lobata (tres puntas) utilizando extractos de diferente polaridad.
- 5.2.2 Determinar cual extracto de Neurolaena lobata (tres puntas) posee la mayor actividad antiespasmódica.
- 5.2.3 Corroborar el posible mecanismo de acción, por el cual actúa la Neurolaena lobata como antiespasmódico.
- 5.2.4 Determinar el efecto toxicológico de los extractos de la Neurolaena lobata (tres puntas).

6. HIPOTESIS

Por el método fitoquímico de extracción continua y según el incremento de polaridad de los solventes extractores, con el n-hexano se obtiene el extracto de hojas de Neurolaena lobata (tres puntas) que contiene el principio activo con el mayor efecto antiespasmódico.

7. MATERIALES Y METODOS

7.1 Universo de Trabajo:

Esta constituido por especímenes vegetales, consistentes en hojas de Neurolaena lobata (tres puntas).

7.2 Medios:

7.2.1 Recursos Humanos:

- Autor: WILLIAM GLADSTON TALLY SAGASTUME.
- Asesor: DRA. AMARILLIS SARAVIA GOMEZ.

7.2.2 Recursos Materiales:

- Baño de órganos tipo Vallete.
- Fisiógrafo marca Nihon Kohden.
- Material y Equipo de Laboratorio (cristaleria, estufas, balanzas, etc.).
- Ratas albinas adultas.
- Planta Neurolaena lobata.
- Sustancias Químicas (cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, bicarbonato de sodio, glucosa y fosfato disódico).
- Fármacos espasmogénicos y espasmolíticos (Cloruro de Bario, y Clorhidrato de Papaverina).

7.3 Procedimiento:

7.3.1 Revisión Bibliográfica.

7.3.2 Recolección y Clasificación de planta.

7.3.3 Herborización de la Planta.

7.3.4 Preparación de las Muestras:

Se emplearon aproximadamente 1000 gr. de hojas frescas de Neurolaena lobata (tres puntas), 5 Lts. de etanol al 95% y 4 lts. de n-hexano y se sigue el esquema de la figura 1, anexo 2.

7.3.5 Evaluación de la acción antiespasmódica in vitro de la infusión y de los extractos de acuerdo al método de Magnus y Cohen (1).

7.3.6 Principio:

Comparando los resultados obtenidos frente a los espasmos del intestino aislado, provocados por fármacos parasimpaticomiméticos, es posible determinar la acción antiespasmódica cuantitativamente.

7.3.7 Metodología:

Se utilizan ratas albinas adultas en ayuno de 24 h, se sangran por la sección de las carótidas. Tomándose rápidamente por laparotomía mediana un fragmento de 8 a 10 cm. de duodeno liberado de su mesenterio (inmediatamente después de su esfínter pilórico que se elimina). Se coloca en una caja de Petri que contiene solución Tyrode (ver anexo 3) a una temperatura de 36.5°C, para limpiarlo. Se separa un fragmento de 1.5 a 2.0 cm. del órgano y se le hacen ligaduras flojas a cada extremo de la porción del intestino; se lleva el órgano a una cuba de 15 ml. en un baño para órganos aislados tipo Vallete, el cual está a una temperatura

constante de 36.5°C. El intestino separado permanece en reposo durante 20 minutos con varios lavados de solución Tyrode; la experimentación comienza cuando el fragmento de intestino está estabilizado.

7.3.8 Espasmogénicos:

El Cloruro de Bario ejerce su acción directamente sobre el músculo liso. El espasmogénico se utiliza como referencia a fin de dilucidar al posible mecanismo de acción del principio activo de la planta.

7.9.9 Acción Espasmolítica:

Se busca la dosis del espasmolítico Papaverina a dosis de 0.30 mg/ml. que introducido 30 seg. antes del espasmogénico de referencia Cloruro de Bario a dosis de 4 mg., en el baño de órganos, disminuye de 45 a 55 % la contracción provocada por éste último.

7.3.10 Acción Espasmogénica:

Se agregó Cloruro de Bario a dosis de 4 mg., lo cual causa una contracción del fragmento de duodeno de 2-5 cm. de altura sobre el fisiógrafo. Este ensayo se repite varias veces hasta obtener para una misma dosis una respuesta idéntica.

Se realizan tres lavados con solución Tyrode a 36.5°C. aproximadamente y se deja reposar el fragmento de 3 a 5 min. entre cada ensayo.

Se introduce a la cuba la dosis a evaluar de cada extracto iniciando con 5mg/Kg de peso y dependiendo de

la respuesta del fragmento del duodeno, esta dosis efectiva (para cada uno de los extractos a ensayar), 30 seg. antes de una nueva adición de Cloruro de Bario de 4 mg. y se observa sobre el fisiógrafo el porcentaje de inhibición. Como fármaco de referencia se utiliza Clorhidrato de Papaverina a dosis de 0.30 mg/ml. Se procedió a evaluar con dosis progresivas de los extractos.

Los lavados con solución Tyrode deben ser numerosos y rápidos para eliminar la potencia de la acción antiespasmódica del segmento intestinal con el Cloruro de Bario.

7.3.11 Estudio Toxicológico:

Se procede según el método Spearman y Karber (2) en el se trabaja con ratones blancos de un peso aproximado de 20 g. recibiendo alimentación idéntica. El producto a ensayar son los extractos de Neurolaena lobata que hayan resultado ser espasmólíticos, administrados por vía oral.

A dosis altas, la muerte aparece en algunos minutos, a veces instantáneamente, pudiendo ser los signos precursores: temblores, espasmos, sialorrea, sudores, espasmos respiratorios, convulsiones, etc. Se anotan los ratones que mueren en el transcurso de 8 días.

Por el método fitoquímico de extracción continua se obtuvieron tres extractos a partir de las hojas de Neurolaena lobata (tres puntas); los resultados de la presente investigación se muestran en las tablas 1, 2, 3, 4 las cuales muestran el análisis estadístico de los resultados del extracto Hexánico, Etanólico, Acuoso y del fármaco de referencia Clorhidrato de Papaverina respectivamente.

Las tablas muestran las dosis que se usaron en las pruebas ensayadas en intestinos de ratas albinas para comprobar la efectividad de los extractos de Neurolaena lobata como espasmolíticos. En base a los resultados presentados, los cuales partieron del desarrollo de las curvas dosis-respuesta (gráficas 1, 2,) podemos inferir que el extracto con mayor poder espasmolítico es el extracto Alcohólico que con una dosis de 3.2258 mg. inhibió el 50 % de la contracción provocada por 4 mg. de Cloruro de Bario; mientras que el extracto Hexánico lo hizo con 11.6258 mg. (gráficas 3, 4, 5, 6, 7). El extracto Acuoso muestra resultados en los cuales aumenta la contracción del intestino siendo de esta forma un espasmogénico y al mismo tiempo potencializa la acción espasmogénica del Cloruro de Bario.

TABLA No.1

EXTRACTO HEXANICO		
X	Log X	Y
Dosis (mg)		% de Inhibición
2.3333	0.3680	20.3586 1.1753 -5.8835
4.6666	0.6690	15.2931 41.7640 34.7051
10.5000	1.0212	35.5367 30.5779 42.9747
11.6666	1.0667	55.3350 65.2605 35.4839
14.0000	1.1461	68.2349 50.5877 47.0582
16.3333	1.2131	78.8233 78.8233 61.1760

$$Y = -31.5160 + 76.5147X$$

TABLA No. 2

EXTRACTO ETANOLICO		
X	Log. X	Y
Dosis (mg)		% de Inhibición
1	0	6.1224 4.0816 4.0816
2	0.3010	47.7778 33.3333 40.0000
3	0.4771	42.8571 40.8163 38.7755
4	0.6121	64.4444 62.6222 64.4444
5	0.6990	55.1020 53.0612 58.7755
6	0.7782	71.1111 71.1111 84.4444
8	0.9031	77.7778 86.6667 93.3333

$$Y = 6.9728 + 84.5924X$$

TABLA No. 3

EXTRACTO ACUOSO		
X	Log. X	Y
Dosis (mg)		% de Inhibición
0.5	-0.3010	4.7600
		-16.6670
		-16.6670
1	0.0000	-16.6670
		-16.6670
		-9.5240
1.5	0.1761	-7.1428
		-7.1428
		-9.5240
2	0.3010	-2.3809
		-2.3809
		-2.3809
5	0.6990	2.3809
		2.3809
		2.3809
7.5	0.8751	-28.5700
		-28.5700
		-28.5700
10	1.0000	-28.5700
		-28.5700
		-28.5700

$$Y = -8.097 - 11.711X$$

TABLA No. 4

FARMACO DE REFERENCIA (Clorh. de Papaverina)		
X	Log. X	Y
Dosis (mg)		% de Inhibición
0.05	-1.3010	16.6670 11.9050 19.0470
0.10	-1.0000	26.1905 28.5714 26.1905
0.20	-0.6990	42.8571 38.0950 47.6190
0.40	-0.3979	69.0470 71.4280 73.8090

$$Y = 90.7964 + 60.6378X$$

TABLA No.5

EVALUACION DE LAS ECUACIONES * p=0.001 *						
	Ecuación	r	Fca.	Fcr.	tca.	tcr.
Papaverina	$y=90.80+60.84x$	0.969	153.78	4.96	12.40	2.23
Ext. OH	$y= 6.97+84.59x$	0.955	196.83	4.38	14.03	2.09
Ext. Hex.	$y=-31.52+76.51x$	0.869	58.38	4.38	7.64	2.09

* Significativo (ANDEVA para regresión y t de Student para r)

En la tabla No. 5 se evalúan las ecuaciones: ANDEVA para la regresión lineal, las cuales muestran que están relacionadas linealmente, lo cual significa que existe una adecuada curva DOSIS - RESPUESTA y para evaluar la correlación (r) se usó la prueba t de Student mostrando que r es significativo por lo que se deduce que existe una buena correlación entre las variables.

TABLA No. 6

EVALUACION DEL PARALELISMO * P>0.05 *		
Comparación	tca.	tcr.
Papaverina - Ext. OH	2.548	2.045
Papaverina - Ext. Hex.	1.225	2.045

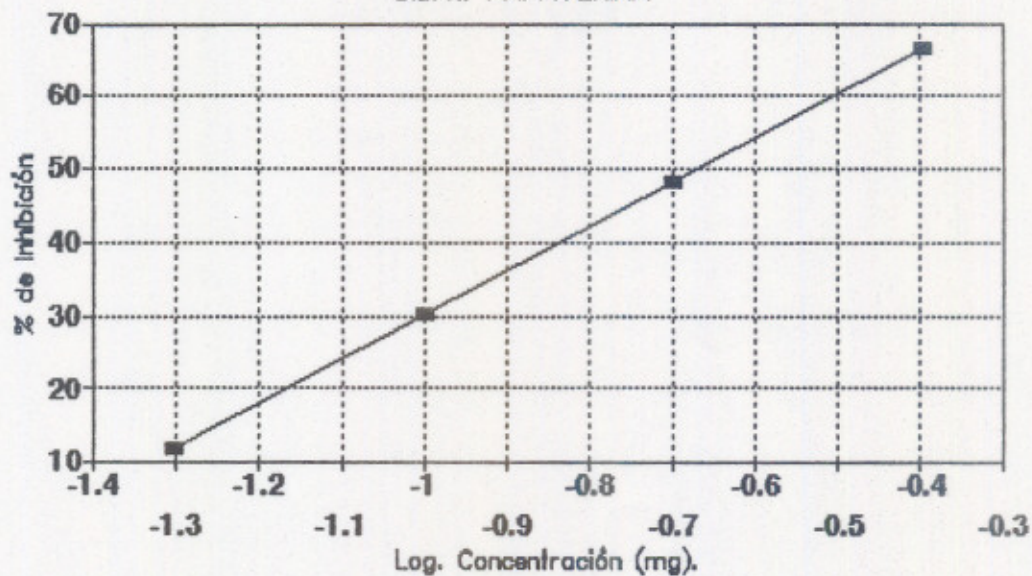
La evaluación del paralelismo entre pendientes se hizo con los extractos que mostraron buena respuesta y fueron

comparados con el fármaco de referencia Clorhidrato de Papaverina, ver tabla No. 6 y gráficas No. 1 y 2.

GRAFICA No. 1

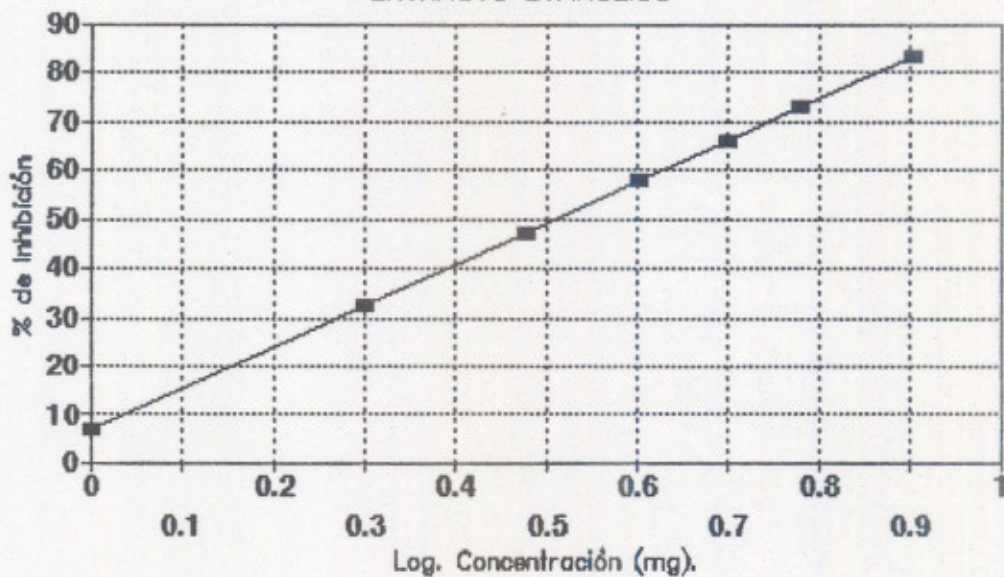
$$Y = 90.7964 + 60.6378X$$

Clorh. PAPAVERINA



$$Y = 6.9728 + 84.5924X$$

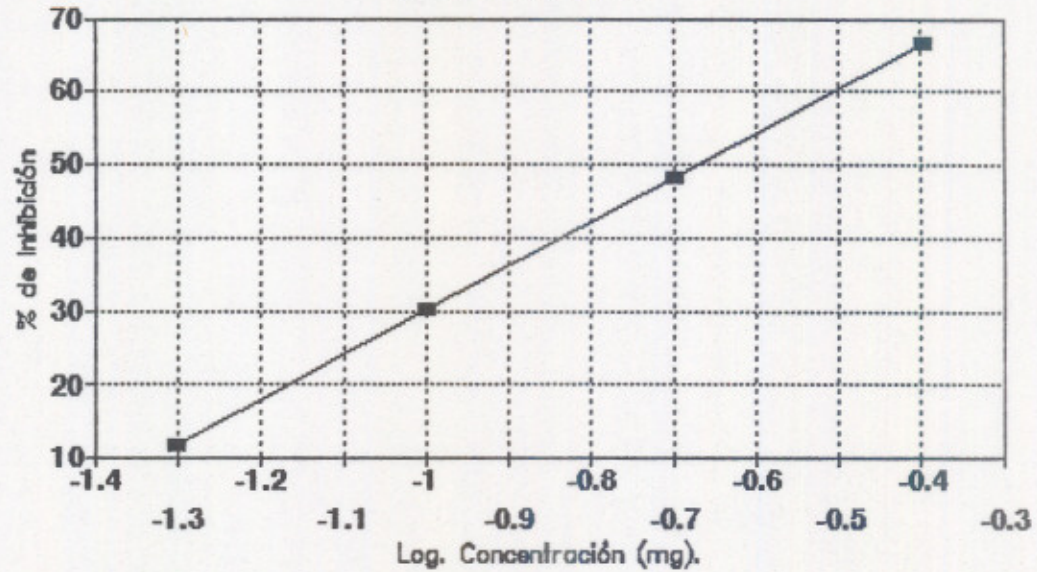
EXTRACTO ETANOLICO



GRAFICA No. 2

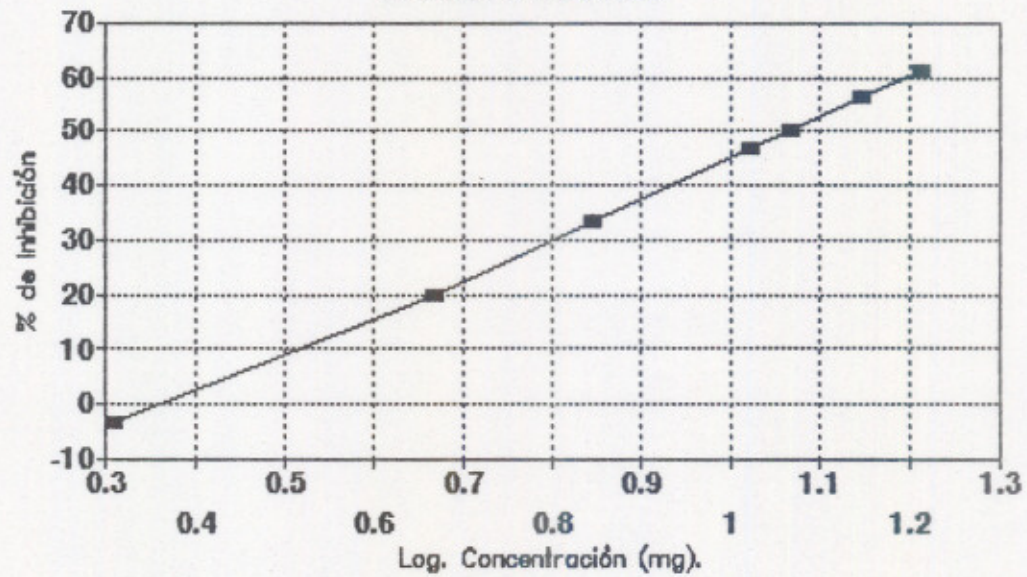
$$Y = 90.7964 + 60.6378X$$

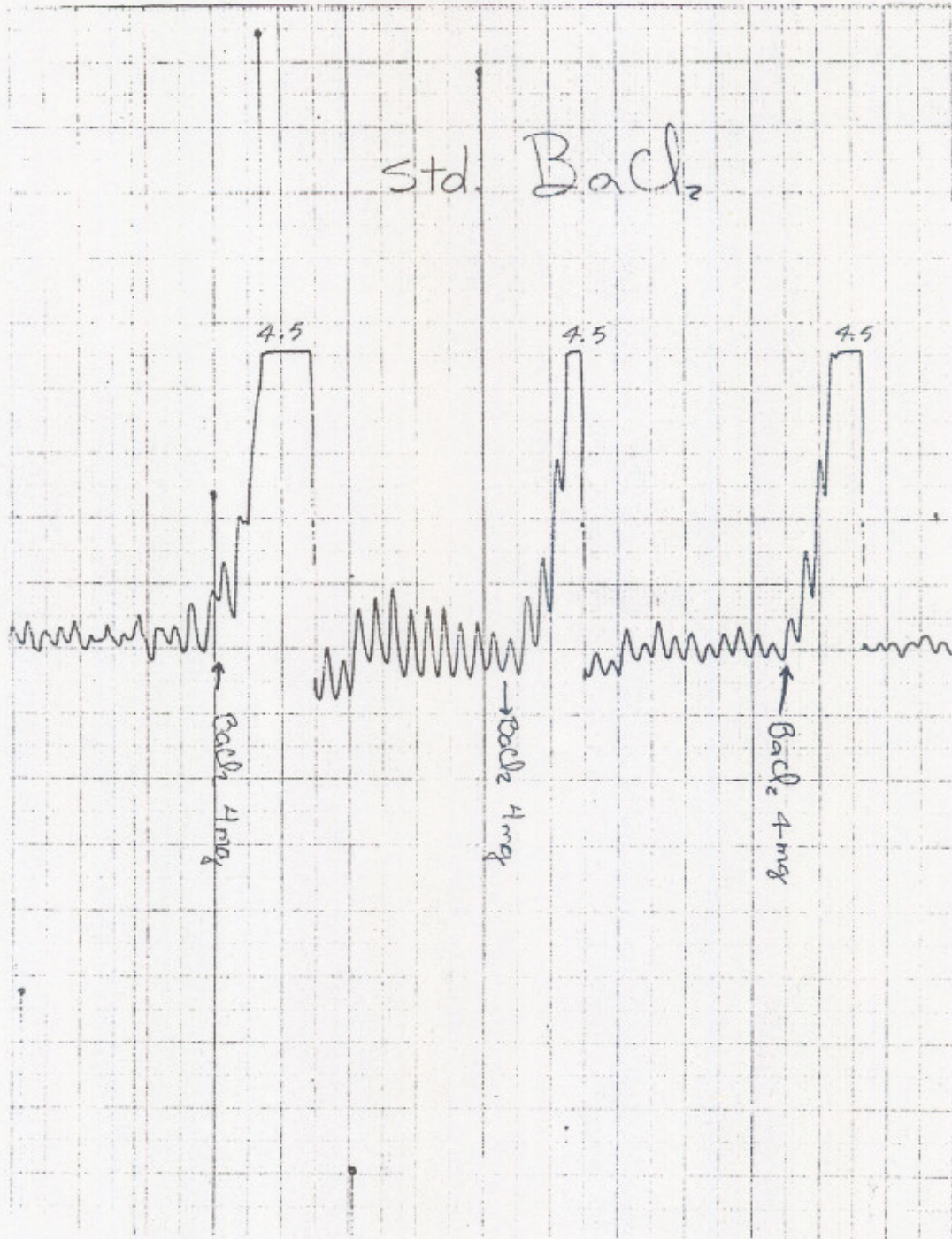
Clorh. PAPAVERINA



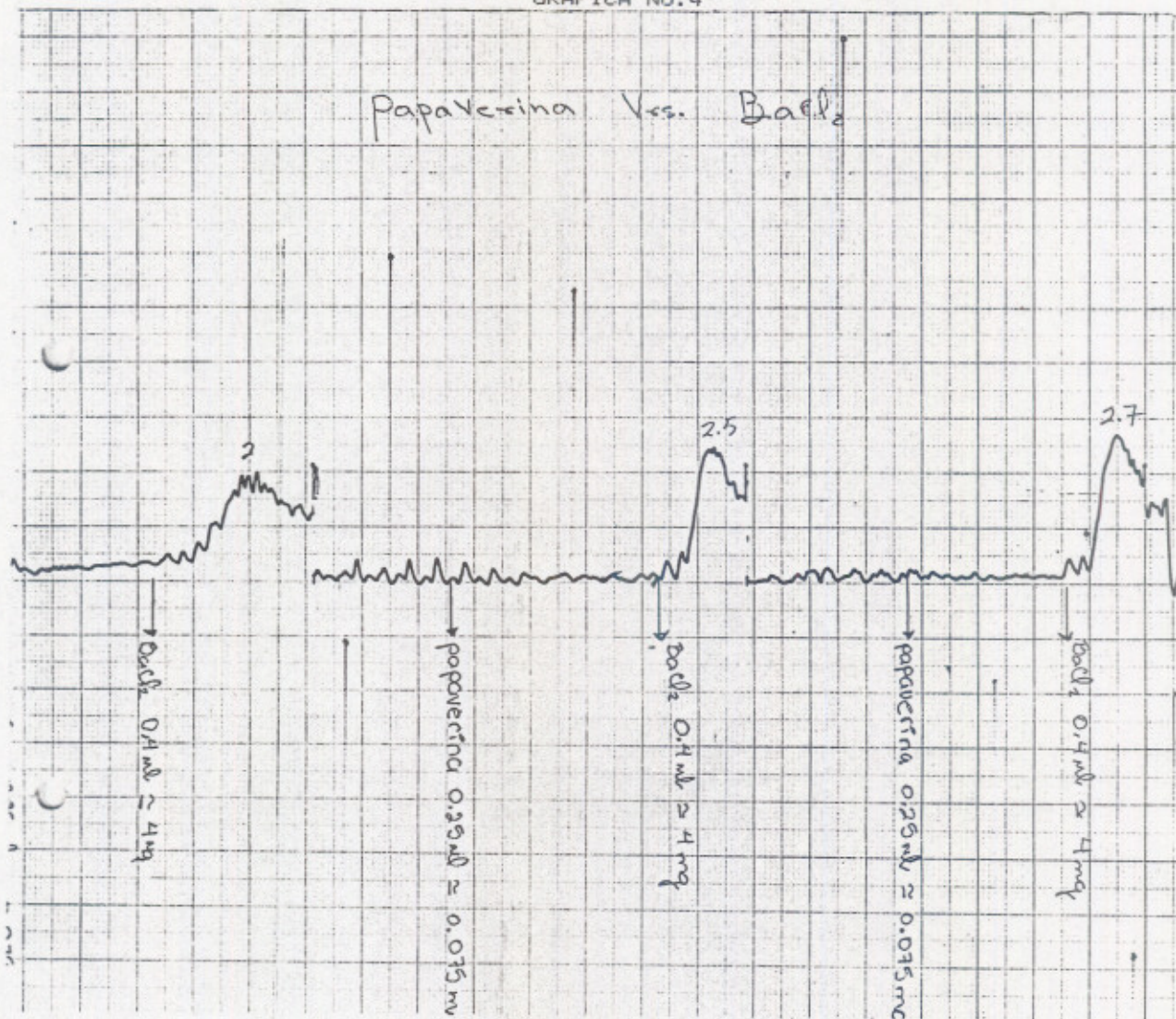
$$Y = -31.5160 + 76.5147X$$

EXTRACTO HEXANICO

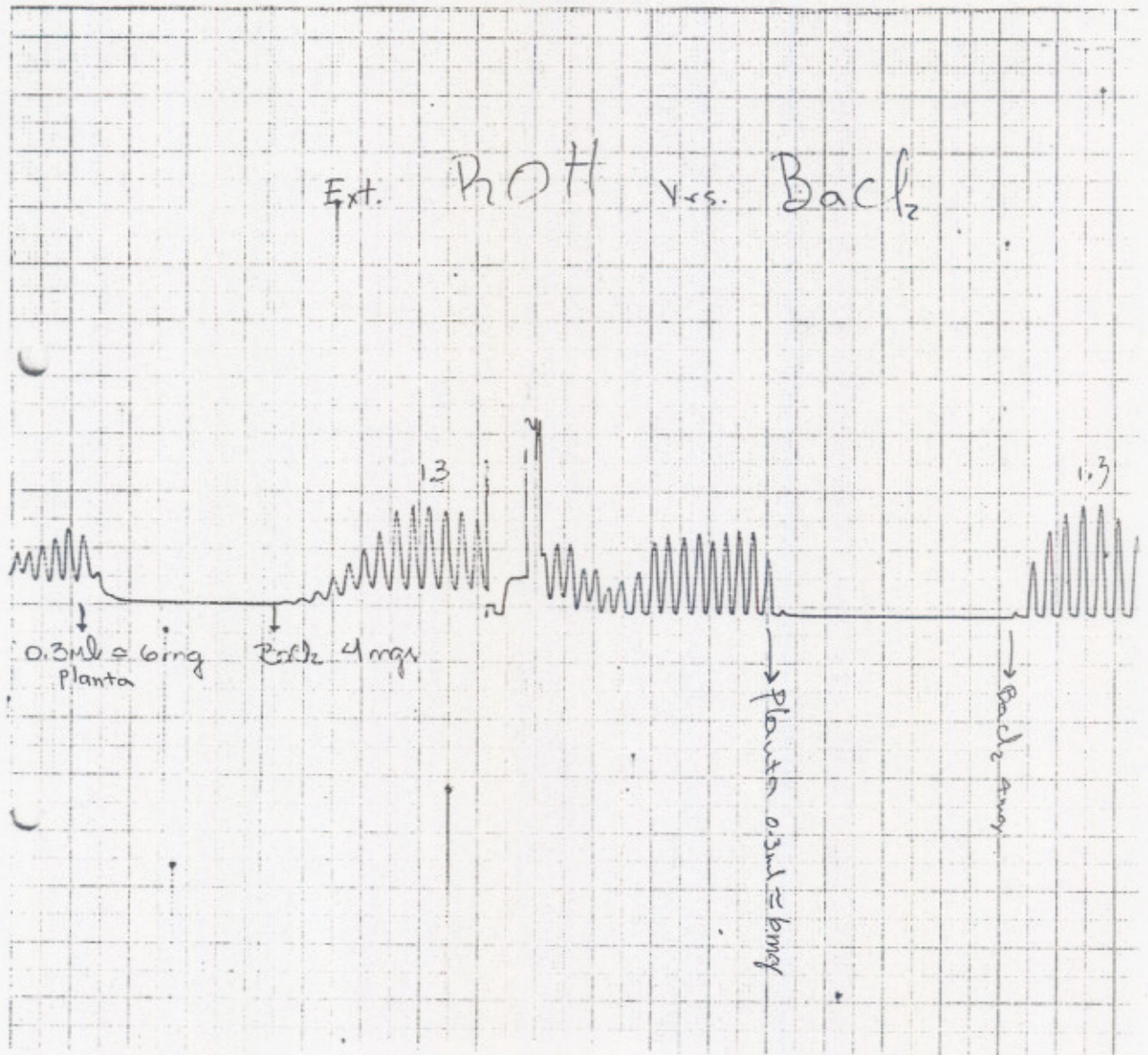




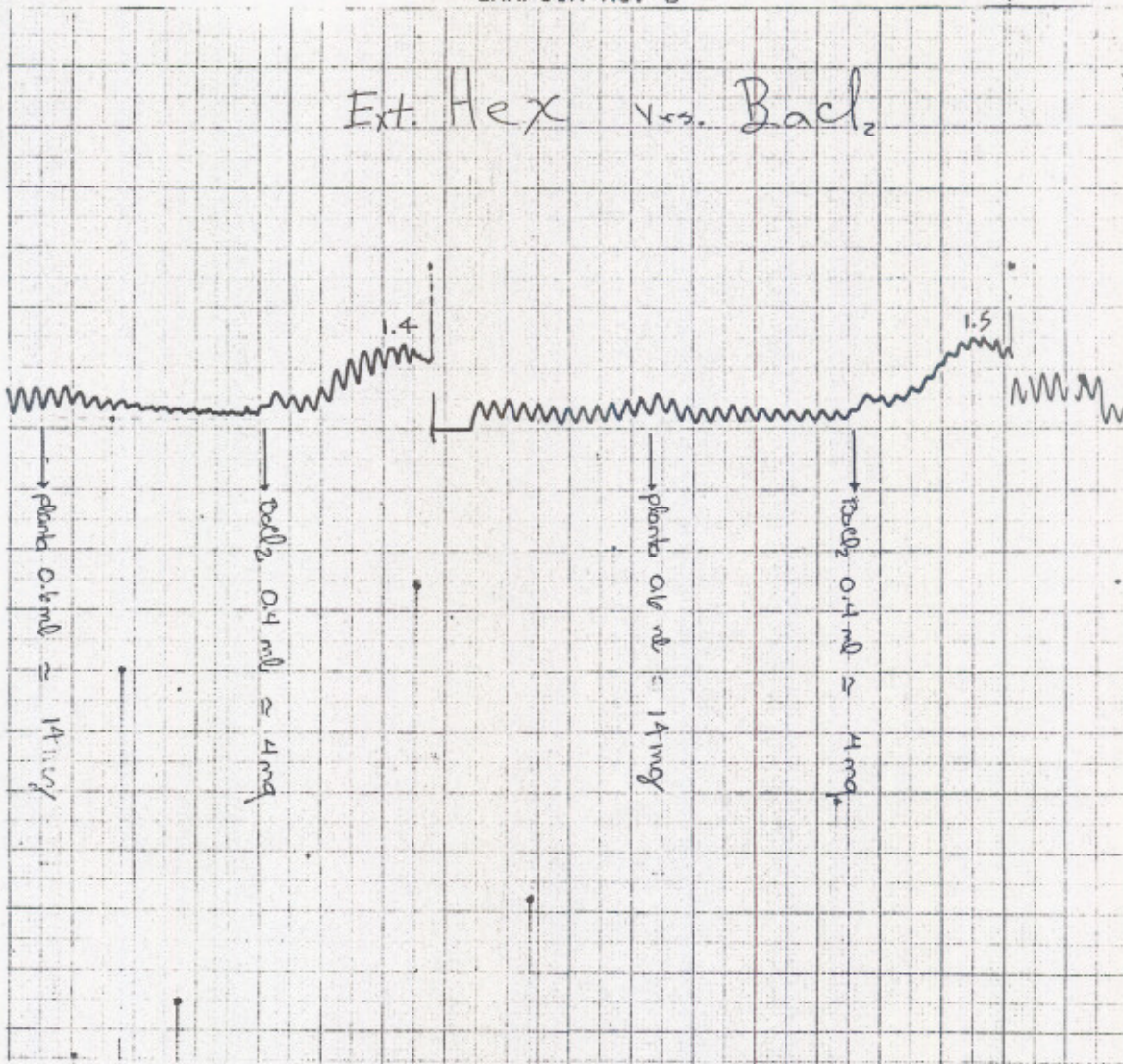
Papaverina Vers. BaCl₂

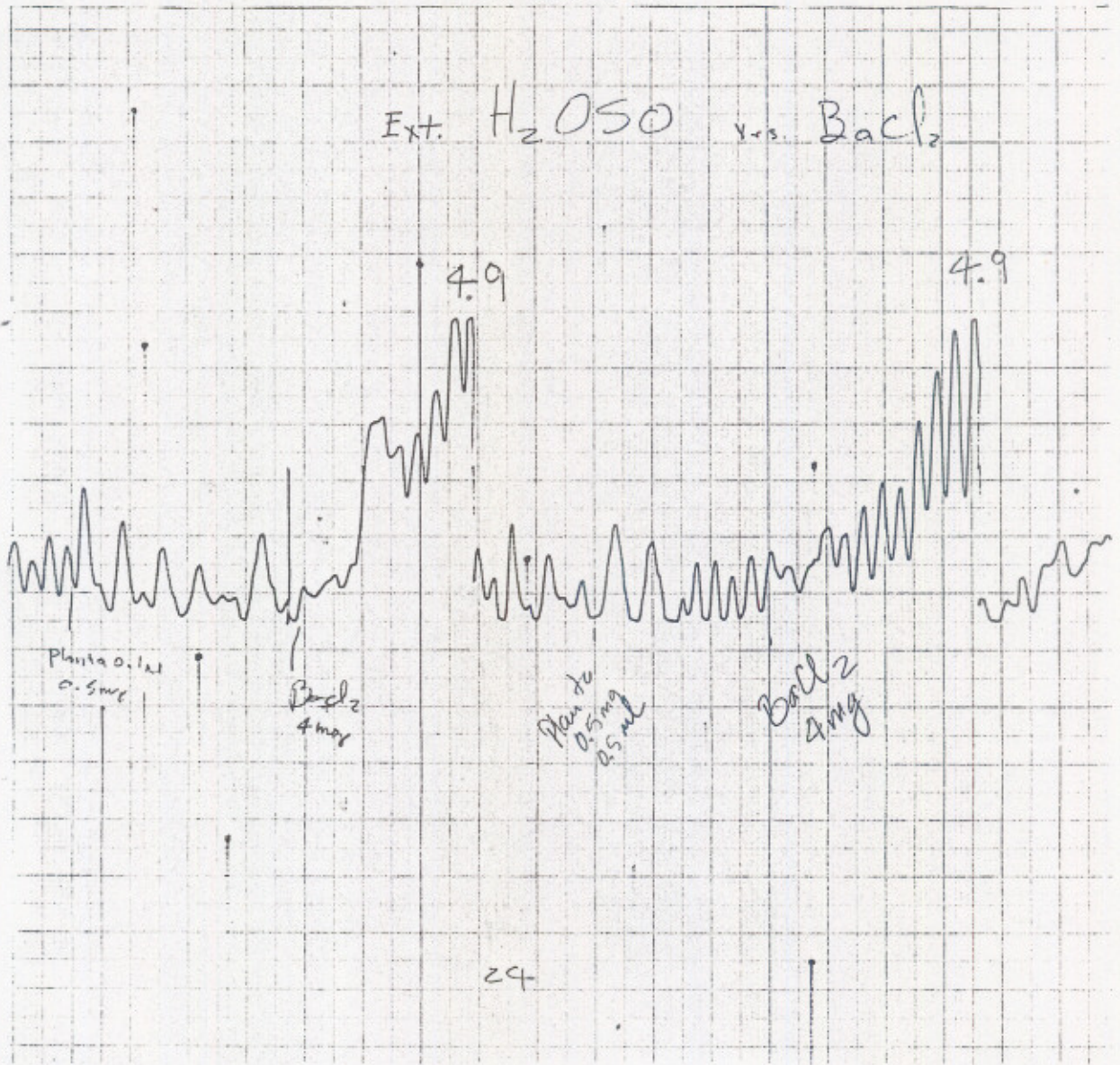


Ext. R_{OH} vs. BaCl₂



Ext. Hex vs. BaCl₂





En las gráficas No. 1 y 2 se visualiza que en los ensayos que se hicieron con los extractos Hexánico y Etanólico los porcentajes de inhibición son directamente proporcionales a las dosis administradas.

En la prueba del paralelismo entre pendientes $t_{cr.} > t_{cal.}$ la pendiente del extracto que muestra similar comportamiento que el fármaco de referencia es el extracto Hexánico esto lo muestra la tabla No. 6; aunque los resultados muestran que el extracto con mayor poder espasmolítico es el extracto Alcohólico.

TABLA No. 7

DOSIS EFECTIVA MEDIA		
Extracto	DE50	Intervalo de Confianza del 95%
ETANOLICO	3.2258 mg.	(2.1449 - 4.8507) mg.
HEXANICO	11.6258 mg.	(9.9839 - 13.5363) mg.

*Frente a 4 mg. de Cloruro de Bario

En la tabla No. 7 se muestran las Dosis Eficaces Medias (DE50) de los extractos que resultaron ser espasmolíticos, siendo el extracto Etanólico el de mayor poder. Los rangos de las Dosis Efectivas Medias están calculadas con un intervalo de confianza del 95%.

TABLA No. 8

POTENCIA RELATIVA (M)	
Extracto	M
ETANOLICO - PAPAVERINA	16.0647
HEXANICO - PAPAVERINA	58.8300

La prueba de Potencia Relativa la muestra la tabla No. 8 en la que se deduce que el extracto Alcohólico posee la potencia relativa más cercana al valor presentado por el fármaco de referencia, y comparando el extracto Alcohólico frente al Hexánico, el Alcohólico es 3.66 veces más potente.

9. CONCLUSIONES

- 9.1 Los extractos Alcohólico y Hexánico de las hojas de Neurolaena lobata (tres puntas) poseen acción espasmolítica in vitro en intestinos aislados de ratas.
- 9.2 El extracto Alcohólico es el que inhibe con mayor potencia y significancia los espasmos producidos por el Cloruro de Bario, comprobándose el posible mecanismo de acción musculotrópico.
- 9.3 Se rechaza la hipótesis planteada en la investigación, comprobándose que con el n-hexano no se extrae el principio activo con el mayor efecto antiespasmódico.
- 9.4 El extracto Acuoso posee algún componente espasmódico que potencializa la acción del Cloruro de Bario.

10. RECOMENDACIONES

- 10.1 Que las autoridades competentes fomenten el estudio de las plantas medicinales para la aplicación dentro de la medicina alternativa.
- 10.2 Seguir con las siguientes fases del estudio farmacológico, para llegar a determinar que compuesto químico es el responsable de la actividad antiespasmódica que posee la planta Neurolaena lobata.
- 10.3 Informar a la población que usa plantas medicinales los resultados de los análisis farmacológicos que se llevan a cabo en la Universidad de San Carlos.

11. REFERENCIAS

- 11.1 Magnus, Cohen. Methode utilisant le duodene isolé de Rat D'apres. Saravia A, trad. Francia: 1904, 1956.
- 11.2 Spearman, Karber DJ, Finner Statistical Method in Biological Assay. London. CH Griffin and Co, 1952. 524 p.
- 11.3 Seminario Tramil 5, Elementos para una Farmacopea Caribeña; Investigación Científica y uso popular de plantas medicinales en el Caribe. Honduras: Universidad Nacional Autónoma, Doc Tec. 1989. (p. 44-45).
- 11.4 Morton JF. Atlas of Medicinal Plants of Midle America. Illinois: Charles Thomas Publishers, 1981. XXVIII+1420p. (p. 734, 746-747).
- 11.5 Kerr KM, Morby TJ, Yoser S. Phytochemistry 6-Hydroxyflavonoids and 6-Methoxyflavonoids from Neurolaena lobata & Neurolaena macrocephala. OXF. 1981; 20(4):791-794.

in vitro de Lippia dulcis (oruzús) y Neurolaena lobata (tres puntas). Guatemala: Universidad de San Carlos, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1993. 43 p.

11.7 Standley P, Nahs D, Williams D. Flora de Guatemala. Field Museum of Natural History. vol.24, Part XII, 1976. 603 p. (p. 272).

11.8 House R, Lagos WS, Torres C, Manual Popular de Plantas Medicinales de Honduras. 2a. ed. 1989. 134 p.

11.9 Cronquist A, Botánica Básica. México. CECSA, 1982. 587 p.

CLASIFICACION BOTANICA (9).

Reino	:	Vegetal
Sub-reino	:	Embriobionta
División	:	Magnoliophyta
Clase	:	Magnoliopsida
Sub-clase	:	Asteridae
Familia	:	Asteridaceae
Género	:	Neurolaena
Especie	:	<u>lobata</u> (L.) R.Br.

DESCRIPCION

Hierba de tallo áspero-velludo y estriado, de 1 a 4 m. de alto; a veces son pocas ramas, hojas de pecíolo corto o casi irregularmente dentadas, inflorescencias corimbo-paniculadas, cabezuelas usualmente numerosas, discoides con poco más o menos 20 flores involucros de 5-6 mm. de alto, las flores son pequeñas, amarillas sin rayos. (4,7).

Nativa del Caribe y distribuida desde Yucatán hasta el Norte de Colombia y Venezuela. En Guatemala, se ha descrito en: Alta Verapaz, Chiquimula, Escuintla, Izabal, El Petén, El Progreso, Quezaltenango, Retalhuleu, San Marcos, Santa Rosa y Suchitepequez. (4,8).

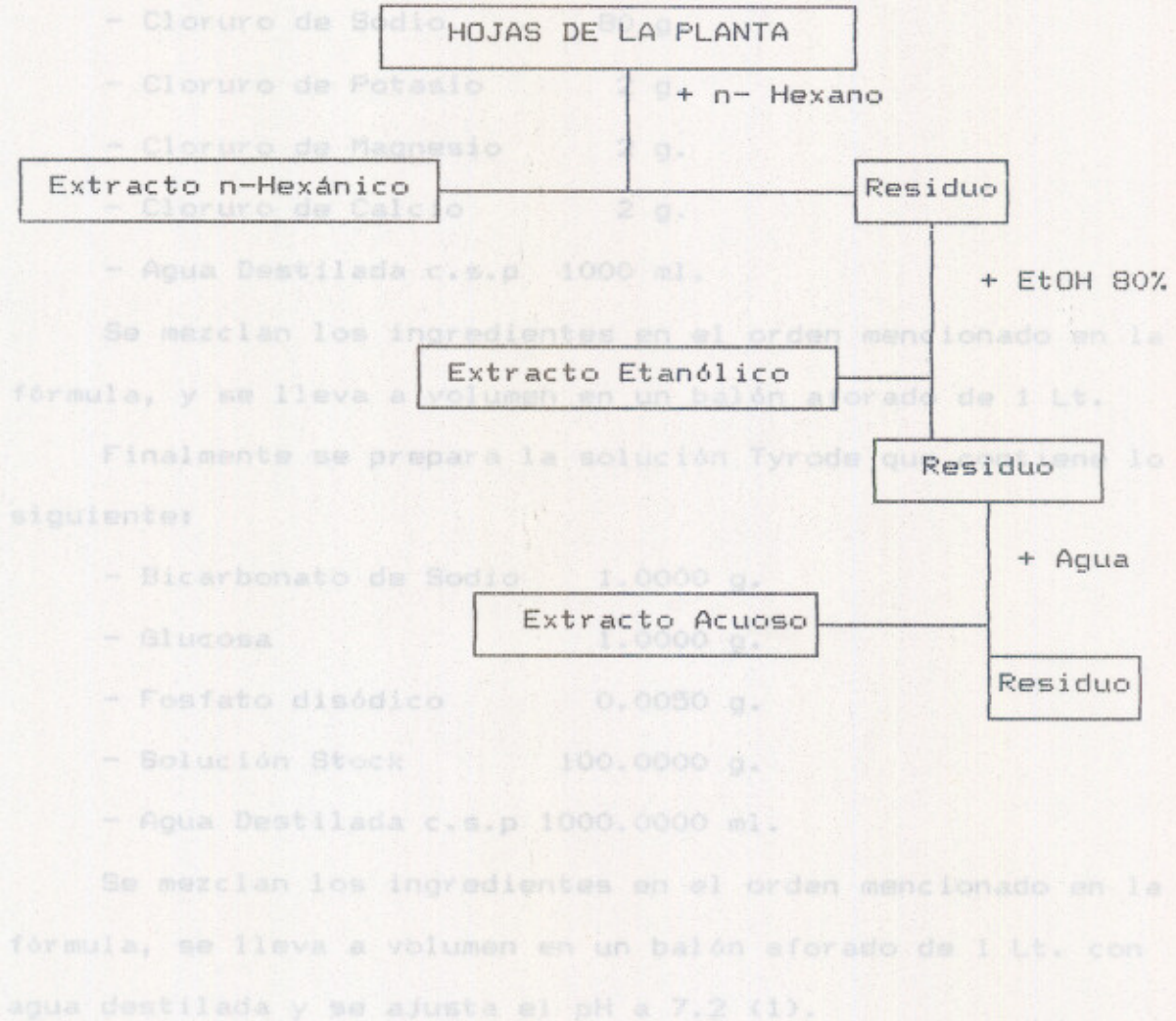
USOS POPULARES MAS COMUNES DE LA PLANTA

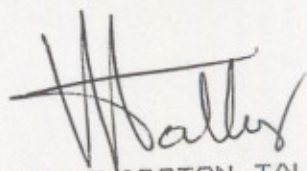
En América Central es conocida como un remedio para la malaria. El extracto amargo, mezclado con alcohol, es reportado como un efectivo carminativo y un excelente aperitivo. En la cuenca del Caribe, los principales usos que se le han dado, son: para la diabetes, en Cuba; la decocción de la planta, es para aliviar dolencias en alcohólicos. En el pasado, se usó como diurético, y la planta como emplasto en llagas inflamadas y úlceras. (3,4).

FIGURA 1

EXTRACCION DE LAS HOJAS DE Nerolaena lobata

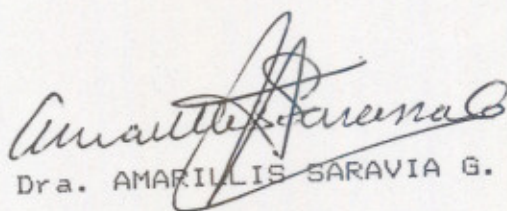
Preparación de la Solución Stock:





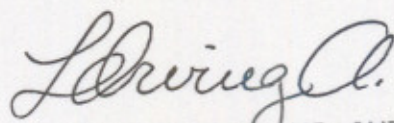
WILLIAM GLADSTON TALLY SAGASTUME

Autor



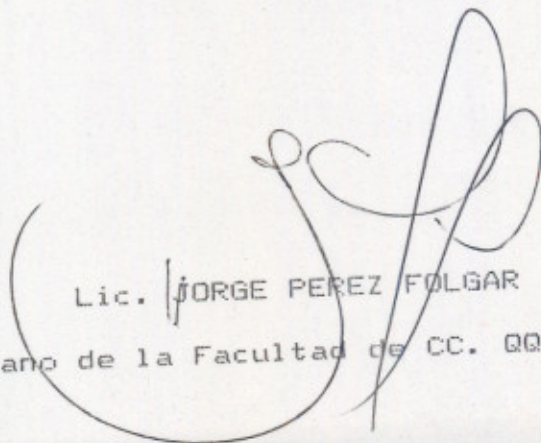
Dra. AMARILLIS SARAIVIA G.

VoBo. Asesora



Licda. LILLIAN IRVING ANTILLON

VoBo. Directora de la Escuela de Química Farmacéutica



Lic. JORGE PEREZ FOLGAR

VoBo. Decano de la Facultad de CC. QQ. y Farmacia

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central