

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

**Propuesta de dos formulaciones a partir de tinturas
de *Valeriana prionophylla* Stadl. como sedante y
ansiolítico**

Jennifer Patricia Contreras Rivera

Maestría Multidisciplinaria en Producción y Uso de
Plantas Medicinales-MUPLAM-

Guatemala, noviembre de 2009

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

**Propuesta de dos formulaciones a partir de tinturas
de *Valeriana prionophylla* Stadl. como sedante y
ansiolítico**

Trabajo de Graduación

Presentado por
Jennifer Patricia Contreras Rivera

Para optar al grado de
Maestría

Maestría Multidisciplinaria en Producción y Uso de
Plantas Medicinales-MUPLAM-

Guatemala, noviembre de 2009

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

JUNTA DIRECTIVA

OSCAR MANUEL COBAR PINTO, PH.D	DECANO
LIC. PABLO ERNESTO OLIVA SOTO, M.A.	SECRETARIO
LICDA. LILLIAN RAQUEL IRVING ANTILLON, M.A.	VOCAL I
LICDA. LILIANA VIDES DE URIZAR	VOCAL II
LIC. LUIS ANTONIO GALVEZ SANCHINELLI	VOCAL III
BR. MARIA ESTUARDO GUERRA VALLE	VOCAL IV
BR. BERTA ALEJANDRA MORALES MERIDA	VOCAL V

CONSEJO ACADÉMICO
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

OSCAR MANUEL COBAR PINTO, PH.D.
LICDA. ANNE MARIE LIERE DE GODOY, MSc.
DR. JORGE LUIS DE LEÓN ARANA
DR. JORGE ERWIN LÓPEZ GUTIÉRREZ
LIC. FELIX RICARDO VELIZ FUENTES, MSc.

ÍNDICE

	Página
1. Resumen	1
2. Introducción	2
3. Definición del problema	3
4. Justificación	4
5. Marco teórico	
5.1. Insomnio y ansiedad	5
5.2. Monografía de <i>Valeriana prionophylla</i> Stadl.	5
5.3. Estudios realizados de <i>Valeriana prionophylla</i>	10
5.4. Monografía de <i>Valeriana officinalis</i>	12
5.5. Flavonoides	16
5.6. Formas farmacéuticas	18
6. Objetivos	
5.1. Objetivo general	20
5.2. Objetivos específicos	20
7. Hipótesis de trabajo	21
8. Métodos y técnicas	22
7.1. Diseño del estudio	22
7.2. Universo de estudio	22
7.3. Muestra del estudio	22
7.4. Materiales	22
7.5. Cristalería	22
7.6. Reactivos	23
7.7. Equipos	23
7.8. Material de oficina	24
7.9. Metodología	24
9. Resultados	29
10. Discusión	39
11. Conclusiones	45
12. Recomendaciones	46
13. Referencias	47
14. Anexos	53

1. RESUMEN

Valeriana prionophylla Stadl. es una especie nativa de Guatemala que ha sido estudiada desde varios puntos de vista y se le ha encontrado similitud tanto fitoquímica y farmacológica con *Valeriana officinalis*. Lo anterior la convierte en una especie vegetal capaz de utilizarse en el tratamiento de ansiedad e insomnio, pues tiene efectos a nivel del sistema nervioso central.

El presente trabajo tuvo como objetivo diseñar la formulación de un producto natural medicinal a base de tintura de *Valeriana prionophylla* Stadl. como ansiolítico y sedante.

Para ello fue necesario caracterizar las tinturas utilizadas como materia prima para el producto terminado. Asimismo se cuantificaron los flavonoides en el producto terminado a través de espectrofotometría UV/VIS, así como el control de calidad mediante métodos farmacopeicos.

A la droga cruda (raíz y hoja) solamente se le evaluó el rendimiento de aceite esencial y el porcentaje de humedad, mientras que a las tinturas y al producto terminado se les analizaron sus características organolépticas, pH, densidad relativa, presencia de valepotriatos, cuantificación de flavonoides y control microbiológico (conteo aeróbico total, conteo de mohos y levaduras, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*).

Las tinturas cumplen con los parámetros de calidad, excepto en el contenido alcohólico, donde la tintura 1:10 de hoja muestra un valor por debajo del parámetro aceptado. Al cuantificar los flavonoides se observó que el contenido de éstos es mayor en la tintura de hojas (1:10) que en la de raíz (1:5), por lo que esta última tendría utilidad en el tratamiento de la ansiedad principalmente.

Se pretendía formular dos productos uno a partir de la tintura de raíz y otra a partir de la de hoja, pero para el último caso no fue posible debido a lo diluída que se encuentra, mientras que para la tintura de raíz se preparó un jarabe, el cual mostró buenos resultados en el control de calidad efectuado, aunque presentó diversas dificultades durante el proceso de fabricación.

El método utilizado para la cuantificación de flavonoides totales expresado como rutina por espectrofotómetro UV/VIS resultó inefectivo en el caso del jarabe, pues la mayoría de componentes de éste reaccionan con el AlCl_3 , dando resultados no confiables.

2. INTRODUCCIÓN

Valeriana prionophylla Stadl. es una especie nativa que ha sido estudiada desde varios puntos de vista y se le ha encontrado similitud tanto fitoquímica y farmacológica con *Valeriana officinalis*, por lo que pueden atribuírsele las mismas propiedades que la especie oficial, e incluso se han realizado estudios *in vivo* que comprueban su actividad.

Esta especie vegetal es utilizada para el tratamiento del insomnio y ansiedad y en varios casos se emplea en sustitución a las benzodiazepinas, principalmente porque no posee los efectos adversos de éstas y ha mostrado ser eficaz para dichos padecimientos.

El objetivo de este trabajo fue diseñar una formulación de un producto natural medicinal a base de tintura de *Valeriana prionophylla* Stadl. como ansiolítico y sedante, con el fin de aprovechar la flora guatemalteca y emplearla en la fabricación de productos fitofarmacéuticos.

Tanto a la tintura como el producto terminado se le realizaron las pruebas para caracterizarlos y corroborar que cumplieran con los parámetros establecidos por las farmacopeas. Con base en esto puede indicarse que se obtuvieron buenos resultados en el caso de la tintura 1:5 (etanol 70%) de raíz, la cual cumplió con todas las especificaciones establecidas, mientras que para el caso de la tintura 1:10 (etanol 50%) de hojas, cumplió con la mayoría de parámetros, excepto la de contenido alcohólico.

Fue posible realizar un jarabe a partir de la tintura 1:5 (etanol 70%) de raíz de *V. prionophylla*, cumpliendo con las especificaciones, únicamente en el caso de la cuantificación de flavonoides se detectó un problema, pues la metodología empleada interfiere con los excipientes presentes en dicho preparado, por lo que no fue posible realizar dicha cuantificación.

La tintura 1:10 (etanol 50%) de hojas no resultó ser una materia prima idónea para la formulación de un producto natural medicinal de forma líquida por su elevado contenido alcohólico y elevada dilución, por lo que no fue factible fabricar un producto fitofarmacéutico a base de la misma.

3. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Valeriana prionophylla Standl. es una especie nativa que ha sido objeto de estudio integral en los últimos cinco años por su actividad sedante y ansiolítica, esto se ha orientado a compararla con *Valeriana officinalis* L., que es una especie reconocida en las farmacopeas, pero que aquí en Guatemala es una especie introducida.

Los estudios realizados muestran similitud tanto a nivel farmacológico como fitoquímico entre las 2 especies de valeriana mencionadas previamente, por lo que a *Valeriana prionophylla* se le considera como una especie prometedora.

En la actualidad, de acuerdo a un estudio culminado en el 2009, en Guatemala existen productos a base de valeriana, la mayoría de los cuales utiliza *Valeriana officinalis* L., mientras que otros desconocen cuál especie es la que emplean; sin embargo, los extractos usados son importados, lo cual conlleva a plantearse la obtención de extractos a partir de *Valeriana prionophylla* y formular un producto fitofarmacéutico a partir de ésta, ya que es la especie que está disponible en Guatemala, lo que resultará algo innovador, además que se aprovecha la flora nativa.

La propuesta de formulación de un producto fitofarmacéutico a base de *Valeriana prionophylla* podrá dar la base para sacar al mercado en un futuro cercano, un producto de calidad para su uso clínico, posterior a la realización de los estudios *in vivo* y clínicos necesarios. Esto puede traer beneficios para los potenciales usuarios del mismo, es decir, la población que padece de insomnio y ansiedad.

4. JUSTIFICACIÓN

Valeriana prionophylla Stadl. es una especie nativa de Guatemala a la que se le ha atribuido popularmente actividad sedante y ansiolítica, las cuales han sido comprobadas en modelos animales en un proyecto finalizado en el año 2009.

Lo anterior permitirá hacer uso de las propiedades medicinales de esta planta nativa de Guatemala, fomentando la continuidad en la investigación de la misma y proporcionando una propuesta de un preparado fitofarmacéutico que en el futuro podría utilizarse a nivel clínico.

Se fabricó un producto natural medicinal a base de rizoma y uno de hoja de *Valeriana prionophylla* Stadl., siendo un aspecto innovador, pues los preparados existentes de las especies de este género son a partir de rizoma; además que la mayoría son de *Valeriana officinalis* L. Sin embargo, lo principal es la formulación de un preparado de hojas, del cual no existe ni siquiera para *Valeriana officinalis* L., esto se debe posiblemente que hasta actualmente se han comprobado las propiedades ansiolíticas de este órgano vegetal de *Valeriana prionophylla* Stadl.

La propuesta de una formulación a base de *Valeriana prionophylla* tendría un impacto tanto social como económico en nuestro país, pues los extractos de esta especie no tendrían que importarse, sino que pueden ser fabricados en Guatemala, ya que es una especie nativa; lo que facilitaría la obtención, accesibilidad y manufactura del producto, sin olvidar la disminución en los costos que esto representaría, dando como resultado productos guatemaltecos de calidad a los que mayor cantidad de guatemaltecos con problemas de ansiedad e insomnio podrían tener acceso. Fomentando asimismo el desarrollo de la industria fitofarmacéutica nacional, y aprovechando sosteniblemente nuestra flora.

5. MARCO TEÓRICO

5.1. Insomnio y ansiedad

El insomnio es considerado el trastorno del sueño más frecuente que afecta a la mayoría de poblaciones del mundo, especialmente a los ancianos. Las mujeres menopáusicas sufren frecuentemente de disturbios del sueño con frecuentes despertares, que parecen ser debidos a una expresión perturbada de los ritmos biológicos diarios. Algunas de las drogas hipnóticas más comúnmente utilizadas para tratar el insomnio son las benzodiacepinas, las cuales están asociadas con efectos adversos como la tolerancia, dependencia, y somnolencia matutina. Muchas mujeres menopáusicas prefieren usar preparaciones a base de valeriana en lugar de las benzodiacepinas, y reportan que esta alternativa es bien tolerada, efectiva para el tratamiento del insomnio, y no induce desajustes en el desempeño cognitivo, psicomotor y de vigilancia (Dietz *et al.*, 2005)

5.2. Monografía de *Valeriana prionophylla* Standl.

5.2.1. Hábitat: crece preferentemente en regiones húmedas, con arboledas de pino abiertas, o lugares alpinos, o bien en crestas de acantilados rocosos, secos, algunas veces en piedra caliza, a alturas de entre 2100 – 4200m. Se ha reportado en México (Chiapas), Costa Rica y en los siguientes departamentos de Guatemala: Chimaltenango, Guatemala, Huehuetenango, Quetzaltenango, Sacatepéquez, San Marcos, Sololá y Totonicapán (Standley, 1974).

5.2.2. Taxonomía: la valeriana es un miembro de la familia *Valerianaceae*, la cual engloba cerca de 250 especies alrededor del mundo (Fernández *et al.*, 2004)

5.2.3. Descripción botánica: planta erecta, perenne, con raíces largas, en forma de tenedor, tallo de 10-80cm de altura, ligeramente piloso o casi glabro, con nudos pilosos; hojas predominantemente basales, usualmente numerosas y de apariencia cespitosa, lámina foliar no dividida, oblongo-linear a espatulada, de 3-30cm de largo, 0.5-3.0cm de ancho, base obtusa, atenuada a sub-peciolar, con márgenes

aserrados, serrado-dentados, ondulado-dentados, crenados, o raramente enteros, usualmente ciliados, glabros a pilosos, hojas caulinares en 2-3 pares, de 2-20cm de largo, usualmente sésiles y fijas, con peciolo corto; inflorescencia larga, pedunculada, flores numerosas dispuestas en un agregado dicasio, denso o difuso; brácteas lineares; limbo del cáliz con 9-11 segmentos; corola rotada, 1.5-3.0mm de largo, de color blanco, rosado o violeta pálido, glabra; estambres exertos, las anteras presentan 4 lóbulos, la teca surcada; estilo exerto; aquenios de 2-3mm de largo, lisos o transversalmente rugosos, glabros o pilosos, los márgenes adaxiales son usualmente conspicuos (Standley, 1974).

5.2.4. Drogas empleadas y uso tradicional: según las encuestas etnobotánicas y estudios realizados, a la infusión y tintura de raíz, se le atribuyen las mismas propiedades que a *V. officinalis*. Oralmente se utiliza para tratar afecciones del sistema nervioso (agotamiento, convulsiones, epilepsia, histeria, insomnio, mareos, nerviosismo, neuralgia, neurastenia); del sistema respiratorio (catarro y resfrío) fiebre, reumatismo, infección renal, problemas cardíacos y afecciones digestivas (cólera, cólico, dispepsia, parasitismo) (Cáceres, 1996; Upton, 1999).

5.2.5. Formas farmacéuticas: raíz o rizoma seco, 2-3 g de materia vegetal por taza de infusión oral, 1-5 veces al día, sin rebasar 10 g al día. Tintura (1:5, etanol al 70%), 0.5-1 cucharadita, una a tres veces al día (Solís, 2005; WHO, 1999).

5.2.6. Composición: se ha determinado la presencia de aceite esencial con un promedio de $0.1 \pm 0.15\%$ para las hojas y de $0.41 \pm 0.28\%$ para los rizomas (Cáceres, 2009). Entre su composición se incluye ácido isovalérico, ácido-3-metilvalérico, ácido valérico, isovalerato de alilo, ácido 3-metil-2-oxovalérico, hexili de sesquiterpenos (como α , β y transcariofileno, β -pineno, camfeno acetato de bornilo, farnesol, limoneno y β -bisaboleno); ácidos carboxílicos, hidrocarburos, alcoholes y cetonas, entre otros.

Por cromatografía en capa fina se estableció la presencia de flavonoides, antocianinas, saponinas, cumarinas, principios amargos, cardenólidos,

bufadienólidos y valepotriatos. Algunos estudios reportan la presencia de alcaloides. Los extractos de las hojas presentan aceites esenciales cuyas bandas coinciden con el citronelal; mientras que los aceites volátiles obtenidos de hojas y raíz presentan multitud de bandas, algunas de las cuales coinciden con citronelal y limoneno (Cáceres, 2009).

Las hojas poseen flavonoides en cantidades aproximadas de $1.12 \pm 0.43\%$, mientras que el rizoma los presenta de manera no cuantificable con los métodos farmacopeicos empleados. En cuanto a los ácidos valerénicos, están presentes tanto en la hoja ($0.01 \pm 0.01\%$) como en la raíz ($0.02 \pm 0.02\%$). En las hojas predomina la presencia de ácido hidroxivalerénico, mientras en la raíz predomina la presencia del ácido acetoxivalerénico. Investigaciones realizadas demuestran que el rizoma y raíz poseen almidón, alcaloides, taninos, suberina, ceras; lignina en la raíz; suberina y ceras en la hoja (Cáceres, 2009).

- 5.2.7. **Obtención:** en Guatemala el material comercializado proviene especies silvestres que en algunos casos son de la familia Valerianaceae (Mellen, 1974; Nicolas, 1999); pero en otros no, pudiendo ser *Chaptalia nutans* L., *Perezia nudicaulis* Gray. o *Vetiveria zizianoides* L. (Cruz, 2005a). El material de *V. prionophylla* comercializado proviene de áreas del Quiché donde se practica cierto manejo de poblaciones silvestres (Cáceres, 2009).
- 5.2.8. **Usos y propiedades medicinales:** los usos tradicionales son similares a los de *V. officinalis*, particularmente como espasmolítica, sedante, tranquilizante, anticonvulsiva, antipirética y vermífuga (Solís, 2005; WHO, 1999).
- 5.2.9. **Farmacología:**
- 5.2.9.1. Estudios *in vitro*: el extracto etanólico es antioxidante y vasorrelajante (Picinelli, 2001).
 - 5.2.9.2. Estudios *in vivo*: en modelos animales se ha demostrado la actividad sedante de la raíz.
 - 5.2.9.3. Estudios en humanos: en 28 pacientes mayores de 40 años con

diagnóstico de insomnio, la administración de la tintura 1:5 fue más efectiva que la técnica de relajación en disminuir la etapa de latencia del sueño, el número de veces que las personas despertaron y mejora la calidad del sueño (Cruz, 2005b).

5.2.10. **Indicaciones terapéuticas:** por su uso tradicional y los hallazgos farmacológicos y fitoquímicos preliminares puede indicarse un uso similar a *V. officinalis*. Aunque aún falta información, esta especie es usada en el país como sustituto de la valeriana europea, particularmente por algunos sectores campesinos y la industria de fitoterápicos, a pesar que su uso no está plenamente validado (Cáceres, 2009).

Se utiliza como un sedante medio que promueve el sueño y como una alternativa de otros sedantes, como las benzodiacepinas, en el tratamiento de estados de excitación nerviosa, ansiedad y trastornos de inducción del sueño (WHO, 1999; ESCOP, 2003).

5.2.11. **Contraindicaciones:** *V. officinalis* está contraindicado en personas sensibles a los componentes, embarazadas y lactancia (WHO, 1999); pero no hay datos para *V. prionophylla*.

5.2.12. **Advertencias y precauciones especiales** (indicadas con base a *V. officinalis*, debido a la similitud entre ambas especies).

- Carcinogénesis, mutagénesis: se ha manifestado cierta preocupación por la citotoxicidad de los valepotriatos, la cual ha sido demostrada *in vitro*, pero no *in vivo*, en dosis de 1350 mg/Kg. Algunos de los valepotriatos han demostrado actividad alquilante *in vitro*. Aunque éstos compuestos se descomponen rápidamente en la droga almacenada, lo cual disminuye la preocupación al respecto. Debe considerarse que los valepotriatos se absorben pobremente y se metabolizan rápidamente a baldrinales, que tienen mejores efectos sedantes. *In vitro*, los baldrinales son menos tóxicos que los valepotriatos, pero *in vivo* son más citotóxicos porque se absorben libremente en el intestino (Solís, 2005; WHO, 1999).

- Embarazo: la administración prolongada de valepotriatos no ha producido ningún efecto teratogénico. Sin embargo, la seguridad de su uso durante el embarazo no ha sido establecida por lo que no debe ser administrada durante el mismo (WHO, 1999).
- Lactancia: no se ha comprobado su excreción en la leche ni sus efectos en el lactante, por lo que no debe administrarse durante la lactancia (WHO, 1999).
- Uso pediátrico: no utilizar la materia vegetal ni sus preparados en niños menores de doce años sin supervisión médica (WHO, 1999).
- Personas que operan maquinaria o conducen vehículos: puede causar somnolencia (WHO, 1999).

5.2.13. Interacciones: no debe administrarse conjuntamente con tranquilizantes o sedantes-hipnóticos. No consumir alcohol (Cáceres, 2009).

5.2.14. Efectos adversos: dolor de cabeza, excitabilidad, ansiedad e insomnio (WHO, 1999).

5.2.15. Toxicología: la administración oral a ratones del elixir de una mezcla vegetal que incluye *V. prionophylla* no mostró signos de toxicidad a 1,200 mg/kg durante 8 días ($DL_{50} > 1,200$ mg/kg) (Roca, 2005). En 28 pacientes con insomnio que tomaron tintura 1:5 no se observaron efectos secundarios (Cruz, 2005b).

5.2.16. Sobredosificación: dosis muy elevadas pueden causar bradicardia y arritmias; así como disminución de la motilidad intestinal. La medida de primeros auxilios por sobredosificación que se recomienda es lavado gástrico con carbón activado y sulfato de sodio. Dosis veinte veces por encima de las recomendadas han reportado síntomas ligeros que se resuelven en 24 horas (WHO, 1999).

5.3. Estudios realizados de *Valeriana prionophylla* Stadl.

En Guatemala se han realizado varios estudios con *Valeriana prionophylla*, orientados a evaluar distintos aspectos de la misma, entre estos trabajos pueden mencionarse:

- Análisis por cromatografía líquida de alta resolución de ácido valerénico o sus derivados en extractos de hoja y raíz de *Valeriana prionophylla*, en el cual se concluye que para la extracción de ácido valerénico y sus derivados es necesaria una mezcla de solventes con alta afinidad por los mismos y no metanol, pues éste extrae compuestos químicos no deseados. Además, la estandarización de la metodología logró determinar los tiempos de retención del ácido valerénico, acetoxivalerénico e hidroxivalerénico (Garrido, 2007).
- Análisis por espectrofotometría de isovaltrato en extracto de hoja y raíz de Valeriana (*Valeriana prionophylla* Stadl.) de dos localidades diferentes de Guatemala. En el cual se demostró que las muestras de hojas y raíces de *V. prionophylla* de San Marcos y Totonicapán tienen isovaltrato y valepotriatos equiparables con *V. officinalis*, y que los primeros en mención se encuentran en mayor cantidad en raíz que en hojas, extrayéndose con diclorometano y detectándose por espectrofotometría UV/VIS a $284\pm\text{nm}$ (Riquett, 2007).

Ambos trabajos se centran en las metodologías para la determinación del ácido valerénico y isovaltrato en *Valeriana prionophylla*, utilizando técnicas que fueron de utilidad para la realización del proyecto titulado “Variabilidad genética, desarrollo de tecnología agrícola y caracterización fitofarmacéutica de una especie de valeriana (*Valeriana prionophylla*) nativa de Guatemala con potencial como sedante natural” (Proyecto FODECYT 102-2006), en el cual se realizó la caracterización de hojas, rizomas y extractos de esta especie; asimismo se evaluaron los aspectos agrotecnológicos y farmacológicos de esta especie de valeriana. Los resultados obtenidos en este proyecto son los que conllevan al presente trabajo de investigación.

Entre otros estudios que se han realizado pueden citarse:

- Comparación química y de rendimiento del aceite esencial de hoja y raíz de *Valeriana prionophylla* Standl., de dos diferentes localidades de Guatemala. Se encontró que existe diferencia significativa entre el material cultivado y silvestre y entre la raíz y la hoja de esta especie con respecto a los rendimientos de aceite esencial. Además, la especie estudiada de Tonicapán fue la que mostró mayor rendimiento de ácido valérico (Piedrasanta, 2007).
- Comparación del efecto del extracto de *Valeriana prionophylla* Stadl. versus placebo sobre la ansiedad de 30 pacientes en tratamiento de quimioterapia por cáncer de mama, durante 4 semanas, en Hospital de Cancerología INCAN. Con esta investigación se concluye que el extracto de *V. prionophylla* disminuye la ansiedad a valores normales en los pacientes estudiados (Quiñónez, 2007).
- Tamizaje antibacteriano in vitro de los extractos etanólicos de las hojas de raíces de especímenes de *Valeriana prionophylla* Stadl. procedentes de tres regiones del altiplano guatemalteco. Este estudio demostró la actividad de los extractos de rizoma y hoja de *V. prionophylla* contra *B. subtilis* y *H. smegmatis*; indicando también que es posible que esta especie vegetal tenga actividad contra micobacterias, *B. antracis* y *C. tetani* (Can, 2007).
- Evaluación de la actividad biocida e identificación química de valepotriatos en tres plantas reconocidas popularmente en Guatemala como Valeriana. Esta investigación mostró que el extracto etanólico de raíz de *V. prionophylla* no tiene actividad contra las bacterias *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis*, *S. tiphy*, *M. smegmati*; tampoco contra los hongos filamentosos *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* y *A. flavus*; ni contra *A. aegypti* y *Ad. albimanus* a una concentración de 0.1mg/ml. Concluyendo también que el ácido valerénico e hidroxivalerénico son más abundantes en *V. prionophylla* que en *V. officinalis* (Cruz, 2005a).
- Validación farmacológica de la acción sedante e hipnótica de rizoma de *Valeriana prionophylla* (valeriana) en combinación con hojas de *Passiflora edulis* (flor de la pasión), flor de bráctea de *Tilia platyphyllos* (tilo) o pericarpio de *Citrus aurantium* (naranja agria) en infusión. En este estudio se concluye que la administración

combinada de valeriana con Passiflora a una dosis de 1000mg/kg no presenta un mayor efecto sedante que el observado con la administración única de valeriana; respecto a la actividad hipnótica el efecto fue el contrario al esperado, mostrándose una disminución en el tiempo de sueño. La combinación de valeriana con tilo presentó un efecto antagónico, mientras que con la naranja agria el efecto sedante no superó al mostrado por valeriana sola (Barrios, 2007).

- Validación farmacológica de la actividad diurética de las infusiones acuosas de las hojas de mejorana (*Ageratum conyzoides* L.), Chalchupa (*Rauvolfia tetraphylla* L.) e infusión acuosa de la raíz de valeriana (*Valeriana prionophylla* Stadl.) en ratas albinas. Ninguna de las plantas estudiadas mostró actividad diurética (Solares, 2008).
- Evaluación comparativa de la acción sedante e hipnótica de un elixir fitoterapéutico y la combinación de las plantas originales. Esta investigación concluye que el elixir comercial estudiado a una dosis de 200mg/kg muestra una ligera acción sedante, mientras que el elixir experimental a dosis de 300mg/kg potenció el sueño. Demostrándose también que el elixir no es tóxico a dosis menores o iguales a 1200mg/kg (Roca, 2005).

A modo de comparación se presenta una breve monografía de *Valeriana officinalis* L., por ser la especie más estudiada hasta el momento.

5.4. Monografía de *Valeriana officinalis* L.

5.4.1. **Nombres populares:** valeriana, hierba de los gatos, valerian (Alonso, 1998).

Es el sedante e hipnótico más empleado en Europa y Estados Unidos (Group, 2000; Dalla, 2008); los extractos de su raíz son los sedantes herbarios más reconocidos a nivel mundial (Dietz, 2005). Es clasificada como una planta de acción hipnótica y sedante de acción no barbitúrica (Araujo, 1998).

5.4.2. **Parte utilizada:** las raíces (Alonso, 1998).

5.4.3. Composición química:

- Aceite esencial (0.5-1%): compuesto por monoterpenos (canfeno, α -pineno), sesquiterpenos (azuleno, β -cariofileno), monoterpenoles (borneol, geranio, α -terpineol), ésteres terpénicos (acetato, butirato, isovalerianato de bornilo, formiato, etc), sesquiterpenonas (valeranona, faruinona) y ácidos (valeriánico, isovaleriánico) (Alonso, 1998).
- Iridoides (valepotriatos): 0.5 – 2%. Entre ellos están el valtrato y el dihidrovaltrato.
- Otros:
 - Alcaloides (en muy pequeña cantidad)
 - Ácidos fenólicos
 - Flavonoides: contiene el flavonoide 6-metilapigenina el cual tiene un sitio de unión de benzodiacepinas y posee actividad ansiolítica, sedante, e inductora del sueño (Kee *et al.*,2009).

Los efectos sedantes e hipnóticos de los extractos de *V. officinalis* se atribuyen a la flavanona glicósido 2S hesperidina, ácido valerénico, flavona glicósico linarina (Fernández *et al.*, 2004)

- Taninos (Alonso, 1998)

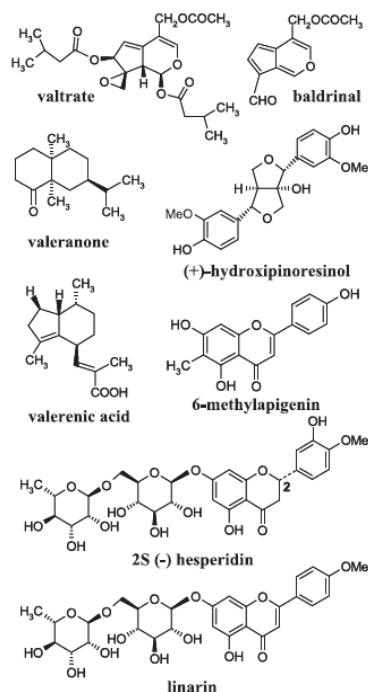


Figura 1: Estructuras de los compuestos activos de valeriana (Fernández *et al.*, 2004)

5.4.4. **Farmacología:** las actividades farmacológicas de valeriana son atribuidas a diferentes constituyentes, incluyendo los valepotriatos (valtrato/isovaltrato y dihidrovaltrato) y el ácido valerénico (Dalla, 2008); sin embargo, se considera que es el ácido valerénico el que produce la sedación a través de la inhibición de la descomposición del GABA.

A dosis de aproximadamente 450 mg del extracto acuoso, valeriana muestra efectos hipnóticos leves, afectando el sueño no-REM en pacientes con SWS reducido (Tracy, 2007).

- Clínica: aproximadamente 15 ensayos clínicos controlados han mostrado la eficacia de varios extractos a base de valeriana, y la Comisión E Alemana ha aprobado su uso en el tratamiento de inquietud, y desórdenes del sueño. Numerosos ensayos clínicos apoyan el uso de valeriana y han demostrado una mejora en la latencia del sueño y calidad del mismo en voluntarios sanos y pacientes con desórdenes del sueño (Dietz, 2005).

5.4.5. **Acción:** no existe acuerdo científico en el mecanismo de acción de la actividad sedante de los compuestos de valeriana responsables de la misma. Entre los mecanismos de acción posibles se han propuesto la actividad sinérgica en los receptores del GABA, adenosina, barbitúricos y benzodiazepinas (Dietz, 2005).

Reduce la ansiedad y el insomnio a un grado moderado, posiblemente por sus valepotriatos, pero todavía no está clara su interacción con los neurotransmisores serotonina y GABA (Group, 2000); sin embargo, existen algunos reportes que apoyan el mecanismo GABAérgico de la acción de valeriana. In vitro, los extractos acuosos e hidroalcohólicos de *Valeriana officinalis* L. desplazan [3H]muscimol del receptor GABA_A. También ha sido utilizada como hipnótica (Wiart, 2006).

Aunque es conocido que la serotonina modula una variedad de procesos psicológicos y de comportamiento, incluyendo los ciclos de sueño y despertar, los

ritmos circadianos, el efecto de valeriana en los receptores de serotonina no ha sido completamente elucidado; sin embargo, el estudio apoya la hipótesis que el extracto de valeriana y el ácido valerénico actúan como agonistas parciales de los receptores 5-HT_{5a} (Dietz, 2005).

5.4.6. **Otros usos:** Dolores de cabeza, presión arterial elevada, convulsiones, espasmos estomacales, síndrome del intestino irritable, calambres menstruales y espasmos musculares.

5.4.7. **Interacciones:** no debe usarse con alcohol, algunos antihistamínicos, sedantes (aunque los de tipo herbario suelen mostrar una acción sinérgica), relajantes musculares, psicotrópicos o narcóticos, a menos que el médico lo indique (Group, 2000; Tracy, 2007). Su administración simultánea con haloperidol puede producir daño hepático (Dalla, 2008).

5.4.8. **Precauciones:** aunque es considerada como segura, debe evitarse en personas con problemas renales, hepáticos o con insomnio crónico, en el último caso pueden experimentar reacciones paradójicas (mayor estado de alerta).

Su uso diario debe limitarse a algunas semanas, y no más de seis meses, porque puede desarrollarse tolerancia a la misma; aunque no se conocen efectos a largo plazo.

No debe consumirse durante la mañana, pues produce letargia (Group, 2000).

5.4.9. **Contraindicaciones:** embarazo y lactancia (Alonso, 1998).

5.4.10. **Problemas con su uso:** algunos de sus componentes son muy inestables, dificultando la administración de dosis exactas (Group, 2000).

5.4.11. **Efectos adversos:** algunos estudios indican que los valepotriatos pueden causar cáncer, pero otros estudios no lo mencionan. Entre algunos de los efectos adversos raros pueden mencionarse las piernas inquietas durante el sueño, trastornos

estomacales. Los síntomas de sobredosis en individuos susceptibles son: cansancio, inquietud, letargia, confusión, palpitaciones cardiacas y dolores de cabeza (Group, 2000). La administración prolongada o las altas dosis (mayores de 5g diarios) pueden producir pirosis, diarrea y acentuada depresión central (Alonso, 1998).

5.4.12. Dosis: dos cucharadas de té de polvo de raíz en una taza de agua caliente (no en agua hirviendo porque puede destruir algunos componentes de su aceite).

No se recomienda más de dos tazas de té ni más de dos cápsulas de 500 mg c/u por día, se recomiendan 300 - 500 mg/día de extracto concentrado de raíz conteniendo de 0.5 a 1% de aceites esenciales dos horas antes de acostarse y 100mg/día para reducir la ansiedad (Group, 2000).

5.4.13. Productos disponibles: raíz, rizoma o estolón seco. En forma de cápsula, tableta, solución oral o té. También se administra externamente como un aditivo al baño. La presentación más común son las formas sólidas, tanto como cápsula y comprimido.

5.5. Flavonoides

Son un grupo de compuestos polifenólicos, con diversas estructuras químicas y características, abundantes en las plantas. Los flavonoides son parte de la dieta humana. Existen cerca de 4000 flavonoides diferentes, divididos en clases: flavonoles, flavonas, catequinas, antocianinas, isoflavonas, dihidroflavonoles y chalconas.

Los flavonoides son absorbidos por el tracto gastrointestinal y se excreta como tal o como metabolito en la orina o heces.

Acciones: potentes antioxidantes, captador de radicales libres, quelantes de metales e inhibidores de la peroxidación lipídica.

Los requerimientos estructurales para las funciones antioxidantes incluyen un grupo hidroxilo en el C3, un doble enlace entre las posiciones 2 y 3, un grupo carbonilo en posición cuatro, y polihidroxilación en los anillos aromáticos.

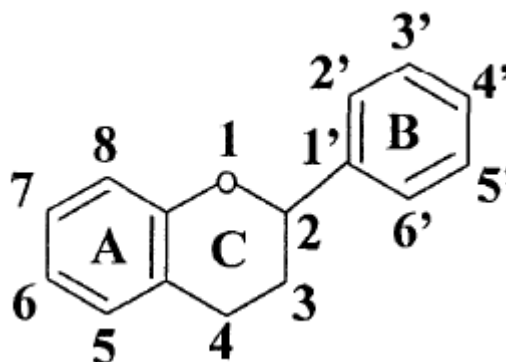


Figura 2. Estructura de los flavonoides

Epidemiológicamente se ha demostrado la correlación inversa entre el consumo de flavonoides en la dieta y la mortalidad por enfermedad coronaria.

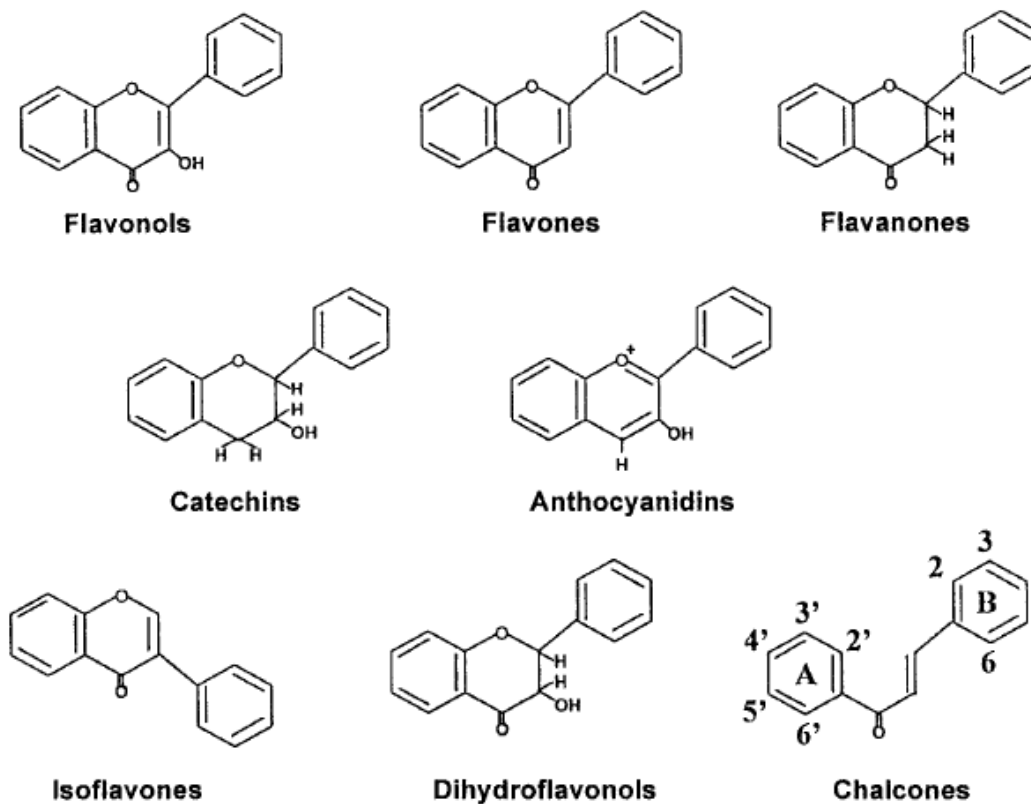


Figura 3. Clases de flavonoides

Posibles efectos adversos: se han reportado en casos de administración crónica con consumos mayores de 2335 – 170 rag/día. Efectos tóxicos de han documentado a dosis de 1 -1.5g/día (Cook, 1996).

5.6. Formas farmacéuticas

5.6.1. Preparaciones líquidas para uso oral

5.6.2. Definición

Las preparaciones líquidas para uso oral son usualmente soluciones, emulsiones o suspensiones que contienen uno o más principios activos en un vehículo adecuado.

Algunas preparaciones para uso oral son preparadas por dilución de preparaciones líquidas concentradas, o a partir de polvos o gránulos para la obtención de soluciones o suspensiones orales, gotas orales o jarabes, usando el vehículo adecuado.

El vehículo para cualquier preparación para uso oral se elige de acuerdo a la naturaleza de las sustancias activas y para proveer las características organolépticas adecuadas para el uso para el que está destinado (European Pharmacopoeia, 2007)

5.6.3. Jarabes

Son preparaciones farmacéuticas líquidas con una alta concentración de sacarosa (85% p/v), de densidad 1.32 a 15°C y una viscosidad próxima a 100 cp (Helman, 1982).

Se presentan como líquidos límpidos, incoloros o coloreados, de sabor y olor agradables.

Entre los principales componentes de estos preparados pueden mencionarse:

- Principio activo
- Coadyuvante
- Excipientes:
 - Vehículo
 - Intermedio de solubilidad
 - Modificadores del pH
 - Correctivos del sabor, olor y color
 - Conservadores antimicrobianos
 - Antioxidantes
 - Secuestrantes (Helman, 1982)

5.6.3.1. Ventajas

- 4.6.2.1.1. Permiten administrar una sería de principios activos a enfermos con dificultades para ingerir medicamentos sólidos.
- 4.6.2.1.2. Favorecen la mejor y más rápida absorción del principio activo
- 4.6.2.1.3. Fáciles de elaborar (Helman, 1982)

5.6.3.2. Desventajas

- 5.6.3.2.1. Problemas de estabilidad terapéutica y presentación del producto (Helman,1982).

5.6.4. Control de calidad

- 5.6.4.1. Características organolépticas: olor, color, sabor, apariencia, textura.
- 5.6.4.2. pH
- 5.6.4.3. Densidad relativa
- 5.6.4.4. Control microbiológico: recuento total de microorganismos aerobios, hongos y levaduras, presencia de *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*.
- 5.6.4.5. Tipo y material de envase

6. OBJETIVOS

6.1. General

6.1.1. Diseñar la formulación de un producto natural medicinal a base de tintura de *Valeriana prionophylla* Stadl. como ansiolítico y sedante.

6.2. Específicos

6.2.1. Caracterizar las tinturas de raíz y hoja de *Valeriana prionophylla* Stadl.

6.2.2. Cuantificar los flavonoides de *Valeriana prionophylla* Stadl. en el producto terminado por espectrofotometría UV/VIS.

6.2.3. Realizar el control de calidad de los productos mediante métodos farmacopeicos.

7. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Es posible diseñar una formulación líquida a partir de una tintura de hojas y otra de raíz de *Valeriana prionophylla* Stadl. que cumpla con los parámetros de calidad necesarios.

8. MÉTODOS Y TÉCNICAS

- 8.1. Diseño del estudio:** es de tipo descriptivo.
- 8.2. Universo del estudio:** la especie *Valeriana prionophylla* Stadl. de Guatemala.
- 8.3. Muestra del estudio:** *Valeriana prionophylla* Stadl. del Cerro Raxquim, Totonicapán, cultivadas en FAUSAC.
- 8.4. Materiales**
- 8.4.1. Tintura 1:10 de hojas de *Valeriana prionophylla* Stadl. originaria del Cerro Raxquim, Totonicapán
 - 8.4.2. Tintura 1:5 de raíz de *Valeriana prionophylla* Stadl. originaria del Cerro Raxquim, Totonicapán
 - 8.4.3. Guantes
 - 8.4.4. Mascarilla
 - 8.4.5. Bata
 - 8.4.6. Viales de vidrio
 - 8.4.7. Frasco de vidrio color ámbar
 - 8.4.8. Placas de sílica gel 60 F254
 - 8.4.9. Baño maría
 - 8.4.10. Papel mayordomo
 - 8.4.11. Papel aluminio
 - 8.4.12. Papel filtro
 - 8.4.13. Estándares derivados del ácido valerénico
- 8.5. Cristalería**
- 8.5.1. Beakers
 - 8.5.2. Pipetas
 - 8.5.3. Matraces
 - 8.5.4. Refrigerantes
 - 8.5.5. Varillas de agitación
 - 8.5.6. Probetas
 - 8.5.7. Agitadores magnéticos

8.6. Reactivos

- 8.6.1. Pentano
- 8.6.2. Diclorometano
- 8.6.3. Acetato de etilo
- 8.6.4. Tolueno
- 8.6.5. n-hexano
- 8.6.6. Metiletilcetona
- 8.6.7. Ácido clorhídrico
- 8.6.8. Ácido acético
- 8.6.9. Ácido fosfórico
- 8.6.10. Etanol al 95%
- 8.6.11. Buffer 4.0 y 7.0
- 8.6.12. Medios de cultivo
- 8.6.13. Glicerina
- 8.6.14. Sacarosa
- 8.6.15. Agua desmineralizada
- 8.6.16. Aceite esencial de naranja
- 8.6.17. Metil y propilparabén
- 8.6.18. Sorbitol
- 8.6.19. Sacarina

8.7. Equipo

- 8.7.1. Horno
- 8.7.2. Balanza analítica
- 8.7.3. Balanza de humedad
- 8.7.4. Estufa
- 8.7.5. Campana de extracción
- 8.7.6. Lámpara UV
- 8.7.7. Espectrofotómetro UV-VIS
- 8.7.8. Percolador

8.7.9. Rotavapor

8.7.10. Potenciómetro

8.7.11. Autoclave

8.7.12. Vórtex

8.7.13. Neoclevenger

8.8. Material de oficina

8.9. Metodología

8.9.1. Caracterización de droga cruda

8.9.1.1. **Determinación de humedad:** tamizar aproximadamente 1 g de hojas y 1g de raíz y distribuirlo uniformemente sobre platillo de balanza de humedad previamente tarado, secar a 105°C durante 15 minutos.

8.9.1.2. **Cuantificación gravimétrica y rendimiento de aceite esencial:** pesar 30-50 g de materia vegetal recientemente tamizada (Mesh #5) o reducida de tamaño, llevar a cabo hidrodestilación con neoclevenger durante dos horas y media, utilizando trampa de pentano y posterior evaporación del mismo en campana de extracción. Calcular el porcentaje p/p del aceite obtenido. Guardar en congelación utilizando viales de vidrio bien cerrados e identificados.

7.6.1. **Preparación de tinturas 1:10 utilizando etanol 50% (hoja) y 1:5 con etanol al 70% (raíz):** Se realizaron extracciones por percolación y se concentrarán en rotavapor a presión reducida, para luego ser caracterizadas desde el punto de vista fisicoquímico.

7.6.2. Control de calidad de tinturas

7.6.3.1. **pH:** utilizar potenciómetro previamente calibrado con buffer 4.0 y 7.0 y curva de calibración de 95-105%. Trasvasar la muestra a beaker de 50 ml, ajustar la temperatura a 20°C. Introducir el electrodo y anotar valor de pH obtenido.

7.6.3.2. **Densidad relativa:** establecer el peso del picnómetro vacío a 20°C y el peso del picnómetro con agua desmineralizada a 20°C. Llenar el picnómetro con muestra y pesar a 20°C. Calcular la densidad relativa utilizando la siguiente expresión:

Peso picnómetro con muestra a 20oC– Peso picnómetro vacío 20°C.

Peso picnómetro con agua 20oC – Peso picnómetro vacío 20°C .

7.6.3.3. Perfil cromatográfico en cromatografía en capa fina

Procedimiento: tomar 0.2 g de droga cruda, agregar 5 ml de diclorometano y calentar en baño María a 60°C durante 5 min. Agitar, filtrar, lavar el residuo con diclorometano, mezclar y evaporar a sequedad. Al residuo agregar 2 ml de acetato de etilo. Cuando se parte de extracto seco se disuelven 0.1 g del mismo en 1 ml del solvente utilizado en la extracción. Aplicar 10µL de la solución preparada en la cromatoplaça, dejando al menos 0.8 cm entre una y otra aplicación. Dejar secar e introducir en cámara cromatográfica previamente saturada. Dejar correr la fase móvil al menos 8 cm.

- Fase móvil: tolueno:acetato de etilo (75:25); n-hexano:metiletilcetona (80:20)
- Detección: ácido clorhídrico y ácido acético (8:2), luz UV 254 nm, calentar a 100°C. Zonas azules indican la presencia de valtratos y acevaltratos, zonas cafés indican dihidrovaltratos. Con dinitrofenilhidrazina, luz UV 254nm; zonas verdes gris ó azules; si hay calor excesivo se observan zonas cafés-amarillas (Wagner, 1984).

7.6.3.4. **Contenido alcohólico:** se realizó a través de cromatografía de gases acoplado a un detector de ionización en llama (USP, 2007).

7.6.3.5. **Cuantificación de flavonoides por UV-VIS:** se llevó a cabo de acuerdo al manual de operaciones del LIPRONAT titulado “Caracterización y cuantificación de flavonoides”, utilizando la técnica de flavonoides totales expresados como rutina

7.6.3.6. **Control microbiológico:** recuento aeróbico total, recuento de mohos y levaduras, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi* y *Pseudomonas aeruginosa*.

A. Recuento aeróbico total: se determinó usando agar PCA (plate count agar), en un tiempo de 3-5 días, a una temperatura de $32.5 \pm 2.5^{\circ}\text{C}$. El resultado se expresa en UFC (unidades formadoras de colonias)/ml.

El recuento aeróbico en placa está basado en colocar en un medio de cultivo adecuado un volumen determinado de muestra. Cada una de las células aisladas dará lugar, después de la incubación correspondiente, a una colonia de forma que el número de estas permitirá estimar el número de células presentes en la muestra sembrada. Para que el sistema de recuento en placa tenga validez estadística, es necesario contar entre 30 y 300 colonias con objeto de disminuir el error de la medida (Microbiología).

B. Recuento de mohos y levaduras: se determinó en agar PDA, en un tiempo de 7 días, a una temperatura de $22.5 \pm 2.5^{\circ}\text{C}$. El resultado se expresa en UFC (unidades formadoras de colonias)/ml.

C. Presencia de *Escherichia coli*: se determinó usando caldo lactosado, y agar Mac Conkey, en un tiempo de 4 días a una temperatura de $32.5 \pm 2.5^{\circ}\text{C}$.

D. Presencia de *Salmonella typhi*: se determinó usando caldo lactosado, y agar bilis lactosa sacarosa, en un tiempo de 4 días a una temperatura de $32.5 \pm 2.5^{\circ}\text{C}$.

E. Presencia de *Staphylococcus aureus*: se determinó usando caldo tripticasa soya y agar Vogel Johnson, en un tiempo de 4 días a una temperatura de $32.5 \pm 2.5^{\circ}\text{C}$.

F. Presencia de *Pseudomonas aeruginosa*: se determinó usando caldo tripticasa soya agar cetrimida, en un tiempo de 4 días a una temperatura de $32.5 \pm 2.5^{\circ}\text{C}$.

7.6.3.4. Prueba de la mancha

Prueba para la autenticación de *Valeriana* spp publicada en la edición de la farmacopea europea de 1998. Esta prueba es específica para valepotriatos que están presentes en gran cantidad de especies de valeriana y por tanto, no es específico para *V. officinalis*. Agregar 5 ml de diclorometano a 0.2 g de muestra, dejar reposar por 5 min, agitar varias veces y filtrar. Lavar el filtro y los sólidos remanentes con 2 ml de diclorometano y agregar los lavados al filtrado. Colectar el filtrado y los lavados en un tubo de ensayo y secarlo por soplado con nitrógeno, sólo por el tiempo necesario para remover el disolvente. Disolver el residuo en 0.2 ml de metanol. Agregar 3 ml de una mezcla 50:50 de ácido acético glacial y HCl a 0.1 ml de metanol. Agitar bien. Si los valepotriatos se encuentran presentes, la solución se tornará de color azul en el transcurso de 15 min (Upton, 1999).

7.6.3. Formulación de producto terminado: realización de las pruebas necesarias para proponer la formulación que cumpla con los parámetros buscados.

7.6.4. Control de calidad de producto terminado

7.6.5.1. Cuantificación de flavonoides por UV-VIS: de acuerdo a la metodología del LIPRONAT (ver anexo 2)

7.6.5.2. Determinación de pH: utilizando un potenciómetro

7.6.5.4. Densidad relativa: utilizando un picnómetro, tal como se indica en el control de calidad para las tinturas.

7.6.5.5. Características organolépticas: color, olor, transparencia

7.6.5.6. Control microbiológico: recuento aeróbico total, recuento de hongos y levaduras, presencia de *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*.

- 7.6.5. Reporte de resultados obtenidos: se realizó a través de tablas, gráficas y fotografías.
- 7.6.6. Análisis estadístico: las determinaciones se realizarán por triplicado, comparando sus medias.

9. RESULTADOS

9.1 Droga cruda

Tabla No. 1. En la siguiente tabla se muestran los resultados del porcentaje de humedad de la droga cruda, como control de calidad de ésta.

Determinación de humedad en raíz y hoja de *Valeriana prionophylla*

Muestra	Especificación	Resultado % humedad	Dictamen
Raíz	<10%	7.91	Cumple
Hoja	<10%	8.75	Cumple

Fuente: datos experimentales

Tabla No. 2. La siguiente tabla presenta los resultados de la cuantificación gravimétrica y rendimiento de aceite esencial de *V. prionophylla*, mostrando los datos obtenidos en cada una de las repeticiones.

Cuantificación gravimétrica y rendimiento de aceite esencial de *Valeriana prionophylla*

Determinación	Raíz	Hoja
1	1.11	0.08
2	0.81	--
3	0.85	--
Media	0.92%	0.08%
Desviación estándar	0.1629	--

Fuente: datos experimentales

El aceite esencial se presentó en todos los casos de color amarillo brillante y un olor muy característico a valeriana.

9.2. Tintura 1:5 (alcohol 70%) de raíz de *Valeriana prionophylla*

Tabla No. 3. En la siguiente tabla se observan los resultados obtenidos para la evaluación de características organolépticas y de identificación de valepotriatos para la tintura 1:5 (etanol 70%) de raíz de *V. prionophylla*.

Características organolépticas, identificación de valepotriatos y determinación de contenido alcohólico

Parámetro a evaluar	Especificación	Resultado	Dictamen
Características organolépticas			
Color	Café oscuro	Café oscuro (Pantone 182)	Cumple
Apariencia	Líquido fluido	Líquido fluido	Cumple
Olor	Característico a valeriana	Característico a valeriana	Cumple
Identificación de valepotriatos			
Prueba de la mancha	Producción de color azul	Producción de color azul	Cumple
Cromatografía en capa fina (ver gráfica 1 de anexo 1)	Valtrato a un R_f de 0.75 (color verde), didrovaltrato RF de 0.65 (color verde) y el isovaleroxi - hidroxididrovaltrato IVHD Rf de 0.4 (color azul)	6 manchas. Color verde (Rf 0.75, 0.71 y 0.66), color morado (0.38, 0.29)	Cumple
Otras pruebas			
Contenido alcohólico (Cromatógrafo de gases con detector de ionización en llama)	66.5 – 73.5%*	68.32%	Cumple

Fuente: datos experimentales

*Según Farmacopea Europea, 2007

Tabla No. 4. Muestra los resultados de cada una de las determinaciones de pH y densidad relativa de la tintura 1:5 (etanol 70%) de raíz de *V. prionophylla*


Propiedades físicas de tintura 1:5 (etanol 70%) de raíz de *Valeriana prionophylla*

	Determinaciones	
	pH	1
2		5.42
3		5.41
Media		5.42
Desviación estándar		0.0100
Densidad relativa	1	0.9014
	2	0.9023
	3	0.9028
	Media	0.9022
	Desviación estándar	0.0007

Fuente: datos experimentales

Tabla No. 5. La siguiente tabla muestra los resultados de la cuantificación de flavonoides totales expresados como rutina en la tintura 1:5 (etanol 70%) de raíz de *V. prionophylla*.

Cuantificación de flavonoides totales en tintura 1:5 (etanol 70%) de raíz de *Valeriana prionophylla*

Determinación	Absorbancia 394nm		Absorbancia 394nm	$A_1P_2V_2$	$A_2P_1V_1$	% flavonoides	mg %
	Blanco	Solución problema					
Rutina 10mg/10ml	0.76278	1.70840	0.94562	—	—	—	—
1	1.09220	1.30250	0.21030	0.021030	9.4562	0.22239	222.39
2	1.15520	1.27580	0.12060	0.012060	9.4562	0.12754	127.54
3	1.15310	1.30060	0.14750	0.014750	9.4562	0.15598	155.98
							168.64
						DS	48.679

Fuente: datos experimentales

Tabla No. 6. Muestra los resultados del control microbiológico de la tintura 1:5 (etanol 70%) de raíz de *V. prionophylla*, mostrando recuento aeróbico total, recuento de mohos y levaduras, *E. coli*, *S. typhi*, *S. aureus* y *P. aeruginosa*.

Análisis microbiológico de tintura 1:5 (etanol 70%) de raíz de *Valeriana prionophylla*

Análisis	Resultado	Dimensional	USP
Recuento aeróbico total	<10UFC/mL	UFC/mL (Agar PCA [plate count agar], 3-5 días/32.5± 2.5°C)	≤1000 UFC/mL
Recuento de mohos y levaduras	<10UFC/mL	UFC/mL (Agar PDA [agar papa dextrosa], 7 días/ 22.5± 2.5°C)	≤100 UFC/mL
<i>Escherichia coli</i>	Ausencia	Sin dimensionales (caldo lactosado, Agar Mac Conkey, 4 días/32.5 ± 2.5°C)	Ausencia
<i>Salmonella typhi</i>	Ausencia	Sin dimensionales (caldo lactosado, Agar Bilis lactosa sacarosa, 4 días/32.5 ± 2.5°C)	Ausencia
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausencia	Sin dimensionales (caldo tripticasa soya, Agar Vogel Johnson, 4 días/32.5 ± 2.5°C)	Ausencia
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausencia	Sin dimensionales (caldo tripticasa soya Agar cetrimida, 4 días/32.5 ± 2.5°C)	Ausencia

Fuente: datos experimentales

Dictamen: el producto cumple con el análisis microbiológico

9.2. Tintura 1:10 (alcohol 50%) de hojas de *Valeriana prionophylla*

Tabla No. 7. En la siguiente tabla se observan los resultados obtenidos para la evaluación de características organolépticas y de identificación de valepotriatos para la tintura 1:10 (etanol 50%) de hojas de *V. prionophylla*.

Características organolépticas, identificación de valepotriatos y determinación de contenido alcohólico

Parámetro a evaluar	Especificación	Resultado	Dictamen
Características organolépticas			
Color	Café oscuro	Café oscuro (pantone 182)	Cumple
Apariencia	Líquido fluido	Líquido fluido	Cumple
Olor	Característico a valeriana	Característico a valeriana	Cumple
Identificación de valepotriatos			
Prueba de la mancha	Producción de color azul	Producción de color verde	No cumple
Cromatografía en capa fina (ver gráfica 1 de anexo 1)	Valtrato a un R _f de 0.75 (color verde), didrovaltrato RF de 0.65 (color verde) y el isovaleroxi - hidroxididrovaltrato IVHD R _f de 0.4 (color azul)	No detectado	No cumple
Otras pruebas			
Contenido alcohólico (Cromatógrafo de gases con detector de ionización en llama)	47.5 – 52.5%*	47%	No Cumple

Fuente: datos experimentales

*Según Farmacopea Europea, 2007

Tabla No. 8. Muestra los resultados de cada una de las determinaciones de pH y densidad relativa de la tintura 1:10 (etanol 50%) de hojas de *V. prionophylla*

Propiedades físicas de tintura 1:10 (etanol 50%) de hojas de *Valeriana prionophylla*

		Determinaciones	
pH	1	5.88	
	2	5.88	
	3	5.89	
	Media	5.88	
	Desviación estándar	0.0058	
Densidad relativa	1	0.9440	
	2	0.9448	
	3	0.9459	
	Media	0.9449	
	Desviación estándar	0.0010	

Fuente: datos experimentales

Tabla No. 9. La siguiente tabla muestra los resultados de la cuantificación de flavonoides totales expresados como rutina en la tintura 1:10 (etanol 50%) de hojas de *V. prionophylla*.

Cuantificación de flavonoides en tintura 1:10 (etanol 50%) de hojas de *Valeriana prionophylla*

Determinación	Absorbancia 394nm		Absorbancia 394nm	$A_1P_2V_2$	$A_2P_1V_1$	% flavonoides	mg%
	Blanco	Solución problema					
Rutina 10mg/10ml	0.76278	1.70840	0.94562	—	—	—	—
1	0.75810	1.06600	0.30790	0.030790	9.4562	0.32561	325.61
2	0.73329	1.08570	0.35241	0.035241	9.4562	0.37268	372.68
3	0.75101	1.07180	0.32079	0.032079	9.4562	0.33924	339.24
						\bar{X}	345.84
						DS	24.219

Fuente: datos experimentales

Tabla No. 10. Muestra los resultados del control microbiológico de la tintura 1:10 (etanol 50%) de hojas de *V. prionophylla*, mostrando recuento aeróbico total, recuento de mohos y levaduras, *E. coli*, *S. typhi*, *S. aureus* y *P. aeruginosa*.

Análisis microbiológico de tintura 1:10 (etanol 50%) de hojas de *Valeriana prionophylla*

Análisis	Resultado	Dimensional	USP
Recuento aeróbico total	<10UFC/mL	UFC/mL (Agar PCA [plate count agar], 3-5 días/32.5± 2.5°C)	≤1000 UFC/mL
Recuento de mohos y levaduras	<10UFC/mL	UFC/mL (Agar PDA [agar papa dextrosa], 7 días/ 22.5± 2.5°C)	≤100 UFC/mL
<i>Escherichia coli</i>	Ausencia	Sin dimensionales (caldo lactosado, Agar Mac Conkey, 4 días/32.5 ± 2.5°C)	Ausencia
<i>Salmonella typhi</i>	Ausencia	Sin dimensionales (caldo lactosado, Agar Bilis lactosa sacarosa, 4 días/32.5 ± 2.5°C)	Ausencia
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausencia	Sin dimensionales (caldo tripticasa soya, Agar Vogel Johnson, 4 días/32.5 ± 2.5°C)	Ausencia
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausencia	Sin dimensionales (caldo tripticasa soya Agar cetrimida, 4 días/32.5 ± 2.5°C)	Ausencia

Fuente: datos experimentales

Dictamen: el producto cumple con el análisis microbiológico

9.3. Producto terminado: jarabe preparado a partir de tintura 1:5 (etanol 70%) de *Valeriana prionophylla*

Tabla No. 11. En la siguiente tabla se observan los resultados obtenidos para la evaluación de características organolépticas y de identificación de valepotriatos para el jarabe preparado a partir de la tintura 1:5 (etanol 70%) de raíz de *V. prionophylla*.

Características organolépticas e identificación de valepotriatos

Parámetro a evaluar	Especificación	Resultado	Dictamen
Características organolépticas			
Color	Café oscuro	Café oscuro	Cumple
Apariencia	Líquido viscoso	Líquido viscoso	Cumple
Olor	Dulce y a material vegetal	Dulce y a material vegetal	Cumple
Identificación de valepotriatos			
Prueba de la mancha	Producción de color azul	Producción de color azul	Cumple
Cromatografía en capa fina (ver gráfica 1 de anexo 1)	Valtrato a un R_f de 0.75 (color verde), didrovaltrato R_f de 0.65 (color verde) y el isovaleroxi - hidroxididrovaltrato IVHD R_f de 0.4 (color azul)	1 mancha. Color verde (R_f 0.73)	Cumple

Fuente: datos experimentales

Tabla No. 12. Muestra los resultados de cada una de las determinaciones de pH y densidad relativa del jarabe preparado a partir de la tintura 1:5 (etanol 70%) de raíz de *V. prionophylla*

Propiedades físicas del jarabe preparado a partir de la tintura 1:5 (etanol 70%) de raíz de *Valeriana prionophylla*

	Determinaciones	
	pH	1
2		4.75
3		4.74
Media		4.75
Desviación estándar		0.0100
Densidad relativa	1	1.2059
	2	1.2073
	3	1.2084
	Media	1.2072
	Desviación estándar	0.0013

Fuente: datos experimentales

Tabla No. 13. La siguiente tabla muestra los resultados de la cuantificación de flavonoides totales expresados como rutina en el jarabe preparado a partir de la tintura 1:5 (etanol 70%) de raíz de *V. prionophylla*.

Cuantificación de flavonoides en jarabe preparado a partir de tintura 1:5 (etanol 70%) de raíz de *Valeriana prionophylla*

Determinación	Blanco	Solución problema	Absorbancia 394nm	$A_1P_2V_2$	$A_2P_1V_1$	% flavonoides	mg%
Rutina 10mg/10ml	0.95302	2.35020	1.39718	—	—	—	—
1	0.31771	0.61165	0.29394	0.029394	13.972	0.21038	210.38
2	0.30358	0.66295	0.35937	0.035937	13.972	0.25721	257.21
3	0.38240	0.63034	0.24794	0.024794	13.972	0.17746	177.46
						40.078	215.02
						DS	40.078

Fuente: datos experimentales

Tabla No. 14. Muestra los resultados del control microbiológico del jarabe preparado a partir de la tintura 1:5 (etanol 70%) de raíz de *V. prionophylla*, mostrando recuento aeróbico total, recuento de mohos y levaduras, *E. coli*, *S. typhi*, *S. aureus* y *P. aeruginosa*.

Análisis microbiológico del jarabe preparado a partir de tintura 1:5 (etanol 70%) de raíz de *Valeriana prionophylla*

Análisis	Resultado	Dimensional	USP
Recuento aeróbico total	<10UFC/mL	UFC/mL (Agar PCA [plate count agar], 3-5 días/32.5± 2.5°C)	≤1000 UFC/mL
Recuento de mohos y levaduras	<10UFC/mL	UFC/mL (Agar PDA [agar papa dextrosa], 7 días/ 22.5± 2.5°C)	≤100 UFC/mL
<i>Escherichia coli</i>	Ausencia	Sin dimensionales (caldo lactosado, Agar Mac Conkey, 4 días/32.5 ± 2.5°C)	Ausencia
<i>Salmonella typhi</i>	Ausencia	Sin dimensionales (caldo lactosado, Agar Bilis lactosa sacarosa, 4 días/32.5 ± 2.5°C)	Ausencia
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausencia	Sin dimensionales (caldo tripticasa soya, Agar Vogel Johnson, 4 días/32.5 ± 2.5°C)	Ausencia
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausencia	Sin dimensionales (caldo tripticasa soya Agar cetrimida, 4 días/32.5 ± 2.5°C)	Ausencia

Fuente: datos experimentales

Dictamen: el producto cumple con el análisis microbiológico

9.4. Producto terminado a partir de tintura 1:10 (etanol 50%) de hojas de *Valeriana prionophylla*

No fue posible desarrollar un producto líquido a partir de esta tintura debido a lo poco concentrada que ésta se encuentra, por lo que la dosificación a través de un preparado sería demasiado impráctica, además, de las complicaciones en la formulación por el gran contenido alcohólico.

10. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Para la formulación de un preparado farmacéutico es necesario evaluar las características de las materias primas, en este caso las tinturas, por lo que se realizaron los controles de calidad tanto a éstas como a los productos terminados.

La determinación de la humedad en la droga cruda es un parámetro importante, pues permite conocer el contenido de agua presente en el material vegetal, el cual debe ser el menor posible (<10%) con el fin de reducir los daños ocasionados por mohos y otros tipos de microorganismos, cuyo crecimiento se ve favorecido con la humedad y esto afecta la calidad del material (OMS, 2003). Además, para poder realizar las pruebas de extracción de aceite y la obtención de tinturas, es necesario que las muestras de raíz y hoja de *Valeriana prionophylla*, parámetro que se cumplió, siendo los resultados, 7.91 y 8.75% (ver tabla No. 1), respectivamente.

La tabla No. 2 muestra el rendimiento de los aceite esenciales de raíz (0.92%) y hoja (0.05%) de la planta en estudio. Para *Valeriana officinalis*, que es la especie farmacopeica, el contenido de aceite esencial de la raíz debe oscilar entre 0.2 - 2% (PDR, 2000; Barnes, 2007; Alonso, 1998), rango dentro del que se encuentra el valor obtenido por el material vegetal utilizado. Para *Valeriana prionophylla* se establece que el contenido de aceite esencial en la raíz debe ser $0.41 \pm 0.28\%$, mientras que para la hoja de $0.1 \pm 0.15\%$ (Cáceres, 2009). Respecto a estos valores el resultado obtenido para la hoja cumple con lo establecido, mientras que para la raíz no lo hace. Cabe mencionar que el aceite obtenido presentó en todos los casos un color amarillo brillante y olor característico a valeriana. Con base a lo anterior puede indicarse que se obtuvo un buen porcentaje de rendimiento de aceite esencial. Para la hoja el rendimiento de aceites esenciales no se realizó por duplicado por carecer de material necesario para hacerlo.

Solamente se realizaron estas pruebas a la droga cruda debido a que el material en estudio fue objeto de investigación en el proyecto FODECYT 102-2006.

A partir del material seco de *Valeriana prionophylla* Stadl. se prepararon dos tinturas, una a partir de la raíz a una concentración 1:5 (etanol 70%), y la otra a partir de las hojas, a una concentración

1:10 (etanol 50%). Se decidió trabajar con estas tinturas, debido a que los resultados obtenidos en el proyecto FODECYT 102-2006 revelaron que con ellas se extrae la mayor cantidad de los principios activos de interés (flavonoides y ácidos valerénicos, principalmente) (Cáceres, 2009). Estas dos tinturas fueron las que se utilizaron como materia prima para la elaboración de los productos naturales medicinales líquidos a base de *Valeriana prionophylla*, por lo que fue necesario realizar las pruebas de calidad necesarias para establecer si cumplían con los requerimientos para ser empleadas como materias primas.

A ambas tinturas se les determinaron las características organolépticas (olor, color y apariencia), siendo los resultados iguales en ambos casos, mostrando un color café oscuro, de consistencia líquida fluida y de un olor característico a valeriana (tablas No. 3 y 7), el cual se debe principalmente al ácido isovalérico, el cual es uno de los principales componentes del aceite volátil de *Valeriana prionophylla* (PDR, 2000). Sin embargo, debe indicarse que en el caso de la tintura 1:5 (etanol 70%) de raíz el olor fue más intenso que en la 1:10 (etanol 50%) de hoja.

También se realizó la prueba de la mancha para determinar la presencia de valepotriatos en ambas tinturas, en la de raíz el cambio de color a azul fue casi inmediato, mientras que para la hoja se observó un cambio de color a verde, pero no se produjo un color azul. El análisis cromatográfico por TLC utiliza una metodología similar a la de la prueba de la mancha y se indica que algunos valepotriatos pueden producir un color verde, por lo que es posible que el color verde obtenido con la tintura de la hoja para esta prueba indique la presencia de algunos valepotriatos, pero en menores cantidades que en la raíz (Wagner,1984).

La identificación de valepotriatos también se llevó a cabo a través de cromatografía en capa fina (ver gráfica 1 del anexo 1), utilizando como patrón de comparación droga cruda (raíz) de *Valeriana prionophylla*, mostrando 5 manchas, 4 de color morado con Rf de 0.265, 0.487, 0.837 y 0.95, identificándose las primeras dos como ácidos valerénicos, mientras que para el caso de las otras dos no fue posible determinar su identidad. Además, se detectó una mancha color verde (Rf 0.71), tratándose de valtrato. La tintura 1:10 (etanol 50%) de hojas no presentó ninguna mancha, lo que pudo deberse a lo diluído que se encuentra la misma, aspecto que se apoya con lo observado en la prueba de la mancha antes citada. La cromatografía correspondiente a la tintura

1:5 (etanol 70%) de raíz presentó 5 manchas, tres verdes, con Rf de 0.75, 0.71 y 0.66, los primeros dos corresponden a valtrato, mientras que la tercera a didrovaltrato. Las otras dos manchas fueron de color morado, identificándose como ácidos valerénicos (Wagner, 1984). Como pudo observarse la cromatografía en capa fina no solamente detectó valepotriatos en la tintura 1:5, sino también ácidos valerénicos, siendo ambos algunos principales metabolitos del género Valeriana.

A ambas tinturas se les midió el contenido alcohólico, obteniéndose los resultados esperados en la tintura 1:5 de raíz, pero el valor para la tintura 1:10 está fuera de los límites, quizá por evaporación del etanol (tablas No. 3 y 7).

Las tablas No. 4 muestra los resultados de las propiedades físicas (pH y densidad relativa) de la tintura 1:5 (etanol 70%) de raíz obteniéndose un pH de 5.42 y una densidad relativa de 0.9022, estos resultados se compararon con los obtenidos en el proyecto FODECYT 102-2006, los cuales presentan un pH de 5.92 y una densidad relativa de 0.898, existiendo similitud entre ambos.

En la tabla No. 8 se presentan los resultados de pH y densidad relativa para la tintura 1:10 (etanol 50%) de hojas, obteniéndose un pH de 5.88 y una densidad relativa de 0.9449. Al comparar estos resultados con los reportados en el proyecto FODECYT 102- 2006 se observan valores muy cercanos entre ambos.

A ambas tinturas se les realizó cuantificación de flavonoides totales expresados como rutina, las determinaciones se hicieron por triplicado para mayor confiabilidad. En el caso de la tintura 1:5 (etanol 70%) de raíz se reportan 168.64mg% de flavonoides (tabla No. 5), mientras que para la tintura 1:10 (etanol 50%) de hoja el valor fue de 345.84mg% de estos metabolitos (tabla No. 9). Al comparar ambos datos puede observarse que el contenido de flavonoides en la tintura preparada a partir de hojas es casi del doble que el reportado para la raíz, por lo que una preparación a base de la primera en mención puede ser de utilidad para indicaciones en que los flavonoides muestran efectos benéficos, entre los que puede mencionarse el efecto ansiolítico que se le atribuye a éstos, especialmente a la 6-metilapigenina que ha mostrado tener alta afinidad por los receptores de benzodiazepinas, por lo que muestra acción ansiolítica, y en combinación con la hesperidina puede potenciar los efectos inductores del sueño de ésta (Marder, 2003). Lo anterior

establece una pauta para utilizar preferentemente la tintura de hoja de valeriana frente a la de raíz principalmente para efectos ansiolíticos.

En las tablas No. 6 y 10 aparecen los resultados del control microbiológico realizado a la tintura 1:5 (etanol 70%) de raíz y tintura 1: 10 (etanol 50%) de hoja, respectivamente, observándose que para ambos casos los dictámenes fueron iguales, cumpliendo con las especificaciones establecidas para conteo de aeróbicos totales, mohos y levaduras, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Salmonella typhi* (USP, 2007), por lo que ambos extractos son aptos para su uso directo o como materias primas en productos fitofarmacéuticos de uso humano.

Todo lo antes discutido coloca a ambas tinturas como materia prima adecuada para la formulación de productos farmacéuticos a partir de ellas, lo cual se hizo.

En el mercado existen productos a base de raíz de valeriana, principalmente *Valeriana officinalis*, aunque también los hay de *Valeriana prionophylla*, pero no existen preparados a base de hojas, y generalmente se trata de formas farmacéuticas sólidas, por lo que se trabajó con formas farmacéuticas líquidas para poder hacer uso de las tinturas como materia prima, ya que de acuerdo a los resultados del proyecto FODECYT 102-2006 estos extractos permitieron la obtención de los mayores rendimientos de metabolitos, por lo que la realización de un producto aprovechando estos beneficios, sería de utilidad.

Se fabricó un jarabe a partir de la tintura 1:5 (etanol 70%) de raíz, durante el proceso de formulación se encontraron diversas dificultades, pues el alto contenido alcohólico de la tintura no permitía que el preparado adquiriera la consistencia adecuada para un jarabe, además que fue complicado enmascarar el sabor y olor tan característicos de la valeriana, pues por ser desagradables las personas podrían no querer tomarlo. Al final sí fue posible la realización de este producto. Pero luego se le realizaron las pruebas de control de calidad, entre las que se evaluaron las características organolépticas (tabla No. 11), físicas (pH, densidad relativa) (tabla No. 12), prueba de la mancha y cromatografía en capa fina (tabla No. 12), cuantificación de flavonoides (tabla No. 13) y control microbiológico (tabla No. 14).

Respecto a las características físicas, el pH fue de 4.75, es decir, un valor más ácido al de las tinturas, esto debido a la naturaleza de los componentes que conforman el jarabe. Con base a la densidad relativa, es de esperarse que la del jarabe sea mayor que la de las tinturas, esto debido de nuevo a los componentes del jarabe, los cuales aumentan la viscosidad y por lo tanto la densidad. Esto pudo corroborarse al notar que la densidad relativa del jarabe es de 1.2072.

Al jarabe también se le verificó la presencia de valepotriatos a través de la prueba de la mancha, obteniéndose un color azul, confirmándose así la existencia de estos metabolitos en el preparado. Asimismo, la presencia de dichos metabolitos pudo confirmarse a través de una cromatografía en capa fina, donde se observa una mancha de color verde con un Rf de 0.725 correspondiente a valtrato. Para poder evaluar la presencia de valepotriatos en el jarabe fue necesario tratar el jarabe como que si se tratara de droga cruda, para lograr la extracción de dichos metabolitos y separar los componentes de dicho preparado que impidieran el desarrollo de la cromatografía.

La tabla No. 13 muestra el contenido de flavonoides obtenidos en el jarabe de raíz de valeriana, puede observarse que los valores son mayores a los correspondientes a ambas tinturas, sin embargo, cabe mencionar que el AlCl_3 es un reactivo que emplea como sustrato de la reacción a los anillos aromáticos (Slowing, 2000) y el jarabe incluye glucosa, sacarina, sorbitol, metil y propilparabén, por lo que el reactivo en mención pudo posiblemente reaccionar con estos compuestos aparte de hacerlo con los flavonoides, por lo que los resultados obtenidos en esta tabla no corresponden a los flavonoides, razón por la que es recomendable utilizar otro método con el que no reaccionen los demás componentes del preparado y poder así cuantificar los flavonoides.

El jarabe sí cumple con los parámetros establecidos para el control microbiológico, tal como lo muestra la tabla No. 14.

Para la tintura 1:10 (etanol 50%) de hojas de *Valeriana prionophylla* no fue posible desarrollar un preparado líquido debido a la baja concentración de la misma por lo que la dosificación se complicaría, además que el alto contenido alcohólico dificultó la formulación.

Ante lo anterior se propone la utilización de la tintura 1:10 directamente agregada a un vaso de agua y de esta manera puede utilizada por el consumidor de forma práctica y ocultando el olor y sabor desagradables de la tintura en mención.

De acuerdo a los resultados, es recomendable llevar a cabo la formulación de productos naturales medicinales de *Valeriana prionophylla* a partir de extractos secos, o al menos extractos fluidos, pues es difícil trabajar con tinturas. Además, por el tipo de material vegetal resulta mejor trabajar con formas farmacéuticas sólidas para poder ocultar más fácilmente el olor y sabor desagradables de valeriana. Sin embargo, la tintura 1:5 sí puede utilizarse en la formulación de un jarabe, el cual sería de utilidad para personas mayores de 12 años que tengan dificultades para tomar tabletas o cápsulas.

Se recomienda realizar estudios de estabilidad tanto a la tintura como al jarabe para evaluar su factibilidad de sacarlos al mercado y conocer qué tan estables resultan.

Sería interesante poder estandarizar las tinturas y el jarabe para luego sacarlos al mercado, si cumplen con los estudios de estabilidad.

11. CONCLUSIONES

- 11.1. Es factible formular un producto natural medicinal de forma líquida a partir de una tintura 1:5 (etanol 70%) de raíz de *Valeriana prionophylla*.
- 11.2. No fue posible formular un preparado farmacéutico líquido a través de una tintura 1:10 (etanol 50%) de hojas de *Valeriana prionophylla*.
- 11.3. El contenido de flavonoides es mayor en la tintura 1:10 (etanol 50%) de hoja que en la tintura 1:5 (etanol 70%) de raíz, siendo los resultados obtenidos 345.84mg% y 168.64mg%, respectivamente.
- 11.4. La tintura 1:5 (etanol 70%) de raíz de *Valeriana prionophylla* cumple con los parámetros de calidad evaluados (características organolépticas, pH, densidad relativa, contenido alcohólico, prueba de la mancha, contenido de flavonoides y control microbiológico) para ser utilizada como materia prima de productos naturales medicinales.
- 11.5. La tintura 1:10 (etanol 50%) de hojas de *Valeriana prionophylla* cumple con los parámetros de calidad evaluados (características organolépticas, pH, densidad relativa, prueba de la mancha, contenido de flavonoides y control microbiológico), excepto para el contenido alcohólico.
- 11.6. La cuantificación de flavonoides totales expresados como rutina no es un método adecuado para evaluar el contenido de estos metabolitos en el jarabe preparado a partir de la tintura 1:5 de raíz de *Valeriana prionophylla*.
- 11.7. La cromatografía en capa fina realizada mostró presencia de valepotriatos en la tintura 1:5 de raíz y en el jarabe, pero no en la tintura 1:10 de hoja.

12. RECOMENDACIONES

- 12.1. Realizar estudios de estabilidad tanto a la tintura como al jarabe para evaluar la factibilidad de sacarlos al mercado y conocer qué tan estables resultan.
- 12.2. Estandarizar las tinturas y el jarabe con base a su contenido de valepotriatos, ácidos valerénicos y flavonoides, para luego sacarlos al mercado, si cumplen con los estudios de estabilidad que se recomienda llevar a cabo.
- 12.3. Intentar con otra metodología en la que no interfieran los excipientes del para poder cuantificar los flavonoides totales en dicho preparado.
- 12.4. Cuantificar los ácidos valerénicos en el jarabe preparado.
- 12.5. Realizar una formulación a base de extractos secos de *V. prionophylla*, especialmente de la hoja para aprovechar sus acciones ansiolíticas.

13. REFERENCIAS

- Alonso, J. 1998. Tratado de fitomedicina. Bases clínicas y farmacológicas. Buenos Aires, AR, ISIS, Ediciones SRL. 1039p.
- Anderson, G *et al.* 2005. Pharmacokinetics of valerenic acid after administration of valerian in healthy subjects. (en línea). *Phytotherapy research*. 19: 801–803. Consultada 30 jun. 2009.
- Araujo, D. 1998. Manual de Fitoterapia. MX, s.e. 87p.
- Bos, R; Woerdenbag, H; Pras, N. 2002. Determination of valepotriates. (en línea). *Journal of Chromatography*, 967:131–146. Consultada 30 jun. 2009. Disponible en www.elsevier.com/locate/chroma
- Barrios, A. 2007. Validación farmacológica de la acción sedante e hipnótica de rizoma de *Valeriana prionophylla* (valeriana) en combinación con hojas de *Passiflora edulis* (flor de la pasión), flor de bráctea de *Tilia platyphyllos* (tilo) o pericarpio de *Citrus aurantium* (naranja agria) en infusión. Tesis Lic. en Química Farmacéutica. Guatemala, GT: Universidad de San Carlos de Guatemala. 59p.
- Cáceres, A. 1999. Plantas de Uso Medicinal en Guatemala. Guatemala, GT. Editorial Universitaria. 402p.
- _____ 2009. CONCYT (Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología); Fac. CCQQ y Farmacia, USAC (Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala). Proyecto FODECYT 102-2006. Variabilidad genética, desarrollo de tecnología agrícola y caracterización fitofarmacéutica de una especie de valeriana (*Valeriana prionophylla*) nativa de Guatemala con potencial como sedante natural. 136p. (En revisión).

- Can, E. 2007. Tamizaje antibacteriano *in vitro* de los extractos etanólicos de las hojas de raíces de especímenes de *Valeriana prionophylla* Stadl. procedentes de tres regiones del altiplano guatemalteco . Tesis de maestría. Guatemala, GT: Universidad de San Carlos de Guatemala. 50p.
- Cook, N; Samman, S. 1996. Flavonoids---Chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources. (en línea). *AustraliaNutritional Biochemistry* 7:66-76. Consultada en septiembre del 2009. Disponible en http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.sciencedirect.com/whalecom0/science?_ob=MImg&_imagekey=B6T8P-4DC6B1Y-1-1&_cdi=5092&_user=2778716&_orig=search&_coverDate=02%2F29%2F1996&_sk=99929997&_view=c&_wchp=dGLzVtb-zSkWb&_md5=79b82ca39db87ea75c6bf275bf9febe2&_ie=/sdarticle.pdf
- Cruz, A. 2005a. Evaluación de la actividad biocida e identificación química de valepotriatos en tres pantas reconocidas popularmente en Guatemala como Valeriana. Tesis Lic. Guatemala, GT. Universidad de San Carlos de Guatemala. 46p.
- Cruz, E. 2005b. Evaluación clínica de la efectividad de *Valeriana prionophylla* como inductora del sueño (Tesis de Maestría). Guatemala, GT. Facultad de CCQQ y Farmacia, USAC, 50 p.
- Dalla, C *et al.* 2008. Potentially adverse interactions between haloperidol and valerian. (en línea). *Food and Chemical Toxicology*. 46:2369–2375. Consultada 1 jul. 2009.
- De la Cruz, B. 2005. Caracterización de cinco extractos de plantas medicinales nativas de Guatemala, validadas científicamente. Tesis Lic. Guatemala, GT. Universidad de San Carlos de Guatemala. 71p.
- Dietz, B *et al.* 2005. Valerian extract and valerenic acid are partial agonists of the 5-HT_{5a} receptor *in vitro*. (en línea). *Molecular Brain Research* 138:191 – 197. Consultada 11 jul. 2009. Disponible en http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.sciencedirect.com/whalecom0/science?_ob=ArticleURL&_

udi=B6T07-4G7X9CJ-

1&_user=2778716&_coverDate=08%2F18%2F2005&_alid=1051921566&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=4855&_sort=r&_docanchor=&view=c&_ct=10&_acct=C000049744&_version=1&_urlVersion=0&_userid=2778716&md5=ad6a7ea36a40e5c72d9eaeabf4736ec

Enumeración bacteriana: el número más probable. Consultado 30 junio del 2009. Disponible en www.uprm.edu/biology/profs/massol/.../p4-nmpenumeracion.pdf

European Pharmacopoeia. 2007. 6th ed. Council of Europe. Vol 1. 1084p.

_____. 2007. 6th ed. Council of Europe. Vol 2. 3308p.

Fernández, S *et al.* 2004. Sedative and sleep-enhancing properties of linarin, a flavonoid-isolated from *Valeriana officinalis*. (en línea). Pharmacology, Biochemistry and Behavior. 77: 399–404. Consultada 13 jul. 2009. Disponible en http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.sciencedirect.com/whalecom0/science?_ob=MIimg&_imagekey=B6T0N-4BDCC32-2-9&_cdi=4867&_user=2778716&_orig=search&_coverDate=02%2F29%2F2004&_sk=99229997&view=c&wchp=dGLbVzW-zSkWb&md5=20b43a909c1f4d180ce041a4017ac6ee&ie=/sdarticle.pdf

Garrido, J. 2007. Análisis por cromatografía líquida de alta resolución de ácido valerénico o sus derivados en extractos de hoja y raíz de *Valeriana prionophylla* Stadl. Tesis M.Sa. Guatemala, GT: Universidad de San Carlos de Guatemala. 38p.

Group, D. 2000. Encyclopedia of mind enhancing foods, drugs and nutritional substances. McFarland & Company, Inc. 55p.

Helman, J. 1982. Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo VI. S.I. MX, Editorial continental, S.A. 1970p.

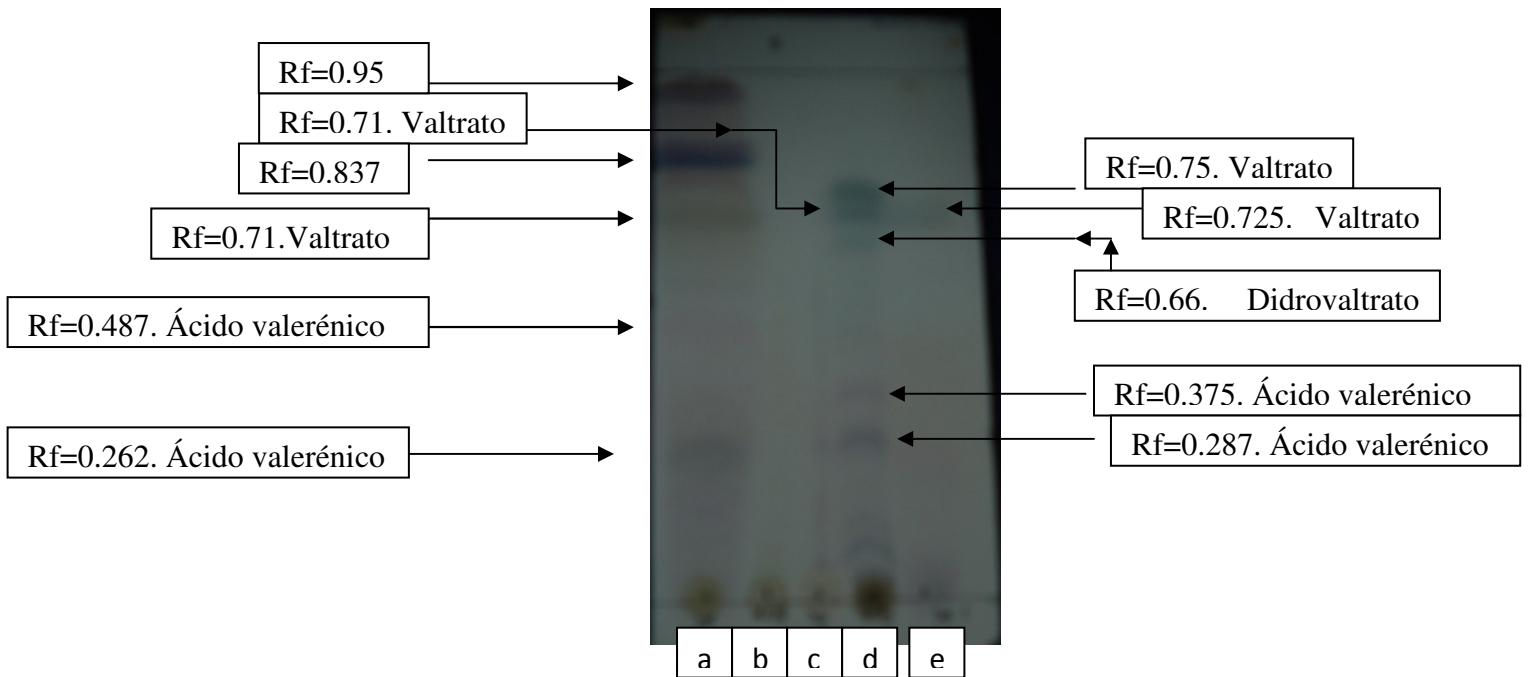
- Kee, H. *et al.* 2009. Pinosinol-4,40-di-O-b-D-glucoside from *Valeriana officinalis* root stimulates calcium mobilization and chemotactic migration of mouse embryofibroblasts. (en línea). *Phytomedicine*. 16: 530–537. Consultada 13 jul. 2009.
- LIPRONAT. 2005. Procedimientos Estándar de Operación. USAC, Guatemala, uso interno. S.n.p.
- _____. 2007. Caracterización y cuantificación de flavonoides. USAC, Guatemala, uso interno. S.n.p.
- Marder, M *et al.* 2003. 6-Methylapigenin and hesperidin: new valeriana flavonoids with activity on the CNS. (en línea). *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 75: 537–545. Consultada en septiembre del 2009. Disponible en http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.sciencedirect.com/whalecom0/science?_ob=MImg&_imagekey=B6T0N-48V972J-4-&_cdi=4867&_user=2778716&_orig=search&_coverDate=06%2F30%2F2003&_sk=999249996&_view=c&_wchp=dGLzVzz-zSkWb&_md5=1a117ba3f14a7dde115e2a1d0944e561&_ie=/sdarticle.pdf
- Microbiología industrial. Crecimiento celular. Consultado 30 jun. 2009. Disponible en www.unavarra.es/genmic/micind-2-3.htm
- Organización Mundial de la Salud (OMS). 2003. Directrices de la OMS sobre buenas prácticas agrícolas y de recolección (BPAR) de plantas medicinales. Ginebra. 87p.
- PDR for herbal medicines. 2000. The information standard for complementary medicine. 2nd ed. 858p.
- Piccinelli, A. *et al.* 2004. New lignans from the root of *Valeriana prionophylla* with antioxidative and vasorelaxant activities. *Journal of Natural Products*. 67: 1135-1140.
- Piedrasanta, R. 2007. Comparación química y de rendimiento del aceite esencial de hoja y raíz de *Valeriana prionophylla* Standl., de dos diferentes localidades de Guatemala. Tesis M.Sa. Guatemala, GT: Universidad de San Carlos de Guatemala. 43p.

- Quiñónez, A. 2007. Comparación del efecto del extracto de *Valeriana prionophylla* Stadl. versus placebo sobre la ansiedad de 30 pacientes en tratamiento de quimioterapia por cáncer de mama, durante 4 semanas, en Hospital de Cancerología INCAN. Tesis M.Sa. Guatemala, GT: Universidad de San Carlos de Guatemala. 30p.
- Riquett, D. 2007. Análisis por espectrofotometría de Isovaltrato en extracto de hoja y raíz de *Valeriana (Valeriana prionophylla* Standl.) de dos localidades diferentes de Guatemala. Tesis M.Sa. Guatemala, GT: Universidad de San Carlos de Guatemala. 55p.
- Roca, C. 2005. Evaluación comparativa de la acción sedante e hipnótica de un elixir fitoterapéutico y la combinación de las plantas originales. Tesis Lic. Guatemala, GT: Universidad de San Carlos de Guatemala. 76p.
- Solares, J. 2008. Validación farmacológica de la actividad diurética de las infusiones acuosas de las hojas de mejorana (*Ageratum conyzoides* L.), Chalchupa (*Rauvolfia tetraphylla* L.) e infusión acuosa de la raíz de valeriana (*Valeriana prionophylla* Stadl.) en ratas albinas. Tesis Lic. Guatemala, GT. Universidad de San Carlos de Guatemala. 34p.
- Solis, P. *et al.* 2005. Manual de caracterización y análisis de drogas vegetales y productos fitoterapéuticos. Guatemala, GT: Proyecto OEA/AICD/USAC, 132 p.
- Slowing, I. Un Texto básico de orgánica. 2000. Ediciones de los geógrafos. 300p.
- Standley, P. 1974. Flora de Guatemala. Vol 24. Parte XI. N. 1 -3. US, 431p.
- Tracy, T; Kingston, R. 2007. Herbal products. Toxicology and clinical pharmacology. 2nd ed. New Jersey, US, Humana Press. 300p.
- United States Pharmacopoeia. The official Compendia of standards. 2007. Vol. 1. S.n.p.
- Upton, R. 1999. Valerian root. *Valeriana officinalis* en C1 patrone (E.d). American Herbal Pharmacopoeia and Therapeutical compendium. California AHP. 25p.

- Wachsman, M; Vullo, D. 2006. Aplicación de diferentes técnicas de recuento para bacterias de importancia sanitaria en agua. (en línea). Actas de las VII Jornadas de Enseñanza Universitaria de la Química. Consultada 30 jun. 2009. Disponible en www.fcn.unp.edu.ar/publicaciones/jornadasdequimica/.../TC21.pdf
- Wagner, H ; Bladt, S. 1996. Plan drug analysis. A thin layer chromatography atlas. 2° edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 384 p.
- WHO. 1999. Radix Valerianae. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. *S.I.* 1:267-276.
- Wiat, C. 2006. Ethnopharmacology of Medicinal Plants. Asia and the Pacific. US, Humana Press Inc. S.p.

14. ANEXOS

Anexo No. 1



Gráfica No. 1. Muestra la cromatografía en capa fina realizada para la identificación de valepotriatos y ácidos valerénicos. a) Droga cruda (raíz) de *V. prionophylla*; b) Tintura 1:10 (etanol 50%) de hojas; c) Jarabe (aplicación directa); d) Tintura 1:5 (etanol 70%) de hojas; e) Jarabe (extracción de metabolitos).



Figura 2. Cultivo de *Valeriana prionophylla* Stadl.



Figura 3. Flores de *Valeriana prionophylla* Stadl.

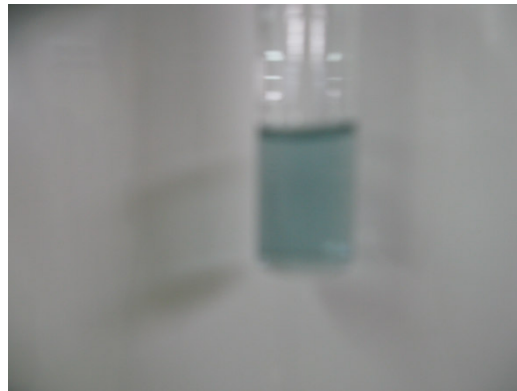


Figura 4. Prueba de la mancha jarabe de raíz de *Valeriana prionophylla* Stadl.



Figura 5. Percolación



Figura 6. Tinturas 1:5 raíz (etanol 70%) y 1:10 hoja (etanol 50%)

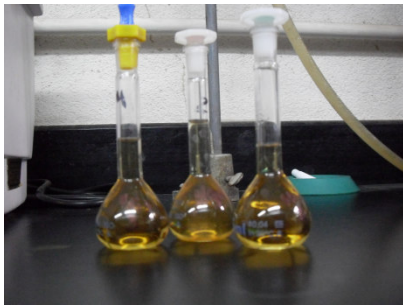


Figura 7. Aceites esenciales de *Valeriana prionophylla*



Figura 8. Obtención de aceites esenciales de *Valeriana prionophylla*

Anexo No. 2
Flavonoides totales expresados como rutina

Solución madre

- Pesar 1.5g de materia prima molida y pasar a un balón, adicional 100ml de etanol al 60% y poner en reflujo en un baño de agua durante 1h
- Dejar enfriar y filtrar, pasar el filtrado a un matraz volumétrico de 250ml
- Agregar otros 100ml de etanol al 60% a la materia prima y llevar nuevamente a reflujo
- Dejar enfriar, filtrar y juntar con el filtrado anterior.
- Llevar a volumen de 250ml con etanol al 60%

Preparación de referencia

- Pesar 10mg de la sustancia de referencia de rutina y disolver en metanol absoluto, llevando al aforo de 10ml

Solución 1

- Colocar 2.0ml de solución madre y 2ml de $AlCl_3$ al 2% m/v en un matraz aforado de 25ml y llevar al aforo con metanol absoluto.

Solución 2

- Colocar 2.0ml de solución madre en un matraz aforado de 25ml y llevar al aforo con metanol absoluto.

Solución 3

- Colocar 2ml de la preparación de referencia y 2.0ml de cloruro de aluminio al 2% m/v en un matraz aforado de 25ml. Llevar al aforo con metanol absoluto.

Solución 4

- Colocar 2ml de la preparación de referencia en un matraz aforado de 25ml y llevar al aforo con metanol absoluto.

Procedimiento

- Medir la absorbancia de la solución 1, después de 25min a 394nm, usando como blanco la solución 2
- Medir la absorbancia de la solución 3, después de 25min a 394nm usando como blanco la solución 4

Cálculos

% de flavonoides totales expresados como rutina: $\frac{A1P2V2}{A2P1V1}(100)$

Donde:

A1: absorbancia de la muestra

A2: absorbancia de la preparación de referencia

P1: peso de muestra

P2: peso del estándar de referencia

V1: volumen de aforo de la muestra (250ml)

V2: volumen de aforo de referencia (10ml) (LIPRONAT,2007)

Anexo 3

Jarabe de raíz de *Valeriana prionophylla* Stadl.

Objetivo terapéutico del producto terminado

El jarabe de *Valeriana prionophylla*, tiene objetivo terapéutico el tratamiento de la ansiedad y el insomnio, ya que posee actividad sedante y tranquilizante, por su acción a nivel del sistema nervioso central (Cáceres, 2009).

Contenido por unidad posológica propuesta

Cada 10ml de jarabe contiene:

Componentes	Cantidad
Tintura 1:5 de raíz de <i>Valeriana prionophylla</i>	2.5ml
Glicerina	2ml
Sorbitol	1.2ml
Metilparabeno	0.018g
Propilparabeno	0.002g
Sacarina sódica	0.02g
Jarabe simple	0.9ml
Agua purificada c.s.p.	10ml

Indicaciones

- Sedante medio que promueve el sueño y como una alternativa de otros sedantes, como las benzodiazepinas
- Tratamiento de estados de excitación nerviosa, ansiedad y trastornos de inducción del sueño (WHO, 1999)

Contraindicaciones, precauciones, advertencias

- **Contraindicaciones:** personas sensibles a los componentes, embarazadas y lactancia (WHO, 1999).
- **Advertencias y precauciones especiales.**
 - Carcinogénesis, mutagénesis: se ha manifestado cierta preocupación por la citotoxicidad de los valepotriatos, la cual ha sido demostrada *in vitro*, pero no *in vivo*, en dosis de 1350 mg/Kg. Algunos de los valepotriatos han demostrado actividad alquilante *in vitro*. Aunque éstos compuestos se descomponen rápidamente en la droga almacenada, lo cual disminuye la preocupación al respecto. Debe considerarse que los valepotriatos se absorben pobremente y se metabolizan rápidamente a baldrinales, que tienen mejores efectos sedantes. *In vitro*, los baldrinales son menos tóxicos que los valepotriatos, pero *in vivo* son más citotóxicos porque se absorben libremente en el intestino (Solís, 2005; WHO, 1999).
 - Embarazo: la administración prolongada de valepotriatos no ha producido ningún efecto teratogénico. Sin embargo, la seguridad de su uso durante el embarazo no ha sido establecida por lo que no debe ser administrada durante el mismo (WHO, 1999).
 - Lactancia: no se ha comprobado su excreción en la leche ni sus efectos en el lactante, por lo que no debe administrarse durante la lactancia (WHO, 1999).
 - Uso pediátrico: no utilizar la materia vegetal ni sus preparados en niños menores de doce años sin supervisión médica (WHO, 1999).
 - Personas que operan maquinaria o conducen vehículos: puede causar somnolencia (WHO, 1999).
 - No tomar con otros tranquilizantes o sedantes.
 - Aunque es considerada como segura, debe evitarse en personas con problemas renales, hepáticos o con insomnio crónico, en el último caso pueden experimentar reacciones paradójicas (mayor estado de alerta).

- Su uso diario debe limitarse a algunas semanas, y no más de seis meses, porque puede desarrollarse tolerancia a la misma; aunque no se conocen efectos a largo plazo. No debe consumirse durante la mañana, pues produce letargia (Group, 2000).

Posología

10ml (1 cucharada) una a tres al día, de preferencia sólo por la noche (Alonso, 1998).

Presentación del producto

- **Forma farmacéutica:** jarabe
- **Contenido:** 120ml
- **Envase:** vidrio color ámbar

Ejemplo de inserto del jarabe

VAL-STRESS®

COMPOSICIÓN:

Cada 10ml de jarabe contiene:

Tintura 1:5 raíz Valeriana.....2.5ml

Vehículo c.s.p.....10ml

DESCRIPCIÓN:

Val-stress® es un producto natural con acción sedante y tranquilizante.

Su acción tranquilizante, hipnótica, espasmolítica, relajante muscular y anticonvulsiva, se atribuye al sinergismo entre el aceite esencial y los valepotriatos de la valeriana.

INDICACIONES:

Val-stress® está indicado para:

- Ansiedad
- Insomnio
- Irritabilidad

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los componentes, embarazo y lactancia.

EFECTOS SECUNDARIOS:

En algunos casos puede producir inquietud durante el sueño.

INCOMPATIBILIDADES:

No presenta.

PRECAUCIÓN / INTOXICACIÓN:

En raros casos puede presentar una cierta dependencia psíquica. Tener en cuenta el contenido alcohólico del preparado. Abstenerse en embarazo y lactancia por no haber muchos estudios, contiene azúcar. Precaución al manejar vehículo o maquinaria peligrosa.

ADVERTENCIA:

No ingerir bebidas alcohólicas.

DOSIFICACIÓN: 10ml (1 cucharada) una o varias veces al día, de preferencia sólo por la noche.

PRESENTACIÓN:

Val-stress® se presenta en frasco con 120ml



Producto Centroamericano
Hecho en Guatemala, por
Laboratorio Natura Pharm
8ª calle 7-96 zona 12

Anexo 4

Objetivo terapéutico del producto terminado

La tintura 1:10 (etanol 50%) de hojas de *Valeriana prionophylla*, tiene objetivo terapéutico el tratamiento de la ansiedad, principalmente, aunque también puede ayudar al insomnio. (Cáceres, 2009).

Indicaciones

- Tratamiento de estados de excitación nerviosa, ansiedad y trastornos de inducción del sueño (WHO, 1999)

Contraindicaciones, precauciones, advertencias

- **Contraindicaciones:** personas sensibles a los componentes, embarazadas y lactancia (WHO, 1999).
- **Advertencias y precauciones especiales.**
 - Carcinogénesis, mutagénesis: se ha manifestado cierta preocupación por la citotoxicidad de los valepotriatos, la cual ha sido demostrada *in vitro*, pero no *in vivo*, en dosis de 1350 mg/Kg. Algunos de los valepotriatos han demostrado actividad alquilante *in vitro*. Aunque éstos compuestos se descomponen rápidamente en la droga almacenada, lo cual disminuye la preocupación al respecto. Debe considerarse que los valepotriatos se absorben pobremente y se metabolizan rápidamente a baldrinales, que tienen mejores efectos sedantes. *In vitro*, los baldrinales son menos tóxicos que los valepotriatos, pero *in vivo* son más citotóxicos porque se absorben libremente en el intestino (Solís, 2005; WHO, 1999).
 - Embarazo: la administración prolongada de valepotriatos no ha producido ningún efecto teratogénico. Sin embargo, la seguridad de su uso durante el embarazo no

ha sido establecida por lo que no debe ser administrada durante el mismo (WHO, 1999).

- Lactancia: no se ha comprobado su excreción en la leche ni sus efectos en el lactante, por lo que no debe administrarse durante la lactancia (WHO, 1999).
- Uso pediátrico: no utilizar la materia vegetal ni sus preparados en niños menores de doce años sin supervisión médica (WHO, 1999).
- Personas que operan maquinaria o conducen vehículos: puede causar somnolencia (WHO, 1999).
- No tomar con otros tranquilizantes o sedantes.
- Aunque es considerada como segura, debe evitarse en personas con problemas renales, hepáticos o con insomnio crónico, en el último caso pueden experimentar reacciones paradójicas (mayor estado de alerta).
- Su uso diario debe limitarse a algunas semanas, y no más de seis meses, porque puede desarrollarse tolerancia a la misma; aunque no se conocen efectos a largo plazo. No debe consumirse durante la mañana, pues produce letargia (Group, 2000).

Posología

4ml una a tres al día (Alonso, 1998).

Presentación del producto

- **Forma farmacéutica:** tintura 1:10
- **Contenido:** 120ml
- **Envase:** vidrio color ámbar

Ejemplo de inserto

VAL-STRESS®hojas

COMPOSICIÓN:

Tintura 1:10 de hojas de *Valeriana prionophylla*

DESCRIPCIÓN:

Val-stress® hojas es un producto natural con acción ansiolítica e inductora del sueño.

Su acción tranquilizante, hipnótica, espasmolítica, relajante muscular y anticonvulsiva, se atribuye al sinergismo entre el aceite esencial y los valepotriatos de la valeriana.

INDICACIONES:

Val-stress® está indicado para:

- Ansiedad
- Insomnio
- Irritabilidad

FORMA DE USO: mida 4ml del producto en la copita plástica y agréguelo a un vaso de agua pura, revuélvalo bien y tómelo.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los componentes, embarazo y lactancia.

EFFECTOS SECUNDARIOS:

En algunos casos puede producir inquietud durante el sueño.

INCOMPATIBILIDADES:

No presenta.

PRECAUCIÓN / INTOXICACIÓN:

En raros casos puede presentar una cierta dependencia psíquica. Tener en cuenta el contenido alcohólico del preparado. Abstenerse en embarazo y lactancia por no haber muchos estudios, contiene azúcar. Precaución al manejar vehículo o maquinaria peligrosa.

ADVERTENCIA:

No ingerir bebidas alcohólicas.

DOSIFICACIÓN : 4ml una a tres veces al día.

PRESENTACIÓN:

Val-stress®hojas se presenta en frasco con 120ml



Producto Centroamericano
Hecho en Guatemala, por
Laboratorio Natura Pharm
8ª calle 7-96 zona 12