

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

Estudio Farmacológico de los extractos hexánico-cloroformico, cloroformo-metanol (9:1), metanólico y acuoso de la especie *Lippia alba* (Salvia sija), como antiinflamatorio (Estudio farmacológico fase II).



Para optar al título de  
Químico Farmacéutico

Guatemala noviembre de 1999.

JUNTA DIRECTIVA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

DECANA	LICDA. HADA MARIETA ALVARADO
SECRETARIO	LIC. OSCAR FEDERICO NAVE HERRERA
VOCAL I	DR. OSCAR MANUEL COBAR PINTO
VOCAL II	DR. RUBEN DARIEL VELASQUEZ MIRANDA
VOCAL III	LIC. RODRIGO HERRERA SAN JOSE
VOCAL IV	BR. DAVID ESTUARDO DELGADO GONZALEZ
VOCAL V	BR. ESTUARDO SOLORZANO LEMUS

## DEDICATORIA

A DIOS

Agradeciéndole la sabiduría que me brindó.

A LA VIRGEN MARIA

Por darme la paciencia y guiarme en los momentos difíciles.

A MI MADRE

Por sus consejos y entendimiento.

A MI PADRE

Por su apoyo y la paciencia que me brindó.

A MIS HERMANOS

Roberto y Hugo con todo el cariño que se merecen.

A MI ESPOSA

Por el amor incondicional.

A MIS ABUELITOS

Carlos Horacio García  
Que DIOS lo tenga en la gloria  
Carmen H. García.  
Con mucho cariño

Carlos Roberto Cortéz.

Que DIOS lo tenga en la gloria  
María Cándida Prado  
Que DIOS la tenga en la gloria

A MIS TIOS

En especial a: Bertha García y César Augusto.  
Rodolfo, Ninett, Ana María, Dora, René, Carlos y Héctor.  
Con mucho cariño

A MIS PRIMOS

Por el apoyo brindado.

A MIS AMIGOS

En especial a la familia Méndez Conyedo.  
Doris Solís, Nixón García, Erwin de la Rosa y Francisco Dardón.

## AGRADECIMIENTOS

A la Licda. Marta Inés Reyes Mayén  
Por su asesoría en el presente trabajo de investigación.

A la Licda. Raquel Pérez Obregón  
Por su colaboración en el presente trabajo de Investigación.

A la Dra. Ingebor Berger  
Por la ayuda brindada en la elaboración del presente trabajo.

## INDICE

	Pag.
1. Resumen	1-2
2. Introducción	3
3. Antecedentes	4
4. Justificación	5
5. Objetivos	6
6. Hipótesis	7
7. Materiales y métodos	8-18
8. Resultados	19-54
9. Discusión de resultados	55-57
10. Conclusiones	58
11. Recomendaciones	59
12. Referencias	60-62
13. Anexos	63-74

## 1.- RESUMEN

El presente estudio fué realizado con el propósito de evaluar la actividad antiinflamatoria de los extractos hexánico, clorofórmico, cloroformo-metanol 9:1 , metanólico y acuoso de la especie Lippia alba (salvia sija) como un estudio farmacológico fase II.

Los extractos se prepararon según la metodología de Ciulei (1), la actividad antiinflamatoria de los extractos se evaluó por medio de la inducción de edema en la región subplantar de la pata derecha del ratón, propuesta por Winter y colaboradores y modificado por Sugishita(2,3). El tamizaje fitoquímico se realizó por medio de pruebas convencionales propuestas por Ciulei (1), Medinilla, B., y otros autores (4). Para garantizar que los ensayos no son tóxicos a las dosis investigadas se llevó a cabo el ensayo de toxicidad aguda DL<sub>50</sub> (5).

De los resultados obtenidos de la actividad antiinflamatoria se pudo determinar que el extracto hexánico presenta actividad antiinflamatoria a dosis de 152, 175 y 201 mg/kg de peso, el extracto clorofórmico tiene actividad a dosis de 132, 152, 175 y 201 mg/kg de peso, el extracto cloroformo-metanol (9:1) tiene actividad a dosis de 152, 175 y 201 mg/kg de peso, el extracto metanólico tiene actividad a dosis de 115, 132, 152, 175 y 201 mg/kg de peso y el extracto acuoso presenta actividad a dosis de 175 y 201 mg/kg de peso.

Con los datos obtenidos se elaboró una curva de porcentaje de inflamación vrs.tiempo, para hacer el análisis estadístico de la actividad antiinflamatoria, para lo cual se calculó mediante integración numérica el área bajo la curva como variable de respuesta. Con las áreas obtenidas para cada tratamiento, se realizó la prueba de ANDEVA de dos vías y al establecer diferencia entre los tratamientos, se realizó la prueba de DUNNETT, para evaluar el efecto

antiinflamatorio de los tratamientos frente al control negativo. Nivel de significancia ( $p < 0.05$ ).

Se evaluó la toxicidad aguda a concentraciones de 250, 350 y 450 mg/kg de peso del extracto metanólico, que fué el que presentó mejor respuesta antiinflamatoria, no mostrando a esas concentraciones ninguna toxicidad.

En cuanto a los resultados que presenta el tamizaje fitoquímico se presume la presencia de flavonoides del tipo flavonas y flavonoles también antraquinonas del tipo antronas.

## 2.- INTRODUCCION

Guatemala presenta una variedad de plantas medicinales utilizadas comúnmente por la población en el tratamiento de muchas afecciones, además son un recurso importante y una alternativa para la terapia de sus enfermedades, por lo cual se hace necesario el estudio científico de las especies vegetales para determinar cualitativamente sus propiedades y que puedan utilizarse con seguridad y eficacia en la resolución de los problemas de salud, ya que se espera que para el año 2000 sea realmente una terapia incluida en los programas de atención primaria.

De la especie Lippia alba (salvia sija), de la cual se ha determinado la actividad antiinflamatoria de las infusiones de sus hojas, tallos y raíces a diferentes dosis (6); es conveniente continuar con los estudios farmacológicos y fitoquímicos (fase II), recolectando y extrayendo con solventes de distintas polaridades (hexano, cloroformo, cloroformo-metanol (9:1), metanol y agua) y determinar experimentalmente cuál es el responsable del efecto antiinflamatorio.

Para determinar este efecto antiinflamatorio se procede a realizar las distintas extracciones, luego se establece el ensayo farmacológico en ratones albinos dividiéndolos en grupos similares, provocándoles edema en la pata posterior derecha, este edema es evaluado por medio de un pletismómetro digital durante 5 horas y posteriormente se realiza un análisis estadístico (ANDEVA, DUNNET) Nivel de significancia  $p < 0.05$ . Determinando el extracto con mayor acción antiinflamatoria. Así también se evaluó la dosis letal media ( $DL_{50}$ ) del extracto con mayor acción antiinflamatoria. Y además se realizó un tamizaje fitoquímico del extracto que presentaba mejor respuesta antiinflamatoria.



### 3.- ANTECEDENTES

#### 3.1 ESTUDIOS REALIZADOS:

En 1995 Mendoza C. realizó un estudio en el que demostró que la especie Lippia alba posee actividad antimicrobiana. (7).

Sánchez F. realizó un estudio en 1994 demostrando que las infusiones de Lippia alba poseen actividad analgésica. (6)

Figuroa M. en 1992 demostró que la especie Lippia alba no posee actividad contra *Cándida albicans*.(8).

Alvarez A. realizó en 1987 estudios antimicrobianos *in vitro* que demuestra que la maceración hidroalcohólica de las hojas de Lippia alba tiene actividad contra *S. aureus.*, *S. neumoniae.*, *S. pyogenes* y *Salmonella typhi*.(9)

Júarez C. en 1982 realizó un estudio acerca de la acción antibacteriana de plantas comunmente usadas para el tratamiento de piodermis, demostrando que la especie Lippia alba posee dicha acción. (10).

#### 3.2 TOXICIDAD:

La infusión de hojas de Lippia alba (salvia sija) no resultó tóxica al ser evaluada como sedante e hipnótica a dosis bajas como a dosis elevadas.(11)

#### 4.- JUSTIFICACION

Anteriores trabajos con la especie Lippia alba (salvia sija) con infusiones de sus tallos, hojas y raíces han demostrado un efecto antiinflamatorio a diferentes dosis.

Por lo anteriormente expuesto se hace necesario continuar con los estudios farmacológicos y fitoquímicos (fase II) y demostrar por medio de la polaridad de los diferentes extractos, cuál es la porción responsable del mayor efecto antiinflamatorio.

## 5.- OBJETIVOS

### 5.1 OBJETIVOS GENERALES:

- Dar seguimiento a las investigaciones iniciadas con la especie Lippia alba (salvia sija).
- Proporcionar información de la actividad farmacológica y fitoquímica, correspondiente a la especie Lippia alba (salvia sija), para que sirva de base a futuros trabajos.

### 5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Determinar el extracto de las hojas de la especie Lippia alba (salvia sija), que presente mayor respuesta antiinflamatoria, en ratones albinos.
- Tamizar fitoquímicamente, el extracto que presente la mejor respuesta antiinflamatoria de las hojas de la especie Lippia alba
- Determinar la dosis letal media (DL<sub>50</sub>) de el o los extractos crudos de las hojas de la especie Lippia alba (salvia sija), responsables de la actividad antiinflamatoria.

## 6.- HIPOTESIS

De los extractos (hexánico, clorofórmico, cloroformo-metanol (9:1), metanólico y acuoso) obtenidos de las hojas de la especie Lippia alba (salvia sija), uno posee la mayor actividad antiinflamatoria *in vivo* en ratones albinos.

## 7.- MATERIALES Y METODOS

### 7.1 UNIVERSO DE TRABAJO:

Extractos obtenidos de las hojas de la especie Lippia alba (salvia sija).

### 7.2 MEDIOS:

#### 7.2.1 Recursos Humanos:

- ◆ Autor del trabajo: Br. Edgar Alberto Cortéz García.
- ◆ Asesora: Licda. Marta Inés Reyes Mayén.

#### 7.2.2 Recursos Materiales:

- ◆ Laboratorio de Farmacología, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.
- ◆ Bioterio de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
- ◆ Material y equipo de laboratorio.
- ◆ Pletismómetro digital Ugo Basile, modelo No. 56288.
- ◆ Ratonos albinos hembras (sujetos de experimentación) 25-30 g de peso.
- ◆ Reactivos químicos.
- ◆ Fármaco antiinflamatorio (Fenilbutazona). (ver anexo 3).
- ◆ Solventes para las extracciones (hexano, cloroformo, metanol y agua).
- ◆ Solución de Pletismómetro (ver anexo 4).
- ◆ Jeringas de 1 ml.
- ◆ Sondas orogástrica.
- ◆ Suspensión de caolín al 1%.

### 7.3 PROCEDIMIENTO:

7.3.1 Revisión bibliográfica.

7.3.2 Recolección de las hojas de Lippia alba (salvia sija).

7.3.3 Secado de la planta (hojas) por secado indirecto al sol.

7.3.4 **Molienda de la planta** : utilizando tijeras para cortar el material vegetal, las hojas secas de Lippia alba se redujeron de tamaño, luego se pasaron por un molino de aspas para disminuir el tamaño de la partícula .

7.3.5 **Obtención de los extractos:** (1,4) (ver anexo 4).

♦ **Obtención del extracto hexánico:** En un percolador de 2000 ml adaptado, se extrajo el material vegetal seco de hojas con 1500 ml de hexano aproximadamente por medio de percolación a temperatura ambiente y durante varios días se repitió este procedimiento. Se procedió a la filtración del extracto obtenido y se reconcentró en rotavapor a temperatura controlada menor de 45°C y a presión reducida. Finalmente se llevó a sequedad en una desecadora que contenía sílica gel.

♦ **Obtención del extracto clorofórmico:** El residuo de las hojas del extracto hexánico, se extrajo por medio de percolación con 1500 ml aproximadamente de cloroformo al igual que el anterior.

♦ **Obtención del extracto cloroformo-metanol (9:1):** El residuo de las hojas del extracto clorofórmico, se extrajo por medio de percolación con 1500 ml aproximadamente de cloroformo-metanol (9:1) al igual que el anterior.

♦ **Obtención del extracto metanólico:** El residuo de las hojas del extracto clorofórmico-metanol (9:1), se extrajo por medio de percolación con 1500 ml aproximadamente de metanol al igual que el anterior.

♦ **Obtención del extracto acuoso:** Se pesaron 100 gramos del material

vegetal residual utilizado para la preparación del extracto metanólico y se hizo una infusión , seguidamente se filtro, el filtrado obtenido se sometió al proceso de liofilización.

**7.3.6 Ensayo Farmacológico:** El método que se utilizó para determinar la acción antiinflamatoria fue el método descrito por Winter y colaboradores, modificado por Sugishita y colaboradores (2,3).

**PRINCIPIO:** El edema es provocado en el ratón por una inyección subplantar en la pata posterior derecha de una suspensión de caolín al 1%. El porcentaje de inhibición de la inflamación es evaluado a 1,3 y 5 horas después del inicio del experimento por pletismografía.

**PROCEDIMIENTO:** Se utilizaron ratones albinos hembras de un peso aproximado de 25 a 30 gramos, se dividieron en 8 lotes de 4 ratones cada uno; se utilizó suspensión de caolin al 1%, fenilbutazona como fármaco de referencia a dosis de 80 mg/kg de peso (12-13) (ver anexo 2).

Los grupos de 4 ratones comprenden:

- 1.- Grupo control (agua)
- 2.- Grupo referencia (fenilbutazona)
- 3.-Grupo con dosis de 100 mg/kg de peso\*
- 4.-Grupo con dosis de 115 mg/kg de peso\*
- 5.-Grupo con dosis de 132 mg/kg de peso\*
- 6.-Grupo con dosis de 152 mg/kg de peso\*
- 7.-Grupo con dosis de 175 mg/kg de peso\*
- 8.-Grupo con dosis de 201 mg/kg de peso\*

(\*) Grupos de dosis diferentes del extracto de las hojas de la especie Lippia alba (salvia sija).

Al tiempo 0 se administró el fármaco de referencia al respectivo grupo, al control se le administró solamente el vehículo en el cual se formulan los extractos, a los 6 grupos restantes se les administró oralmente las diferentes dosis de los extractos. Se midió el

volumen de la pata posterior derecha de cada uno de los animales de los lotes en el plestismómetro de agua (Letica). A los 30 minutos se les aplicó a todos los grupos de animales 0.05 ml de caolin al 1% en la aponeurosis plantar de la pata posterior derecha. El edema producido se cuantificó por medio del pletismómetro digital, midiendo el volumen de la pata de todos los animales de 1,3 y 5 horas de la aplicación de la inyección.

El porcentaje de inflamación para cada tratamiento a distintos tiempos se calculó según la fórmula:

$$\% \text{ de inflamación} = \frac{Vf_x - V_o}{V_o} \times 100$$

$Vf_x$  = Volumen después de 1, 3 y 5 horas de la inyección

$V_o$  = Volumen normal de la pata del ratón (inicial)

Si el porcentaje de inflamación por efecto del extracto de las hojas de la especie Lippia alba (salvia sija) en estudio es significativamente menor que el control se puede decir que los extractos tienen propiedad antiinflamatoria.

El porcentaje del grupo que se evaluó con fenilbutazona permite estimar la efectividad antiinflamatoria de la planta en estudio (6).

**7.3.7 Ensayo toxicológico, Método de Spearman y Karber (5):** Se determinó la Dosis Letal Media ( $DL_{50}$ ) al extracto que presentó el efecto antiinflamatorio significativo comparada con el fármaco de referencia. El ensayo preliminar se trabajó con ratones albinos, con un peso aproximado de 20-30 gramos procedentes de una misma camada e igual número de hembras y machos. La alimentación fue idéntica para todos los sujetos experimentales. La substancia a ensayar se administró por vía oral, observándose estrictamente durante un período de 24 horas, esperando hasta 8 días después de la administración para observar si se dió la muerte de algún animal.



En el ensayo definitivo, se evaluaron dosis diferentes que fueron 250, 350 y 450 mg/kg de peso, observándose el comportamiento de los ratones, peso y número de animales muertos. La muerte puede manifestarse a las 1, 2, 4, 6, 24 y 48 horas y un máximo de 8 días o bien morir instantáneamente o pocos minutos después de administrar la dosis.

Los signos precursores de muerte pueden ser temblores, sialorrea, sudores, espasmos respiratorios, convulsiones, etc. Para obtener los resultados de la toxicidad del extracto se aplicó la fórmula de Karber y Behrens:

$$DL_{50} = Df - (a \times b) / n$$

en donde:

a = suma de muertos de lotes consecutivos/2

b = diferencia entre las 2 dosis consecutivas

Df = primera dosis que mata a todos los animales

n = número de animales por lote.

**7.3.8 Caracterización Fitoquímica:** Se realizó un tamizaje fitoquímico utilizando ensayos macro y semimicro. Se utilizó además, técnicas cromatográficas (CCF) convencionales (ver anexo 5) para la caracterización fitoquímica preliminar, esto se llevó a cabo en el extracto que presentó mejor respuesta antiinflamatoria. (1,4).

#### 7.3.8.1 Ensayo macro y semimicro:

### 7.3.8.1.1 ALCALOIDES:

**\* Ensayo de coloración:** Se tomó el volumen equivalente a 25g de extracto de material vegetal o 1 g de extracto. Se evaporó en baño de maría hasta consistencia de miel. Se adicionó 5 ml de ácido clorhídrico 2N y agitó. Se filtró. Al filtrado se le adicionó unas gotas de hidróxido de amonio al 10% hasta pH 8 a 9. Posteriormente se extrajo con 3 porciones de 10 ml de cloroformo.

La fase clorofórmica: se evaporó en baño de maría, y se redisolvió el residuo en 5 ml de ácido clorhídrico 2N y se agitó y filtró. Se dividió en 4 tubos.

Tubo 1: Se le agregó 5 gotas del reactivo de Mayer's.

Tubo 2: Se le agregó 5 gotas del reactivo de Dragendorff.

Tubo 3: Se le agregó 5 gotas del reactivo de Wagner.

Tubo 4: Tubo testigo.

La fase acuosa: Se le adicionó ácido clorhídrico 2N hasta pH ácido. Se filtró y a la solución clara se le dividió en 4 tubos y se procedió como en la fase clorofórmica.

Como control positivo se usaron soluciones al 1% de atropina y papaverina, luego durante 2 horas se observó si existe precipitado o turbidez o precipitación de complejo.

**\* Cromatografía en capa fina:** a 1 gramo de material vegetal seco se le agregó 1 ml de hidróxido de amonio al 10% y 5 ml de metanol. Se colocó en baño de maría a 60°C 5 minutos. Se aplicó en cromatoplaça de silica gel 60F<sub>254</sub>. Se usó como standard una solución al 1% de papaverina y atropina en metanol.

**Fase móvil:** acetato de etilo-metanol-agua (100:13.5:10)

n-butanol-ácido acético-agua (4:1:1)

n-butanol-ácido acético-agua (10:2:1)

**Revelador:** Dragendorff.

#### 7.3.8.1.2 TANINOS:

\* **Ensayo de coloración:** Se evaporó un volumen equivalente a 10g de extracto de metanol al 80% del material vegetal. Se añadió 25 ml de agua caliente al residuo y agitó con varilla y se dejó enfriar. Se agregó 1 ml de solución de NaCl al 10% y filtró. Se adicionó 3 ml de filtrado a 4 tubos de ensayo:

Tubo 1: Testigo

Tubo 2: 4 a 5 gotas de solución de gelatina al 1%

Tubo 3: 4 a 5 gotas de gelatina-sal (1% de gelatina y NaCl al 10%).

Tubo 4: 3 a 4 gotas de solución de  $\text{FeCl}_3$  al 10%.

Se observó si existía la formación de precipitado y/o cambios de color.

#### 7.3.8.1.3 FLAVONOIDES:

\* **Ensayo de coloración:** 5 gramos del extracto se hidrolizaron con HCl 2N mediante reflujo y calentamiento por media hora. El extracto hidrolizado se partió con eter dietílico y se tomó la fase etérica (4ml), se reconcentró a sequedad, se redisolvió con etanol al 80% y se dividió en 4 tubos de ensayo haciéndoles lo siguiente:

Tubo 1: testigo

Tubo 2: Se le agregó magnesio metálico y 3 gotas de HCL concentrado

Tubo 3: Se le agregó 3 gotas de ácido sulfúrico concentrado

Tubo 4: Se le agregó 3 gotas de  $\text{FeCl}_3$  al 10%.

Se evaluaron reacciones y cambios de coloración con el tubo testigo.

\* **Cromatografía en capa fina:** 1 gramo de material vegetal seco se extrajo con 10 ml de metanol por 5 minutos en baño de maría a 60°C. Se filtró y la solución clara se aplicó a cromatoplasas. Como standard se emplearon soluciones al 0.05%

de flavonoides.

**Fase móvil:** acetato de etilo-ácido fórmico-ácido acético glacial-agua (100:11:11:27)

**Revelador:** Reactivo de productos naturales-polietilenglicol:

Solución 1: solución metanólica al 1% de difenilboriloxitetilamina (NP).

Solución 2: solución etanólica al 5% de polietilenglicol 4000 (PEG).

#### 7.3.8.1.4 SAPONINAS:

##### \* Test de espuma:

Tubo 1: 0.5 mg del extracto

Tubo 2: 2 ml de control de saponinas.

Tubo 3: 2 ml de agua.

A cada tubo se le adicionó 10 ml de agua destilada. Se calentaron en baño de maría 30 minutos

. Se enfriaron los tubos y se taparon; se agitaron 30 a 40 segundos. Se dejaron reposar 2 horas.

Se observó si existía una capa de espuma persistente por más de una hora.

**\*Cromatografía en capa fina:** 2 gramos de material vegetal seco, se extrajeron con 10ml de etanol al 70% con reflujo por 10 minutos. Se evaporaron a 5ml. Se aplicó en cromatoplasmas.

**Standard:** saponinas al 1% en metanol

**Fase móvil:** cloroformo-metanol-agua (64:50:10)

n-butanol-ácido acético-agua (50:10:40)

No se detectan sin tratamiento químico en UV a 254 y 365nm.

**Reveladores:** vainillina-ácido sulfúrico.

anisaldehído-ácido sulfúrico.

### 7.3.8.1.5 ANTRAQUINONAS

#### \* Ensayos de coloración:

**Test de Bornträger:** Se evaporó en baño de maría un volumen equivalente a 3 gramos de extracto de material vegetal o extracto. Se disolvió el residuo con 30 ml de agua destilada y se filtró. Se extrajo con 10 ml de benceno. A la capa bencénica se añadió 5 ml de solución de test de amonio y se agitó. Se observó si existían cambios de color en la fase alcalina.

**Test de Borträger modificado:** A 0.3 gramos de extracto se le agregó 10 ml de hidróxido de potasio alcohólico 0.5 N y 1 ml de peróxido de hidrógeno al 3% y se calentó 10 minutos en baño de maría. Se añadió 10 gotas de ácido acético glacial para acidificar. Se extrajo con 10 ml de benceno. A la capa bencénica se le adicionó 5 ml de solución test de amonio y se mezcló. Se observó si existían cambios de color en fase bencénica.

\* **Cromatografía en capa fina:** 0.5 gramos de material vegetal se extrajo con 5 ml de metanol en baño de maría por 5 minutos. Se filtró y se aplicó en cromatoplaça. Soluciones al 0.1% en metanol de antraquinonas.

**Fase móvil:** acetato de etilo-metanol- agua (100:17:13)

acetato de etilo-metanol-agua (110:13.5:10)

**Revelador:** Hidróxido de potasio al 5 o 10 % alcohólico.

**7.4 DISEÑO EXPERIMENTAL:** El diseño a utilizar es uno de bloques completos aleatorizados con 6 tratamientos (100, 115, 132, 152, 175 y 201 mg/kg de peso).

Se trata que estas dosis tuvieran la mayor equivalencia con las dosis ensayadas en infusiones y que presentarón actividad antiinflamatoria a 750 y 1000 mg/kg de peso de las hojas de Lippia alba (salvia sija).

#### 7.4.1 Integración del diseño:

##### 7.4.1.1 Tratamientos :

- \* Control negativo (grupo control agua)
- \* Control positivo (grupo fármaco de referencia)
- \* Grupo del extracto hexánico a dosis n
- \* Grupo del extracto clorofórmico a dosis n
- \* Grupo del extracto clorofórmico-metanol (9:1) a dosis n
- \* Grupo del extracto metanólico a dosis n
- \* Grupo del extracto acuoso a dosis n

En donde n = 1,2,3,4,5 y 6 dosis que se van a ensayar, lo que implica que el modelo se repitió 6 veces.

7.4.1.2 Bloques: Los tratamientos se evaluaron en 3 días diferentes y cada día constituye un bloque de diseño, lo que implicó que existieran 3 bloques en total (día 1, día 2, día 3 = bloque 1, bloque 2, bloque 3).

7.4.1.3 Repeticiones por tratamiento (nj): Para valores de  $\alpha = 0.05$  y  $\beta = 0.2$  se tiene un nivel de confianza (NC) igual a:

$$NC = Z_{1 - \alpha/2} + Z_{1 - \beta}$$

$$NC = 2.58 + 0.842$$

$$NC = 3.44$$

Lo que implicó que el número de ensayos a realizar por tratamiento (nj) debería ser mayor o igual a :

$$\frac{2 NC 2 \sigma}{\Delta^2}$$

$$\Delta^2$$

Donde se desconoce la varianza  $\sigma$  y se asumió que el límite de error  $\Delta = 2$ , por lo que entonces  $\Delta^2 = 4 \sigma^2$ , por lo tanto:

$$n_j = \frac{2(3.422)^2 \sigma^2}{4 \sigma^2}$$

$$n_j = \frac{2(3.422)^2}{4} = 5.8$$

Aproximando este valor da 6, como valor de  $n_j$ , que debió ser el valor mínimo de repeticiones que se realizaron para cada tratamiento. Por lo tanto se realizaron 4 repeticiones o réplicas por bloque, lo que da un valor  $n_j$  de :

$$n_j = \text{bloques} \times \text{de réplicas} = 3 \times 4 = 12$$

En donde 12 es el número total de repeticiones que se realizó por tratamiento, lo que cumple con que  $n_j$  sea mayor o igual a 6 (6).

7.4.2.4 Análisis Estadístico : Con los datos obtenidos se elaboró una curva de porcentaje de inflamación versus tiempo, y se calculó mediante integración numérica (método trapecial) el área bajo la curva como variable de respuesta. Con las áreas obtenidas para cada tratamiento, se realizó la prueba de ANDEVA de dos vías y al establecer si existe diferencia entre los tratamientos, se realizó la prueba de Dunnett, para evaluar el efecto antiinflamatorio de los tratamientos frente al control negativo. Nivel de significancia (  $p < 0.05$ ) (6)

## 8.- RESULTADOS

### 8.1 Rendimiento de la extracción:

Para la realización de los extractos se utilizarón 341.30 gramos de la hoja seca de Lippia alba (salvia sija), de los cuales se obtuvieron 0.3 % de extracto hexánico, 2.0% de extracto clorofórmico, 0.61% de extracto cloroformo-metanol 9:1, 3.4% de extracto metanólico y 2.5% de extracto acuoso. Evaluándoles la actividad antiinflamatoria .

### 8.2 Farmacología experimental

#### 8.2.1 Ensayo toxicológico:

Se evaluó la Dosis Letal Media (DL<sub>50</sub>) del extracto metanólico, que fue el que presentó la mejor respuesta antiinflamatoria, en ratones albinos de 25 y 30 gramos de peso. No se observaron cambios en el comportamiento de los animales de experimentación a dosis de 250, 350 y 450 mg/kg de peso. Tampoco se observó muerte de ninguno de los sujetos experimentales. Por lo tanto la toxicidad aguda es mayor de 450 mg/kg de peso para el extracto evaluado de Lippia alba (salvia sija).

#### 8.2.2 Ensayo antiinflamatorio:

Las tablas y las gráficas que detallan los resultados de la evaluación antiinflamatoria se presentan a continuación.



% de Inflamación vrs. Tiempo de los Extractos Hexánico, Clorofórmico, Cloroformo-  
metanol (9:1), Metanólico y Acuoso obtenidos de las hojas de la especie

Lippia alba (salvia sija)

TABLA No. 1

Extracto hexánico de las hojas de la especie Lippia alba (salvia sija)

*Variable respuesta:* Valores de área bajo la curva % de inflamación vrs. Tiempo.

**Ensayo: Control (-) Agua destilada**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3				Promedio	Desv. St.	Coef. Var.
	% DE INFLAMACIÓN														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4			
1	0.21	0.13	0.2	0.19	0.22	0.14	0.2	0.21	0.22	0.21	0.21	0.17	0.19	0.03	15.68
2	0.21	0.13	0.21	0.2	0.22	0.15	0.21	0.21	0.22	0.21	0.22	0.18	0.2	0.03	14.82
3	0.22	0.13	0.21	0.2	0.22	0.15	0.21	0.21	0.22	0.21	0.22	0.18	0.2	0.03	15.02
Area	0.86	0.52	0.85	0.79	0.88	0.59	0.83	0.84	0.88	0.84	0.87	0.71			

**Ensayo: Control (+) Fenilbutazona**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3				Promedio	Desv. St.	Coef. Var.
	% DE INFLAMACIÓN														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4			
1	0.13	0.16	0.15	0.16	0.18	0.15	0.15	0.17	0.18	0.15	0.18	0.19	0.16	0.02	10.86
2	0.13	0.16	0.15	0.16	0.18	0.15	0.16	0.17	0.19	0.15	0.18	0.2	0.17	0.02	11.98
3	0.13	0.16	0.15	0.16	0.17	0.15	0.16	0.17	0.19	0.16	0.17	0.2	0.16	0.02	11.16
Area	0.52	0.64	0.6	0.64	0.71	0.6	0.63	0.68	0.75	0.61	0.71	0.79			

**Ensayo: Dosis 100 mg/kg**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3						
	% DE INFLAMACIÓN														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Promedio	Desv. St.	Coef. Var.
1	0.18	0.20	0.22	0.17	0.22	0.18	0.21	0.21	0.22	0.18	0.21	0.19	0.20	0.02	8.20
2	0.18	0.20	0.22	0.17	0.22	0.18	0.21	0.21	0.22	0.18	0.21	0.19	0.20	0.02	8.20
3	0.18	0.19	0.21	0.17	0.21	0.18	0.21	0.21	0.21	0.17	0.21	0.18	0.19	0.02	8.91
Area	0.72	0.79	0.87	0.68	0.87	0.72	0.84	0.84	0.87	0.71	0.84	0.75			

**Ensayo: Dosis 115 mg/kg**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3						
	% DE INFLAMACIÓN														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Promedio	Desv. St.	Coef. Var.
1	0.20	0.18	0.19	0.19	0.21	0.19	0.19	0.21	0.20	0.19	0.21	0.19	0.20	0.01	5.09
2	0.20	0.18	0.20	0.19	0.22	0.19	0.20	0.23	0.20	0.19	0.21	0.19	0.20	0.01	7.07
3	0.21	0.18	0.20	0.19	0.22	0.19	0.20	0.23	0.20	0.19	0.21	0.19	0.20	0.01	7.19
Area	0.81	0.72	0.79	0.76	0.87	0.76	0.79	0.90	0.80	0.76	0.84	0.76			

**Ensayo: Dosis 132mg/kg**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3						
	% DE INFLAMACIÓN														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Promedio	Desv. St.	Coef. Var.
1	0.18	0.19	0.17	0.20	0.18	0.18	0.20	0.21	0.19	0.19	0.20	0.21	0.19	0.01	6.61
2	0.19	0.19	0.16	0.20	0.19	0.18	0.20	0.21	0.20	0.20	0.20	0.21	0.20	0.01	5.09
3	0.19	0.19	0.18	0.20	0.19	0.18	0.20	0.21	0.20	0.20	0.20	0.21	0.20	0.01	5.09
Area	0.75	0.76	0.71	0.80	0.75	0.72	0.80	0.84	0.79	0.79	0.80	0.84			

**Ensayo: Dosis 152 mg/kg**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3				Promedio	Desv. St.	Coef. Var.
	% DE INFLAMACIÓN														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4			
1	0.19	0.19	0.18	0.20	0.20	0.21	0.19	0.21	0.21	0.21	0.20	0.12	0.20	0.01	5.22
2	0.17	0.18	0.16	0.18	0.19	0.18	0.17	0.17	0.18	0.18	0.17	0.18	0.18	0.01	4.51
3	0.15	0.14	0.13	0.16	0.19	0.15	0.15	0.16	0.15	0.17	0.15	0.14	0.15	0.02	10.15
Area	0.68	0.69	0.73	0.72	0.77	0.72	0.68	0.71	0.72	0.74	0.69	0.71			

**Ensayo: Dosis 175 mg/kg**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3				Promedio	Desv. St.	Coef. Var.
	% DE INFLAMACIÓN														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4			
1	0.19	0.17	0.15	0.16	0.20	0.17	0.19	0.18	0.18	0.20	0.17	0.18	0.18	0.02	8.57
2	0.18	0.17	0.15	0.16	0.20	0.17	0.19	0.18	0.18	0.20	0.16	0.18	0.18	0.02	8.81
3	0.18	0.17	0.14	0.15	0.20	0.17	0.19	0.17	0.18	0.20	0.16	0.17	0.17	0.02	10.58
Area	0.73	0.68	0.59	0.63	0.80	0.68	0.76	0.71	0.72	0.80	0.65	0.71			

**Ensayo: Dosis 201 mg/kg**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3				Promedio	Desv. St.	Coef. Var.
	% DE INFLAMACIÓN														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4			
1	0.15	0.17	0.18	0.14	0.16	0.18	0.14	0.19	0.17	0.18	0.20	0.21	0.17	0.02	12.87
2	0.16	0.18	0.18	0.15	0.17	0.18	0.14	0.19	0.17	0.19	0.20	0.21	0.18	0.02	11.41
3	0.16	0.18	0.18	0.15	0.17	0.18	0.14	0.19	0.17	0.19	0.20	0.21	0.18	0.02	11.41
Area	0.63	0.71	0.72	0.50	0.67	0.72	0.58	0.76	0.68	0.75	0.80	0.84			

TABLA No.2

*Tabla de valores de diseño*Variable respuesta: *Valores de área bajo la curva % de inflamación vrs. Tiempo.*

## AREA BAJO LA CURVA

Día	Ratón	Control	FBTZ	Dosis	Dosis	Dosis	Dosis	Dosis	Dosis
			800mg/kg	100mg/kg	115mg/kg	132mg/kg	152mg/kg	175mg/kg	201mg/kg
	1	0.86	0.52	0.72	0.81	0.75	0.68	0.73	0.63
	2	0.52	0.64	0.79	0.72	0.76	0.69	0.68	0.71
	3	0.83	0.60	0.87	0.79	0.71	0.63	0.59	0.72
	4	0.79	0.64	0.68	0.76	0.80	0.72	0.63	0.59
	1	0.88	0.71	0.87	0.87	0.75	0.77	0.80	0.67
	2	0.59	0.60	0.72	0.76	0.72	0.72	0.66	0.72
	3	0.83	0.63	0.84	0.79	0.80	0.68	0.76	0.56
	4	0.84	0.68	0.84	0.90	0.84	0.71	0.71	0.76
	1	0.88	0.75	0.87	0.80	0.79	0.72	0.72	0.68
	2	0.84	0.61	0.71	0.76	0.79	0.74	0.80	0.75
	3	0.87	0.71	0.84	0.84	0.80	0.69	0.65	0.80
	4	0.71	0.79	0.75	0.76	0.84	0.71	0.71	0.84
	Promedio	0.79	0.66	0.79	0.80	0.78	0.70	0.70	0.70
	Desv. St.	0.12	0.07	0.07	0.05	0.04	0.07	0.07	0.07
	Coef. Var.	15.08	11.37	9.06	6.50	5.57	9.08	9.08	9.08

## ANALISIS DE VARIANZA

FUENTE	SC	GL	CM	F
TRATAMIENTOS	0.24	7	0.03	7.80
BLOQUES	0.06	2	0.03	7.19
ERROR	0.39	87	0.00	
TOTAL	0.70	96		

COMPARACIONES			DUNNETT
FBTZ	-0.13	(p<0.05)	0.07
DOSIS 100mg/kg	0.01	(NS)	
DOSIS 115 mg/kg	0.01	(NS)	
DOSIS 132mg/kg	-0.01	(NS)	
DOSIS 152mg/kg	-0.08	(p<0.05)	
DOSIS 175mg/kg	-0.08	(p<0.05)	
DOSIS 201mg/kg	-0.08	(p<0.05)	

## CONCLUSIONES:

Los resultados obtenidos de la prueba de DUNNET nos indica que las diferencias de las medias de los tratamientos presentan diferencia a dosis de 152, 175 y 201 mg/kg. de peso en comparación con el control (-).

## GRAFICA No. 1

Valores promedio de la variable respuesta área bajo la curva del % de Inflamación vrs. tiempo del extracto hexánico de la especie Lippia alba.

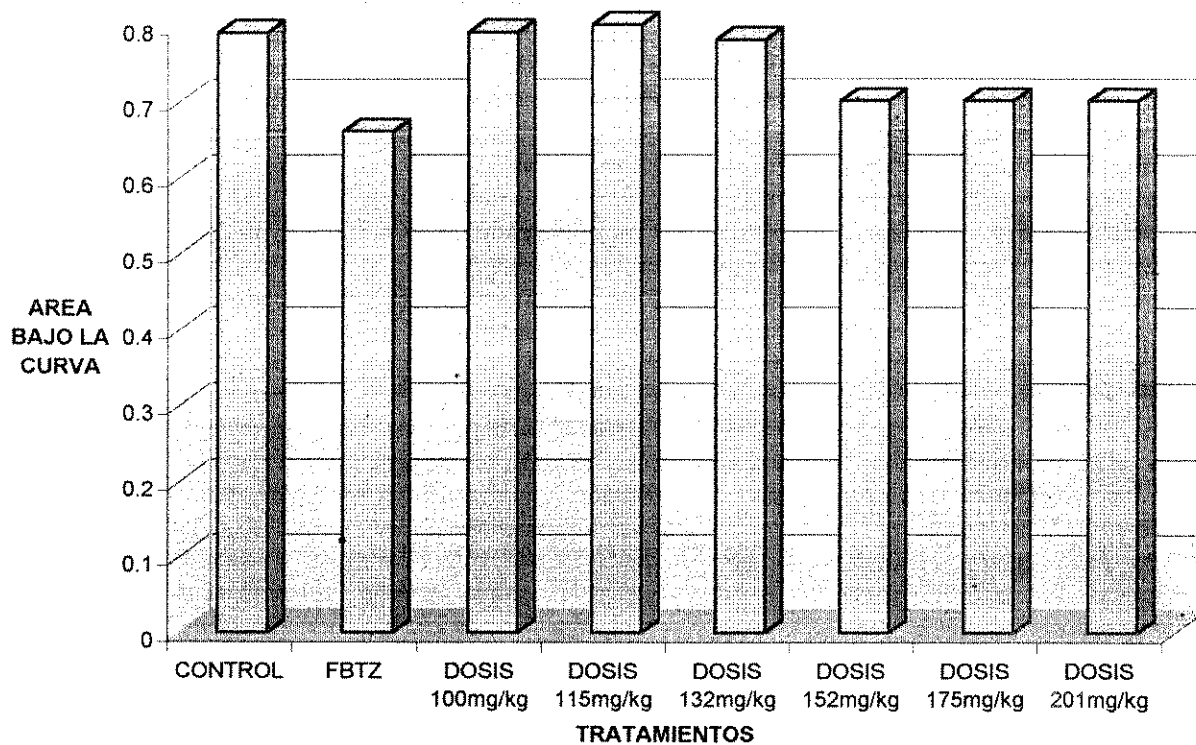


TABLA No. 3

Extracto Clorofórmico de las hojas de la especie Lippia alba (salvia sija)

*Variable respuesta:* Valores de área bajo la curva % de inflamación vrs. Tiempo.

**Ensayo: Control (-) Agua destilada**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3				Promedio	Desv. St.	Coef. Var.
	% DE INFLAMACIÓN														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4			
1	0.18	0.19	0.18	0.23	0.2	0.23	0.2	0.24	0.21	0.22	0.19	0.23	0.21	0.02	10.2
2	0.18	0.19	0.18	0.23	0.21	0.23	0.2	0.24	0.21	0.22	0.19	0.23	0.21	0.02	10.08
3	0.18	0.19	0.18	0.23	0.21	0.22	0.2	0.24	0.21	0.21	0.19	0.23	0.21	0.02	9.67
Area	0.72	0.76	0.72	0.92	0.83	0.91	0.8	0.96	0.84	0.87	0.76	0.92			

**Ensayo: Control (+) Fenilbutazona**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3				Promedio	Desv. St.	Coef. Var.
	% DE INFLAMACIÓN														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4			
1	0.19	0.19	0.18	0.2	0.17	0.2	0.18	0.21	0.14	0.17	0.16	0.2	0.18	0.02	10.99
2	0.15	0.14	0.15	0.16	0.15	0.16	0.12	0.16	0.12	0.14	0.13	0.16	0.15	0.02	10.40
3	0.13	0.13	0.12	0.12	0.13	0.13	0.11	0.13	0.11	0.12	0.1	0.13	0.13	0.01	7.92
Area	0.62	0.6	0.6	0.64	0.6	0.65	0.53	0.66	0.49	0.57	0.52	0.65			

**Ensayo: Dosis 100 mg/kg**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3						
	% DE INFLAMACIÓN														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Promedio	Desv. St.	Coef. Var.
1	0.10	0.14	0.19	0.18	0.11	0.15	0.19	0.17	0.13	0.19	0.20	0.17	0.16	0.03	20.98
2	0.10	0.15	0.19	0.19	0.12	0.16	0.19	0.17	0.13	0.19	0.20	0.17	0.16	0.03	19.48
3	0.10	0.15	0.19	0.19	0.12	0.16	0.18	0.17	0.13	0.19	0.20	0.17	0.16	0.03	19.48
Area	0.40	0.59	0.76	0.75	0.47	0.63	0.73	0.68	0.52	0.76	0.80	0.68			

**Ensayo: Dosis 115 mg/kg**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3						
	% DE INFLAMACIÓN														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Promedio	Desv. St.	Coef. Var.
1	0.15	0.18	0.19	0.18	0.16	0.21	0.22	0.19	0.24	0.22	0.19	0.16	0.19	0.03	13.50
2	0.16	0.18	0.20	0.19	0.17	0.21	0.21	0.19	0.25	0.22	0.19	0.17	0.20	0.03	12.84
3	0.16	0.18	0.20	0.19	0.17	0.21	0.21	0.19	0.25	0.22	0.19	0.17	0.20	0.03	12.84
Area	0.63	0.72	0.79	0.75	0.67	0.84	0.85	0.76	0.99	0.88	0.76	0.69			

**Ensayo: Dosis 132mg/kg**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3						
	% DE INFLAMACIÓN														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Promedio	Desv. St.	Coef. Var.
1	0.19	0.19	0.15	0.17	0.16	0.15	0.14	0.15	0.17	0.14	0.16	0.15	0.16	0.02	10.66
2	0.19	0.20	0.15	0.18	0.17	0.16	0.14	0.16	0.16	0.15	0.16	0.15	0.16	0.02	10.85
3	0.19	0.20	0.15	0.18	0.17	0.16	0.14	0.16	0.16	0.15	0.16	0.14	0.16	0.02	11.48
Area	0.76	0.79	0.60	0.71	0.67	0.63	0.56	0.63	0.65	0.59	0.64	0.59			



**Ensayo: Dosis 152 mg/kg**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3				Promedio	Desv. St.	Coef. Var.
	% DE INFLAMACIÓN														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4			
1	0.19	0.18	0.18	0.22	0.16	0.16	0.18	0.14	0.16	0.16	0.15	0.15	0.17	0.02	12.97
2	0.19	0.18	0.17	0.22	0.16	0.16	0.17	0.15	0.16	0.16	0.16	0.17	0.17	0.02	11.01
3	0.19	0.18	0.17	0.22	0.16	0.15	0.17	0.15	0.50	0.16	0.16	0.17	0.17	0.02	11.95
Area	0.76	0.72	0.69	0.88	0.64	0.63	0.69	0.59	0.63	0.64	0.63	0.66			

**Ensayo: Dosis 175 mg/kg**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3				Promedio	Desv. St.	Coef. Var.
	% DE INFLAMACIÓN														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4			
1	0.17	0.18	0.19	0.22	0.15	0.16	0.15	0.16	0.17	0.17	0.16	0.15	0.17	0.02	11.95
2	0.16	0.18	0.20	0.22	0.15	0.15	0.00	0.17	0.16	0.19	0.16	0.15	0.17	0.02	13.08
3	0.16	0.18	0.20	0.22	0.15	0.15	0.16	0.17	0.17	0.19	0.16	0.15	0.17	0.02	12.87
Area	0.65	0.72	0.79	0.88	0.60	0.61	0.63	0.67	0.66	0.74	0.64	0.60			

**Ensayo: Dosis 201 mg/kg**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3				Promedio	Desv. St.	Coef. Var.
	% DE INFLAMACIÓN														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4			
1	0.14	0.18	0.18	0.19	0.18	0.16	0.10	0.19	0.15	0.16	0.16	0.15	0.16	0.02	10.20
2	0.14	0.18	0.18	0.20	0.18	0.16	0.16	0.19	0.15	0.16	0.16	0.16	0.16	0.02	10.85
3	0.14	0.18	0.19	0.20	0.18	0.15	0.16	0.19	0.15	0.17	0.16	0.16	0.17	0.02	10.70
Area	0.56	0.72	0.73	0.79	0.72	0.63	0.64	0.56	0.60	0.65	0.64	0.63			

TABLA No. 4

*Tabla de valores de diseño*

Variable respuesta: Valores de área bajo la curva % de inflamación vrs. Tiempo.

## AREA BAJO LA CURVA

Día	Ratón	Control	FBTZ	Dosis	Dosis	Dosis	Dosis	Dosis	Dosis
			80mg/kg	100mg/kg	115mg/kg	132mg/kg	152mg/kg	175mg/kg	201mg/kg
	1	0.72	0.62	0.40	0.63	0.76	0.76	0.65	0.56
	2	0.76	0.60	0.59	0.72	0.79	0.72	0.72	0.72
	3	0.72	0.60	0.76	0.79	0.60	0.69	0.79	0.73
	4	0.92	0.64	0.75	0.75	0.71	0.88	0.88	0.79
	1	0.83	0.60	0.47	0.67	0.67	0.64	0.60	0.72
	2	0.91	0.65	0.63	0.84	0.63	0.63	0.61	0.63
	3	0.80	0.53	0.73	0.85	0.56	0.69	0.63	0.64
	4	0.96	0.66	0.66	0.76	0.63	0.39	0.67	0.56
	1	0.84	0.49	0.52	0.99	0.65	0.63	0.66	0.60
	2	0.87	0.57	0.76	0.88	0.59	0.64	0.74	0.65
	3	0.76	0.52	0.80	0.76	0.64	0.63	0.64	0.64
	4	0.92	0.65	0.66	0.69	0.59	0.66	0.60	0.63
Promedio		0.83	0.59	0.65	0.78	0.65	0.67	0.68	0.65
Desv. St.		0.08	0.06	0.13	0.10	0.07	0.08	0.08	0.12
Coef Var.		9.96	9.42	19.79	12.90	10.79	11.55	11.56	19.03

## ANALISIS DE VARIANZA

FUENTE	SC	GL	CM	F
TRATAMIENTOS	0.51	7	0.07	9.84
BLOQUES	0.02	2	0.01	1.30
ERROR	0.64	87	0.01	
TOTAL	1.17	96		

COMPARACIONES			DUNNETT
FBTZ	-0.24	(p<0.05)	0.09
DOSIS 100mg/kg	-0.19	(p<0.05)	
DOSIS 115 mg/kg	-0.06	(NS)	
DOSIS 132mg/kg	-0.18	(p<0.05)	
DOSIS 152mg/kg	-0.16	(p<0.05)	
DOSIS 175mg/kg	-0.15	(p<0.05)	
DOSIS 201mg/kg	-0.18	(p<0.05)	

## CONCLUSIONES:

Los resultados obtenidos de la prueba de DUNNET nos indica que las diferencias de las medias de los tratamientos presentan diferencia significativa a dosis de 132, 152, 175 y 201 mg/kg. de peso en comparación con el control (-).

## GRAFICA No. 2

Valores Promedio de la Variable de Respuesta Area bajo la curva del % de inflamación vrs. tiempo de extracto clorofórmico de hojas de la especie Lippia alba

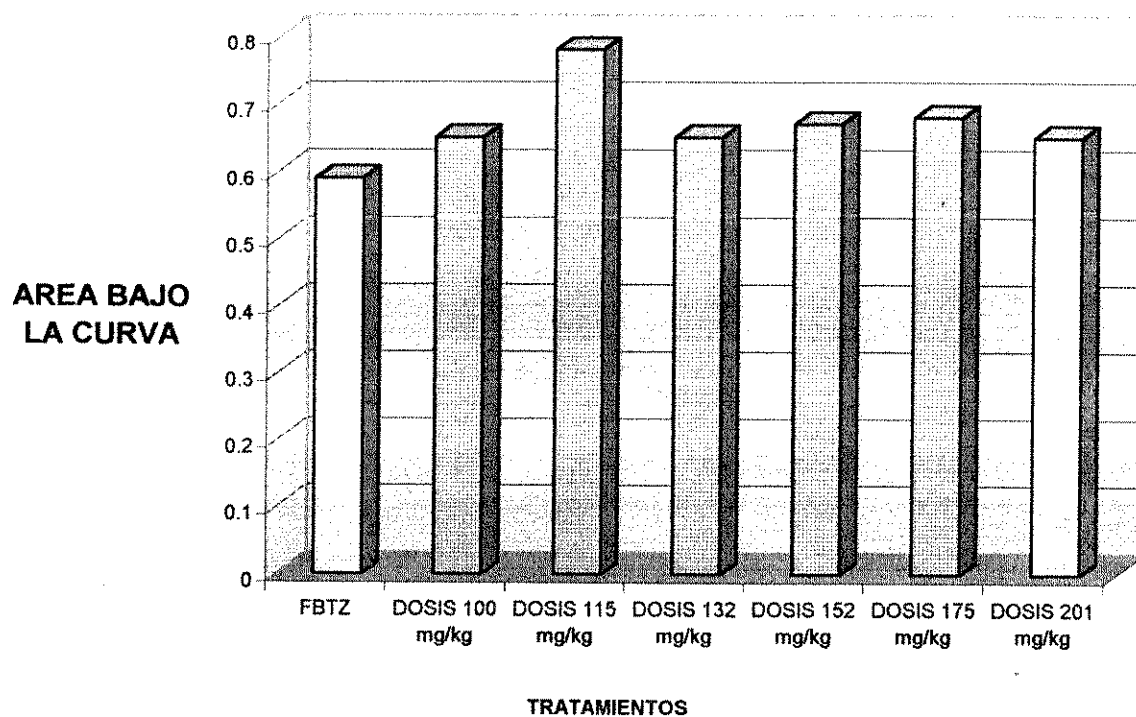


TABLA No. 5

Extracto Cloroformo-metanol (9:1) de las hojas de la especie Lippia alba  
(salvia sija)

*Variable respuesta:* Valores de área bajo la curva % de inflamación vrs. Tiempo.

**Ensayo: Control (-) Agua destilada**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3				Promedio	Desv. St.	Coef. Var.
	% DE INFLAMACIÓN														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4			
1	0.18	0.19	0.18	0.23	0.2	0.23	0.24	0.2	0.21	0.22	0.19	0.23	0.21	0.02	10.2
2	0.18	0.19	0.18	0.23	0.21	0.23	0.24	0.2	0.21	0.22	0.19	0.23	0.21	0.02	10.08
3	0.18	0.19	0.18	0.23	0.21	0.23	0.24	0.2	0.21	0.21	0.19	0.23	0.21	0.02	9.99
Area	0.72	0.76	0.72	0.92	0.83	0.92	0.96	0.8	0.84	0.87	0.76	0.92			

**Ensayo: Control (+) Fenilbutazona**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3				Promedio	Desv. St.	Coef. Var.
	% DE INFLAMACIÓN														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4			
1	0.14	0.16	0.15	0.16	0.18	0.15	0.17	0.15	0.18	0.15	0.18	0.19	0.16	0.02	9.88
2	0.14	0.16	0.15	0.16	0.18	0.15	0.17	0.16	0.19	0.15	0.18	0.19	0.17	0.02	10.17
3	0.14	0.16	0.15	0.16	0.17	0.15	0.17	0.16	0.19	0.15	0.17	0.2	0.16	0.02	10.54
Area	0.56	0.64	0.6	0.64	0.71	0.6	0.68	0.63	0.75	0.6	0.71	0.77			

**Ensayo: Dosis 100 mg/kg**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3						
	% DE INFLAMACIÓN														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Prome dio	Desv. St.	Coef. Var.
1	0.20	0.18	0.19	0.19	0.21	0.19	0.19	0.20	0.21	0.18	0.19	0.20	0.19	0.01	50.13
2	0.20	0.18	0.19	0.20	0.22	0.19	0.20	0.20	0.21	0.18	0.19	0.20	0.20	0.01	6.15
3	0.21	0.18	0.19	0.20	0.22	0.19	0.20	0.21	0.21	0.18	0.19	0.20	0.20	0.01	6.39
Area	0.81	0.72	0.76	0.79	0.87	0.76	0.79	0.83	0.84	0.72	0.76	0.80			

**Ensayo: Dosis 115 mg/kg**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3						
	% DE INFLAMACIÓN														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Prome dio	Desv. St.	Coef. Var.
1	0.18	0.17	0.19	0.20	0.18	0.18	0.19	0.20	0.19	0.19	0.20	0.20	0.19	0.01	5.27
2	0.19	0.18	0.19	0.20	0.19	0.18	0.19	0.21	0.20	0.20	0.20	0.21	0.20	0.01	5.13
3	0.19	0.18	0.19	0.20	0.19	0.18	0.19	0.21	0.20	0.20	0.20	0.20	0.19	0.01	4.64
Area	0.75	0.71	0.76	0.80	0.75	0.72	0.76	0.83	0.79	0.79	0.80	0.82			

**Ensayo: Dosis 132mg/kg**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3						
	% DE INFLAMACIÓN														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Prome dio	Desv. St.	Coef. Var.
1	0.15	0.17	0.18	0.20	0.16	0.19	0.20	0.22	0.17	0.20	0.21	0.23	0.19	0.02	12.89
2	0.16	0.17	0.19	0.21	0.17	0.19	0.21	0.21	0.18	0.22	0.23	0.25	0.20	0.03	13.63
3	0.16	0.17	0.19	0.21	0.17	0.19	0.21	0.21	0.18	0.22	0.23	0.25	0.25	0.03	10.85
Area	0.63	0.68	0.75	0.83	0.67	0.76	0.83	0.85	0.71	0.86	0.90	0.98			

**Ensayo: Dosis 152 mg/kg**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3						
	% DE INFLAMACIÓN														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Prome dio	Desv. St.	Coef. Var.
1	0.19	0.19	0.18	0.20	0.20	0.21	0.19	0.20	0.21	0.21	0.20	0.21	0.20	0.01	5.0
2	0.17	0.18	0.18	0.19	0.19	0.19	0.17	0.19	0.18	0.19	0.17	0.19	0.18	0.01	4.75
3	0.15	0.17	0.18	0.18	0.19	0.18	0.15	0.18	0.15	0.19	0.15	0.19	0.20	0.02	8.44
Area	0.68	0.72	0.72	0.76	0.77	0.77	0.68	0.76	0.72	0.79	0.69	0.78			

**Ensayo: Dosis 175 mg/kg**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3						
	% DE INFLAMACIÓN														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Prome dio	Desv. St.	Coef. Var.
1	0.19	0.17	0.15	0.16	2.00	0.17	0.19	0.18	0.18	0.20	0.17	0.17	0.18	0.02	8.70
2	0.18	0.17	0.15	0.16	0.20	0.17	0.19	0.18	0.18	0.20	0.18	0.16	0.18	0.02	8.81
3	0.18	0.17	0.14	0.15	0.20	0.17	0.19	0.17	0.18	0.20	0.18	0.16	0.17	0.02	10.52
Area	0.73	0.68	0.59	0.63	0.80	0.68	0.76	0.71	0.72	0.80	0.71	0.65			

**Ensayo: Dosis 201 mg/kg**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3						
	% DE INFLAMACIÓN														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Prome dio	Desv. St.	Coef. Var.
1	0.19	0.19	0.18	0.20	0.17	0.20	0.18	0.21	0.14	0.17	0.16	0.20	0.18	0.02	10.99
2	0.15	0.14	0.15	0.16	0.16	0.17	0.14	0.18	0.12	0.14	0.13	0.16	0.15	0.02	11.37
3	0.15	0.13	0.12	0.12	0.16	0.17	0.14	0.15	0.11	0.12	0.10	0.13	0.13	0.02	15.78
Area	0.64	0.60	0.60	0.64	0.65	0.71	0.60	0.72	0.49	0.57	0.52	0.65			

TABLA No. 6

*Tabla de valores de diseño*

Variable respuesta: Valores de área bajo la curva % de inflamación vrs. Tiempo.

## AREA BAJO LA CURVA

Dia	Ratón	Control	FBTZ	Dosis	Dosis	Dosis	Dosis	Dosis	Dosis
			80mg/kg	100mg/kg	115mg/kg	132mg/kg	152mg/kg	175mg/kg	201mg/kg
	1	0.72	0.56	0.81	0.75	0.63	0.68	0.73	0.64
	2	0.76	0.64	0.72	0.71	0.68	0.72	0.68	0.60
	3	0.72	0.60	0.76	0.76	0.75	0.72	0.59	0.60
	4	0.92	0.64	0.79	0.80	0.83	0.76	0.63	0.64
	1	0.83	0.71	0.87	0.75	0.67	0.77	0.80	0.65
	2	0.92	0.60	0.76	0.72	0.76	0.77	0.68	0.71
	3	0.96	0.68	0.79	0.76	0.83	0.68	0.76	0.60
	4	0.80	0.63	0.83	0.83	0.85	0.76	0.71	0.72
	1	0.84	0.75	0.84	0.79	0.71	0.72	0.72	0.49
	2	0.92	0.60	0.72	0.79	0.86	0.79	0.80	0.27
	3	0.76	0.71	0.76	0.80	0.90	0.69	0.71	0.52
	4	0.87	0.77	0.80	0.82	0.98	0.78	0.65	0.65
Promedio		0.84	0.66	0.79	0.77	0.79	0.73	0.70	0.61
Desv. St.		0.08	0.07	0.05	0.04	0.10	0.09	0.09	0.05
Coef Var.		10.05	10.05	5.86	4.88	13.31	11.03	11.02	12.03



## ANALISIS DE VARIANZA

FUENTE	SC	GL	CM	F
TRATAMIENTOS	0.46	7	0.07	16.39
BLOQUES	0.05	2	0.03	6.50
ERROR	0.35	87	0.00	
TOTAL	0.85	96		

COMPARACIONES			DUNNETT
FBTZ	-0.18	(p<0.05)	0.09
DOSIS 100mg/kg	-0.05	(NS)	
DOSIS 115 mg/kg	-0.06	(NS)	
DOSIS 132mg/kg	-0.05	(NS)	
DOSIS 152mg/kg	-0.09	(p<0.05)	
DOSIS 175mg/kg	-0.13	(p<0.05)	
DOSIS 201mg/kg	-0.22	(p<0.05)	

## CONCLUSIONES:

Los resultados obtenidos de la prueba de DUNNET indican que las diferencias de las medias de los tratamientos presentan diferencia significativa a dosis de 152,175 y 201 mg/kg. de peso en comparación con el control (-).

### GRAFICA No.3

Valores Promedio de la Variable Respuesta Area bajo la curva del % de inflamación vrs. tiempo, del extracto cloroformo-metanol 9:1 de las hojas de la especie Lippia alba

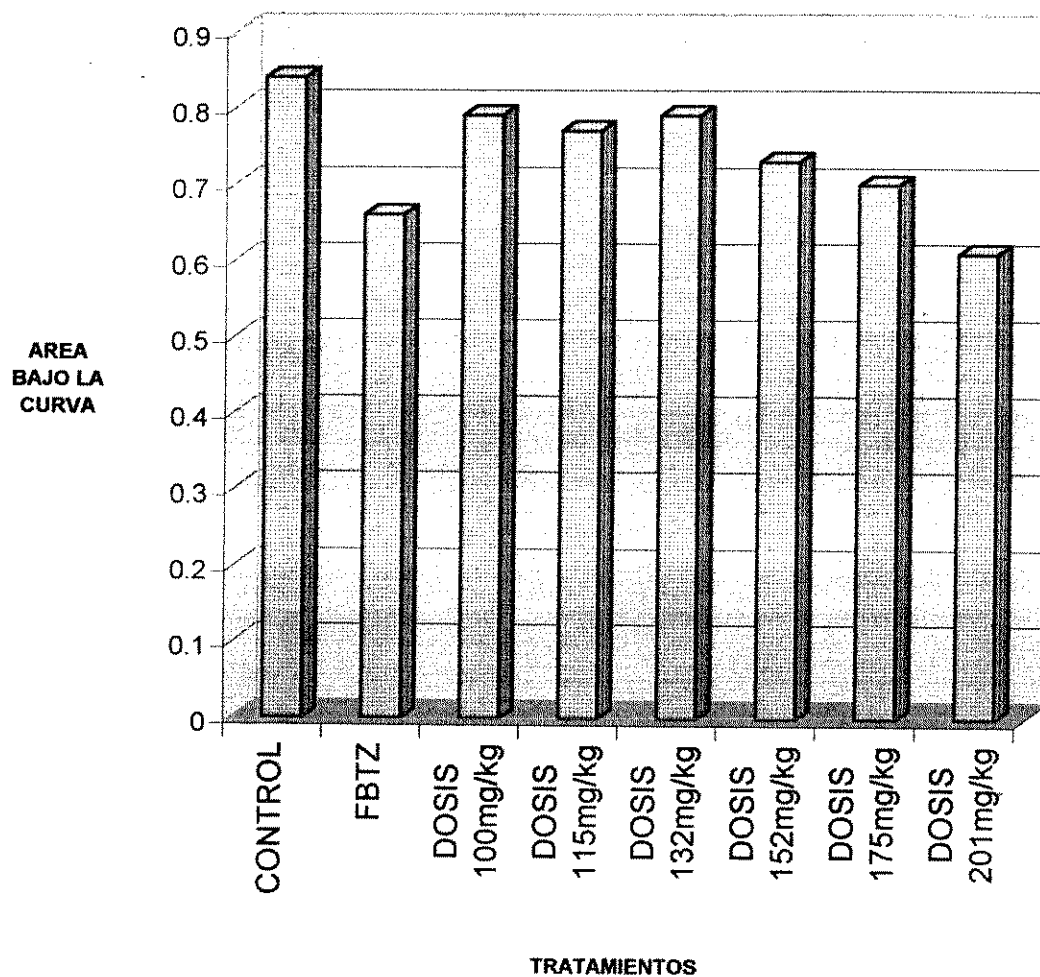


TABLA No. 7

Extracto metanólico de las hojas de la especie Lippia alba (salvia sija)

*Variable respuesta:* Valores de área bajo la curva % de inflamación vrs. Tiempo.

**Ensayo: Control (-) Agua destilada**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3				Promedio	Desv. St.	Coef. Var.
	% DE INFLAMACIÓN														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4			
1	0.18	0.19	0.18	0.23	0.2	0.23	0.24	0.2	0.21	0.22	0.19	0.23	0.21	0.02	10.2
2	0.18	0.19	0.18	0.24	0.21	0.23	0.24	0.2	0.21	0.23	0.19	0.23	0.21	0.02	10.79
3	0.18	0.19	0.18	0.23	0.21	0.23	0.24	0.2	0.21	0.23	0.19	0.23	0.21	0.02	10.35
Area	0.72	0.76	0.72	0.94	0.83	0.92	0.96	0.8	0.84	0.91	0.76	0.92			

**Ensayo: Control (+) Fenilbutazona**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3				Promedio	Desv. St.	Coef. Var.
	% DE INFLAMACIÓN														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4			
1	0.14	0.16	0.15	0.16	0.18	0.15	0.17	0.15	0.18	0.15	0.18	0.19	0.16	0.02	9.88
2	0.14	0.16	0.15	0.16	0.18	0.15	0.17	0.16	0.19	0.15	0.18	0.19	0.17	0.02	10.17
3	0.14	0.16	0.15	0.16	0.17	0.15	0.17	0.16	0.19	0.15	0.17	0.2	0.16	0.02	10.54
Area	0.56	0.64	0.6	0.64	0.71	0.6	0.68	0.63	0.75	0.6	0.71	0.77			

**Ensayo: Dosis 100 mg/kg**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3						
	% DE INFLAMACION														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Prome dio	Desv. St.	Coef. Var.
1	0.15	0.18	0.19	0.18	0.16	0.21	0.22	0.19	0.24	0.22	0.19	0.18	0.19	0.03	13.5
2	0.16	0.18	0.20	0.19	0.17	0.21	0.21	0.19	0.25	0.22	0.19	0.17	0.20	0.03	12.84
3	0.16	0.18	0.19	0.20	0.17	0.21	0.21	0.19	0.25	0.22	0.19	0.17	0.20	0.03	12.84
Area	0.63	0.72	0.76	0.76	0.67	0.84	0.85	0.76	0.99	0.88	0.76	0.69			

**Ensayo: Dosis 115 mg/kg**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3						
	% DE INFLAMACION														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Prome dio	Desv. St.	Coef. Var.
1	0.19	0.18	0.22	0.16	0.16	0.16	0.14	0.18	0.16	0.16	0.15	0.15	0.17	0.02	13.01
2	0.19	0.18	0.22	0.18	0.16	0.16	0.17	0.15	0.16	0.16	0.16	0.17	0.17	0.02	11.06
3	0.19	0.18	0.22	0.17	0.16	0.15	0.17	0.15	0.15	0.16	0.16	0.17	0.17	0.02	11.95
Area	0.76	0.72	0.88	0.69	0.64	0.63	0.65	0.63	0.63	0.64	0.63	0.66			

**Ensayo: Dosis 132mg/kg**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3						
	% DE INFLAMACION														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Prome dio	Desv. St.	Coef. Var.
1	0.17	0.18	0.19	0.22	0.15	0.15	0.15	0.16	0.17	0.17	0.16	0.23	0.17	0.02	11.95
2	0.16	0.18	0.20	0.22	0.15	0.15	0.16	0.17	0.16	0.19	0.16	0.25	0.17	0.02	13.08
3	0.16	0.18	0.20	0.22	0.15	0.15	0.16	0.17	0.17	0.19	0.16	0.25	0.25	0.02	8.84
Area	0.65	0.72	0.79	0.88	0.60	0.61	0.63	0.67	0.66	0.74	0.64	0.98			

**Ensayo: Dosis 152 mg/kg**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3						
	% DE INFLAMACIÓN														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Prome dio	Desv. St.	Coef. Var.
1	0.14	0.18	0.18	0.19	0.18	0.16	0.14	0.16	0.16	0.16	0.15	0.15	0.16	0.02	10.20
2	0.14	0.18	0.18	0.20	0.18	0.16	0.14	0.16	0.16	0.16	0.16	0.15	0.16	0.02	10.85
3	0.14	0.18	0.18	0.20	0.18	0.16	0.14	0.15	0.16	0.17	0.16	0.15	0.20	0.02	9.16
Area	0.56	0.72	0.72	0.79	0.72	0.64	0.56	0.63	0.64	0.65	0.63	0.60			

**Ensayo: Dosis 175 mg/kg**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3						
	% DE INFLAMACIÓN														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Prome dio	Desv. St.	Coef. Var.
1	0.15	0.16	0.18	0.19	0.17	0.16	0.16	0.15	0.14	0.16	0.17	0.17	0.17	0.01	8.76
2	0.15	0.17	0.18	0.20	0.18	0.17	0.16	0.15	0.14	0.16	0.16	0.17	0.17	0.02	8.78
3	0.15	0.17	0.19	0.20	0.18	0.17	0.16	0.15	0.14	0.17	0.16	0.17	0.17	0.02	10.22
Area	0.60	0.67	0.73	0.79	0.71	0.69	0.64	0.60	0.56	0.65	0.65	0.68			

**Ensayo: Dosis 201 mg/kg**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3						
	% DE INFLAMACIÓN														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Prome dio	Desv. St.	Coef. Var.
1	0.19	0.19	0.15	0.17	0.16	0.15	0.14	0.15	0.17	0.11	0.16	0.15	0.16	0.02	13.84
2	0.19	0.20	0.15	0.18	0.17	0.16	0.14	0.16	0.16	0.15	0.16	0.15	0.16	0.02	10.85
3	0.19	0.20	0.15	0.18	0.17	0.16	0.14	0.16	0.16	0.15	0.16	0.14	0.16	0.02	11.48
Area	0.76	0.79	0.60	0.71	0.67	0.63	0.56	0.63	0.65	0.56	0.64	0.59			

TABLA No. 8

*Tabla de valores de diseño*

Variable respuesta: Valores de área bajo la curva % de inflamación vrs. Tiempo.

## AREA BAJO LA CURVA

Día	Ratón	Control	FBTZ	Dosis	Dosis	Dosis	Dosis	Dosis	Dosis
			80mg/kg	100mg/kg	115mg/kg	132mg/kg	152mg/kg	175mg/kg	201mg/kg
	1	0.72	0.56	0.63	0.76	0.65	0.53	0.60	0.76
	2	0.76	0.64	0.72	0.72	0.72	0.72	0.67	0.79
	3	0.72	0.60	0.78	0.88	0.79	0.72	0.73	0.60
	4	0.94	0.64	0.76	0.69	0.88	0.79	0.79	0.71
	1	0.83	0.71	0.67	0.64	0.60	0.72	0.71	0.67
	2	0.92	0.60	0.84	0.63	0.61	0.64	0.69	0.63
	3	0.96	0.68	0.85	0.65	0.63	0.53	0.64	0.56
	4	0.80	0.63	0.76	0.63	0.67	0.63	0.60	0.63
	1	0.84	0.75	0.99	0.63	0.66	0.64	0.56	0.65
	2	0.91	0.60	0.88	0.64	0.74	0.65	0.65	0.58
	3	0.76	0.71	0.76	0.63	0.64	0.63	0.65	0.64
	4	0.92	0.77	0.69	0.66	0.60	0.60	0.66	0.59
Promedio		0.84	0.66	0.78	0.68	0.68	0.66	0.66	0.65
Desv. St.		0.09	0.07	0.10	0.08	0.09	0.07	0.06	0.12
Coef Var.		10.49	10.05	12.86	11.09	12.53	9.98	9.45	19.03

## ANALISIS DE VARIANZA

FUENTE	SC	GL	CM	F
TRATAMIENTOS	0.41	7	0.06	9.65
BLOQUES	0.02	2	0.01	1.40
ERROR	0.53	87	0.01	
TOTAL	0.95	96		

COMPARACIONES			DUNNETT
FBTZ	-0.18	(p<0.05)	0.08
DOSIS 100mg/kg	-0.06	(NS)	
DOSIS 115 mg/kg	-0.16	(p<0.05)	
DOSIS 132mg/kg	-0.16	(p<0.05)	
DOSIS 152mg/kg	-0.18	(p<0.05)	
DOSIS 175mg/kg	-0.18	(p<0.05)	
DOSIS 201mg/kg	-0.19	(p<0.05)	

## CONCLUSIONES:

Los resultados obtenidos de la prueba de DUNNET indican que las diferencias de las medias de los tratamientos presentan diferencia significativa a dosis de 115, 132, 152, 175 y 201 mg/kg. de peso en comparación con el control (-).

**GRAFICA No. 4**

Valores Promedio de la Variable de Respuesta Area bajo la curva del % de Inflamación vrs. tiempo del extracto metanólico de las hojas de la especie Lippia alba

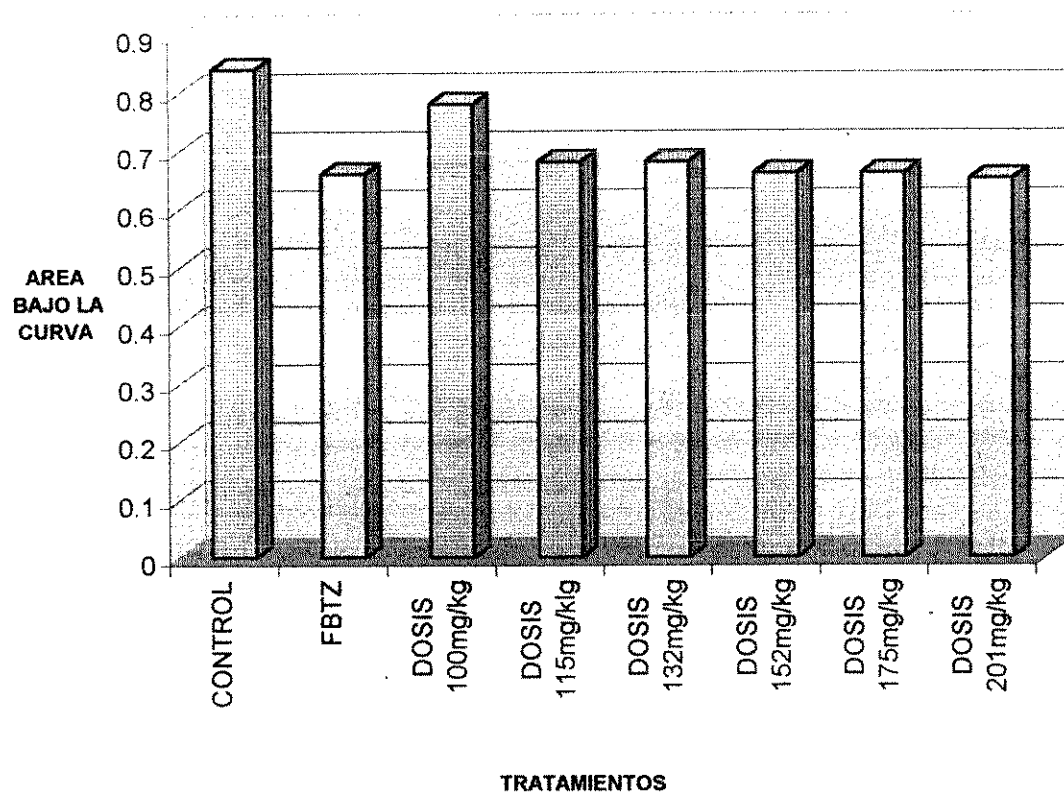




TABLA No. 9

Extracto acuoso de las hojas de la especie Lippia alba (salvia sija)

*Variable respuesta:* Valores de área bajo la curva % de inflamación vrs. Tiempo.

**Ensayo: Control (-) Agua destilada**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3				Promedio	Desv. St.	Coef. Var.
	% DE INFLAMACIÓN														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4			
1	0.18	0.19	0.18	0.23	0.2	0.23	0.24	0.2	0.21	0.23	0.19	0.22	0.21	0.02	10.2
2	0.18	0.19	0.18	0.23	0.21	0.23	0.24	0.2	0.21	0.23	0.19	0.22	0.21	0.02	10.08
3	0.18	0.19	0.18	0.23	0.21	0.23	0.24	0.2	0.21	0.23	0.19	0.21	0.21	0.02	9.99
Area	0.72	0.76	0.72	0.92	0.83	0.92	0.96	0.8	0.84	0.91	0.76	0.87			

**Ensayo: Control (+) Fenilbutazona**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3				Promedio	Desv. St.	Coef. Var.
	% DE INFLAMACIÓN														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4			
1	0.14	0.15	0.16	0.16	0.18	0.15	0.17	0.15	0.18	0.15	0.18	0.19	0.16	0.02	9.88
2	0.14	0.15	0.16	0.16	0.18	0.15	0.17	0.16	0.19	0.15	0.18	0.19	0.17	0.02	10.17
3	0.14	0.15	0.16	0.16	0.17	0.15	0.17	0.16	0.19	0.15	0.17	0.2	0.16	0.02	10.54
Area	0.56	0.6	0.64	0.64	0.71	0.6	0.68	0.63	0.75	0.6	0.71	0.77			

**Ensayo: Dosis 100 mg/kg**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3						
	% DE INFLAMACIÓN														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Prome dio	Desv. St.	Coef. Var.
1	0.18	0.19	0.18	0.23	0.20	0.23	0.24	0.20	0.23	0.21	0.19	0.22	0.21	0.02	10.20
2	0.18	0.19	0.18	0.23	0.21	0.23	0.24	0.20	0.23	0.21	0.19	0.22	0.21	0.02	10.08
3	0.18	0.19	0.18	0.23	0.21	0.23	0.24	0.20	0.23	0.21	0.19	0.21	0.20	0.02	10.41
Area	0.72	0.76	0.72	0.92	0.83	0.92	0.96	0.80	0.92	0.84	0.76	0.87			

**Ensayo: Dosis 115 mg/kg**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3						
	% DE INFLAMACIÓN														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Prome dio	Desv. St.	Coef. Var.
1	0.15	0.17	0.18	0.20	0.16	0.19	0.20	0.22	0.17	0.20	0.21	0.23	0.19	0.02	12.89
2	0.16	0.17	0.19	0.21	0.17	0.19	0.21	0.21	0.18	0.22	0.23	0.23	0.20	0.02	12.24
3	0.16	0.17	0.19	0.21	0.17	0.19	0.21	0.21	0.18	0.22	0.23	0.25	0.20	0.02	13.62
Area	0.63	0.68	0.75	0.83	0.67	0.76	0.83	0.85	0.71	0.86	0.90	0.94			

**Ensayo: Dosis 132mg/kg**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3						
	% DE INFLAMACIÓN														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Prome dio	Desv. St.	Coef. Var.
1	0.15	0.17	0.18	0.20	0.16	0.19	0.20	0.22	0.17	0.20	0.21	0.23	0.19	0.02	12.89
2	0.16	0.17	0.19	0.21	0.17	0.19	0.21	0.21	0.18	0.22	0.23	0.25	0.20	0.03	13.62
3	0.16	0.17	0.19	0.21	0.17	0.19	0.21	0.21	0.18	0.22	0.23	0.25	0.25	0.03	10.85
Area	0.63	0.68	0.75	0.83	0.67	0.76	0.83	0.85	0.71	0.86	0.90	0.98			

**Ensayo: Dosis 152 mg/kg**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3						
	% DE INFLAMACIÓN														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Prome dio	Desv. St.	Coef. Var.
1	0.15	0.18	0.19	0.18	0.16	0.21	0.22	0.19	0.24	0.22	0.19	0.18	0.19	0.03	13.50
2	0.16	0.18	0.20	0.19	0.17	0.21	0.21	0.19	0.25	0.22	0.19	0.17	0.20	0.03	12.84
3	0.16	0.18	0.20	0.19	0.17	0.21	0.21	0.19	0.25	0.22	0.19	0.17	0.20	0.03	12.52
Area	0.63	0.72	0.79	0.75	0.67	0.84	0.85	0.76	0.99	0.88	0.76	0.69			

**Ensayo: Dosis 175 mg/kg**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3						
	% DE INFLAMACIÓN														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Prome dio	Desv. St.	Coef. Var.
1	0.10	0.15	0.20	0.18	0.12	0.15	0.18	0.16	0.13	0.18	0.14	0.17	0.16	0.03	18.76
2	0.10	0.16	0.20	0.19	0.12	0.16	0.18	0.17	0.13	0.18	0.21	0.17	0.16	0.03	20.03
3	0.10	0.16	0.20	0.19	0.12	0.16	0.18	0.17	0.13	0.18	0.21	0.17	0.16	0.03	20.30
Area	0.40	0.63	0.80	0.75	0.48	0.63	0.72	0.67	0.52	0.72	0.77	0.68			

**Ensayo: Dosis 201 mg/kg**

Tiempo (Hrs)	DIA 1				DIA 2				DIA 3						
	% DE INFLAMACIÓN														
x	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Y1	Y2	Y3	Y4	Prome dio	Desv. St.	Coef. Var.
1	0.15	0.17	0.19	0.18	0.14	0.16	0.17	0.15	0.16	0.15	0.17	0.14	0.16	0.02	9.73
2	0.15	0.18	0.20	0.18	0.14	0.16	0.17	0.16	0.16	0.15	0.16	0.15	0.16	0.02	10.22
3	0.15	0.18	0.20	0.19	0.14	0.16	0.17	0.15	0.16	0.14	0.16	0.15	0.16	0.02	13.06
Area	0.60	0.71	0.79	0.73	0.56	0.64	0.69	0.62	0.64	0.59	0.65	0.59			

TABLA No 10

*Tabla de valores de diseño*

Variable respuesta: Valores de área bajo la curva % de inflamación vrs. Tiempo.

## AREA BAJO LA CURVA

Día	Ratón	Control	FBTZ	Dosis	Dosis	Dosis	Dosis	Dosis	Dosis
			80mg/kg	100mg/kg	115mg/kg	132mg/kg	152mg/kg	175mg/kg	201mg/kg
	1	0.72	0.56	0.72	0.63	0.63	0.63	0.40	0.60
	2	0.76	0.60	0.76	0.78	0.68	0.72	0.63	0.71
	3	0.72	0.64	0.72	0.75	0.75	0.79	0.80	0.79
	4	0.92	0.64	0.92	0.83	0.83	0.75	0.75	0.73
	1	0.83	0.71	0.83	0.67	0.67	0.67	0.48	0.56
	2	0.92	0.60	0.92	0.76	0.76	0.84	0.63	0.64
	3	0.96	0.68	0.96	0.83	0.83	0.85	0.72	0.69
	4	0.80	0.63	0.80	0.85	0.85	0.76	0.67	0.62
	1	0.84	0.75	0.92	0.71	0.71	0.99	0.52	0.64
	2	0.92	0.60	0.84	0.86	0.86	0.88	0.72	0.59
	3	0.76	0.71	0.76	0.90	0.90	0.76	0.77	0.65
	4	0.87	0.77	0.87	0.94	0.98	0.69	0.68	0.59
Promedio		0.84	0.66	0.84	0.78	0.79	0.79	0.65	0.65
Desv. St.		0.08	0.07	0.08	0.10	0.10	0.09	0.12	0.12
Coef Var.		10.05	10.05	10.05	12.57	13.31	11.79	19.03	19.03

## ANALISIS DE VARIANZA

FUENTE	SC	GL	CM	F
TRATAMIENTOS	0.56	7	0.08	10.17
BLOQUES	0.08	2	0.04	4.80
ERROR	0.68	87	0.01	
TOTAL	1.32	96		

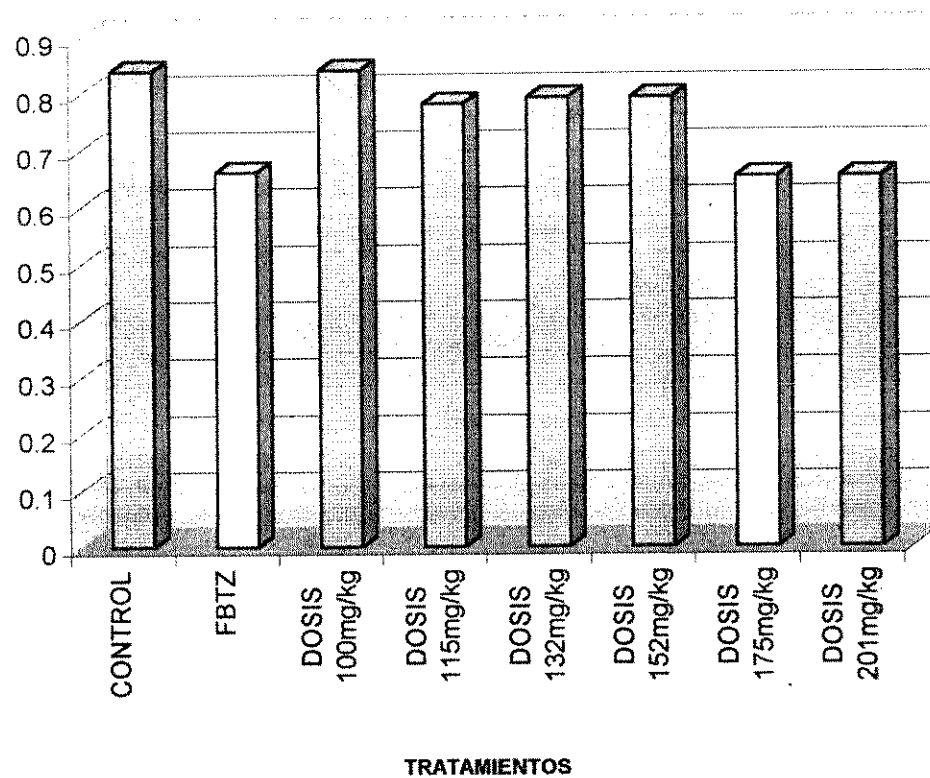
COMPARACIONES			DUNNETT
FBTZ	-0.18	(p<0.05)	0.09
DOSIS 100mg/kg	-0.06	(NS)	
DOSIS 115 mg/kg	-0.16	(NS)	
DOSIS 132mg/kg	-0.16	(NS)	
DOSIS 152mg/kg	-0.18	(NS)	
DOSIS 175mg/kg	-0.18	(p<0.05)	
DOSIS 201mg/kg	-0.19	(p<0.05)	

## CONCLUSIONES:

Los resultados obtenidos de la prueba de DUNNET indican que las diferencias de las medias de los tratamientos presentan diferencia significativa a dosis de 175 y 201 mg/kg. de peso en comparación con el control negativo.

**GRAFICA No. 5**  
**Valores Promedio de la Variable de Respuesta Area bajo**  
**la curva del % de inflamación vrs. tiempo del extracto**  
**acuoso de las hojas de la especie Lippia alba**

AREA  
BAJO LA  
CURVA



### 8.3 Caracterización Fitoquímica:

#### 8.3.1 Tamizaje macro y semimicro:

A continuación se presentan las tablas con los resultados del tamizaje macro y semimicro.

**TABLA No. 11**  
**INVESTIGACION DE ALCALOIDES**

Extracto	Tubo 1	Tubo 2	Tubo 3	Tubo 4
Metanólico	+	+	+	+
Std. papaverina	+++	+++	+++	+++
Std. atropina	+++	+++	+++	+++

Tubo 1: Testigo

(-): no hay precipitado

Tubo 2: Reactivo de Dragendorff.

(+): ligero precipitado

Tubo 3: Reactivo de Mayer's

(++): formación de flóculo

Tubo 4: Reactivo de Wagner

(+++): abundante precipitado

TABLA 12

INVESTIGACION DE FLAVONOIDES

Extracto	Tubo 1	Tubo 2	Tubo 3	Tubo 4	Tubo 5
Metanólico	transparente	amarillo-pálido	verde claro	café miel	miel

Tubo 1: Testigo

Tubo 2: Reacción de Shinoda

Tubo 3: Acido Sulfúrico concentrado

Tubo 4: Cloruro férrico

Tubo 5: Acido Clorhídrico concentrado y con calentamiento.

TABLA 13

INVESTIGACION DE ANTRAQUINONAS

Extracto	Borträger (fase bencénica)	Borträger modificado (fase bencénica)
Metanólico	verde oliva	verde arverja



**TABLA 14**  
**INVESTIGACION DE TANINOS**

Extracto	Tubo 1	Tubo 2	Tubo 3	Tubo 4
Metanólico	-	-	-	+

Tubo 1: Testigo

(-): no hay precipitado

Tubo 2: Gelatina 1%

(+): ligero precipitado

Tubo 3: Gelatina -NaCl

(++): formación de flóculo

Tubo 4: Cloruro Férrico al 10%

(+++): abundante precipitado

**TABLA No. 15**  
**INVESTIGACION DE SAPONINAS**

Extracto	Test de espuma (después de 2 horas)
Metanólico	Trazas de espuma
Std. sol. acuosa de saponinas	Abundante espuma mayor de 3 cm.

### 8.3.2 Cromatografía en capa fina:

En los resultados de la caracterización fitoquímica empleando cromatografía en capa fina, se citan solamente las fases móviles con las cuales se obtuvieron mejores separaciones, así como el extracto que presentó mejor respuesta antiinflamatoria y que evidenció la presencia de metabolitos específicos.

**TABLA 16**  
**FLAVONOIDES**

		<b>Medios Físicos</b>	<b>Cromógenos Químicos</b>
Extracto	Rf	Luz Ultravioleta (previo formar cromógeno) 365 nm	Reactivo de productos naturales- polietilenglicol
Metanólico	0.66	morado-café	amarillo
	0.97	naranja	naranja

Fase móvil: Acetato de etilo/ácido fórmico/ácido acético glacial/agua (100:11:11:27)

TABLA 17  
ANTRAQUINONAS

		Medios Físicos	Cromógenos Químicos
Extracto	Rf	Luz Ultravioleta (previo formar cromógeno)  365 nm	Solución alcohólica de KOH al 10%
Metanólico	0.07	morado leve	verde-amarillo
	0.38	morado leve	verde-amarillo

Fase móvil: Clorofromo/metanol (95:5)

## 9.- DISCUSION DE RESULTADOS

### 9.1 Farmacología Experimental:

#### 9.1.1 Ensayo toxicológico:

El extracto metanólico fue el que mayor actividad antiinflamatoria estadísticamente significativa presento por lo que se realizó el ensayo toxicológico a dosis de 250, 350 y 450 mg/kg de peso no observándose ningún cambio en el comportamiento de los animales, ni muerte alguna, determinando con ello que la  $DL_{50}$  para el extracto metanólico de la especie Lippia alba (salvia sija) es mayor de 450 mg/kg de peso.

#### 9.1.2 Ensayo antiinflamatorio:

**9.1.2.1 Extracto hexánico:** De acuerdo al análisis estadístico de DUNNET se demostró actividad antiinflamatoria estadísticamente significativa a dosis de 152, 175 y 201 mg/kg de peso del extracto de las hojas de la especie Lippia alba. ver pag 20-25 (tabla 1-2, gráfica 1).

**9.1.2.2 Extracto clorofórmico :** Los resultados obtenidos demostraron que dicho extracto posee actividad antiinflamatoria estadísticamente significativa a dosis de 132, 152, 175 y 201 mg/kg de peso no así a la de 100 y 115 mg/kg de peso. ver pag 26-31 (tabla 3-4, gráfica 2).

**9.1.2.3 Extracto clorofromo-metanol (9:1):** Los resultados obtenidos para este extracto demostraron que presenta una actividad antiinflamatoria estadísticamente significativa a dosis de 152, 175 y 201 mg/kg de peso. ver pag 32-37 (tabla 5-6, gráfica 3).

**9.1.2.4 Extracto metanólico:** Las dosis que presentaron una actividad

peso, por lo cual se puede inferir que los metabolitos responsables de la actividad antiinflamatoria en mayor grado se encuentran en dicho extracto. ver pag 38-43 (tabla 7-8 gráfica 4).

**9.1.2.5 Extraco acuoso:** Dicho extracto presenta actividad estadísticamente significativa a dosis de 175 y 201 mg/kg de peso. ver pag 44-49 (tabla 9-10, gráfica 5).

## **9.2 Tamizaje macro y semimicro:**

Se ha reportado que los alcaloides generalmente ejercen algún tipo de actividad farmacológica, usualmente sobre el sistema nervioso central (14).

Los flavonoides actualmente se utilizan para la conservación de grasas o jugos de frutas debido a las propiedades antioxidantes, entre las actividades biológicas que presenta este grupo de metabolitos secundarios esta la de dilatar las coronarias, espasmolíticos, acción antihepatotóxica, antimicrobiana y fungitóxica. (4,15)

Las antraquinonas son utilizadas como colorantes y se emplean en medicina por su acción catártica. (4,15).

Sobre los taninos se ha encontrado evidencia de su valor potencial como agentes citotóxicos y/o antineoplásicos. Su actividad biológica radica en su carácter astringente, su propiedad de coagular las albúminas de las mucosas y de los tejidos, creando así una capa de coagulación aislante y protectora, que reduce la irritación y el dolor. (4,17).

Las saponinas son poderosos agentes tensioactivos, que además ocasionan hemólisis a bajas concentraciones. Son de gran importancia en la Industria Farmacéutica, ya que las saponinas esteroidales pueden utilizarse como precursores en la síntesis de hormonas sexuales, cortisona, esteroides, diuréticos, vitamina D y heterósidos cardíacos. (4,15).

Las propiedades que poseen estos metabolitos secundarios determinan la importancia de realizar un tamizaje macro y semimicro del extracto que presentó la mejor respuesta antiinflamatoria, obteniéndose los siguientes resultados.

**9.2.1 Alcaloides:** Los resultados no proporcionan evidencia concluyente en lo referente a la presencia o ausencia de Alcaloides (ver tabla No. 11).

**9.2.2 Flavonoides:** Por los resultados de precipitación y coloración se presume la presencia de flavonoides. (ver tabla No. 12).

**9.2.3 Antraquinonas:** Por los resultados de precipitación y coloración se presume la presencia de Antraquinonas. (ver tabla No. 13).

**9.2.4 Taninos:** Los resultados no proporcionan evidencia concluyente en lo referente a la presencia o ausencia de Taninos. (ver tabla No. 14).

**9.2.5 Saponinas:** Los resultados no proporcionan evidencia concluyente en lo referente a la presencia o ausencia de Saponinas. (ver tabla No. 15).

### **9.3 Tamizaje por medios cromatográficos:**

**9.3.1 Flavonoides:** Se presume la presencia de flavonoles y flavonas según bibliografía (16) debido a la coloración amarilla y naranja que presentó dando un Rf de 0.66 y 0.97 respectivamente.(ver tabla No. 16).

**9.3.2 Antraquinonas:** Se presume la presencia de antranas según bibliografía (16) por la coloración amarillo que presento dando valores de Rf de 0.07 y 0.38. (Ver tabla No. 17).

## 10.- CONCLUSIONES

**10.1** De todos los extractos evaluados de la especie Lippia alba (salvia sija), el metanólico posee actividad estadísticamente significativa a dosis de 115, 132, 152, 175 y 201 mg/kg de peso presentando así la mayor capacidad antiinflamatoria.

**10.2** La dosis letal media  $DL_{50}$  para el extracto metanólico es mayor de 450 mg/kg de peso.

**10.3** Existe evidencia preliminar de la presencia de Flavonoides del tipo flavonas y flavonoles así como de Antraquinonas del tipo antronas, según cromatografía en capa fina. Ver pag 51-52 (tabla 16-17).

## 11.- RECOMENDACIONES

11.1 Que se continúe el Estudio Farmacológico Fase III para la especie Lippia alba hasta aislar el principio activo responsable de la actividad antiinflamatoria.

11.2 Que se haga del conocimiento de la población guatemalteca los resultados obtenidos en este tipo de investigación.

11.3 Que se incentive más la investigación en el Estudiante de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.



## 12.- REFERENCIAS

- 12.1 Ciulei I, Practical on the industrial Utilization of Medicinal Plants, Methodology for analysis of vegetable drugs. Bucarest: Fac. of Farmacy. 1982. 72p.
- 12.2 Winter CA, Risley EA, Nuss GW. Carrageenin-induced edema in hind paw or the rats as assay for anti-inflammatory drugs. Proc Soc Exp. Biol. Med. 1962; III: 544-547.
- 12.3 Sugishita E, Amagaya S, Ogihara Y. Anti-inflammatory testing methods: comparative evaluation of mice and rat. J Pharm. Dyn. 1981. 565-575.
- 12.4 Medinilla B. Manual de Laboratorio de Farmacognosia. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica Departamento de Análisis Aplicado. 1996. 38p.
- 12.5 Spearman G, Karber DJ. Finner statistical method in Biological assay. London: C.H. Griffin and Co., 1952. 524p.
- 12.6 Sanchez FJ. ESTUDIO DE LA ACCION ANALGESICA DE LAS INFUSIONES DE HOJA DE Catopheria chiapensis (linimiento). Semilla de Moringa oleifera (paraíso blanco) y Hoja de Lippia alba (salvia sija) UTILIZADA POPULARMENTE EN GUATEMALA. Guatemala: Universidad de San Carlos. (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1994. 67p.

12.7 Mendoza C. CONFIRMACION DE LA ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE TRES ESPECIES DEL GENERO LIPPIA.. Guatemala.: Universidad de San Carlos (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1995 48p.

12.8 Figueroa M. Inhibición *in vitro* de *Candida albicans* por las plantas Argemone mexicana, Bixa orellana, Lantana cámara, Lippia alba, Sedum praealtum, Vicia faba, Chysanthemum leucanthemum y Sida rhombifolia. Guatemala: Universidad de San Carlos (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia ) 1992. 47p.

12.9 Alvarez A. Inhibición de *Streptococos pyogenes* y *Staphyloccocus aureus* por extractos vegetales usados en el tratamiento de afecciones respiratorias. Guatemala: Universidad de San Carlos , (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia ) 1988. 47p.

12.10 Juarez C. Acción antibacteriana de plantas comunmente usadas para el tratamieno de piodermias. Guatemala: Universidad de San Carlos. (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1982; 64p.

12.11 Aguilar A. Contribución al estudio Farmacológico de Lippia alba como hipnótico y sedante. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala. (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1981 43p.

**12.12** Basile U. Instrucion Manual Uarese. Italy: Biological Research Apparatus 21025 Comerio, 1988. 24p. (p.2).

**12.13** Goodman & Gilman. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9a. Ed. McGraw-Hill Interamericana Ediores S.A. México 1,996. 1996p (p.689-690).

**12.14** Solis M. de D. Determinación de la Actividad Antiinflamatoria de *Crescentia alata* HBK (morro). Guatemala: Universidad de San Carlos . (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1998 61p.

**12.15** Domínguez, X. Métodos de Investigación Fitoquímica. Centro Regional de Ayuda Técnica. México: Editorial Limusa. 1,973. 281. (pp. 22-67).

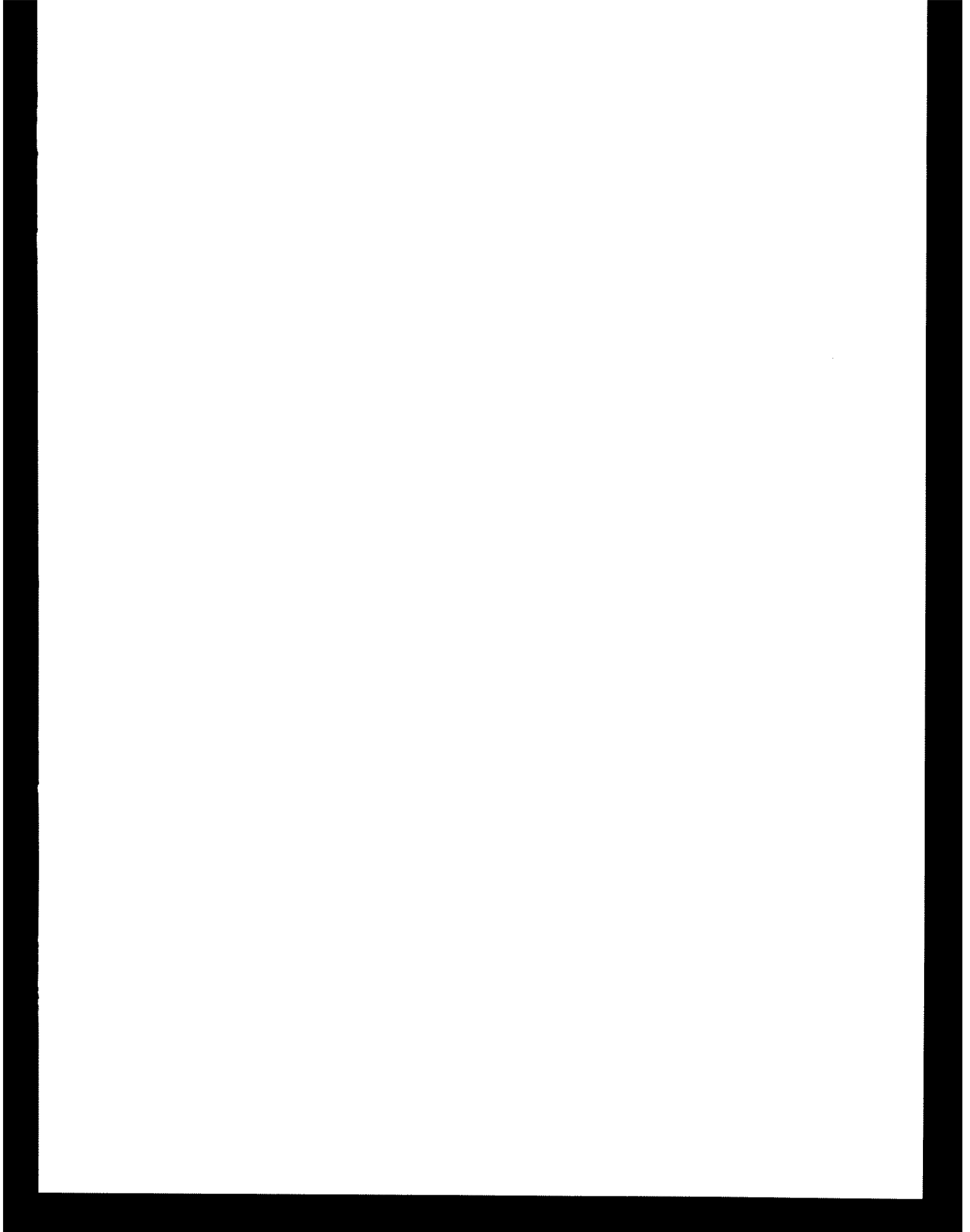
**12.16** H. Wagner S. Blandt E.M. Zgainsdki. Plant Drug Analysis. Berlin Heiderlberg. 1984. 320p. (p. 163-174, 228-239).

**12.17** Morton JI. Atlas of medicinal plants of Middle América, Bahamas to Yucatan. USA: Charles E. Thomas. Vols.2, vol.1, 1981. XXVIII + 1420 p. (p. 255-256, 745-747).

**12.18** Cáceres A. Samayoa. B. Tamizaje de la actividad antibacteriana de plantas utilizadas en Guatemala para el tratamiento de afecciones gastrointestinales. Cuaderno de investigación No. 6 Dirección General de Investigación (DIGI). Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala 1989. 138p (p.67).

**13.- ANEXOS**  
**INDICE DE ANEXOS**

Anexo No. 1	Descripción , Clasificación Botánica y Dibujo de la especie <u>Lippia alba</u> (salvia sija)
Anexo No. 2	Nombres comunes, origen, distribución, características, Composición, usos, practicas medicinales, tradicionales y Locales.
Anexo No. 3	Farmacología Fenilbutazona
Anexo No. 4	Solución Pletismómetro
Anexo No. 5	Conceptos Farmacognósicos
Anexo No.6	Conceptos Cromatográficos



**DIBUJO DE LA PLANTA****Lippia alba (salvia sija)****OTROS NOMBRES POPULARES**

Juanilama, Mastranto, Salvia Santa, Santa María

## ANEXO 2

### NOMBRES COMUNES:

Esta planta recibe como nombres comunes: Falsa melisa (Brasil); Erva-cidreira (Brasil); Pronto alivio (Colombia); Quita dolor (Cuba); Menta americana (Cuba); Anís de España (Cuba); Poleo (Cuba); Salvia americana (Cuba); Toronjil americano (Cuba); Toronjil de España (Cuba); Toronjil isleño (Cuba); Toronji mentol (Cuba); Yerbabuena americana (Cuba); Salvia santa (Guatemala); Salvia sija (Guatemala); Salvia santa (Guatemala); Orozus (Guatemala); Juanilama (Guatemala, Honduras, Nicaragua); Mastranto (Guatemala, Panamá); Santa marí (Guatemala); Hierba buena (México); Hierba del negro (México); Mirto (México); Salvia betónica (México); Sonora (México), Té del país (México); Orozul (Panamá).

### ORIGEN Y DISTRIBUCION:

Es una planta nativa del continente americano; crece en matorrales y a la orilla de caminos, desde México y Centroamérica hasta partes de Sur América y el Caribe, en alturas de hasta 1,800 m.s.n.m. En Guatemala se ha descrito en: Alta Verapaz, Chiquimula, Escuintla, Guatemala, Chimaltenango, Huhuetenango, Sacatepéquez y Sololá.

Se cultiva en Texas, México, Perú y Argentina, a menudo en jardines. Esta planta crece espontáneamente en arrabales o cultivada en jardines en Costa Rica desde 1 hasta 1,200 m.s.n.m. a pleno sol. (17-18)

## CARACTERISTICAS Y COMPOSICION FITOQUIMICA:

Entre los hallazgos químicos de la especie Lippia alba (salvia sija), se han reportado los siguientes aceites esenciales: d y l limoneno, l-piperitona, dihidrocarvona, d y l-pineno, lipiona, dihidrolipiona, l-alcanfor, ulegona, d-isomentol, l-carvona, dipenteno, l-semicarbañona, acompañadas de cantidades muy pequeñas de citral.

El tamizaje fitoquímico demuestra la presencia de alcaloides derivados diterpénicos, taninos, aceite esencial y resinas.

El aceite volátil compuesto de geraniol (34.1%), neral (23%),  $\beta$ -cariofileno (6%), metilheptona (5.8%), citronelal (5.2%), oxido de cariofileno (2.5%), alloaromandendreno (2.4%), cis-bisaboleno (2.1%), germacreno-D (2%), linalol (1.1%), citronelal (0.7%), isobutirato de geranilo (0.4%), eugenol (0.2%), 1-octen-3-ol (0.2%), así como copaeno (0.1%).

En Honduras se aislaron de la planta glicósidos antraquinónicos y glicósidos cardiotónicos.

## USOS Y PRACTICAS MEDICINALES TRADICIONALES Y LOCALES:

Las hojas y flores en cocimiento se usan por vía oral para tratamiento de afecciones hepáticas, gastrointestinales (cólico, colitis, diarrea, dispepsia, estomatitis, indigestión, flatulencia, náusea, vómitos) y respiratorias (asma, catarro, laringitis, resfriados), diabetes, fiebre, insomnio, enfermedades venéreas, goma, artritis, dolores musculares y de muelas, hipertensión y atención del parto.

Por vía tópica, las hojas machacadas se inhalan para inducir sueño. La infusión se aplica en afecciones dermatomucosas y flujo vaginal. El extracto alcohólico se usa en fricciones contra resfriado y congestión de las vías respiratorias y reumatismo.



Según la tradición, se utiliza en los alimentos como condimento, la carne se espolvorea con sal y las hojas molidas; este procedimiento se conoce como adobar y da un sabor muy agradable.

En Surinam, la decocción de hojas es tomada para reducir fiebres. En algunos lugares de Aruba, se le ha utilizado para el tratamiento de la sífilis. (6)

## ANEXO 3

### FARMACOLOGIA DE FENILBUTAZONA

Compuesto de origen sintético que deriva del pirazol compuesto heterocíclico con 2 átomos de nitrógeno y de carbono, la fenilbutazona y su sal soluble, deriva de su forma enólica, es una pirazolidinadiona, con dos funciones cetónicas y un grupo fenilo agregado.

#### **Acción antiinflamatoria:**

Se observa en procesos reumáticos crónicos, en los del tipo inflamatorio, como artritis reumatoidea, acción antirreumática, disminuyendo el dolor, la tumefacción, la rigidez articular. En el ataque agudo de gota, producen inhibición rápida del proceso inflamatorio agudo.

#### **Acción analgésica:**

Midiendo la acción analgésica por elevación de umbral del dolor, puede observarse una analgesia con esas drogas semejantes a los salicilatos; en pacientes con dolor somático producido por fracturas, en el postoperatorio y postparto se ha observado una evidente disminución de la intensidad del dolor como también en procesos reumáticos, artritis reumatoidea, osteoartritis o artrosis y fibrosis.

#### **Farmacocinética y metabolismo:**

La fenilbutazona se absorbe en forma rápida y completa en vías gastrointestinales. Después de usar dosis terapéuticas, más de 98% del medicamento se liga a proteínas plasmáticas. La vida media de la fenilbutazona en plasma es muy larga de 50 a 65 horas.

La fenilbutazona pasa por transformación metabólica extensa en los seres humanos. La oxifenbutazona, uno de sus metabolitos posee actividades antirreumáticas y de retención de odio similares a las del compuesto original. La oxifenbutazona también se liga ampliamente a proteínas plasmáticas y su vida media en el plasma es de varios días. Se acumula en grado significativo durante la administración de fenilbutazona por largo tiempo y contribuye a los efectos farmacológicos y tóxicos del producto original.

**Interacciones Medicamentosas:**

La fenilbutazona puede desplazar de su sitio de unión a proteínas plasmáticas a otros antiinflamatorios, anticoagulantes e hipoglucemiantes orales, sulfonamidas y otros fármacos. El resultado neto depende del medicamento y de su biotransformación y eliminación después de ser desplazado. Dicho desplazamiento contribuye, por lo menos en parte, al mayor riesgo perfectamente documentado de hemorragia si se administran de modo concomitante fenilbutazona y warfarina; de mayor importancia, la fenilbutazona también disminuye la eliminación del estereoisómero más activo de la warfarina. El desplazamiento de la hormona tiroidea ligada a proteínas plasmáticas por parte de la fenilbutazona complica la interpretación de los resultados de función tiroidea.

**Toxicidad:**

Es una droga tóxica y las reacciones adversas son bastante frecuentes, variando entre el 23 y 44 %. Los trastornos pueden ser gastrointestinales (estos consisten en náuseas, vómitos, diarrea y a veces estomatitis ulcerosa; es posible la producción o reactivación de úlceras gastroduodenales (pépticas) con hemorragia digestiva y aún perforación), edemas (se producen por retención de sodio y agua; no son muy frecuentes, pero dicha retención puede seguirse de insuficiencia cardíaca), erupciones cutáneas (eritematosas, paucosas, vesiculares y purpúricas, de origen alérgico, alergia tipos I, II y III), hepatitis (con ictericia, puede ser grave), alteraciones nerviosas (vértigos, alteraciones visuales, excitación o depresión nerviosa), y trastornos sanguíneos (anemia, que puede ser aplásica, leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis).

**Aplicaciones Terapéuticas:**

En la actualidad, la fenilbutazona no se considera el fármaco más indicado en trastorno alguno, aunque a veces es usado para combatir la gota aguda, y en artritis reumatoide y cuadros similares. La fenilbutazona debe utilizarse sólo después de comprobar la ineficiencia de otros medicamentos y ello únicamente luego de una consideración cuidadosa de los riesgos que entraña su consumo en comparación con las ventajas que tienen para el enfermo. Aún más, ha de proporcionarse sólo en exacerbaciones agudas de gota o artritis reumatoide y no en el tratamiento a largo plazo. No es adecuada la utilización indiscriminada de la fenilbutazona en la terapéutica de trastornos musculoesqueléticos agudos o crónicos de poca importancia. (13).

## ANEXO 4

### SOLUCION PARA EL PLETISMOMETRO

La solución que utiliza el pletismómetro digital Ugo Basile Cat. No. 7150 se prepara de la siguiente manera:

El compuesto de mojado provisto (4 a 5 ml/l) el cual minimiza gotas y la formación del menisco para medidas más exactas.

Cerca de 6 milimoles de un cloruro univalente de un metal alcalino (NaCl, LiCl, RbCl, CsCl). En la práctica 0.4 a 0.5 g/l de sal común (NaCl) en 0.3 a 0.4 gramos para el reservorio de 0.7 litros.

Todo lo anterior se agrega al agua destilada. (12).

## ANEXO 5

### CONCEPTOS FARMACOGNOSICOS

El término extracción desde el punto de vista Farmacéutico se refiere a la separación de porciones medicinales activas provenientes de tejidos vegetales o animales, de todos aquellos componentes inactivos o inertes, mediante el uso de solventes selectivos. Los productos así obtenidos son líquidos relativamente impuros, semisólidos o sólidos, utilizados como elixires, extractos pilulares, extractos pulverizados o fluidos, jarabes, tinturas, decocciones e infusiones.

Existen diferentes métodos para la extracción de drogas crudas para la obtención de la porción terapéutica activa y eliminar el material inerte mediante el tratamiento con un solvente selectivo, conocido como MENSTRUO. Entre los principales métodos de extracción se encuentran la maceración, percolación o lixiviación, digestión, infusión, decocción, destilación y extracción continua.

#### PERCOLACION:

Este es el procedimiento más utilizado para extraer los ingredientes activos en la preparación de tinturas y extractos fluidos. Se utiliza un percolador, es decir, un recipiente con forma de cono, más o menos estrecho, con dos extremos abiertos. Los ingredientes sólidos humedecidos con una cantidad apropiada de solvente, se deja en reposo durante aproximadamente cuatro horas en un recipiente bien cerrado, y luego se coloca dentro del percolador.

Se añade suficiente solvente para saturar el material vegetal, y se tapa la parte superior del percolador. En el momento en que el líquido comienza a gotear a través del cuello del percolador, se cierra el orificio de salida. Se añade solvente adicional de manera que haya una capa superficial de solventes sobre el material vegetal, y la mezcla se deja en maceración dentro del percolador cerrado, durante 24 horas.

Transcurrido este tiempo, se abre el orificio del percolador, y se deja gotear lentamente el líquido, añadiéndose suficiente solvente extra, según se requiera.

El material sólido que ha quedado, se saca, se filtra a través de manta o gasa, presionando fuertemente, y el líquido obtenido se añade al percolador, el cual posteriormente es clarificado

médiate filtración o decantación. Luego que se ha obtenido una solución de los constituyentes activos puede utilizarse para producir ciertas tinturas o extractos fluidos, o puede ser procesado posteriormente para producir un extracto sólido o semisólido.(4).

## ANEXO 6

### CONCEPTOS CROMATOGRAFICOS

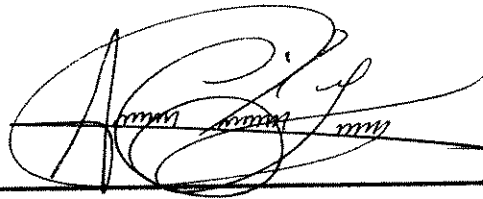
Dentro de las diferentes técnicas cromatográficas, la cromatografía en capa fina es la que se aplica en mejor forma para el análisis de productos naturales. Este método requiere solo una pequeña inversión en instrumentos, poco tiempo para el análisis (15-60) minutos, así como cantidades mínimas de muestra.

Por otro lado, son poco probables los resultados falsos debido a componentes secundarios, el espacio que requiere es mínimo. y el manejo de la técnica es simple.

#### **Cromatografía en capa fina:**

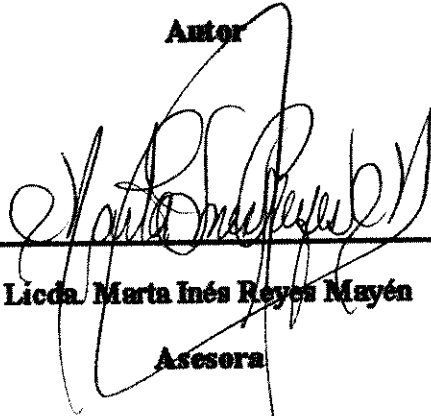
Es un método de separación fisicoquímico. Sobre una cromatoplaqueta de vidrio se coloca una delgada capa de material granular (fase estacionaria). La mezcla a separar, en forma de solución, se aplica sobre dicha superficie, ya sea como manchas o bandas, a lo largo de la línea base. Luego que la cromatoplaqueta se ha colocado dentro de una cámara firmemente cerrada que contiene un solvente adecuado (fase móvil), se efectúa la separación a través de migración capilar (desarrollo).

Normalmente la distancia que se deja correr el solvente es de aproximadamente 10cm. En caso que el valor de Rf obtenido sea bajo, puede dejarse que la placa se seque al aire durante unos 5-10 minutos, y luego se coloca nuevamente dentro de la cámara cromatográfica, hasta que el solvente recorra 10cm de distancia. Con esto se duplica el grado de separación.  
(4).



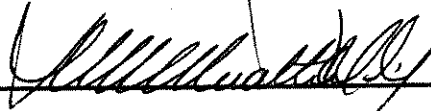
**Edgar Alberto Cortéz García**

**Autor**



**Licda. Marta Inés Reyes Mayén**

**Asesora**



**Licda. Lucrecia Peralta de Madriz**

**Directora**



**Licda. Hada Marieta Alvarado Beteta**

**Decana**