

85-005200

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

"PREPARACION DE UN JARABE ANTITUSIVO A
BASE DE EXTRACTOS DE YUCCA ELEPHANTIPES
Y
ARGEMONE MEXICANA".

Presentado Por:

ANA ASTRID QUINONEZ DE VALENCIA

Para Optar al Título de:

LICENCIADA EN QUIMICA Y FARMACIA

MAYO - 1984



SAN SALVADOR,

EL SALVADOR,

CENTRO AMERICA.

T
615.42
Q7P



UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR: DR. MIGUEL ANGEL PARADA

SECRETARIO GENERAL: DRA. ANA GLORIA CASTANEDA DE MONTOYA

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANO: DRA. AMELIA RODRIGUEZ DE CORTES

SECRETARIO: DRA. AMINTA ACEITUNO DE KAFIE

A S E S O R E S :

DRA. ROSA MARIA PORTILLO DE RIVAS

DRA. ANGELA ALICIA CANIZALES.

JURADO DE TESIS:

DRA. KELLY ZALDANA DE LOPEZ

DRA. HAYDEE VALDES DE QUIJANO

LIC. GLADIS RIVERA DE TICAS.

DEDICATORIA.

A DIOS TODOPODEROSO.

- A MIS PADRES : Rubén Quiñonez Quezada
Blanca Lydia G. de Quiñonez
Ana María García
Con cariño y gratitud, por haber guiado
mis pasos por el sendero del bien.
- A MI ESPOSO : Dr. Herbert Alberto Valencia
Amorosamente, por brindarme cariño, com-
prensión y apoyo.
- A MIS HIJOS : René Benjamín
Ana Patricia y
María Astrid
Con inmenso amor y tenura, por ser ellos
la fuente que alimenta el deseo de mi su-
peración.
- A MIS SUEGROS: Alberto J. Valencia
Ana Teresa Gil de Valencia
Con cariño y agradecimiento.
- A MIS HERMANOS: Edgar Roberto, Rubén Eduardo y Chanty
Con amor fraternal.

A MIS ABUELOS : *Con infinito cariño.*

A MIS CUNADAS : *Iveth y Mely*
Con cariño muy especial.

A MIS SOBRINOS: *Roberto Carlos, Walter, Erick y Lúgía.*
Cariñosamente.

A MIS FAMILIARES Y AMIGOS: *Con afecto.*

AGRADECIMIENTO.

A MIS QUERIDAS MAESTRAS : Dra. Rosa María Portillo de Rivas.

Dra. Angela Alicia Canizales.
Por su dirección y ayuda pre
tada en el desarrollo del pre
sente trabajo.

Al Honorable Jurado Calificador: Por su valiosa colaboración.

Al Profesor Jorge Adalberto Lagos, por colaborar en la re
visión del trabajo.

Al Licenciado Salvador Castillo, Coordinador de la Sección de Investigaciones Aplicadas y Tesis Profesionales: por su constante apoyo.

Al Médico Director de la Unidad de Salud de Armenia, por su ayuda prestada al permitir que este ensayo se realizara en ese Centro.

Al Licenciado Darío E. Ríos, Jefe de Producción de Laborari
torios IQSA, por su colaboración al suministrar las ma
terias primas empleadas.

A todos los pacientes que voluntariamente se sometieron al ensayo.

A la Organización de Estados Americanos (O.E.A.), bajo cuyos auspicios fue posible la realización de este trabajo.

A todos mis compañeros y personas que de una u otra forma ayudaron a realizar este trabajo.

INDICE.

	<u>Página No.</u>
I INTRODUCCION	1
II OBJETIVOS	4
III FUNDAMENTACION TEORICA	5
Broncodilatadores	6
Expectorantes	6
Supresores de la Tos	8
Jarabes para la Tos	12
Métodos de Preparación de los jarabes	13
Clasificación de los Jarabes	15
Filtración de los jarabes	16
Alteraciones y conservación	17
Control de Calidad	20
Componentes Químicos de un Jarabe Antitusivo	22
Descripción de las Plantas empleadas	26
IV PARTE EXPERIMENTAL	
Material y Equipo para la Obten- ción de los Extractos	32

	Material, Equipo y Materia Prima para la Preparación de la forma Farmacéutica	33
	Material y Equipo para <u>Con</u> troles de Calidad	35
	Procedimiento	36
V	RESULTADOS	54
VI	OBSERVACIONES	64
VII	CONCLUSIONES	68
VIII	GLOSARIO	71
IX	BIBLIOGRAFIA	73

INDICE DE CUADROS.

<u>Cuadro No.</u>		<u>Página No.</u>
1	PRUEBAS DE ALCALOIDES EN <u>EXTRAC</u> TO DE CARDO SANTO	55
2	PRUEBAS DE GLICOSIDOS SAPONINI- COS EN EXTRACTO DE IZOTE	56
3	CALCULO DEL PORCENTAJE DE SUS- TANCIA EXTRACTIVA USANDO COMO SOLVENTE AGUA DESTILADA	57
4	CALCULO DE LA CANTIDAD DE SUS- TANCIA EXTRACTIVA EN 1 CUCHARA DA SOPERA = 15 ml	58
5	DETERMINACIONES FISICAS EFECTUA- DAS AL JARABE	59
6	PRUEBA DE ESTABILIDAD FISICA ..	60
7	RESULTADO DE LA INVESTIGACION CLINICA	61
8	REACCIONES SECUNDARIAS	63

INDICE DE ILUSTRACIONES

Diagrama

1	PROCESO DE ELABORACION DEL JARABE	51
2	MODELO DE LA ETIQUETA	42

I INTRODUCCION.

La tos, de ordinario, tiene carácter protector, ya que es considerada como parte integral del acto normal de limpieza de la tráquea y los bronquios, pero también puede ser nociva desde el punto de vista de la salud pública debido a que es un diseminador de infección, ya que las causas que la originan son afecciones de las vías respiratorias que pueden ser leves o graves.

La industria farmacéutica, teniendo en cuenta que son muchas las causas que originan la tos, y, por lo tanto, muchas las personas que sufren de ella, ha creado los medicamentos antitusivos, los cuales deben usarse cuando la tos es excesiva, no tiene ninguna función útil e impide el reposo y el sueño.

Es conocido, por años, que los extractos vegetales han sido utilizados con fines medicinales. Este uso se ha generalizado sin una base científica adecuada ni una tecnología apropiada, por lo que, en muchos casos, no se obtienen los resultados deseados, o el extracto vegetal no ejerce la acción tal como debería ser.

En la actualidad, en diferentes Universidades y Centros de investigación, se están desarrollando formas farmacéuticas que puedan llenar las necesidades de la población que cada día son mayores. Estas son originadas por diferentes causas, entre las que se encuentra la dificultad en obtener materias primas, lo que trae como consecuencia el encarecimiento de las medicinas.

Se está tratando de incrementar el desarrollo galénico creando fórmulas con extractos vegetales que contienen principios activos, por ejemplo: alcaloides, taninos, saponinas, etc.

En este trabajo, se propone emplear extractos de *Argemone mexicana* (Cardo Santo), y el extracto de *Yucca elephantipes* (Izote), en la preparación de un jarabe con propiedades antitusivas y expectorantes, por cuanto contienen Cadeína y Saponinas respectivamente.

Se eligió esta forma farmacéutica por ser los extractos fluidos más fáciles de incorporar en un jarabe y de enmascarar el sabor amargo de ellos, el producto obtenido fue bien aceptado tanto por niños como por adultos.

Para asegurar la eficacia del producto, Este fue administrado a pacientes previa y cuidadosamente seleccionados por un profesional de la Medicina en el Centro de Salud de Armenia, Departamento de Sonsonate.

II OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

1. Continuar con los objetivos del Proyecto de Obtención y Aprovechamiento de Extractos vegetales de la Flora Salvadoreña iniciado en la Facultad de Química y Farmacmacía.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

2. Desarrollar una forma farmacéutica antitusiva en la que se emplee como principios activos los extractos vegetales obtenidos del Argemone mexicana (Cardo Santo) y Yucca elephantipes (Izote), por contener propiedades terapéuticas antitusógenas y expectorantes respectivamente.
3. Normalización del producto formulado, hasta obtener un medicamento de buena calidad.
4. Probar la efectividad del jarabe.

III FUNDAMENTACION TEORICA.

La tos es un mecanismo reflejo necesario para mantener limpias las vías respiratorias. Puede ser manifestación de una enfermedad, ya sea que se expulsen secreciones o no.

La tos puede ser tratada cuando produce insomnio, enfermedades respiratorias del tipo enfisema, una disminución del gasto cardíaco debida a alta presión intratorácica o cuando interfiere con la buena salud general. 1/

La terapéutica antitusígena debe dirigirse a una o más áreas de las comprendidas en el reflejo de la tos y a reducir la disforia producida por ésta y no necesariamente a suprimir la tos.

Existen tres clases de drogas con acción sobre el tracto respiratorio:

1. Broncodilatadores
2. Expectorantes
3. Supresores de la tos

1/ Drill, V. A., FARMACOLOGIA MEDICA. 1a. Ed. en Español, trad. de la 3a. ed. en inglés, México, La Prensa Médica Mexicana, 1969. Pág. 861.

1. Broncodilatadores.

Los medicamentos que actúan sobre la motilidad bronquial son broncoconstrictores o broncodilatadores, pero, como es natural, solo son de interés farmacológico por su aplicación clínica las que dilatan los bronquios.

2. Expectorantes.

Los expectorantes están indicados en el tratamiento de la tos no productiva debida a irritación de la mucosa del aparato respiratorio por debajo de la epiglotis. 1/

Los expectorantes son drogas que tienen la capacidad de aumentar la producción del líquido demulcente del aparato respiratorio, a la vez que disminuye su viscosidad, facilitando su eliminación, esta secreción cubre y protege la mucosa irritada en la cual nacen los impulsos de la tos. 2/

1/ Drill, V. A. FARMACOLOGIA MEDICA, 1a. Ed. en Español, trad. de la 3a. ed. en inglés, México, La Prensa Médica Mexicana, 1969. Pág. 863.

2/ Litter, Manuel. FARMACOLOGIA. 3a. Edición, Buenos Aires, El Ateneo, 1964. Pág. 306.

Su uso está indicado cuando, una producción deficiente del líquido del aparato respiratorio, da por resultado una irritación tussígena.

Los expectorantes propiamente dichos pueden actuar:

- a) Por acción refleja, irritando las terminaciones sensitivas del vago de la mucosa gástrica, lo que provoca por vía refleja, a través del vago, aumento de la secreción de las glándulas bronquiales.
- b) Por estimulación directa de dichas glándulas por drogas que se eliminan por vía broncopulmonar.

Existen otros fármacos, que administrados por diferentes vías, son capaces de fluidificar las secreciones del tracto respiratorio y se denominan agentes mucolíticos.

De acuerdo con estos conceptos, se consideran dos clases de drogas:

- a) Expectorantes propiamente dichos: expectorantes reflexos y de acción directa.
- b) Agentes mucolíticos.

Los expectorantes reflejos corresponden a 3 grupos:

- Expectorantes Salinos. Los principales son las sales de amonio - cloruro y acetato - y los ioduros.
- Expectorantes Nauseativos. Los fármacos vomitivos a dosis pequeñas tienen acción expectorante, y durante el estado nauseoso aumentan las secreciones bronquiales.

En este sentido se emplea la ipecacuana o ipeca.

- Saponinas. Las saponinas son glucósidos, unión de glucosa y sapogenina. Poseen acción expectorante refleja y su uso se aprovecha en terapéutica. 1/

3. Supresores de la Tos.

Los supresores de la tos inhiben el reflejo de la tos mediante la inhibición del paso de los estímulos tusígenos a través de las áreas coordinadoras en el bulbo raquídeo.

1/ Litter, Manuel. FARMACOLOGIA. 3a. Edición. Buenos Aires, El Ateneo. 1964. Pág. 306.

Estas drogas pueden prescribirse solas o, si está indicado, en combinación con otros antitusígenos del tipo de los expectorantes. 1/

Los opiáceos siguen siendo los medicamentos más eficaces para suprimir la tos.

Entre los alcaloides más importantes del opio están la Morfina y la Codeína, Estos producen sus principales efectos en el Sistema Nervioso Central.

La morfina produce analgesia, somnolencia, cambio del estado de ánimo y obnubilación mental, estos efectos ocurren al administrar dosis pequeñas a moderadas de morfina (5 a 10 mg). Además produce incapacidad de concentración, apatía, disminución de la actividad física y de la agudeza visual y letargo.

La morfina y los analgésicos narcóticos afines, deprimen el reflejo tusígeno por acción directa en el centro tusígeno del bulbo.

1/ Drill, V. A., FARMACOLOGIA MEDICA. 1a. Ed. en Español, traducida de la 3a. Ed. en Inglés, México, La Prensa Médica Mexicana, 1969. Pág. 865.

La dosis de narcótico necesaria para suprimir la tos es menor que la que se necesita para producir analgesia. 1/

La dosis bucal de 15 mg de Codeína, aunque ineficaz como analgésico, produce efecto demostrable contra la tos, y dosis mayores causan aún más supresión de la tos crónica, sin embargo, al administrar narcóticos para este fin, solo se está proporcionando un tratamiento sintomático y continúa el cuadro patológico fundamental. 2/

En cuanto al mecanismo de acción de la morfina, la codeína y de todos los medicamentos que actúan a nivel del Sistema Nervioso Central, es desconocido. Sin embargo, recientemente se han descubierto receptores específicos para los opiáceos en el cerebro, la médula espinal y otros tejidos nerviosos de los vertebrados estudiados, incluyendo al hombre. Estos pue -

1/ Goodman, L. S., Gillman, A., BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA. 5a. Edición, México, Interamericana. Pág. 213.

2/ Goodman, L. S., Gillman, A., BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA. 5a. Edición, México, Interamericana. Pág. 222.

den estar localizados en las áreas del sistema nervioso asociadas con integración de información sensorial y emoción, particularmente con el sistema límbico. 1/

La tolerancia y la dependencia física que ocurren con el uso repetido, es un rasgo característico de todos los opiáceos, y la posibilidad de que se produzca dependencia psicológica de sus efectos es una de las principales limitaciones de su uso clínico.

Es importante resaltar que el peligro integral de abuso de una sustancia no reside en un solo factor, sino en la combinación de varios factores, entre los que están:

- 1) La capacidad del fármaco para producir la dependencia física.
- 2) Los patrones de toxicidad que ocurren cuando la dosis se aumenta por encima del límite terapéutico habitual.

1/ Cecil, TEXTBOOK OF MEDICINE. Philadelphia, 15 Ed. 1979. pág. 696.

- 3) Los caracteres físicos del fármaco, como la solubilidad en agua, que pueden determinar el abuso por vía parenteral.

JARABES PARA LA TOS.

Los jarabes para la tos son preparaciones farmacéuticas que se han usado durante siglos en la terapéutica antitusígena.

El uso medicinal de estos jarabes data de los primeros años del siglo XVI.

Los jarabes ejercen una acción demulcente faríngea en la boca, pero no aumentan la cantidad de líquido en el aparato respiratorio después de ser deglutidos, a menos que contengan drogas expectorantes. Son usados principalmente como vehículos para las drogas antitusígenas.

Los jarabes son medicamentos líquidos constituidos por soluciones acuosas concentradas, casi saturadas, de un azúcar, normalmente la sacarosa, que contiene además ingredientes aromatizantes o medicinales.

MÉTODOS DE PREPARACION DE LOS JARABES.^{1/}

Existen varios métodos para preparar un jarabe, la elección depende de los caracteres físicos y químicos de las sustancias que entren en la preparación.

Los cuatro métodos reconocidos oficialmente son:

1. Solución por medio del calor.
2. Agitación sin calor
3. Adición del líquido medicinal al jarabe simple
4. Lixiviación

Breve Descripción de Cada Método.

1. Solución por medio del calor.

Es el método usual para preparar jarabes cuando los componentes no son volátiles ni se descomponen por el calor y cuando se desea la preparación rápida.

Se lleva el agua a ebullición, se agrega el azúcar hasta disolución completa, luego se enfría y se agregan los demás componentes de la fórmula.

^{1/} Martin, Cook y col., FARMACIA PRACTICA DE REMINGTON, Trad. de la Duodécima Ed. en Inglés. 2a. Edición, México, UTHERA. 1965. Pág. 375.

2. Agitación sin calor.

Este método se emplea cuando el calor origina pérdida de componentes volátiles. Es el más recomendable, ya que el producto resulta más estable porque se evita en gran parte la inversión de la sacarosa.

Ventajas de este método:

- Se evita la volatilización de materias primas volátiles.
- Se evita la descomposición de ellas.
- Menos gasto de energía.
- Ahorro de tiempo al enfriar
- Mayor estabilidad del producto

3. Adición del líquido medicinal al jarabe simple.

Se emplea en aquellos casos en que la sustancia medicinal que se añade está en forma de extracto fluido, tintura u otro preparado líquido o cuando los principios activos son solubles en el vehículo mencionado - cualquiera que sea su aspecto físico.

Antiguamente, la industria farmacéutica suministraba extractos fluidos destinados a la fabricación extemporánea de jarabes medicinales por sencilla adición de una parte de extracto fluido a nueve partes de ja-

nabe simple. 1/

4. Lixiviación o Percolación.

Es la operación en la cual un polvo depositado en un receptáculo especial llamado percolador o lixivia dor, es privado de sus componentes solubles mediante el descenso de algún disolvente que pasa por él.

Este procedimiento es muy importante, ya que el progreso alcanzado por la Farmacia en el siglo pasado se debe, en parte, al estudio y perfeccionamiento de la lixiviación y al empleo de preparados que son consecuencia directa de este método.

CLASIFICACION DE LOS JARABES.^{2/}

- a) Jarabes Simples: Son soluciones concentradas de azúcar, (alrededor de dos tercios de su peso), en agua destilada o purificada. Son usados

1/ Martin, Cook y col, FARMACIA PRACTICA DE REMINGTON. Trad de la duodécima edición en Inglés. 2a. Edición, México, UTEHA, 1965. Pág. 375.

2/ Pozo, A. del, Iriarte, E. G. de, ENCICLOPEDIA FARMACEUTICA, Barcelona, Editorial Científico Médica. Tomo II. 1963. Pág. 447.

como vehículo para elaborar jarabes medicinales.

b) Jarabes Medicinales: Son aquellos en los que en su composición entran sustancias medicinales terapéuticamente activas.

c) Jarabes Aromáticos: Aquellos que sólo incluyen principios aromáticos, lo que hace de estos jarabes componentes muy interesante como agentes correctivos del sabor cuando se les emplea como vehículos en preparados farmacéuticos complejos.

FILTRACION DE LOS JARABES.

El azúcar contiene siempre partículas extrañas, por lo tanto, los jarabes no quedan limpios y exentos de cuerpos extraños en suspensión si no se filtran.

El método de filtración es muy variado: papel, tela, fibras celulósicas, filtro prensa, etc.

Dá muy buenos resultados la filtración por papel de gran porosidad llamado papel filtro para jarabes. Sin embargo, esta técnica resulta excesivamente lenta e ina-

plicable para algunos jarabes muy viscosos.

En la producción industrial se ha usado en especial la filtración bajo presión: filtros prensa y filtros de discos superpuestos. 1/

ALTERACIONES Y CONSERVACION.

Los jarabes son medicamentos fácilmente alterables. Un factor de gran importancia que influye en la alteración es la concentración del azúcar, que debe ser adecuada, casi a saturación, pero sin sobrepasarla, ya que en este caso se produce cristalización en el fondo del recipiente en proporciones que originan una solución de concentración inferior a la saturación, de esta forma se convierte en óptimo medio de cultivo para diversos organismos, produciéndose la fermentación. 1/

Una de las alteraciones a que se hallan expuestos los jarabes es la inversión de la sacarosa, originándose glucosa y fructosa. Esta hidrólisis resulta de la acción de la invertasa o por efecto del calor en presencia de ácidos diluidos. 2/

1/ Pozo, A. De., Iriarte, E. G. de, ENCICLOPEDIA FARMACEUTICA. Barcelona, Editorial Científico Médica. Tomo II. 1963. Páginas 454, 455.

2/ Rakkoóff, H., QUIMICA ORGANICA FUNDAMENTAL. México, Editó

Los jarabes contienen siempre una cantidad, aunque mínima de azúcar invertida, ya que la sacarosa utilizada en su preparación ya lo posee.

La sacarosa se hidroliza también durante la preparación de estos medicamentos, excepto por el procedimiento en frío.

El ataque de mohos como el *Aspergillus Niger*, cuyas esporas pueden fácilmente contaminar los jarabes, representa una de las causas originadoras de hidrólisis.

La alteración de un jarabe se pone en evidencia por varios detalles:

1. En la superficie, junto a las paredes, se notan pequeñas burbujas gaseosas de dióxido de carbono. La producción gaseosa aumenta si se eleva la temperatura ambiente.
2. La alteración se muestra también por la aparición de mohos, frecuentemente en colonias extendidas en la superficie del jarabe.

Los jarabes que presentan una adecuada concentración de azúcar resisten, en muchos casos, las alteraciones de naturaleza criptogámica. Esta resistencia es debida a

su elevada presión osmótica, representando un medio fuertemente anisotónico con los tejidos micelianos, y que por tanto, impide la posibilidad de que vivan en él.

Se han recomendado algunas sustancias como agentes conservadores de los jarabes, la de uso más recomendable es una mezcla de parahidroxibenzoatos de metilo y propilo: metil y propil parabén, por carecer de acción perjudicial en las cantidades propuestas, no transmiten ningún sabor y su acción es independiente del pH de los jarabes. 1/

Otros factores que ayudan en gran medida a conservar los jarabes son:

- a) Envasarlos en frascos pequeños con el objeto de que no permanezcan abiertos mucho tiempo sin su completo consumo, bien secos, estériles y perfectamente cerrados.
- b) Colocarlos en sitio fresco y protegidos de la luz.

1/ Martín, Cook y col. FARMACIA PRACTICA DE REMINGTON. Trad de la duodécima edición en Inglés. 2a. Edición, México, UTEHA. 1965. Pág. 375.

VENTAJAS DE ESTA FORMA FARMACEUTICA.

1. Sabor agradable
2. Fácil administración
3. No contienen alcohol

CONTROL DE CALIDAD. ^{1/}

Además de los ensayos que se refieren a cada jarabe en particular como los de identificación y valoración de las sustancias activas, pueden señalarse algunos ensayos de naturaleza general aplicables a la mayoría de jarabes.

Densidad:

La densidad de ciertos jarabes, por sus constituyentes, se aleja de los valores normales.

Esta determinación debe efectuarse con un Pícnómetro previamente calibrado, a 25°C y referido al peso específico del agua a la misma temperatura.

^{1/} Pozo, A. Del, Iriarte, E. G. de, ENCICLOPEDIA FARMACEUTICA, Barcelona, Editorial Científico Médica, Tomo II^o 1963. Pág. 458.

Indice de Refracción:

La concentración del azúcar en un jarabe puede determinarse también por refractometría, por lectura directa en un refractómetro para el jarabe simple y deducir de ésta el valor originado por los otros componentes en los jarabes com
puestos.

Viscosidad:

Representa un medio más sensible que la densidad para valorar la concentración de los jarabes, es necesario operar a una temperatura rigurosamente fija.

Permite apreciar el grado de inversión del azúcar, así como la presencia de alcohol.

Generalmente, los jarabes preparados con disolventes acuosos de drogas vegetales, presentan un grado de viscosidad superior al del jarabe simple.

Investigación de Edulcorantes:

Entre los ensayos químicos generales, cuenta el reconocimiento de sustancias edulcorantes adicio
nadas a los jarabes fraudulentamente como la sacarina, sucramina, dulcina, etc. []

COMPONENTES QUIMICOS DE UN JARABE ANTITUSIVO.

Principios Activos

Coadyuvantes

Preservativos

Correctivos

Vehículo

Colorantes

Saborizantes

Principios Activos:

Son las drogas que calman o alivian la tos.

Estas drogas pueden actuar sobre el reflejo tussígeno por acción periférica sobre las mucosas o sobre el centro de la tos. 1/

1. Calmantes de la tos de acción periférica:

a) Sustancias demulcentes. Ej. el citrato de amonio.

b) Anestésicos locales. Ej. El Benzonatato y la Oxolamina.

c) Drogas Expectorantes.

Expectorantes reflejos: Cloruro de amonio,

1/ Litter, Manuel. FARMACOLOGIA. 3a. Edición, Buenos Aires, El Ateneo, 1964. Pág. 304.

la ipecacuana, las saponinas.

Expectorantes de acción directa: esencia de trementina, hidrato de terpina, esencia de eucalipto, etc.

Agentes Mucolíticos. Ej. el Tiloxapol y la Acetilcisteína.

2. Depresores de la tos de acción central, actúan deprimiendo el centro de la tos en el bulbo.

a) Alcaloides del Opio como el Sulfato de Codeína.

b) Agentes antitusivos sintéticos. Ej. el Dextrometorfán.

COADYUVANTES:

Estas sustancias ayudan a aumentar el efecto antitusivo o expectorante. Ej. el gluconato de calcio.

PRESERVATIVOS:

Son sustancias que se agregan para evitar la proliferación bacteriana causante de altera-

ción.

Los ésteres de alcoholilo del ácido p-oxibenzoico, conocidos por metil y propil paraben, tienen una actividad antifúngica y antibacteriana, que, acompañado de una toxicidad muy reducida ha hecho que sean de gran aplicación en el campo farmacéutico.

Para su empleo en jarabes pueden usarse las proporciones siguientes en %:

Ester metílico	Ester propílico	
0.5	0.1	<u>1/</u>

Colorantes:

La principal razón que justifica el uso de estas sustancias es una razón estética, ya que muchos individuos rehusan tomar medicamentos si no son agradables al gusto y a la vista. Algunas farmacopeas como USP admiten la coloración de los preparados farmacéuticos en general, aunque reservándolo a las sustancias

1/ Pozo, A. Del, Iriarte, E. G. de, ENCICLOPEDIA FARMACEUTICA, Barcelona, Editorial Científico Médica, Tomo II, 1963. Pág. 568.

colorantes que tienen monografía en el mencionado Código y a los derivados del alquitrán de hulla admitidos por la Federal Food and Drug Administration. 1/

Saborizantes:

Las formas farmacéuticas con mal sabor producen náuseas, vómitos, etc., de esta manera, hay mala absorción y no hay restablecimiento del equi-
librio fisiológico.

Los correctivos del sabor se usan para mejorar el sabor o para encubrir sabores desagradables de los componentes de la fórmula. Para elegirlo, debemos basarnos en el sabor que queremos encubrir, y en el resto de las propiedades de los componentes químicos.

Los sabores más usados son: naranja, fresa, ce-
reza, frambuesa, cacao, etc.

De acuerdo a estos sabores así se selecciona -
el color. 2/

1/ FARMACOPEA-ESTADOS UNIDOS. United States Pharmacopeial Convention Inc. 19 Ed. Twinbrook Parkway, 1975.

2/ Martín Cook y col. FARMACIA PRACTICA DE REMINGTON. Traducida de la duodécima Ed. en Inglés. 2a. Ed. México. UTEHA. 1965.

DESCRIPCION DE LAS PLANTAS EMPLEADAS.

I Z O T E

Nombre Científico:

Yucca elephantipes Regel

Familia:

Liliáceas

Es un árbol muy común, mide de 2 a 6 mts., sus hojas son sencillas, lineares y alternas; el fruto es una baya y sus flores son actinomorfas, hermafroditas y blancas. 1/
2/

En nuestro país es plantado, casi siempre, para formar setos. 1/

El izote contiene alto porcentaje de Esmilagenina, - que es una Sapogenina. 3/

1/ Alvarez, R. de la P., ESTUDIO ETNOBOTANICO Y FARMACOGNOSICO DE 15 PLANTAS MEDICINALES DE EL SALVADOR. (ZONA CENTRAL). Tesis presentada previa opción al título de Licenciada en Química y Farmacia. San Salvador. 1979. Universidad de El Salvador.

2/ Lagos, J. A., COMPENDIO DE BOTANICA SISTEMATICA. San Salvador, Casa Impresora Martínez. 1973.

3/ Majano Araujo, R., EL IZOTE. Tesis presentada previa opción al título de Licenciado en Química y Farmacia. San Salvador. 1969. Universidad de El Salvador.

Tiene en su composición glicósidos saponínicos. 1/

Nuestros campesinos emplean esta planta como antitusivo y expectorante. 1/

Se considera que el izote es usado como expectorante por su contenido de sapogeninas, ya que éstas, a dosis pequeñas poseen acción expectorante refleja, igual que todos los eméticos.

1/ Alvarez, R. de la P., ESTUDIO ETNOBOTANICO Y FARMACOGNOSICO DE 15 PLANTAS MEDICINALES DE EL SALVADOR. (ZONA CENTRAL). Tesis presentada previa opción al título de Licenciada en Química y Farmacia. San Salvador. - 1979. Universidad de El Salvador.

CARDO SANTO

Nombre Científico:

Argemone mexicana L

Familia:

Papaveráceas

Es una planta anual que alcanza hasta 4 pies de altura en nuestras regiones tropicales; hojas alternas, lobuladas y espinosas. Sus flores son hermafroditas, solitarias en los extremos de las ramas y amarillas. El fruto es una cápsula espinosa, oblonga, que contiene muchas semillas. 1/

En el látex, hoja, tallos, raíz y vasos laticíferos se encontró morfina, codeína, tebaína, narcotina, papaverina, atropina y escopolamina. 2/

1/ Binder, L. O., EL CARDO SANTO. Tesis Doctoral presentada previa opción al título de Doctor en Química y Farmacia. San Salvador. 1937. Universidad de El Salvador.

2/ Silva Morales, Y., ESTUDIO ETNOBOTANICO Y FARMACOGNOSICO DE 15 PLANTAS MEDICINALES DE EL SALVADOR. Tesis presentada previa opción al título de Licenciada en Química y Farmacia. San Salvador. 1980. Universidad de El Salvador.

El Cardo Santo tiene en su composición 18 alcaloides, entre estos, los más importantes son la morfina y la codeína. 1/

Por cualquier parte que se haga una incisión, brota un látex denso, amarillo, acre, que posee propiedades calmantes y sedativas. 2/

Las propiedades de esta planta serán debidas a la presencia de un alcaloide semejante en su acción a la morfina, y produce efectos semejantes, especialmente hipnóticos y calmantes. Es un medicamento muy activo para combatir el insomnio y calmar la tos. 3/

Esta planta goza de propiedades sedativas entre nuestros campesinos. 4/

1/ Raffauf, R. F., A HANDBOOK OF ALKALOIDS AND ALKALOID-CONTAINING PLANTS. New York, Wiley-Interscience. 1970.

2/ Binder, L. O., EL CARDO SANTO. Tesis Doctoral presentada previa opción al título de Doctor en Química y Farmacia. San Salvador. 1937. Universidad de El Salv.

3/ Cabrera, Luis. PLANTAS CURATIVAS DE MEXICO. México, - Ediciones Cicerón, 1942.

4/ Silva Morales, V., ESTUDIO ETNOBOTANICO Y FARMACOGNOSICO DE 15 PLANTAS MEDICINALES DE EL SALVADOR. Tesis presentada previa opción al título de Licenciatura en Química y Farmacia. San Salvador. 1980. Universidad de El Salvador.

De lo anterior, se deduce que las propiedades calmantes, sedantes y antitusivas del Cardo Santo, se derivan de su contenido de morfina y codeína.

MATERIAL Y EQUIPO PARA LA OBTENCION DE LOS EXTRACTOS.

MATERIAL:

- Beaker de 100 y 500 ml
- Probetas de 500 ml
- Mechero Bunsen
- Malla de asbesto
- Trípode
- Balón aforado de 700 ml
- Refrigerantes
- Mangueras
- Muestras de *Yucca elephantipes* (Izote) y *Argemone mexicana* (Cardo Santo).

EQUIPO:

- Balanza Analítica (Mettler)
- Balanza Granataria (OHAUS-triple beam balance)
- Refrigerador (General Electric)
- Baño de María

MATERIAL, EQUIPO Y MATERIA PRIMA PARA LA PREPARACION DE
LA FORMA FARMACEUTICA.

MATERIAL:

- Beaker de 100, 200 y 500 ml
- Agitadores de vidrio
- Probetas de 500 ml
- Embudos de vidrio
- Espátulas
- Papel filtro para jarabes
- Frascos ámbar de 120 ml con tapones
- Etiquetas MACO

EQUIPO:

- Balanza Granataria (OHAUS-triple beam balance)
- Cocina eléctrica
- Refrigerador (General Electric)

MATERIA PRIMA:

- Extracto de *Yucca elephantipes* (Izote)
- Extracto de *Argemone mexicana* (Cardo Santo)
- Sacarosa
- Clorhídrido de fenilefrina

- Metil Parabén
- Propil Parabén
- Color rojo McCormick
- Sabor a frambuesa

MATERIAL Y EQUIPO PARA CONTROLES DE CALIDAD.

MATERIAL:

- Probetas de 100 ml
- Frascos Erlenmeyer de 250 ml
- Embudos de vidrio
- Papel filtro
- Cápsula de porcelana
- Termómetros
- Tubos de ensayo con tapón
- Pícnómetro

EQUIPO:

- Baño de María
- Balanza Analítica (Mettler)
- Estufa
- Potenciómetro

INVESTIGACION CLINICA.

La investigación clínica se llevó a cabo en 10 pacientes padeciendo tos seca improductiva, escogidos por un Médico en la Unidad de Salud de Armenia, Departamento de Sonsonate, quienes voluntariamente se ofrecieron para efectuar el ensayo.

PROCEDIMIENTO.

Buscar y sacar un nuevo producto, conlleva una serie de procesos, desde que nace la sustancia hasta que sale el producto ya elaborado para el consumidor. 1/

En el presente trabajo, para elaborar el medicamento, se efectuaron los pasos siguientes:

1. Investigación Química
 - a. Recolección de las plantas
 - b. Secado de las plantas
 - c. Extracción
 - d. Análisis de los extractos

2. Investigación Galénica
 - a. Formulación
 - b. Preparación del Jarabe

3. Comprobación y Ajustes a la Fórmula
 - a. Control de Calidad en proceso
 - b. Control de calidad en producto terminado.

1/ León Saleh, M. A., INSTRUCTIVO PARA LA ELABORACION DE UN TRABAJO DE NORMALIZACION PARA FORMAS FARMACEUTICAS. Tesis presentada previa opción al título de Licenciada en Química y Farmacia, San Salvador. 1980. Universidad de El Salvador.

4. Dosificación

5. Investigación Clínica

1. Investigación Química.

La investigación química es el paso en que se sintetizan o extraen las sustancias activas en general.

a. Recolección de las plantas.

Se recolectó muestras en diferentes lugares del Departamento de Sonsonate.

El Cardo Santo se recolectó en los meses de Marzo y Abril, cuando las plantas comienzan a florecer, se utilizó el tallo, hojas y raíces.

El Izote se recolectó en el mes de Abril, se utilizó el tallo, raíz y hojas.

b. Secado de las Plantas.

El secado del material vegetal elimina suficiente cantidad de humedad como para conservar la calidad de la droga y prevenir el enmohecimiento, la acción de las enzimas y bacterias y posibles alteraciones químicas.

El secado es importante pues fija los constituyentes y facilita la trituración y la molienda.

Este proceso comprende dos principios: control

de la temperatura y regulación de la ventilación. 1/

El control del secado depende de la naturaleza del material que ha de secarse.

El cardo santo se seca igual que el tabaco, en cobertizos bien ventilados, ya que de lo contrario se enmohece la planta.

El izote se secó al sol y en un lugar bien ventilado.

c. Extracción.

La extracción de drogas crudas es la operación que tiene por objeto la separación de los principios solubles de las drogas, para lo cual se tratan éstas con un disolvente que recibe el nombre de menstuo.

La extracción se diferencia de la disolución en que aquella opera sobre materiales que tienen sustancias insolubles, por lo que se requieren métodos adecuados para extraer los componentes solubles separándolos de los insolubles. 2/

1/ Claus, E. P., Tyler, V. E. FARMACOGNOSIA. Buenos Aires, Editorial El Ateneo. 1968. Pág. 8.

2/ Martín, Cook y col. FARMACIA PRACTICA DE REMINGTON. Traducida de la duodécima edición en Inglés. 2a. Edición. México. UTEHA. 1965. Pág. 319.

En este trabajo se usó como menstruo agua destilada, ya que los compuestos que se desean extraer son solubles en ella.

La extracción se efectuó por reflujo. Se tomó 40 gs. de la droga cruda y se introdujo en un balón de 1000 ml, se agregó 700 ml de agua destilada, se usó un refrigerante de 7 bolas y se reflujo por 5 horas.

Ambos extractos fluidos presentaron color café claro y sabor amargo.

d. Análisis de los Extractos.

Se verificó las reacciones características para identificar Alcaloides en el extracto de Cardo Santo y Glicósidos Saponínicos en el extracto de Izote. (Cuadros 1 y 2).

2. Investigación Galénica.

La investigación galénica es la verificación de las operaciones siguientes:

a) Fórmula desarrollada

b) Preparación.

a) Fórmula Desarrollada o Formulación.

Para esto se deben tomar en cuenta los factores siguientes:

- Establecer el objetivo de la formulación
- Determinar la forma farmacéutica y la fórmula más conveniente para la aplicación de la sustancia y la liberación de ésta.
- Investigar los componentes químicos de la fórmula y su interrelación.
- Efectuar los cálculos necesarios para equilibrar la fórmula de acuerdo a las proporciones en que se usan los componentes.

Sabemos que el objetivo del presente trabajo es Preparar una Forma Farmacéutica con propiedades Antitusivas y Expectorantes.

Se prepararon varias fórmulas empleando diferentes cantidades de extractos en cada una.

Se escogió la fórmula que contiene 5 ml de extracto de Izote y 10 ml de extracto de Cardo Santo en 100 ml de jarabe por ser más fácil de enmascarar y a la vez resultó eficaz.

Se ensayaron diferentes técnicas en base a las propiedades físicas de cada componente hasta obtener una fórmula estandar, equilibrada y estable - que es la siguiente:

JARABE ANTITUSIVO.

Cantidad a preparar: 2000 cc.

Extracto de Izote	100.00	cc.
Extracto de Cardo Santo	200.00	cc.
Azúcar	1600.00	g.
Sorbo (Sol. de Sorbitol al 70%)	200.00	cc.
Clorhidrato de Fenilefrina	2.00	g.
Alcohol	100.00	cc.
Metil Parabén	1.2	g.
Propil Parabén	0.8	g.
Color Rojo	1.0	cc.
Aroma a Frambuesa	0.25	cc.
Agua Destilada c.s.p.	2000.00	cc.

MODELO DE LA ETIQUETA

JARABE ANTITUSIVO.

120 cc.

Cada 100 cc. contienen:

Extracto de Izote	5.00	cc.
Extracto de Cardo Santo	10.00	cc.
Azúcar	80.00	g.
Sorbo (Sol de Sorbitol al 70%)	10.00	cc.
Clorhidrato de fenilefrina	0.1	g.
Alcohol	5.0	cc.
Metil Parabén	0.06	g.
Propil Parabén	0.04	g.
Color rojo	0.05	cc.
Aroma a frambuesa	0.01	cc.
Agua Destilada c.s.p.	100.00	cc.

INDICACIONES: Antitusivo, expectorante, sedativo.

USO: Interno

DOSIS: Adultos: 1 cucharada cada 4 horas

Niños : 1 cucharadita cada 4 horas

REACCIONES SECUNDARIAS: Puede producir somnolencia, náuseas, vómitos o trastornos gastrointestinales.

ADVERTENCIA: Manténgase fuera del alcance de los niños.

CONSERVACION: En lugar fresco y protegido de la luz.

b) Preparación del Jarabe.

En la preparación se cuantifica la fórmula por medio de ensayos para comprobar los cálculos y se propone una técnica, tomando en cuenta las propiedades físico-químicas de los componentes de la fórmula.

Para preparar el jarabe, se usó el método de preparación en frío por agitación, ya que por este método se disminuye en gran parte el riesgo de que se produzca la inversión de la sacarosa.

Se usó la técnica siguiente:

TECNICA DE PREPARACION NORMALIZADA Y TIEMPO EMPLEADO EN
CADA OPERACION.

	Tiempo (min.)
1. Disolver el clorhidrato de fenilefrina en 50 ml de agua destilada fría.	5
2. En 200 ml de agua destilada caliente disolver el Metil y Propil Parabén.	20
3. Disolver el azúcar en 1000 ml de <u>a</u> gua destilada fría.	30
4. Agregar el sorbo a la solución <u>azu</u> carada y mezclar.	5
5. Agregar los extractos fluidos al 4, mezclar 1, 2 y 3 hasta completa <u>di</u> solución.	15
6. Agregar cuidadosamente el color.	5
7. Disolver el aroma en el alcohol y agregarlo al total.	5
8. Llevar a volumen de 2000 ml con <u>a</u> gua destilada fría.	5
9. Filtrar en papel filtro para jarabes.	15
10. Envasar en frascos ámbar de 120 ml perfectamente secos y estériles.	15
11. Etiquetar.	30

Rendimiento Teórico: 16 frascos de 120 cc.

Rendimiento Práctico: 15 frascos de 120 cc.

3. Comprobación y Ajustes de la Fórmula.

Antes de llegar a la producción industrial, es indispensable pasar por una etapa intermedia en la que se normaliza cada uno de los pasos de la técnica.

Aquí nace la fórmula industrial normalizada en pequeño.

Se realiza en la planta piloto, que en este caso fue el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química y Farmacia.

Normalizar un producto es reglamentar las calidades, condiciones y dimensiones de los diferentes factores que intervienen en la preparación de un producto con el fin de simplificar operaciones y eliminar los factores de error para obtener un producto de óptima calidad reproducible. 1/

El producto se normalizó: efectuando controles físicos y químicos, controlando la temperatura, tiempo empleado en cada operación, envasado, etc.

1/ León Saleh, M. A., INSTRUCTIVO PARA LA ELABORACION DE UN TRABAJO DE NORMALIZACION PARA FORMAS FARMACEUTICAS. Tesis presentada previa opción al título de Licenciada en Química y Farmacia. San Salvador, 1980. Universidad de El Salvador.

Se efectuó Control de Calidad en proceso y en pro
ducto terminado.

a. Control de Calidad en Proceso.

- Se calibró y revisó el buen funcionamiento del e
quipo para pesar.
- Se verificó el Control de Calidad en las materias
primas que suministró el laboratorio.
- Se analizó la droga cruda para determinar el por
centaje de droga extraída.*
- Se revisó la fórmula.
- Se comprobó la secuencia de la técnica.
- Se verificó la pesada y medida exacta de materia
prima.
- Se tomó el tiempo de cada paso del proceso.
- Se comprobó la presentación del producto.
- Se observó que los frascos estuvieran bien llenos.
- Se revisó el contenido de la etiqueta: fórmula,
dosis, indicaciones, reacciones secundarias, ad-
vertencia y conservación.
- Se comprobó que la etiqueta estuviera en la posici

ción correcta.

- * Análisis de la droga cruda para determinar el porcentaje de droga extraída. (Cuadro No. 3).

Los ensayos son pruebas que indican la cantidad de principio activo que hay en la droga.

Estos extractos de izote y cardo santo no están sujetos a ensayos específicos, por lo que se efectuó el ensayo general para extractos dado por el Formulario Nacional. Primero se preparó la droga vegetal empleando el método siguiente:

Se tomó la cantidad necesaria de la muestra oficial (una muestra oficial no debe pesar menos de 125 g) usando el método de división en cuartos, teniendo cuidado de que la porción representara la muestra total.

La muestra se llevó al mayor grado de división posible. Se mezcló la muestra moviéndola sobre papel, se extendió en capa delgada y se tomó la porción para el análisis.

Sustancia Extractiva Hidrosoluble.

Se maceró 2 g de la droga preparada pesados con exactitud en 70 ml de agua, en un matraz adecuado.

La mezcla se agitó durante 8 horas a intervalos de 30 minutos y luego se dejó en reposo durante 16 horas sin agitar. Se filtró y se lavó el matraz y el residuo con pequeñas porciones de agua pasando los líquidos de lavado por el filtro hasta que el filtrado midió 100 ml.

Se evaporó a sequedad en Baño María una alícuota - de 50 cc. de este filtrado en una cápsula y se desecó a 110°C hasta peso constante.

Se calculó el tanto por ciento de esta sustancia - extractiva según el peso tomado de la droga.

NOTA: Los extractos comerciales de la mayor parte de las drogas dan rendimiento entre 1 a 4 y 1 a 6, esto es, 1 Kg. del extracto representa de 4 a 6 Kg. de la droga. aunque algunas drogas contienen gran proporción de sustancia extractiva que sus extractos solo se hallan en proporción de 1 a 2 ó de 1 a 3.

b) Control de Calidad en Producto Terminado.

Densidad

pH

Color

Olor

Estabilidad física

Aspecto

Densidad:

Esta determinación debe efectuarse con un Picnómetro previamente calibrado para obtener resultados más exactos, se efectúa a 25°C y referido al peso específico del agua a la misma temperatura. 1/

pH:

El valor de pH en la mayoría de los casos es de nulo interés. Se debe operar con diluciones - adecuadas, por lo que dilución y jarabe intacto no representan el mismo valor de pH y por esto, los resultados obtenidos no representan números de significación absoluta. 2/ (Cuadro No. 5).

1/ FARMACOPEA-ESTADOS UNIDOS. United States Pharmacopeial Convention Inc. The United States Pharmacopeia. 19 Ed. 1975.

2/ Pozo, A. Del, Inriarte, E. G. de, ENCICLOPEDIA FARMACEUTICA. Barcelona. Editorial Científico Médica. Tomo II. 1963. Pág. 460.

Estabilidad Física:

Se colocó muestras del jarabe en tubos de ensayo con tapón a las temperaturas siguientes: 4°C, temperatura ambiente, 37°C, 50°C.

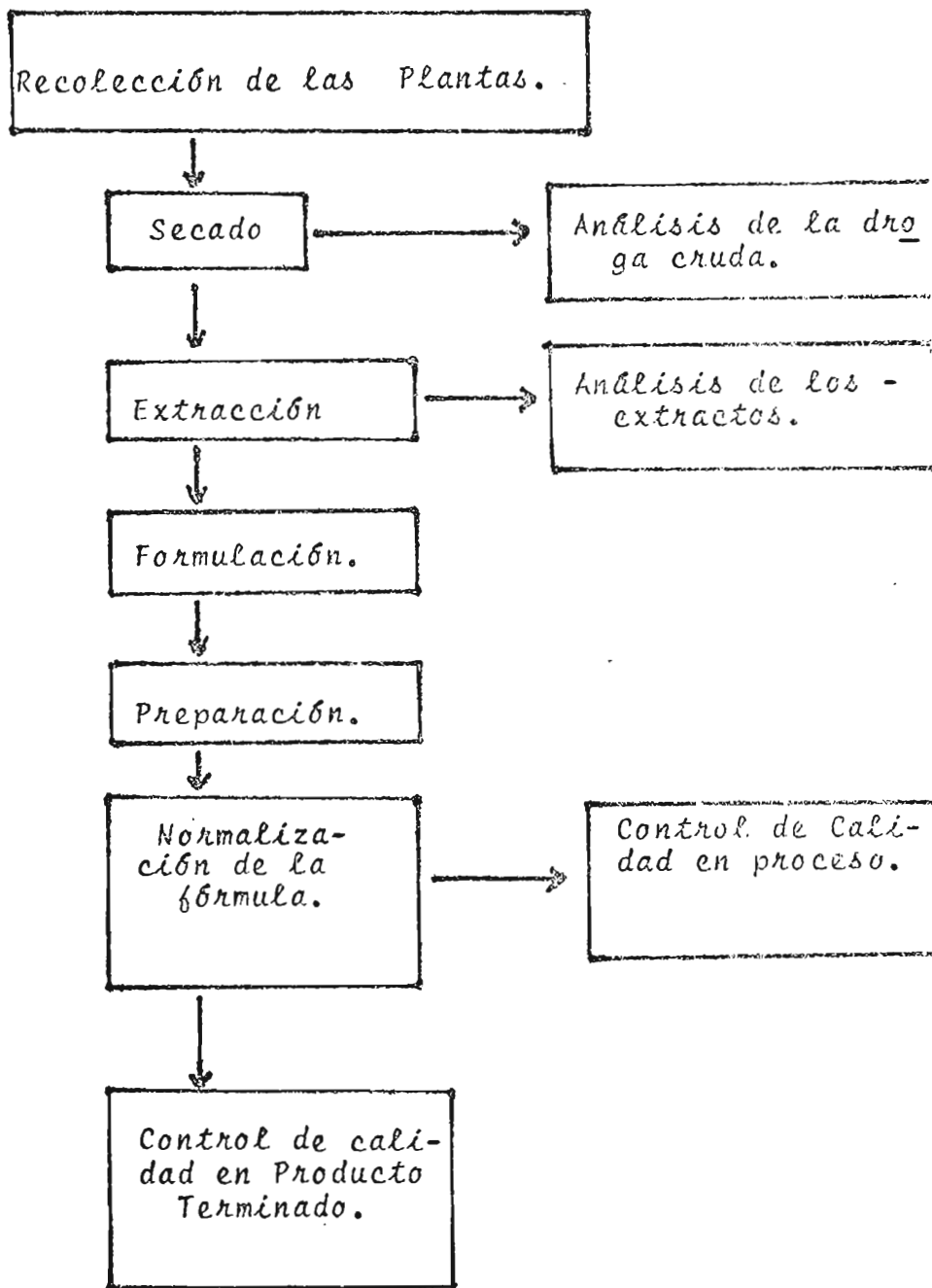
Se observó cada 15 minutos por 8 horas y se registró cualquier cambio físico observado.

- 1) Muestras que no cambien describir las como - Buenas.
- 2) Muestras que sufran cambios describir las como Malas. (Cuadro No. 6).

Para la mejor comprensión del trabajo desarrollado, se elaboró el Diagrama siguiente:

Diagrama No. 1

PROCESO DE ELABORACION DEL JARABE.



4. Dosificación.

La dosis se calculó en base al porcentaje de sustancia extractiva de cada extracto. (Cuadro No. 4).

5. Investigación Clínica.

En la investigación clínica se sometió a comprobación la efectividad del producto en una muestra representativa de pacientes, incluyendo sus posibles efectos secundarios y contraindicaciones.

De los pacientes que asisten a la Unidad de Salud de Armenia, se escogieron 10 pacientes que sufrían de tos seca improductiva.

Se les suministró dos frascos de 120 ml del jarabe y se les indicó que tomaran 1 cucharada cada 4 horas por 7 días.

La evaluación del tratamiento estuvo de acuerdo con los síntomas de la enfermedad, si se observó mejoría o no, siendo éstos: tos seca improductiva, cefalea, vómitos, insomnio.

A cada síntoma le fue asignado un número (0 = ausente, 1 = escaso, 2 = presente, 3 = severo) y sobre

la evaluación de cada caso se dió la asignación total de los síntomas al final del ensayo (7 días desde el comienzo del tratamiento, el tiempo de la desaparición completa de los síntomas o la terminación del ensayo a solicitud del paciente).

Cada paciente fue entonces registrado de la manera siguiente: No Presentó Respuesta, Respuesta Moderada, Buena Respuesta o Muy Buena Respuesta si todos los síntomas clínicos están ausentes. (Cuadro No. 7)

Al finalizar los 7 días se reportaron los pacientes y el médico evaluó la mejoría clínica.

Además, a cada paciente se le indicó que durante estos 7 días reportaran posibles efectos secundarios (Cuadro No. 8).

CUADRO No. 1

PRUEBAS DE ALCALOIDES EN EXTRACTO DE CARDO SANTO.

<i>Pruebas de Precipitación</i>	
<i>Dragendorff</i>	+
<i>Mayer</i>	+
<i>Wagner</i>	+

<i>Pruebas de Coloración</i>	
<i>Reactivo de Marquis</i>	+
<i>Reactivo de Erdmann</i>	+

Cuadro No. 2

PRUEBAS DE GLICOSIDOS SAPONINICOS EN EXTRAC <u>TO</u> DE IZOTE	
Prueba de la Espuma	+
Prueba de Liebermann-Buchard	+

Cuadro No. 3

CALCULO DEL PORCENTAJE DE SUSTANCIA EXTRACTIVA USANDO COMO SOLVENTE AGUA
DESTILADA.

D R O G A	Peso de droga tomada (gs)	Peso de la sust. extractiva (gs)	Sust. Extractiva (%)
Cardo Santo	2.110	0.373	17.67
Izote	2.082	0.234	11.23

Cuadro No. 4
 CALCULO DEL PORCENTAJE DE SUSTANCIA EXTRACTIVA
 EN 1 CUCHARADA SOPERA = 15 ml.

D R O G A	Muestra (gs)	Sust. Extrac- tiva en 700 ml (gs)	Sust. Extrac- tiva en 2000 ml de Jarabe (gs)	Sust. Extrac- tiva en 6ras- co de 120 ml (mg)	Sust. Extrac- tiva en 15 ml (mg)
Cardo Santo	40	7.07*	2.020	121.2	15.15
Izote	40	4.495 ^Δ	1.284	77.06	9.63

* De Estos se tomaron 200 ml para hacer 2000 ml de jarabe.

Δ De Estos se tomaron 100 ml para hacer 2000 ml de jarabe.

Cuadro No. 5

DETERMINACIONES FISICAS EFECTUADAS AL JARABE

Color	Rojo
Olor	Frambuesa
pH	5.5
Densidad*	1.25
Aspecto	Limpido

* La densidad puede variar de 1.18 a 1.37, dependiendo de los constituyentes de la fórmula. 1/

1/ Pozo, A. Del, Iriarte, E. G. de, ENCICLOPEDIA FARMACEUTICA. Barcelona. Editorial Científico Médica. Tomo II. 1963. Pág. 446.

Cuadro No. 6

PRUEBA DE ESTABILIDAD FISICA.

	15 mín.	30 mín.	45 mín.	1 hora	2 horas	8 horas
4 ° C	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena
Temperatura ambiente	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena
37 ° C	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena
50 ° C	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena

INVESTIGACION CLINICA.

T = Tos seca improductiva 0 = Ausente Tx = Tratamiento
 V = Vómitos 1 = Escaso
 C = Cefalea 2 = Presente
 I = Insomnio 3 = Severo

Paciente	Duración de la Enfermedad antes del Tx.	Síntomas	T V C I	Resultado del Tratamiento
1 Hombre 58 años	18 días	Antes del Tx: Después de 7 días de Tx:	3 0 1 2 1 0 0 0	A los 7 días desaparecen los síntomas, excepto una escasa tos productiva. Buena respuesta.
2 Mujer 36 años	10 días	Antes del Tx: Después de 7 días de Tx:	2 0 1 1 0 0 0 0	A los 7 días desaparecen todos los síntomas. Muy Buena Respuesta.
3 Mujer 29 años	8 días	Antes del Tx: Después de 7 días de Tx:	3 1 0 1 0 0 0 0	A los 7 días desaparecen todos los síntomas. Muy Buena Respuesta.
4 Hombre 35 años	12 días	Antes del Tx: Después de 7 días de Tx:	3 0 1 1 - - - -	A los 7 días el paciente no se reportó. No hubo respuesta.

Continuación del Cuadro No. 7.

Paciente	Duración de la enfermedad antes del Tx	Síntomas	T V C I	Resultado del tratamiento
5 Hombre 45 años	9 días	Antes del Tx: Después de 7 días de Tx:	3 1 2 0 2 0 1 0	A los 7 días el paciente padece tos productiva en menor grado y cefalea. Respuesta Moderada.
6 Mujer 23 años	12 días	Antes del Tx: Después de 7 días de Tx:	2 0 0 0 0 0 0 0	A los 7 días los síntomas han desaparecido. Muy buena respuesta.
7 Mujer 65 años	15 días	Antes del Tx: Después de 7 días de Tx:	3 0 2 1 0 0 0 0	A los 7 días los síntomas han desaparecido. Muy buena respuesta.
8 Hombre 22 años	7 días	Antes del Tx: Después de 7 días de Tx:	2 0 1 1 2 0 0 0	A los 7 días el paciente todavía padece de tos productiva. No hubo respuesta.
9 Mujer 26 años	8 días	Antes del Tx: Después de 7 días de Tx:	2 0 2 0 0 0 0 0	A los 7 días han desaparecido todos los síntomas. Muy buena respuesta.
10 Mujer 50 años	10 días	Antes del Tx: Después de 7 días de Tx:	3 1 1 1 1 0 0 0	A los 7 días el paciente sufre todavía tos productiva en menor grado. Buena Respuesta.

CUADRO No. 8

R E A C C I O N E S		S E C U N D A R I A S .				
Paciente	Trastornos - Gastro Intes- tinales	Mareos	Náuseas	Vómitos	Somnolencia	
1	-	+	-	-	-	
2	++	-	-	-	-	
3	-	-	+	-	+	
4	-	-	-	-	-	
5	-	-	-	-	-	
6	-	-	-	+	+	
7	+	-	++	-	-	
8	-	-	-	-	+	
9	-	-	-	-	-	
10	+	+	-	-	-	

+ Ligera

++ Moderada

+++ Severa

Después de efectuar el proceso de extracción varias veces para determinar de qué parte de la planta se obtiene la mayor cantidad de principios activos, se observó que del izote el mayor porcentaje se obtuvo de las hojas y en el cardo santo del tallo y hojas.

Es importante hacer notar que del extracto de Cardo Santo se obtuvo mayor cantidad de sustancia extractiva, siendo la relación de 1 a 6, es decir, 1 de extracto representa 6 de droga, esto se obtiene de relacionar los gramos de sustancia extraída y los gramos de droga empleada. Este rendimiento está de acuerdo a lo obtenido industrialmente. (Pág. 48).

En cambio, del izote la relación fue de 1 a 9, este bajo rendimiento posiblemente se deba a las dificultades presentes durante el proceso de extracción, pero podría mejorarse al contar con las condiciones y equipo adecuados.

La dosis se calculó en base a la cantidad de sustancia extraída. Se tomó en cuenta que la dosis de Codeína para dar un efecto antitusivo es de 10 a 30 mg. cada 4 a 6 horas. En el jarabe preparado, una cucharada de extracto de Cardo Santo contiene 15.15 mg de sustan-

cia extraída, pero como en dicha cantidad se encuentran presentes todas las sustancias que se arrastran en la extracción con agua, incluyendo la Codeína, se tomaron más de 10 mg/cucharada y se administró cada 4 horas para alcanzar el efecto deseado.

Con respecto al extracto de izote, se ha encontrado que dosis elevadas de extractos fluidos de plantas que contienen saponinas producen vómitos, por lo tanto, deben emplearse cantidades pequeñas para producir el efecto expectorante deseado, generalmente, la dosis es de 0.75 ml de extracto cada 3 horas. En la fórmula preparada, se administra 0.77 ml de dicho extracto por cucharada.

Siendo los extractos de origen acuosos, se contaminan en corto tiempo, por lo que es necesario hacer la preparación farmacéutica a continuación de su extracción, de no ser así, es preciso refrigerarlos.

En el análisis de drogas que contienen alcaloides y saponinas, es necesario prestar atención a todos los por menores como la pesada de la droga, tiempo de reflujó, filtración, etc., ya que son compuestos que se hallan en cantidades relativamente pequeñas.

El jarabe se envasó en frascos perfectamente secos y

estériles para que no se modifique la densidad y evitar alguna contaminación.

A la materia prima usada se le hizo pruebas de Identificación.

Los extractos utilizados en esta investigación se incorporaron en un jarabe por ser esta forma farmacéutica la más adecuada para enmascarar el sabor amargo de ellos.

La forma farmacéutica ensayada en esta investigación fue bien aceptada tanto por niños como por adultos.

Los extractos son de origen acuoso, por lo tanto, se contaminan fácilmente, por lo que la preparación se tiene que hacer a continuación de la extracción.

Con respecto a la investigación clínica hecha en los 10 pacientes, no se obtuvo el 100% de respuestas satisfactorias, debido a variables que no se pudieron controlar y un 10% que no tuvo mejoría. Sin embargo, un 70% de las personas mejoraron después de la administración del jarabe, de esto se concluye que el producto es eficaz.

El 10% presentó una respuesta moderada, pero se debe tomar en cuenta que no todos los pacientes tenían unos de la misma intensidad y causada por la misma enfermedad.

En algunos casos, cuando la tos se acompañaba de estados febriles, fue necesario agregar al tratamiento del

antitusivo un antibiótico y de un antipirético.

Los pacientes que presentaban insomnio pudieron reconciliar el sueño normal al tercer día del tratamiento.

Con respecto a las reacciones secundarias presentadas por los pacientes, se observa que el 30% de los tratados con el jarabe a base de extractos presentaron una ligera somnolencia.

El 30% de los pacientes presentaron trastornos gastrointestinales, pero se considera que éstos pudieran deberse también a otras causas, no exclusivamente al medicamento.

Los pacientes que reportaron mareos y náuseas refieren haber concluido el tratamiento, y al suspender éste desaparecieron los efectos.

Los efectos colaterales antes mencionados que reportaron los pacientes no requirieron consulta médica.

El cardo santo posee propiedades antitusivas, calmantes y sedantes por contener Morfina y Codeína.

El izote por su contenido de saponinas posee propiedades expectorantes.

Los jarabes preparados por el método de agitación sin calor resultan más estables debido a que se disminu
ye en gran medida la inversión de la sacarosa.

Se ha logrado preparar un jarabe con los requisi
tos deseados, económico y eficaz contra la tos. Se con
sidera que el jarabe resulta económico por ser a base de extractos de plantas que en nuestro país son muy abundan
tes.

VIII GLOSARIO.

Antibióticos: Compuestos químicos producidos biosintéticamente que destruyen o inhiben a los microorganismos.

Antipiréticos: Medicamentos que disminuyen la temperatura elevada del cuerpo.

Dosificación: Es la estimación de la dosis para un fin determinado.

Dosis: Cantidad de droga que debe administrarse para producir un efecto determinado.

Droga : Toda sustancia natural o sintética que tiene propiedades terapéuticas o medicinales y que se utiliza principalmente - como medicamento o ingrediente de medicamentos.

Drogas Crudas: Drogas animales o vegetales consistentes en sustancias naturales que no han sufrido otro proceso que la recolección y secado.

Medicamentos Extemporáneos: Son los que se preparan en el momento que van a ser utilizados.

- Alvarez, R. de la P., ESTUDIO ETNOBOTANICO Y FARMACOGNOSICO DE 15 PLANTAS MEDICINALES DE EL SALVADOR. (ZONA CENTRAL). Tesis presentada previa opción al título de Licenciada en Química y Farmacia. San Salvador. 1979. Universidad de El Salvador.
- Binder, L. O., EL CARDO SANTO. Tesis Doctoral presentada previa opción al título de Doctor en Química y Farmacia. San Salvador. 1937. Universidad de El Salvador.
- Cabrera, Luis. PLANTAS CURATIVAS DE MEXICO. México. Ediciones Cicerón. 1942.
- Cecil, TEXTBOOK OF MEDICINE. Philadelphia. 15 Ed. 1979.
- Claus, E. P., Tyler, V. E. FARMACOLOGIA. Buenos Aires. Editorial El Ateneo. 1968.
- Drill, V. A., FARMACOLOGIA MEDICA. México. 1a. Ed. en español, trad. de la 3a. Ed. en Inglés. La Prensa Médica Mexicana. 1969.
- FARMACOPEA-ESTADOS UNIDOS. United States Pharmacopoeial Convention Inc. The United States Pharmacopeia. 19 Ed. Twinbrook Parkway, United States Pharmacopoeial Convention Inc. 1975.

- FARMACOPEA SUIZA. PHARMACOPEA HELVETICA. 6a. Ed. ed
tion francaise. Berne, Office Central Federal -
des imprimes et du materiel. 1971.
- Goodman, L. S., Gillman, A., BASES FARMACOLOGICAS DE
LA TERAPEUTICA. México. 5a. Edición Interameri-
cana.
- Guzmán, D., ESPECIES UTILES DE LA FLORA SALVADOREÑA.
San Salvador, Ministerio de Educación, 3a. Edi-
ción, 1975. Tomo II.
- Lagos, J. A., COMPENDIO DE BOTANICA SISTEMATICA. San
Salvador, Casa Impresora Martínez. 1973.
- León Saleh, M. A., INSTRUCTIVO PARA LA ELABORACION DE
UN TRABAJO DE NORMALIZACION PARA FORMAS FARMACEU
TICAS. Tesis presentada previa opción al título
de Licenciada en Química y Farmacia. San Salva-
dor. 1980. Universidad de El Salvador.
- Litter, Manuel. FARMACOLOGIA. 3a. Edición. Buenos Ai-
res, El Ateneo. 1964.
- Majano Araujo, R., EL IZOTE. Tesis presentada previa
opción al título de Licenciado en Química y Far-
macia. San Salvador. 1969. Universidad de El Sal
vador.

- *Martin, Cook y col. FARMACIA PRACTICA DE REMINGTON. Traducida de la duodécima edición en inglés. 2a. Edición. México. UTEHA. 1965.*
- *Pozo, A. Del, Iriarte, E. G. de, ENCICLOPEDIA FARMACEUTICA. Barcelona. Editorial Científico Médica. Tomo II. 1963.*
- *Raffauf, R. F., A HANDBOOK OF ALKALOIDS AND ALKALOID-CONTAINING PLANTS. New York, Wiley-Interscience, 1970.*
- *Rakkoŕ, H., QUIMICA ORGANICA FUNDAMENTAL. México. Editorial Limusa-Wiley. 1973.*
- *Silva Morales, Y., ESTUDIO ETNOBOTANICO Y FARMACOGNOSICO DE 15 PLANTAS MEDICINALES DE EL SALVADOR. Tesis presentada previa opción al título de Licenciada en Química y Farmacia. San Salvador. 1980. Universidad de El Salvador.*
- *THE NATIONAL FORMULARY XIV. American Pharmaceutical Association, 14 Ed., Washington, 1975.*
- *Youngken, H. W., TRATADO DE FARMACOGNOSIA. Traducido de la 6a. Edición Inglesa. México. Editorial Atlante. 1951.*