

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO

Facultad de Ciencias Químicas, Físicas, Matemáticas,
Farmacia e Informática

Carrera Profesional de Farmacia y Bioquímica



FORMULACION DE UNA SUSPENSIÓN ORAL Y EVALUACIÓN DEL EFECTO
CITOPROTECTOR GASTRICO DEL CHACCO (Arcilla Blanca) EN RATAS ALBINAS CON
INDUCCION DE LESIONES GASTRICAS POR ETANOL

Presentado por:

Br. Haydee Quispe Chancuaña

Br. Marco Antonio Pariguana Bolívar

Para optar por el título profesional de
QUÍMICO FARMACÉUTICO.

ASESOR:

M.Cs. CARLA DEL CARPIO JIMENEZ

CO ASESOR:

Dra. VALMI MIRIAM LUNA FLORES

CUSCO - PERU

2013

DEDICATORIA

A mi papito Rafael y mi mamita cirila por su esfuerzo y dedicación en brindarme su apoyo sus consejos y estar siempre conmigo en las buenas y malas gracias, los quiero mucho.

A mis hermanos Tula, Flavio, Lucas y Ruselh por darme su apoyo, comprensión, ejemplo a seguir y confiar en mí.

A mis sobrinos Luis R. y Fabio R. quienes con su ternura y picardía me alegran.

Haydeé

A mis padres Antonio y Jacinta, por su entrega y dedicación a su familia, motivos de mi superación personal, mi más grande orgullo y mi ejemplo a seguir.

A mis hermanos: Betsaida, Helida, Alexander, Meliza, Yersi y Eliana, por estar a mi lado y confiar siempre en mí.

A mis tios, tias, primos y primas, por las palabras de aliento que no dejaron que decline jamás.

Marco

AGRADECIMIENTO

A la Universidad Nacional De San Antonio Abad Del Cusco, gracias por acogernos en sus aulas y hacer que cumpla con nuestra gran meta.

A los docentes de la carrera profesional de farmacia y bioquímica, gracias por compartir sus conocimientos y experiencias de vida durante toda nuestra etapa universitaria.

A nuestra estimada asesora M.Cs. Carla Del Carpio Jimenez, gracias a su apoyo confianza y aliento que nos brindó incondicionalmente en todo momento.

A nuestros docentes Q.F. Ricardo Sanchez Garrafa, Q.F. Miguel Sacsa Díaz, Q.F. Carlos Moreyra Pachas y Q.F. Ingrid Vera Ferchau.

A los docentes Quím. Melquiades Herrera Arística y Quím. Jorge Choquenayra Pari, por su paciencia, amabilidad y apoyo incondicional que nos brindó en la ejecución del trabajo.

A nuestros compañeros y amigos por compartir sus experiencias y conocimientos durante la vida universitaria.

INDICE

RESUMEN	
ABSTRACT	
INTRODUCCION	

CAPITULO I

I.	GENERALIDADES	1
1.1.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.2.	FORMULACION DEL PROBLEMA	2
1.3.	OBJETIVOS	2
	1.3.1. OBJETIVO GENERAL	2
	1.3.2. OBJETIVOS ESPECIFICO	2
1.4.	JUSTIFICACION E IMPORTANCIA	3
1.5.	HIPOTESIS	3

CAPITULO II

II.	MARCO TEORICO	4
2.1.	VISION HISTORICA	4
2.2.	ANTECEDENTES LOCALES	5
2.3.	ANTECEDENTES NACIONALES	8
2.4.	ANTECEDENTES INTERNACIONALES	10
2.5.	BASES TEORICO CIENTIFICOS	11
	2.5.1. ARCILLA	11
	2.5.1.1. LAS ARCILLAS PERUANAS	12
	2.5.1.2 PROPIEDADES DE LA ARCILLA PERUANA	12
	2.5.1.3. ARCILLA CHACCO	13
2.5.2.	ANATOMIA, HISTOLOGIA y FISIOLOGIA DEL ESTOMAGO HUMANO	16

2.5.2.1. CONSIDERACIONES ANATOMICAS	16
2.5.2.2. ESTRUCTURA HISTOLOGICA DEL ESTOMAGO	17
2.5.2.3. FISILOGIA DEL ESTOMAGO HUMANO	24
A) FISILOGIA DE LA MOTILIDAD GASTRICA	24
B) FISILOGIA DE LA SECRECION GASTRICA	24
C) CONTROL DE LA SECRECION GASTRICA	26
2.5.2.4. DEFINICION DE GASTRITIS O LESIONES PEPTICAS	27
2.5.2.4.1. GASTRITIS AGUDA	27
2.5.2.4.2. GASTRITIS CRÓNICAS	28
2.5.2.4.3. CAUSAS DE LA GASTRITIS	30
2.5.2.4.4. SÍNTOMAS DE LA GASTRITIS	31
2.5.2.5. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DE LAS PATOLOGÍAS GÁSTRICAS	31
2.5.2.6. ULCERA GÁSTRICA	32
2.5.2.6.1. CLASIFICACIÓN Y LOCALIZACIÓN	
2.5.2.6.2. SINTOMAS DE LA ULCERA GASTRICA	33
2.5.2.6.3. COMPLICACIONES DE LA ULCERA GASTRICA	34
2.5.2.7. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO	34
2.5.3. IDENTIFICACION Y CUANTIFICACION DEL ALUMINIO Y MAGNESIO EN LA ARCILLA CHACCO	36
2.5.3.1. DETERMINACION COLORIMETRICA DEL ALUMINIO	36
2.5.3.2. DETERMINACION VOLUMETRICA DEL MAGNESIO	36
2.5.4. PREFORMULACION	38
2.5.4.1. PUREZA	39
2.5.4.2. TAMAÑO DE PARTÍCULA	40
2.5.4.3. SOLUBILIDAD	40
2.5.5.3.1. FACTORES QUE AFECTAN A LA SOLUBILIDAD	41
2.5.5.3.2. MÉTODOS PARA MODIFICAR LA SOLUBILIDAD	41
2.5.4.4. ESTABILIDAD	42
2.5.4.5. INCOMPATIBILIDAD CON EXCIPIENTES	44

2.5.5. ASPECTOS TECNOLOGICOS	46
2.5.5.1. FORMA GALENICA O FORMA FARMACEUTICA	46
2.5.5.1.1. SUSPENSIONES	47
2.5.6. FARMACO UTILIZADO COMO PATRON I: HIDROXIDO DE ALUMINIO Y MAGNESIO	49
2.5.7. FARMACO UTILIZADO COMO PATRON II: SUCRALFATO	51
2.5.8. INDUCTOR DE LAS LESIONES GASTRICAS: ETANOL DE 96°C	54
2.5.9. ESTOMAGO DE LA RATA	57
2.6. DEFINICION DE TERMINOS BASICOS	59

CAPITULO III

III. MATERIALES Y MÉTODOS	61
3.1. MATERIAL BIOLÓGICO	61
3.2. MATERIAL DE ESTUDIO	61
3.3. MATERIALES E INSTRUMENTOS DE LABORATORIO	61
3.3.1 MATERIALES DE CAMPO	61
3.3.2 MATERIAL DE VIDRIO	61
3.3.3 EQUIPOS DE LABORATORIO	62
3.3.4 ACCESORIOS	62
3.3.5 REACTIVOS	62
3.3.6 FARMACOS UTILIZADO	64
3.3.7 OTROS MATERIALES	64
3.4. RECURSOS E INFRAESTRUCTURA	65
3.5. DISEÑO METODOLÓGICO	66
3.5.1. DISEÑO EXPERIMENTAL	66
3.5.1.1. EFECTO CITOPROTECTOR GASTRICO	66
3.6. VARIABLES	68
3.6.1. VARIABLES IMPLICADAS	69
3.6.1.1. VARIABLES INDEPENDIENTES	69

3.6.1.2. VARIABLES DEPENDIENTES	70
3.6.2 VARIABLES NO IMPLICADAS	74
3.6.2.1 VARIABLES INTERVINIENTES	74
3.7. CRITERIOS DE SELECCIÓN	74
3.7.1 CRITERIOS DE INCLUSION	74
3.7.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	74
3.8. TECNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCION DE DATOS	75
3.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	75
3.10. PROCEDIMIENTO	76
3.10.1. RECOLECCION	77
3.10.2. SELECCIÓN	77
3.10.3. SECADO	77
3.10.4 MOLIENDA	77
3.10.5 TAMIZADO	77
3.11. PORCENTAJE DE HUMEDAD	78
3.12. CUANTIFICACION DE ALUMINIO Y MAGNESIO	78
3.12.1. DETERMINACION DE MAGNESIO POR VOLUMETRIA "METODO DEL CALCIO Y MAGNESIO"	78
3.12.2. DETERMINACION DE ALUMINIO POR ESPECTROFOTOMETRIA	79
3.13. PREFORMULACION	79
3.13.1. PUREZA Y ELIMINACION DE MICROORGANISMOS	79
3.13.2. SOLUBILIDAD	79
3.13.3. DETERMINACION DE pH	81
3.14. FORMULACION	81
3.14.1. PROTOCOLO PARA LA FORMULACIÓN DE UNA SUSPENSIÓN ORAL	81
3.14.2. VOLUMEN DE SEDIMENTACION (Método de la probeta)	82
3.14.3. DETERMINACION DE pH	83
3.14.4. DESCRIPCION ORGANOLEPTICA	83

3.14.5. CONTROL MICROBIOLÓGICO	83
3.14.6. ESTABILIDAD DEL PRODUCTO "ESTABILIDAD DE ANAQUEL"	84
3.15. ESTUDIO FARMACOLÓGICO	85
3.15.1. DETERMINACIÓN DEL EFECTO CITOPROTECTOR GÁSTRICO DE LA SUSPENSIÓN ORAL DE CHACCO AL 5%, 10% Y 15%.	85
3.15.2. EVALUACIÓN DE LA MUCOSA GÁSTRICA	87
3.15.2.1. EVALUACIÓN MACROSCÓPICA	87
3.15.2.2. EVALUACIÓN MICROSCÓPICA	88

CAPÍTULO IV

IV DE LOS ENSAYOS PRELIMINARES	90
4.1. HUMEDAD	90
4.2. CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS DE LA MUESTRA EN ESTUDIO	91
4.3. CUANTIFICACIÓN DE ALUMINIO Y MAGNESIO	91
4.3.1. DETERMINACIÓN DE MAGNESIO POR VOLUMETRÍA "MÉTODO DEL CALCIO Y MAGNESIO"	91
4.3.2. DETERMINACIÓN DE ALUMINIO POR ESPECTROFOTOMETRÍA	92
4.4. PREFORMULACIÓN	93
4.4.1. PUREZA Y ELIMINACIÓN DE MICROORGANISMOS	93
4.4.2. PRUEBAS DE SOLUBILIDAD	93
4.4.3. DETERMINACIÓN DE pH	95
4.5. FORMULACIÓN	96
4.5.1. DETERMINACIÓN DEL AGENTE SUSPENSOR	96
4.5.2. ELABORACIÓN DE LA SUSPENSIÓN ORAL DE ARCILLA CHACCO	97
4.6. VOLUMEN DE SEDIMENTACIÓN (Método de la probeta)	98
4.7. DETERMINACIÓN DE pH	98
4.8. DESCRIPCIÓN ORGANOLEPTICA	99
4.9. CONTROL MICROBIOLÓGICO	99
4.10. ESTABILIDAD DEL PRODUCTO "ESTABILIDAD DE ANAQUEL"	100

4.11.	ANALISIS ESTADISTICO DE LA FORMULACION DE ARCILLA CHACCO	102
4.12.	PRUEBAS FARMACOLOGICAS	109
4.12.1.	DETERMINACION DEL EFECTO CITOPROTECTOR	
	GASTRICO DE LA SUSPENSION DE CHACCO	109
4.12.2.	ANALISIS ESTADISTICO DEL EFECTO CITOPROTECTOR	
	GASTRICO	113
4.12.3.	RESULTADOS DEL GRADO DE LESION MEDIANTE EL	
	ESTUDIO HISTOPATOLOGICO	126
	CONCLUSIONES	128
	SUGERENCIAS	130
	BIBLIOGRAFÍA	131
	ANEXOS	137

INDICE DE CUADROS

CUADRO N° 01: DISPOSICION HISTOLOGICA DEL ESTOMAGO	18
CUADRO N° 02: CLASIFICACIÓN DE LA GASTRITIS CRÓNICA SEGÚN EL SISTEMA SYDNEY	29
CUADRO N° 03: TRATAMIENTO FARMACOLOGICO	35
CUADRO N° 04: CODIFICACION DEL DISEÑO DE LA INVESTIGACION	66
CUADRO N° 05: VARIABLES	68
CUADRO N° 06: DISOLVENTES PARA LA SOLUBILIDAD DE LA MUESTRA	80
CUADRO N° 07: CONTROL MICROBIOLOGICO DE LA SUSPENSION ORAL	84
CUADRO N° 08: ESTABILIDAD DE ANAQUEL DE LA SUSPENSION ORAL	84
CUADRO N° 09: DISEÑO DE ADMINISTRACION DE INDUCTOR Y DEL TRATAMIENTO	86
CUADRO N° 10: ESCALA LACY E ITO" DE DAÑO MICROSCÓPICO DE LA MUCOSA GÁSTRICA	89
CUADRO N° 11: RESULTADOS DEL PORCENTAJE DE HUMEDAD	90
CUADRO N° 12: CARACTERISTICAS FISICOQUIMICAS	91
CUADRO N° 13: CUANTIFICACION DE ALUMINIO Y MAGNESIO	93
CUADRO N° 14: RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE SOLUBILIDAD	94
CUADRO N° 15: CUANTIFICACION DE Ph	95
CUADRO N° 16: DETERMINACION DEL AGENTE SUSPENSOR	96
CUADRO N° 17: VOLUMEN DE SEDIMENTACION	98
CUADRO N° 18: VALOR DE pH	98
CUADRO N° 19: DESCRIPCION ORGANOLEPTICA	99
CUADRO N° 20: CONTROL MICROBIOLOGICO DE LA SUSPENSION ORAL	99
CUADRO N° 21: ESTABILIDAD DE ANAQUEL DE LA SUSPENSIONES ORALES	100
CUADRO N° 22: DISTRIBUCIÓN NUMÉRICA DE LAS MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL Y DISPERSIÓN DE LA SEDIMENTACION	102
CUADRO N° 23: DISTRIBUCIÓN NUMÉRICA DE LAS MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL Y DISPERSIÓN DEL VALOR DE pH	105

CUADRO N° 24: TOTAL DE ULCERAS PRODUCIDAS EN EL ESTOMAGO	111
CUADRO N° 25: DISTRIBUCIÓN NUMÉRICA DE LAS MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL Y DISPERSIÓN DEL EFECTO CITOPROTECTOR GASTRICO DE LA SUSPENSION ORAL DE ARCILLA CHACCO AL 5%, 10% Y 15% EN UN ANALISIS MACROSCÓPICO SEGÚN GRUPOS EN EXPERIMENTACIÓN	113
CUADRO N° 26: APLICACIÓN DE LAS PRUEBAS DE NORMALIDAD Y HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS PARA EVALUACIÓN MEDIANTE EL TEST DE ANOVA	115
CUADRO N° 27: ANOVA DE UN FACTOR (ANÁLISIS DE LA VARIANZA UNIFACTORIAL) PARA LA COMPARACIÓN DEL EFECTO CITOPROTECTOR GASTRICO DE LA SUSPENSION ORAL DE ARCILLA CHACCO AL 5%, 10% Y 15% EN UN ANALISIS MACROSCÓPICO SEGÚN GRUPOS EN EXPERIMENTACIÓN	117
CUADRO N° 28: PRUEBA POST- HOC DE GAMES- HOWELL PARA LA COMPARACIÓN MULTIPLE DEL EFECTO CITOPROTECTOR GASTRICO DE LA SUSPENSION ORAL DE ARCILLA CHACCO AL 5%, 10% Y 15% EN UN ANALISIS MACROSCÓPICO SEGÚN GRUPOS EN EXPERIMENTACIÓN	118
CUADRO N° 29: DETERMINACIÓN MICROSCÓPICA SEGÚN LA ESCALA DE LACY E ITTO DEL DAÑO DE LA MUCOSA GÁSTRICA PARA EVALUAR EL EFECTO CITOPROTECTOR GASTRICO DE LA SUSPENSIÓN ORAL DE CHACCO	120
CUADRO N° 30: RESULTADOS DEL GRADO DE LESION MEDIANTE EL ESTUDIO HISTOPATOLOGICO	126

INDICE DE GRAFICOS

FIGURA N° 01: MUESTRA SECA DE ARCILLA DE CHACCO	13
FIGURA N° 02: ANATOMÍA MACROSCÓPICA DEL ESTOMAGO	16
FIGURA N° 03: ESTRUCTURA DEL ESTOMAGO	17
FIGURA N° 04: LOCALIZACIÓN DE LAS ULCERAS GÁSTRICAS	33
FIGURA N° 05: FLUJOGRAMA DE LA INVESTIGACION	76
FIGURA N° 06: DISTRIBUCIÓN DE MEDIDA DE TENDENCIA CENTRAL, DISPERSIÓN DE LA SEDIMENTACIÓN	102
FIGURA N° 07: COMPARACIONES ENTRE LOS GRUPOS SEGÚN EL VOLUMEN DE SEDIMENTACIÓN	104
FIGURA N° 08: DISTRIBUCIÓN DE LAS MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL Y DISPERSIÓN DEL VALOR DE PH	106
FIGURA N° 09: COMPARACIONES ENTRE TODOS LOS GRUPOS SEGÚN EL VALOR DE .PH113	
FIGURA N° 10: RESULTADOS DEL ÍNDICE DE INHIBICIÓN ULCEROGENICA	112
FIGURA N° 11: DISTRIBUCIÓN NUMÉRICA DE LAS MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL Y DISPERSIÓN	114
FIGURA N°12: DISTRIBUCIÓN NUMÉRICA DE LAS MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL Y DISPERSIÓN	116
FIGURA N° 13: MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL Y DISPERSIÓN DEL ÍNDICE DE ULCERACIÓN MICROSCÓPICA	121

RESUMEN

El presente estudio de investigación se planteó con el objetivo de elaborar una suspensión oral cuyo principio activo fue la arcilla Chacco y determinar su efecto citoprotector gástrico.

La arcilla Chacco fue recolectada en la localidad de Asillo, provincia de Azangaro, Puno, la cual fue sometida a un proceso de tamizado con mallas de 60, 100 y 200 micrómetros.

Se cuantificó por colorimetría para determinar aluminio y por volumetría para determinar magnesio.

Para la elaboración de la suspensión oral de arcilla Chacco, se inició con la evaluación de la solubilidad de la arcilla, asimismo, la arcilla se estabilizó a 260°C y se tamizó en malla de 200 micrómetros, se probaron 3 tipos de agentes suspensores (sacarosa, carboximetilcelulosa y goma xanthan) a diferentes concentraciones hasta encontrar el vehículo con la viscosidad óptima en la cual se suspendió la arcilla para su evaluación del efecto citoprotector gástrico.

La estabilidad y compatibilidad de la mejor formulación fue determinada a través de parámetros como el volumen de sedimentación y la variación de pH en un periodo de 30 días.

El control de calidad de la suspensión oral elaborada, se realizó a través de la evaluación de parámetros organolépticos y control microbiológico.

La evaluación del efecto citoprotector, se realizó en 6 grupos de 5 ratas machos de 250 gramos de peso promedio, el primer grupo fue el de control (con etanol de 70°), el segundo grupo fue el de patrón I (hidróxido de aluminio y magnesio), el tercer grupo fue el de patrón II (sucralfato), el cuarto grupo fue el de la suspensión de Chacco al 5%, el quinto grupo fue el de la suspensión de Chacco al 10% y el sexto grupo fue el de la suspensión de Chacco al 15%. Se administraron los tratamientos a cada uno de los grupos y después de una hora se les administró el etanol de 70° para luego sacrificarlos por desnucamiento y extraer los estómagos

y realizar cortes por la curvatura mayor hacia la curvatura menor, hacer el lavado correspondiente con cloruro de sodio y colocarlos estirados sobre teknoport para realizar la observación macroscópica y la medición de las lesiones con una regla milimetrada y la observación microscópica según se detalla en el (anexo N° 09).

PALABRAS CLAVE: Chacco, suspensión oral, estabilidad, compatibilidad, efecto citoprotector.

ABSTRACT

This research study was designed with the objective of developing an oral suspension which was active clay and determine Chacco gastric cytoprotective effect .

Chacco clay was collected in the town of Asillo , Azángaro province , Puno , which was subjected to a screening process with meshes 60 , 100 and 200 microns.

Was quantified by colorimetry to determine aluminum and magnesium by titration to determine .

For the preparation of oral suspension Chacco clay , began with the evaluation of the solubility of clay also clay stabilized at 260 ° C and sieved to 200 micron mesh , were tested 3 kinds of suspending agents (sucrose, carboxymethylcellulose and xanthan gum) at different concentrations to find the optimum viscosity vehicle in which the clay was suspended for evaluation of gastric cytoprotective effect .

Stability, and improved formulation compatibility was determined by parameters such as volume of sedimentation and pH variation in a period of 30 days.

Quality control of prepared oral suspension was performed through the evaluation of organoleptic and microbiological control parameters .

The cytoprotective effect evaluation was performed in 6 groups of 5 male rats of average weight 250 grams , the first group was the control (ethanol of 70 °), the second group was the pattern I (aluminum hydroxide and magnesium), the third group was the pattern II (sucralfate), the fourth group was Chacco suspension of 5% , the fifth group was Chacco suspension of 10% and the sixth group was the Chacco suspension of 15%. Treatments were administered to each of the groups and after one hour was administered 70 ° ethanol and then slaughtered by whiplash and the stomachs removed and cuts through the greater curvature to the lesser curvature , corresponding to make washing chloride sodium and placed stretched over teknoport for macroscopic observation and measurement of the

lesions with a millimeter ruler and microscopic observation as detailed in (Annex N° 09).

KEYWORDS: Chaco, oral suspension, stability, compatibility, cytoprotective effect.

INTRODUCCION

Durante mucho tiempo los remedios naturales, fueron el principal e incluso el único recurso de que disponían los médicos, esto hizo que se profundizara el conocimiento en los elementos naturales que poseen propiedades medicinales y se ampliara la experiencia en el empleo de los productos que de ellas se extraen. (28)

El empleo de elementos medicinales en nuestro país constituye un medio importante de tratamiento de muchas patologías, tanto para la población rural como urbana, pues el conocimiento popular, logra integrar este uso a la terapéutica de muchas enfermedades prevalentes, en este contexto, están incluidas las arcillas blancas con efecto citoprotector gástrico. (2)

La terapia tradicional conoce el uso de arcilla Chacco mediante la ingestión directa, disuelta en agua, para curar diversas enfermedades, siendo las más conocidas para gastritis y úlceras. Por lo mencionado, el interés de elaborar una forma farmacéutica, de administración oral que presente como principio activo principal a la arcilla Chacco, el objetivo elaborar una suspensión ya que desde el punto de vista fisicoquímico una suspensión es un sistema bifásico donde el principio activo finamente dividido está disperso en un líquido, que se puede utilizar por vía oral y que facilite la dosificación según la necesidad de los pacientes y nos permita realizar estudios de compatibilidad y estabilidad de la arcilla Chacco con los excipientes, para dar lugar a la determinación del efecto citoprotector gástrico.

El presente trabajo de investigación está orientado a descubrir nuevos compuestos citoprotectores gástricos con diversas estructuras químicas y nuevos mecanismos de acción que sean aplicables a formas farmacéuticas, como una fuente potencial de materia prima para la preparación de formas farmacéuticas de aplicación oral con efecto citoprotector gástrico.

CAPITULO I

GENERALIDADES

I GENERALIDADES

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El consumo de la arcilla Chacco por los indígenas se reporta desde el siglo XIX (Padre Cobo Bernabé, Tomo I, pág. 243, Capítulo VII, titulado «De la passa y demás diferencias de greda»), el Chacco se humedece con agua, se le agrega un poco de sal de cocina y se untan las papas cocidas, como si fuera mostaza. También ha sido utilizada en medicina popular en diversos usos por sus propiedades astringentes (31).

En la terapia tradicional se conoce el uso de arcilla Chacco, disuelta en agua, para curar diversas enfermedades, siendo las más conocidas la gastritis y las úlceras. Sin embargo, se conocen hasta dos variedades de esta arcilla, el Chacco de cuajar y el chaco passalla, el Chacco de cuajar es una arcilla muy fina cuya composición en minerales es abundante, destacando el aluminio y el magnesio, los cuales explican su uso como antiácido, se tienen referencias que el contenido de estos minerales además, puede ser afectado por el suelo del cual es extraída la arcilla, por lo que existen diferentes cantidades de estos reportados dependiendo de la procedencia de la misma.

Si bien el uso ancestral sustenta el uso del Chacco como antiácido, no todos los consumidores están dispuestos a usarlo disuelto en agua, por lo que, el Chacco de cuajar presenta limitaciones para ser usado, surge entonces la necesidad de realizar un estudio que permita obtener una forma farmacéutica, que garantice su efecto citoprotector gástrico.

Por las características de la arcilla, se considera una suspensión oral como una alternativa adecuada para vehiculizar el Chacco, por lo que es necesario desarrollar un estudio de preformulación que nos permita establecer el mejor vehículo en base a agentes suspensores, edulcorantes y conservantes, y que demuestre que presenta el efecto deseado.

1.2. FORMULACION DEL PROBLEMA

¿Presenta la suspensión oral de arcilla Chacco elaborada, efecto citoprotector gástrico en lesiones gástricas experimentalmente inducidas por etanol de 70° en ratas albinas?

1.3. OBJETIVOS

1.3.1. OBJETIVO GENERAL

1. Elaborar la suspensión oral de la arcilla Chacco a diferentes concentraciones para evaluar el efecto citoprotector gástrico en ratas albinas con inducción de lesiones gástricas por etanol de 70°.

1.3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

2. Recolectar y purificar la muestra de arcilla Chacco.
3. Identificar y cuantificar Aluminio y Magnesio por el método de espectrofotometría y volumetría en la muestra de arcilla Chacco utilizada.
4. Realizar las pruebas de preformulación para la elaboración de la suspensión oral de la arcilla Chacco.
5. Elaborar un protocolo para la formulación de las suspensiones orales a partir de la arcilla Chacco.
6. Cumplir con los parámetros organolépticos de la forma farmacéutica.
7. Realizar estudios de control microbiológico de la forma farmacéutica
8. Realizar un estudio de estabilidad de las suspensiones orales de la arcilla Chacco.
9. Evaluar macroscópicamente y microscópicamente las lesiones gástricas inducidas por etanol de 70° y sus variaciones cuando se use la suspensión oral de arcilla Chacco.

1.4. JUSTIFICACION E IMPORTANCIA

JUSTIFICACION TEORICA

La utilización de la arcilla Chacco en la medicina tradicional peruana no está muy difundida y ha sido poco estudiada. Debido a que contiene concentraciones altas de aluminio y magnesio se han reportado que estos tienen beneficios para la salud como citoprotectores gástricos.

JUSTIFICACION PRÁCTICA

La lesión gástrica es una enfermedad con alta incidencia en el mundo y nuestra región, conviene mencionar que según las estadísticas, el 10 % de los individuos normales presentan episodio de úlcera gástrica en el curso de su vida. (ANEXO N°12)

Es necesario realizar un estudio experimental, así como de preformulación y formulación de una forma farmacéutica para el uso de la arcilla Chacco de manera adecuada en la prevención y tratamiento de úlceras gástricas tanto agudas como crónicas con el fin de validar su utilidad terapéutica y su inocuidad.

JUSTIFICACION ECONOMICO Y SOCIAL

Según las estadísticas el gran número de pacientes con gastritis y úlceras gástricas genera un elevado número de consultas médicas e ingresos hospitalarios, con gran repercusión económica y social. Es por esto que las personas optan como alternativa terapéutica tratamientos naturales, como es la arcilla de Chacco.

1.5. HIPOTESIS

La suspensión oral de arcilla chacco elaborada, presenta efecto citoprotector gástrico en ratas albinas con lesión gástrica inducida experimentalmente con etanol de 70°.

CAPITULO II
MARCO TEORICO Y
CONCEPTUAL

II MARCO TEORICO

2.1. VISION HISTORICA.

Emmanuel Felke. Nacido en el pueblo de Kláden (Alemania) 1856-1926, Felke fue en principio párroco de la villa de Repelen, pero su afición a la naturaleza y a ayudar a enfermos le llevó a dejar su oficio religioso y a convertirse en sanador popular. Descubrió la geoterapia en una estancia que realizó en el sanatorio de Adolf Just y empezó a investigar empíricamente en el éxito de sus tratamientos. Según Felke existe una correspondencia magnética entre los tejidos humanos y la tierra, de modo que cuando el tejido enfermo entra en contacto con ella, éste vuelve a recuperar el equilibrio energético perdido. Felke fue quien la sistematizó, al crear métodos terapéuticos con indicaciones precisas, a pesar de sus éxitos, fue perseguido en su época por médicos oficiales ya que, en el siglo de la higiene y la desinfección, éstos consideraban una barbaridad aplicar barro sobre heridas y tejidos enfermos que podían infectarse por agentes microbianos. Felke, sin embargo, consideraba que sólo la tierra contaminada por agentes orgánicos (que es donde, por ejemplo, se encuentra el bacilo del tétanos) puede ser infecciosa, pero que en la tierra inerte sucede justo lo contrario, es decir, su magnetismo actúa como esterilizador. (35)

A principios de siglo en Chile el monje capuchino Tadeo de Wisent (discípulo de Kneipp); trajo de Alemania los conocimientos naturistas de grandes maestros y, con ello, el empleo de la arcilla. Wisent transmitió dichos conocimientos a su paciente primero y a su discípulo después, al joven estudiante de medicina Manuel Lezaeta Acharán. Cuenta en su obra Medicina Natural, sus nueve años de práctica con el abad y su curación total de una enfermedad venérea (incurable en aquella época), y como, después de la partida del monje a Colombia para atender a una colonia de leproso, se quedó en Chile, ejerciendo el naturismo hasta edad muy avanzada. (35)

2.2. ANTECEDENTES LOCALES

Filtro cerámico y aditivo clarificante a partir del Chak'ó y sus aplicaciones

RAMOS YACO JULIO, OVIEDO SUAREZ MARIO Tesis de la carrera profesional de química de la UNIVERSIDAD NACIONAL SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO, Año 1995 Pág. 1-5, Cusco – Perú.

El Chacco es aquella tierra. Greta o arcilla que el común de los pobladores de la región altiplánica del departamento de Puno, conoce y utiliza como acompañante degustativo.

El Chacco al momento de su extracción es una masa sumamente plástica. De consistencia densa, algo manejable, pero muy pegajosa debido a su plasticidad. Trae consigo residuos de sílice es decir cuarzo, feldespatos y micas. Así mismo, esta masa al momento de su extracción se encuentra muy fría con temperaturas que bordean los 0°C. El Chacco luego de ser extraída es expuesta al medio ambiente para ser secada por espacio de 2 a 3 días, que son suficientes para obtener el producto seco; los terrones obtenidos tienen textura friable, y de un color blanquecino uniforme, observándose en algunos terrones pintas negras, algo ahumadas, a veces de color beigs, amarillo o rosado. Los terrones secos son muy sensibles a la humedad o cuando estos se ponen en contacto con el agua, absorben abundante agua para volverse a hinchar reproduciendo muchas veces su volumen en seco. Esta es una propiedad que caracteriza a este material. Absorbe bien el agua que puede llegar a formar geles y suspensiones de buena consistencia. El Chacco es extraído de yacimientos improvisados que ocurren a flor de tierra. Este depósito tiene evidente apariencia de ser basto y de gran potencial, pues en sus alrededores se pueden encontrar con tan solo hacer pequeñas excavaciones. Este material es extraído por los pobladores de la zona, secado y luego embolsados para ser llevados a los poblados aledaños aun a los más lejanos, luego ser vendidos o canjeados. (23)

El Chacco es una arcilla que cuenta con sus propias variedades. La clasificación de estas variedades aún está de acuerdo a su denominación oriunda, es decir cómo se le conoce en esta región.

Las variedades que se conocen son:

- a) Chacco de cuajar (arcilla de origen primario)
- b) Chacco passalla (arcilla de origen secundario)

La variedad denominada Chacco de cuajar es una variedad que cuenta de una sola especie es decir, esta misma y con esta denominación. Así mismo el porqué de su denominación, se debe a que esta arcilla cuando se pone en suspensión. Gelifica cuando se le añade sal de preferencia sal común o cloruro de sodio. En cambio la variedad denominada Chacco passalla, es una variedad que cuenta con un mayor número de especies. Cada uno de estos se diferencian por el origen de sus depósitos y su ocurrencia. Pueden encontrarse variedades generalmente diferenciadas por el color. Varían desde plumizos ahumados, beigs, amarillo verdusco y variedades blanquecinas, ligeramente teñidas de amarillo o rosado. La particularidad de esta arcilla es que no tiene la propiedad de gelificar al contacto con soluciones salinas.

Es preciso resaltar algunas diferencias entre estas dos variedades:

El Chacco de cuajar es una arcilla que tiene una sola especie, la que hasta hoy se conoce. En cambio, la variedad passalla tiene una diversidad de especies que se conocen en todo el ámbito de la meseta del collao. En base a esta pequeña descripción de sus diferencias y cualidades entre el Chacco passalla elegimos el Chacco de cuajar para propósitos de nuestro estudio, por sus propiedades resaltantes hace pensar en una diversa y extensa aplicación en el campo de la industria química. (23)

El Chacco de cuajar es una arcilla muy fina, el cual ha hecho que sea el de mayor aceptación, se puede aseverar tal hecho, por el testimonio fidedigno de los pobladores de la zona.

Se conoce lo siguientes usos y formas de consumo más difundidos:

- ❖ Como acompañante degustativo
- ❖ En la terapia tradicional ingestión directa de suspensiones.
- ❖ Como tierra de bataneros.

El Chacco como acompañante degustativo, es tal vez la forma de consumo más difundido entre los pobladores de esta zona. El Chacco como acompañante degustativo es utilizado, preparado a manera de colada, al cual se añade sal al gusto y en esta colada se zambullen papas asadas o sancochadas, que al degustarlas se apetecen un sabor muy agradable debido a la notable disminución del sabor amargo de estos tubérculos por la presencia de solanina, abundante en estos productos de altura. Es así, que esta costumbre tan útil hace prescindir el uso de otros acompañantes degustativos, es mas hace suponer que esta forma de ingestión mejora la digestión de los alimentos con la posterior disminución del exceso de acidez producida en el proceso digestivo.

En la terapia tradicional se conoce que la ingestión directa de suspensiones de Chacco, alivia las afecciones ulcerosas producidas por frecuentes gastritis en el sistema digestivo. Además el Chacco ha sido utilizado como tierra de bataneros, para blanquear tejidos y madejones de lana de ovino y alpaca. Esta aplicación parece ya haber desaparecido pues la aparición de detergentes sintéticos lo ha sustituido por completo. (23)

Los indígenas le atribuyen propiedades sorprendentes especialmente al Chacco que lo consumen en la alturas de Espinar Cusco-Perú solamente disuelta en agua y lo comen acompañada con papa sancochada, le atribuyen propiedades como anticanceroso, antiulceroso, cicatrizante en casos de acides para algunos dolores de estómago y además que tienen un agradable sabor. (27)

2.3. ANTECEDENTES NACIONALES

Influencia del uso de la arcilla a través del tiempo y uso tradicional en comunidades y etnias del Perú, (manual de geoterapia)

(Publicado en línea). Disponible desde internet en: <www.bvsde.paho.org/texcom/manualesMEC/geoterapia/unidad1.pdf>, (con acceso el 15 de marzo del 2012).

Se tiene conocimiento que en tiempos antiguos, como en la época de los incas este tomaba baños de arcilla todo hace suponer que se trataría de una especie similar de arcilla de Chacco de cuajar. Esta aplicación se menciona en el libro de geoterapia del Dr. Luna T. consultado por la Dra. Bertha Pareja P. del departamento de farmacotecnia de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (U.N.M.S.M), la misma que ha presentado un trabajo análogo sobre aplicaciones cosméticas de arcillas coloidales, en el cual uno de los componentes es una especie de arcilla montmorillonítica.

En el Perú tenemos magnífica proporción en sus componentes, pues tiene un alto grado de sílice para la cicatrización, bajo en hierro, con una ponderada cantidad de calcio, magnesio, sodio y potasio. Contiene también azufre, que es un gran purificador sanguíneo y cutáneo. Todas las arcillas se pueden preparar en agua fría, otras se presentan como un polvo finísimo, que facilita su preparación instantánea tanto para uso externo como interno. En el Perú encontramos yacimientos en Cajamarca, Huánuco, Ayacucho, Huancavelica, Puno. (35)

En el Perú usada desde la noche de los tiempos, la encontramos representada en huacos retratos y cerámicas de varias culturas, pre-incas. Los silicatos dobles de aluminio fueron empleados masivamente en la alimentación como suplementos minerales, aún hoy se acostumbra consumirlos, con los nombres de chaco, chachaco, pasa o passalla, identificando cada uno de ellos su clasificación basado en el estado más o menos coloidal en que se encuentran los oligoelementos contenidos en ellos, así como al uso que se da al producto.

En las regiones andinas, todavía se usa, el Chacco es una arcilla gruesa (tiene un área superficial menor) y de color algo oscura. Al igual que en la farmacopea antigua oriental y occidental, el poblador inca tuvo la idea que el Chaco era un producto bueno para curar las úlceras, y aún se dice hoy ser eficaz contra el cáncer. En Puno, donde hay un alto consumo de Chacco y passalla, así como de quinua y cal, el índice de cáncer es muy bajo. (35)

El campesino tiene la impresión de que la papa, especialmente la recién cosechada, es agria y picante, y para neutralizar estos efectos, condimenta las papas con una salsa preparada con Chacco a la que se le ha adicionado bastante sal, interviniendo este último elemento a fin de que no fermente.

Tenemos también la pasa o passalla que es una arcilla más blanca y fina que el Chacco, por lo que tiene un área superficial mayor, siendo menor el tamaño de sus partículas, lo que permite su más fácil asimilación. Ésta se consume como el Chacco y se suele beber en copas por las mañanas, como medicina para el hígado. Su sabor es parecido al queso, el que sirve de sucedáneo. Bartolomé Cobo. En Historia del nuevo Mundo, dice:

“Passa, llaman los indios del Perú, a cierta suerte de greda la cual es blanca con algunas manchas pardas como de jabón, es de calidad fría y usan de ellas, por salsa muy regalada, con la cual desleída y con sal, comen las papas y otras raíces mojándolas en este barro, como si fuera mostaza, y a esta causa se vende en plazas de todos los pueblos”. (35)

2.4. ANTECEDENTES INTERNACIONALES

Se sabe que en algunas culturas clásicas (incas, mayas, griegos o egipcios) se tenía la costumbre de comer ciertas arcillas con fines rituales o medicinales, e incluso hoy día hay lugares en donde cierto tipo de tierra se considera condimento (Perú, sur de México y zona norte de Europa).

En América fue usada en épocas precolombinas: en Centroamérica, en Sudamérica y en las poblaciones indígenas de Norteamérica. A diferencia de Europa, que tuvo una época de olvido, en América se siguió usando muy profusamente como terapia tradicional.

En algunos lugares de Estados Unidos como Golden Door, en Escondido (California), están aplicando con éxito esta terapia. También en Worland (Wyoming) la compañía P. & S. Mining Co.; distribuye una arcilla que saca de la cima de la montaña Big Horn, con un historial de curaciones increíbles.

En China, los seguidores del TAO, siguen un plan de siete días de ayuno con limpieza de colon y de toma de dos cucharadas soperas de bentonita (una arcilla de origen volcánico). En la India tienen esta costumbre y Mahatma Gandhi aconsejaba el uso de arcilla. También en los países africanos de Sudán y Etiopía; existe esta costumbre. (35)

2.5. BASES TEORICO CIENTIFICOS

2.5.1. ARCILLA

La arcilla es una roca y las rocas son mezclas sólidas de minerales y los minerales son una mezcla química natural. Para ubicarnos geológicamente, tenemos que saber que las rocas se clasifican en 3 grandes categorías:

- ❖ Rocas eruptivas: cuarzo, arenas y diamantes.
- ❖ Rocas metamorfofósica: pizarras y mármoles.
- ❖ Rocas sedimentarias: carbón, caliza, dolomita y arcilla. (36)

2.5.1.1. LAS ARCILLAS PERUANAS

Nos parece necesario, alabar las bondades de las arcillas en Perú ya que, además de tener magnífica proporción en sus componentes, son de excelente calidad y de económica adquisición. Hemos identificado varios tipos de arcilla que, por tradición, los lugareños de las regiones andinas, costeña y selvática han aplicado con sabiduría.

La Arcilla Amarilla o blanca crema Iscu-rumu. (Isco: cal y rumu: lonja o llesca).

En el departamento de Puno, las comunidades indígenas la usan habitualmente como condimento, la deshacen con agua, sal y papas cocinadas. La llaman "Chacco" tiene un pequeño contenido de azufre que le imparte un agradable sabor. Estos silicatos de aluminio reciben diversas denominaciones. Los uros la llaman chiquiche, otros le dicen chaqo, chachako, pasa, passalla, ñeke, sumapa, qojtoyallpa, kollpa, lillu, llinqui, ñinki. Son consumidos directamente o como salsas con la ingesta principalmente de papas.

La sílice de estas arcillas contrarresta las inflamaciones originadas por exceso de ají o bebidas, además de proporcionar oligoelementos de gran área superficial. Esta geofagia, estaría explicada también por la sabiduría tradicional, pues el agua en el Ande no hierve a 100 °C sino a 86 °C, u 87 °C dependiendo de la altura, por

lo que los alimentos quedan algo crudos por no llegar a su cocción total. Consecuencia de ello son los problemas digestivos: indigestión, meteorismo, etc. Se ha observado también que los habitantes que han dejado esta costumbre ancestral, presentan procesos patológicos de megacolon. (36)

2.5.1.2 PROPIEDADES DE LA ARCILLA PERUANA

Cicatrizante, por su alto contenido en silicatos de aluminio. Gracias a su composición, favorece la regeneración tisular con mayor rapidez y deja cicatrices menos perceptibles, que cuando se usan métodos convencionales.

Antiséptica y Bactericida, porque discrimina entre agentes beneficiosos y nocivos. Ejemplo: en la diarrea infecciosa elimina el germen patógeno, mas no arrasa con la flora intestinal. Es antiséptica con discernimiento, pues drena e impide la proliferación de los agentes patógenos y favorece la presencia de otros que ayudan a la regeneración celular.

Absorbente, Tiene un alto poder de acoplarse a la propiedad absorbente de los tejidos orgánicos, transfiriéndoles sus componentes para que penetren en ellos. Por esto se le atribuye el poder remineralización (en casos de anemia y debilidad). Además aporta catalizadores que hacen posible la asimilación de minerales.

Adsorbente, propiedad de fijar en sus moléculas impurezas de la sangre, piel, mucosas, etc. Así, contribuye a la limpieza con los órganos emuntorios (encargados de excretas y depurar) como intestinos, hepático-biliar, renal, pulmonar, drenaje articular, linfático y cutáneo. En los cuerpos con exceso de radiaciones las absorbe. Esta propiedad convierte a la arcilla en un elemento terapéutico interesante para tratar las lesiones producidas por las radiaciones ionizantes.

Analgésica y Antinflamatoria, para calmar el dolor y desinflamar contusiones, esguinces, golpes, heridas, quemaduras, picaduras e irritaciones. La arcilla tiene acción en varios puntos de acupuntura produciendo un aumento en el nivel de endorfinas. (36)

2.5.1.3. ARCILLA CHACCO

En la actualidad no existe un estudio que diga con exactitud como ayuda la arcilla Chacco en problemas ulcerosos. Un estudio que viene realizando la Químico Corina Álvarez, (1) profesora de la Universidad Nacional de Antonio abad del cusco, donde está realizando una purificación del Chacco, caracterizándolo y viendo que componentes presenta esta nos indica que esta propiedad se podría deber a que se ha encontrado altos contenidos de Magnesio y Aluminio dentro de la composición de la misma, recordemos que muchos antiácidos comercialmente conocidos tienen en su composición al Aluminio y Magnesio.

FIGURA N° 01

Muestra seca de Arcilla de chacco



Fuente:<http://1.bp.blogspot.com/_zrpsfr2d4ze/sud_u8wqrki/aaaaaaaaaam/xi4jmvheslc/s1600-h/chacko.jpg>

CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS DE LA ARCILLA “CHACCO”.

Estudios de Chacco de las características físico-químicas de la arcilla realizados en el Dpto. de Química de la facultad de Ciencias Físicas Químicas Y Matemáticas de la Universidad Nacional San Antonio Abad Del Cusco-Perú.

Indican que la arcilla Chacco desde el punto de vista mineralógico está compuesta por esméctita de gran pureza, identificándose pequeñas impurezas de cuarzo. La muestra en estado natural presenta un cierto grado de delaminación o desorden.

Su fórmula estructural media, es **(Si 7,45 Al 0,55) (Al 2, 54 Fe³⁺ 0,92 Mg 0, 64 Ti 0,04) Ca 0,18 K 0,19 Na 0,13**. Se trata de una esmectitadioctaédrica ($d_{060} = 1.49$ Å) de carga tetraédrica (beidellita). (1)

También se han encontrado, como impurezas, pequeñas cantidades de illita de fórmula (Si 6,77 Al 1,23) (Al 2,91 Fe³⁺ 0,73 Mg 0,46 Ti 0,03) Ca 0,08 K 1,01 Na 0,07, de muy baja carga (carga de vermiculita) acompañando a las esmectitas. Desde el punto de vista de la textura se trata de una arcilla muy homogénea y compacta formada por pequeñas placas de esméctita que constituyen agregados laminares con tamaños medios inferiores a 1 μm dispuestas según una textura tipo maíz expansionado. Entre los agregados laminares, se observan ocasionalmente placas de mayor tamaño, que se corresponden con partículas de illita recubiertas de láminas de esméctita. Asimismo, aparecen abundantes restos de caparazones fósiles de diatomeas dispuestos entre las esméctitas.

Estos caparazones se encuentran parcialmente disueltos, de forma que aparecen formando moldes en las esmectitas, y creciendo sobre los restos silíceos en otros casos. El área superficial de la arcilla chacco es de 81 m²/g, una superficie externa de 61 m²/g y una superficie de microporos de 20 m²/g.

El pequeño tamaño de partícula y la delaminación o desorden en la dirección de apilamiento de las láminas es el responsable relativamente de la alta superficie externa que presenta. (1)

La capacidad de adsorción de distintas moléculas orgánicas (poder secuestrante) en esta arcilla estará relacionada con dos factores:

- I. La elevada superficie externa que da lugar a numerosos bordes de partícula con abundantes enlaces rotos que son por tanto centros activos.
- II. El gran número de centros ácido tipo Bronsted que posee debido a su elevada carga tetraédrica.

La arcilla también tiene una atracción eléctrica negativa para todas las partículas cargadas positivamente. En el organismo, la mayor parte de los productos tóxicos están cargados positivamente, y estas toxinas se dirigen de manera irresistible hacia la arcilla.

Según Robert T. Martín, geólogo en el Instituto de Tecnología de Massachusetts, un gramo de este producto tiene una superficie de 800 metros cuadrados. Cuanto mayor sea la superficie, mayor será su capacidad de recoger partículas cargadas positivamente. Además, este experto en bentonita (otro nombre de la arcilla obtenida de algunas zonas volcánicas), dice “las partículas de arcilla, al tener la forma de una tarjeta, con las superficies negativas y los bordes negativos, proporciona una gran superficie de recojo de partículas de carga positiva, maximizando el volumen recogido en comparación con su peso”. El mismo informe que cita Martín proporciona un argumento importante, del que todo usuario de la arcilla es conciente, “para obtener la máxima eficacia en el cuerpo humano, debe ponerse en estado líquido coloidal o en estado de gel; es por eso que no puede ponerse en forma de tabletas”. En suspensiones acuosas, las partículas cargadas negativamente, están más individualizadas resultando así una fuerte atracción hacia las partículas cargadas positivamente. (35)

Además tenemos un conjunto de minerales oscuros cuyo rol en la salud aún no comprendemos del todo, como el oro y el cobre. Hubo un momento en la historia en que se razonó que el selenio y el cromo eran metales netamente tóxicos, hoy se prescriben en variedad de suplementos. Veamos una lista de minerales que ofrece la arcilla Chacco: (33)

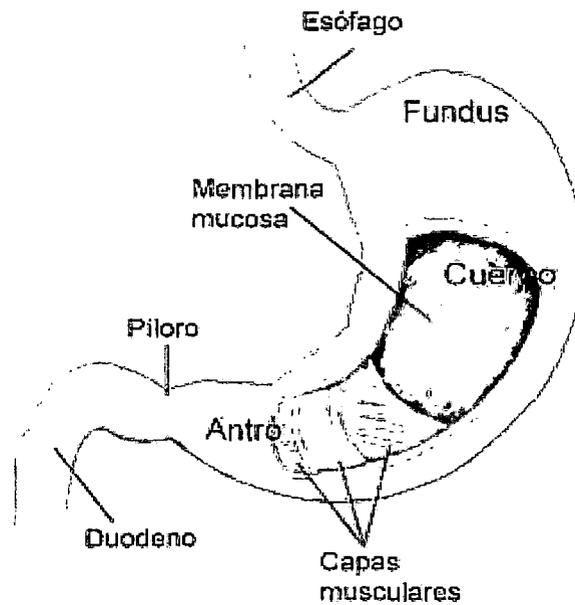
- | | | |
|------------|-------------|-------------|
| ❖ Aluminio | ❖ Bario | ❖ Molibdeno |
| ❖ Potasio | ❖ Magnesio | ❖ Talio |
| ❖ Silicio | ❖ Estroncio | ❖ Cadmio |
| ❖ Boro | ❖ Berilio | ❖ Sodio |
| ❖ Litio | ❖ Manganeso | ❖ Calcio |
| ❖ Estaño | ❖ Bismuto | ❖ Níquel |

2.5.2. ANATOMIA, HISTOLOGIA y FISILOGIA DEL ESTOMAGO HUMANO

2.5.2.1. CONSIDERACIONES ANATOMICAS

FIGURA N° 02

Anatomía macroscópica del estomago



Fuente: <<http://www.xenciclopedia.com/post/Anatomia/Estomago.html&docid=9J6Z2oobgWpnNM&imgurl>>.

El estómago es una dilatación sacciforme del tubo digestivo con forma de anzuelo o de J, localizada en el hemiabdomen superior e interpuesta entre el esófago y duodeno. Las paredes del estómago constan de 4 capas que, de adentro hacia afuera son:

- ❖ Mucosa.
- ❖ Submucosa.
- ❖ Muscular.
- ❖ Serosa.

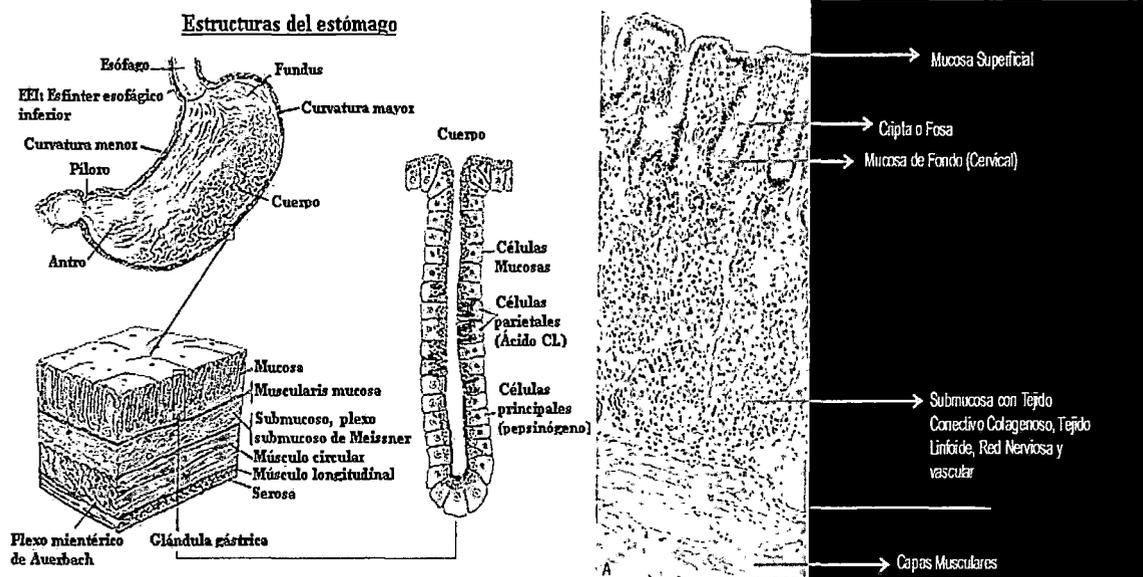
La mucosa del estómago forma pliegues regulares o arrugas. El seroso sobre las curvaturas mayor y menor se continúan con los epiplones mayor y menor.

La mucosa gástrica contiene muchas glándulas profundas. En las regiones del cardias y del píloro las glándulas secretan moco. En el cuerpo gástrico, incluyendo el fondo, las glándulas contienen células parietales (oxínticas), que secretan ácido clorhídrico y factor intrínseco, así como las células principales, (Cimógenas, pépticas), que secretan pepsinógenos. (9)(16)

2.5.2.2. ESTRUCTURA HISTOLOGICA DEL ESTOMAGO

FIGURA N° 03

Estructura del estómago



Fuente: <http://sociedadcanonica.blogspot.com/2012/10/divulgacion-para-todos.html>

CUADRO N° 01

DISPOSICION HISTOLOGICA DEL ESTOMAGO	
CAPA MUSCULAR	Capa muscular longitudinal Capa muscular circular Capa muscular oblicua
MUCOSA	Células gástricas Grietas (fosas- foveas) y sus células Lamina propia Muscular de la mucosa Zona superficial Y zona cervical o profunda
SUBMUCOSA	Tejido linfático Red vascular Red nerviosa: Ramos simpáticos y parasimpáticos

Fuente: <http://sociedadcanonica.blogspot.com/2012/10/divulgacion-para-todos.html>

La mucosa gástrica está formada por un epitelio que puede dividirse en superficial y glandular. El epitelio superficial y de revestimiento está formado por células columnares, secretoras de moco y bicarbonato, que se renuevan completamente cada 24 a 72 horas. Las glándulas desembocan en unas depresiones de la mucosa denominadas foveolas gástricas. El epitelio glandular varía según su localización cardial, fundica o antral.

Las glándulas cardiales son tubulares, se enrollan entre sí mismas como las esofágicas y están separadas por fascículos de células musculares lisas que ascienden desde la muscularis mucosae. El epitelio es mucoso, aunque pueden existir algunas células de ácido y pepsina.

Las glándulas fundidas u oxinticas son tubulares rectas constan de cuello y cuerpo y fondo. Contienen cuatro tipos de células:

- a) Las células mucosas, que tapizan el cuello y se mezclan con las células parietales en el cuerpo glandular emigrando hacia la superficie a medida que alcanzan la maduración.
- b) Las células parietales, de forma piramidal, son voluminosas y se localizan en el cuerpo glandular; su citoplasma es rico en mitocondrias y pobre en retículo endoplasmico y aparato de Golgi, el plasmalema apical forma canalículos intracitoplasmáticos ramificados cuya superficie interna está cubierta por micro vellosidades que se abren a la luz glandular; son responsables de la secreción de ácido clorhídrico.
- c) Las células principales se localizan más profundamente y son veinte veces más numerosas que las células parietales; tienen forma prismática, abundante retículo endoplasmico y gránulos de secreción que contienen pepsinogeno.
- d) Las células endocrinas, situadas en la membrana basal y las células principales, que se tiñen con sales de cromo o plata y con técnicas inmunohistoquímicas para gránulos de neurosecreción. Estas células secretan aminas biológicamente activas formando parte del sistema neuroendocrino.

Las glándulas antrales o pilóricas, que secretan sustancias endógenas como la gastrina y la somatostatina. (16)

A) BARRERA MUCOSA DEL ESTOMAGO

Como consecuencia de la secreción ácida, la concentración de H^+ en la luz gástrica es de uno a tres millones de veces superior a la existente en la sangre. Cualquier membrana semipermeable sometida a esta gradiente de concentración sería automáticamente destruida. Sin embargo no se produce la digestión del estómago. En 1954, Hollander, en un intento por explicar este fenómeno, describió la existencia de una (barrera mucosa) formada por el moco y el epitelio superficial de la mucosa gástrica, que sería capaz de resistir el ataque ácido péptico y

mantener el gradiente de hidrogeno participando múltiples mecanismos defensivos, estos mecanismos se pueden dividir en dos grupos: el de las barreras frente a la difusión de los H^+ entre los que se encuentran la capa de moco-bicarbonato y el epitelio superficial de la mucosa gástrica y de los mecanismos que eliminan el ácido retrodifundido de la mucosa ya sea por la neutralización en el epitelio o intersticio.

El moco y el bicarbonato secretados por las células mucosas también tienen una función importante en la protección del duodeno contra el daño cuando el jugo gástrico rico en ácido llega al estómago. Las prostaglandinas estimulan la secreción de moco. La secreción de bicarbonato también se secreta por estimulación de las prostaglandinas y por reflejos locales (12) (9).

B) MECANISMOS DEFENSIVOS DE LA BARRERA MUCOSA

Los factores que participan en este proceso son:

1. Capa estable de moco y bicarbonato.
2. Células epiteliales superficiales.
3. Renovación celular.
4. Marca alcalina.
5. Microcirculación.
6. Prostaglandinas.
7. Nervios sensoriales.
8. Matriz extracelular.

1. Capa estable de Moco y Bicarbonato

La primera línea de defensa de la mucosa es la capa estable formada por el gel mucoso y el bicarbonato que cubren la superficie luminal mucosa y así mantienen un microambiente neutro en las células superficiales epiteliales. Además de ser parte de la capa estable, el moco se secreta como una glicoproteína (mucinas) de muy alto peso molecular secretadas por células caliciformes y forman una delgada capa adherente sobre la mucosa que lubrica el contenido luminal, retarda la difusión de hidrogeniones y pepsina, contiene péptidos del trébol, el cual le confiere una resistencia sustancial a la degradación por parte de proteasas incluyendo la pepsina inhibiendo la activación del pepsinógeno y ejerce una acción antibacteriana. Un grupo de hormonas gastrointestinales como la gastrina y secretina; la prostaglandina E2 y agentes colinérgicos estimulan la secreción de moco. También algunos medicamentos activos tópicamente (tal como los antiácidos) estimulan la secreción de moco.

2. Células Epiteliales superficiales

La segunda línea de defensa mucosa está formada por la capa continua de células epiteliales superficiales que segregan moco y bicarbonato que son atrapados debajo de la capa de moco neutralizando cualquier ácido que difunda por retrodifusión a través del moco (contribuyendo a la capa estable) y generan prostaglandinas. Debido a la presencia de fosfolípidos en su superficie, estas células son hidrofóbicas, repeliendo el ácido y agentes dañinos hidrosolubles. Interconectados por uniones firmes (o rígidas), las células superficiales epiteliales forman una "barrera" que previene la retrodifusión de ácido y pepsina.

3. Renovación Celular

La continua renovación celular, desde células progenitoras en la zona proliferativa mucosa, produce el reemplazo de células superficiales dañadas o viejas. Estas células progenitoras en la zona del cuello de la glándula, expresan receptores para el factor de crecimiento epidérmico y péptido relacionado, como el factor de crecimiento transformante alfa que son los principales factores de crecimiento

responsables de esta proliferación celular. Usualmente lleva de 3 a 5 días reemplazar completamente el epitelio superficial. Más tiempo (meses) toma reemplazar las células glandulares. La injuria superficial al epitelio mucoso es restituida en algunas horas por medio de la migración de células del área del cuello.

4. Marca Alcalina

Las células parietales secretantes de HCl al lumen gástrico en forma simultánea secretando bicarbonato dentro del lumen de la microvascularidad adyacente. De allí el bicarbonato es transportado hacia la porción superior de la foveola contribuyendo al microclima neutro en la superficie luminal.

5. Microcirculación

La microcirculación mucosa libera oxígeno y nutrientes a la mucosa completa y remueve sustancias tóxicas. El endotelio microvascular genera vasodilatadores tales como la prostaciclina y el óxido nítrico (NO), que protegen a la mucosa gástrica contra la injuria y se oponen a la acción dañina de la mucosa de los vasoconstrictores, como leucotrieno C4' tromboxano A2 y endotelina. Cuando la microvasculatura está dañada, las células endoteliales de la microvascularidad periférica a las áreas lesionadas inician la reparación y reconstrucción de la trama microvascular a través de la angiogénesis. El flujo sanguíneo mucoso es el principal factor contribuyente para mantener la salud de la mucosa gástrica y está regulado por el óxido nítrico y las prostaglandinas.

6. Prostaglandinas

La generación permanente de prostaglandinas E2 (PGE2) y prostaciclina (PGI2) por la mucosa es crucial para mantener la integridad de la mucosa. Las prostaglandinas de la serie E estimulan la producción de moco y bicarbonato, favorece el flujo sanguíneo de la mucosa y previene el éstasis asociado con el daño vascular inducido por irritantes, ya que inhibe la adherencia de neutrófilos al endotelio dañado.

Casi todos los mecanismos defensivos de la mucosa son estimulados o facilitados por prostaglandinas exógenas o endógenas. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas por agentes antiinflamatorios no esteroideos o la neutralización de las prostaglandinas endógenas por anticuerpos específicos resultan en la formación de úlceras gástricas e intestinales.

7. Nervios Sensoriales

La estimulación de nervios sensoriales gástricos conduce a la liberación de neurotransmisores como el péptido relacionado al gen de la calcitonina (PRGC) y la sustancia P en las terminaciones nerviosas, localizados dentro o cerca de los grandes vasos submucosos. PRGC ejerce una acción protectora de la mucosa más probablemente a través de la vasodilatación de los vasos submucosos por vía generación de óxido nítrico.

8. Matriz Extracelular

La matriz extracelular y sus componentes específicos tales como fibronectina, laminina, y colágeno proporcionan un soporte estructural para las células epiteliales y endoteliales, y juegan un importante rol en la adherencia, migración, proliferación y diferenciación celular.

La matriz extracelular está compuesta por células (fibroblastos, miofibroblastos), glucosaminoglicanos (proteoglicanos unidos a proteínas ácido hialurónico no ligado a proteínas y heparina), proteína fibrilares tales como colágenos y elastina y glicoproteínas no filamentosas (fibronectina, laminina, entactina, ondulina y otros).

Los componentes de la matriz extracelular están unidos a través de integrinas con el citoesqueleto celular permitiendo la transferencia bidireccional de información respecto a la forma de la célula y su crecimiento. Fijación celular, migración, proliferación y diferenciación. La matriz extracelular contiene componentes que conducen la comunicación a las células respecto a cambios en su ambiente. Estos componentes permiten la interacción de la matriz extracelular con el epitelio gástrico mucoso y las células endoteliales.

2.5.2.3. FISILOGIA DEL ESTOMAGO HUMANO

A) FISILOGIA DE LA MOTILIDAD GASTRICA

Las funciones motoras del estómago tienen por objetivo el almacenamiento de los alimentos, la mezcla del contenido gástrico y el vaciamiento progresivo hacia el duodeno. (26)

B) FISILOGIA DE LA SECRECION GASTRICA

Las células de las glándulas gástricas secretan a diario cerca de 2500 ml de jugo gástrico. Este jugo contiene una variedad de sustancias. El ácido clorhídrico secretado por las glándulas en el cuerpo del estómago, mata muchas bacterias ingeridas, ayuda a la digestión proteínica, proporciona el pH necesario para que la pepsina inicie la digestión de las proteínas y estimula el flujo de bilis y de jugo pancreático. Está lo suficientemente concentrado como para originar lesiones tisulares, pero en individuos normales la mucosa gástrica no se irrita o digiere debido al hecho de que el jugo gástrico también contiene moco. Este que es secretado por las células mucosas del estómago, están constituidos por glucoproteínas llamadas mucinas.

Las células de la superficie de la mucosa también secretan bicarbonato que es atrapado en el gel de moco, de tal manera que se establece un gradiente de pH que va de 1 a 2 en el lado luminal, y de 6 a 7 en la superficie de las células epiteliales. El ácido clorhídrico secretado por las células parietales en las glándulas gástricas cruza esta barrera en conductos similares a dedos, dejando intacta el resto de la capa de gel. (9)

COMPONENTES PRINCIPALES

- ❖ **Mucus y HCO₃**: El moco es un gel viscoso, resbaladizo que recubre las superficies mucosas del tracto gastrointestinal. Sus características se deben a glicoproteínas que forman geles denominadas mucinas. Las mucinas son el producto orgánico principal secretado por las células de la superficie epitelial. Los monómeros de la mucina son glicoproteínas con una masa molecular de

aproximadamente 50 kDa; altamente glicosidados con solo alrededor de un 15%-20% de su masa está constituida por el core de proteína. Unos 100-200 oligosacáridos están unidos a lo largo del core de proteína vía grupos hidroxilo (glicosidación de enlace-O) a residuos de serina y treonina. Además del moco turbio visible, las células superficiales secretan un fluido rico en NaHCO_3 . La cual actúa como un medio de protección al bajo pH y las condiciones pépticas del lumen gástrico.

- ❖ **Pepsinas:** La principal enzima del jugo gástrico es la pepsina, si bien existen otras enzimas importantes para funciones específicas, pero en cantidades mucho menores, tales como la lipasa gástrica, que es la más efectiva contra los triglicéridos con ácidos grasos de cadena corta y gelatinasa, todas derivadas de las células principales o células zimógenas. La pepsina gástrica es en realidad un conjunto heterogéneo de proteínas responsables de la actividad proteolítica del jugo gástrico. Éstas son secretadas en forma de precursores zimógenos inactivos llamados pepsigénos, el pepsigeno y el pepsigeno II, ambas variantes moleculares que se diferencian en carga neta y/o peso molecular (isozimas). La actividad catalítica de la pepsina es la de una endoproteasa, que rompe preferentemente los enlaces peptídicos que involucran aminoácidos aromáticos y un aminoácido adyacente, generando productos de digestión fragmentados de muy diversos tamaños.
- ❖ **Ácido clorhídrico:** En un estomago adulto promedio se secretan de 2 a 3 litros de jugo gástrico al día. La acidez y la composición iónica del producto de secreción gástrica no es constante, pero varía con la velocidad de flujo del volumen, o velocidad de secreción.
- ❖ **Factor intrínseco:** Es una glicoproteína de 55000 Da, secretada en los humanos por las células parietales junto con el ácido clorhídrico. Este factor se une a la vitamina B12 formando un complejo que es resistente a la digestión y se une a los receptores en el íleon para promover la absorción de la vitamina B12. (5) (32)

C) CONTROL DE LA SECRECIÓN GÁSTRICA:

a) CONTROL NERVIOSO

Psíquica: en una fase condicionada, la cual consiste en que el pensamiento en comida, visión, olor mediante una vías de asociación cerebrales, en las cuales se envía información al bulbo raquídeo y mediante el parasimpático o vago se producirá la secreción del jugo gástrico.

Cefálica: la presencia de alimentos en la boca, estimula los receptores y por medio del nervio gustativo se informa al bulbo raquídeo, y gracias al parasimpático se produce la secreción gástrica.

Gástrica e intestinal: la distensión a nivel del estómago de los alimentos, produce la estimulación del bulbo raquídeo y mediado por el parasimpático se produce la producción del parasimpático.

b) CONTROL HORMONAL

Gástrica: cuando en el estómago existe cantidades elevadas de aminoácidos, péptidos de los alimentos, estos estimulan a las células G, las cuales producen gastrina, liberando a la sangre, circularon a través de ella y regresando al estómago, el cual se producirá la secreción del jugo gástrico en forma de ácido y pepsinògeno por tanto los aminoácidos regulan su propia secreción.

Intestinal: cuando el material del duodeno (quimo) es ácido, se producirán unas hormonas (secretina, péptido inhibitorio gástrico -GIP-) las cuales pasaran a la sangre, circulando y dirigiéndose hacia el estómago; sus células diana serán las células G, produciendo la inhibición de la gastrina y descendiendo el pH, de esta forma se protegerá al duodeno.

2.5.2.4. DEFINICION DE GASTRITIS O LESIONES PEPTICAS

Se le denomina gastritis a la inflamación de la mucosa gástrica, presentándose rojizas en flama o como hemorragias subepitelial. Puede variar desde una ligera inflamación hasta el desarrollo de erosiones múltiples, con siguiente pérdida de sangre líquidos hísticos. Sin embargo, el diagnóstico de certeza es mediante un estudio histopatológico de la biopsia de mucosa gástrica. (34)

Erosión es una lesión superficial debida a una necrosis epitelial, que no atraviesa la muscularis mucosae, por lo que la cura no deja cicatriz, macroscópicamente es de pequeño tamaño, plana o con ligero rodete debido al edema.

2.5.2.4.1. GASTRITIS AGUDA

La gastritis aguda se genera cuando la mucosa gástrica que encierra al estómago sufre una hinchazón, produciéndose diversas anomalías, como hemorragias subepiteliales. De todas maneras, no necesariamente todo el estómago se va a ver afectado.

a) Gastritis agudas infecciosas

Destacan las de origen bacteriano, producidas por la ingestión de alimentos contaminados por gérmenes o sus toxinas. Las más frecuentes serán las gastritis agudas por *H. pylori* en la fase inicial de la infección, que suelen pasar inadvertidas por asintomáticas. En el curso de diversas infecciones pueden producirse gastritis agudas, bien secundarias al síndrome tóxico de la infección general o por localización del germen cuando éste sea especialmente virulento, entre las que se incluyen las gastritis «flemonosas» o «supurativas», secundarias a la invasión bacteriana de la pared gástrica. Se llegará al diagnóstico mediante el análisis histológico y/o microbiológico de las muestras obtenidas por endoscopia. El tratamiento dependerá, lógicamente, del agente causal identificado, aunque en las formas leves serán suficientes las medidas dietéticas simples y la terapia sintomática. Además del tratamiento antibiótico, la intervención quirúrgica urgente

está indicada en las formas perforativas y en las gastritis flemonosas y enfisematosas.

b) Gastritis aguda erosivo-hemorrágica

En este tipo de gastropatía las lesiones se observan endoscópicamente y, en general, no se requiere la obtención de biopsias, a menos que se sospeche algún tipo especial de gastritis. Sus causas fundamentalmente los fármacos, en especial los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y el alcohol. (6) (8)

2.5.2.4.2. GASTRITIS CRÓNICAS

A su vez, se clasifican en dos grandes categorías, en función de la presencia de atrofia y, en caso de existir, de la distribución de ésta. La infección por *H. pylori* representa, con mucho, la causa fundamental de la gastritis crónica (inespecífica, no autoinmune), habiéndose estimado que aproximadamente la mitad de la humanidad presenta algún grado de inflamación gástrica asociada al microorganismo.

CLASIFICACIÓN DE LA GASTRITIS CRÓNICA

La clasificación de Sídney es quizá el intento más importante que se ha efectuado para aunar todas las clasificaciones de la gastritis crónica, tan diferentes y confusas. Incluye, a su vez, dos tipos de clasificaciones, una histológica y otra endoscópica (aunque esta última no ha tenido el éxito esperado, debido fundamentalmente a la mencionada falta de correlación entre los aspectos endoscópicos e histológicos de la gastritis). La clasificación histológica se basa en tres parámetros: la etiología, la cronología y topografía (afectación predominante de cuerpo, de antro o pangastritis), y la morfología (que incluye cinco variables cuantificables, como inflamación, actividad, atrofia, metaplasia intestinal y densidad de *Helicobacter pylori*, así como otras no cuantificables). (35)

CUADRO N° 02

Clasificación de la gastritis crónica según el sistema sydney

TIPO	FACTORES ETIOLOGICOS	SINONIMOS
No atrófica	H. pilory	Superficial Folicular
Atrófica autoinmune	Autoinmunidad	Corporal difusa Asociada a anemia perniciosa
Multifocal	H. pilory dieta factores ambientales	Ambiental Metaplasica Tipo AB
Formas especiales gastritis química	Irritación química Bilis AINES	Reactiva De reflujo AINE
Por irradiación linfocítica	Irradiación Idiopáticas Fármacos	Varioliforme (endoscópica) Asociada a enfermedades celiaca
Granulomatosa no infecciosa	Enfermedades de Crohn Síndrome de wegner	Granulomatosa
Eosinofílica	Alergias alimentarias	Alérgica
Otras gastritis infecciosas	Bacterias Hongos Virus Parasitos	Flemonosa

Fuente: <http://www.cirugest.com/htm/revisiones/cir13-02/13-02-03.htm>

2.5.2.4.3. CAUSAS DE LA GASTRITIS

Son varias las causas como:

- los malos hábitos alimenticios que irritan el estómago debido a que aumentan la producción de ácido gástrico (café, refrescos, bebidas alcohólicas), goma de mascar, jugo de naranja, jugo de tomate y comidas muy condimentadas. Además, no es aconsejable consumir comidas muy calientes o muy frías ya que también irritan el estómago.
- los antiinflamatorios no esteroideos bloquean la acción de la enzima Ciclooxigenasa 1 que interviene en la formación de prostaglandinas gastroprotectoras, lo cual deja indefenso al estómago y el ácido gástrico irrita la mucosa del estómago, (aspirina, piroxicam, indometacina, etc.) Otro son los antineoplásicos, inhiben el crecimiento y la reproducción de las células y al ser las células del tracto gastrointestinal de rápida regeneración, el uso de estos Fármacos también disminuye la formación de la capa protectora de la mucosa estomacal.
- el estrés, aunque su influencia es controversial la evidencia clínica ha demostrado que el estrés favorece a la aparición de enfermedades ácido pépticas como la gastritis. Otra teoría es que el estrés disminuye la respuesta inflamatoria y la resistencia a infecciones por *Helicobacter pylori*.
- En lo que respecta a *Helicobacter pylori*, se sabe que esta bacteria produce gastritis crónica en todos los pacientes infectados; además, favorece la aparición de úlcera péptica (en 20% de los pacientes infectados) y cáncer gástrico (en menos del 1% de los pacientes infectados). (34)

La infección por *Helicobacter pylori* es muy común, en la actualidad el 50% de la población mundial ha sido colonizada por este microorganismo. Esta infección se transmite de persona a persona por tres vías: fecal-oral, oral-oral y iatrogénica. (42)

2.5.2.4.4. SÍNTOMAS DE LA GASTRITIS

Los síntomas de la gastritis suelen ser ardor, dolor e inflamación del estómago, pérdida del apetito, náuseas, hipo, eructos, gases, mal sabor de boca, vómitos y sensación de vacío gástrico. Si usted tiene varios de las características mencionadas, es probable que tenga gastritis.

Acuda al médico, él realizará una endoscopia, es un examen que consiste en introducir un tubo que contiene una cámara para revisar un órgano hueco o una cavidad corporal, para ver su aparato digestivo superior. Esto no le dolerá nada porque usted estará sedado. Si observa intromisión de glóbulos blancos en sus tejidos, es posible que le diagnostiquen gastritis. (41)

2.5.2.5. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DE LAS PATOLOGÍAS GÁSTRICAS

- a) Congestión.-** es el aumento de la cantidad de sangre presente en los vasos de un órgano, como es el caso del estómago, más específicamente de la mucosa la cual se observa enrojecida, a veces por áreas.
- b) Hiperplasia epitelial.-** En este caso si aumenta el número de células en el órgano, haciendo que aumente su tamaño. En las patologías gástrica se caracteriza por un engrosamiento considerable de las rugosidades de los pliegues gástricos, también es posible que se produzcan crecimientos en los pliegues de la mucosa gástrica en el caso de neoplasias gástricas. A hiperplasia de las células parietales se asocia con hipersecreción de ácido.
- c) Erosión.-** Significa la pérdida del epitelio superficial, con un defecto de la mucosa que no atraviesa la muscular de la mucosa. Se acompaña de un abundante infiltrado inflamatorio agudo y extrusión hacia la luz de un exudado purulento que contiene fibrina. La hemorragia puede ocurrir de modo independiente y genera un punteado de manchas oscuras en una mucosa por lo demás hiperemia o con erosiones. Pueden aparecer áreas grandes de mucosa gástrica denudada, pero la afectación es superficial y rar vez afecta

toda la profundidad de la mucosa. Estas lesiones están separadas solo un paso de las úlceras de estrés.

- d) Inflamación.-** La inflamación es una reacción de la microvasculatura caracterizado por el desplazamiento de líquido y leucocitos de la sangre hacia el compartimento extravascular, en este caso es dirigido hacia la mucosa del estómago. Se caracteriza por la presencia de neutrófilos por encima de membrana basal (dentro del espacio epitelial). La inflamación es superficial y puede afectar al antro, al cuerpo o a ambos. La inflamación es la responsable de la permeabilidad de los vasos sanguíneos y aumento del flujo sanguíneo.
- e) Edema.-** Es el aumento patológico de líquidos en los tejidos. La mucosa aumenta su temperatura y al aumentar la permeabilidad de los vasos sanguíneos por la inflamación producida, esto permite que el plasma fluya hacia el tejido conectivo y así aumente el tamaño, a lo cual se denomina edema.
- f) Necrosis.-** Se produce por lesión aguda de la célula en condiciones patológicas, es decir, derivada de alguna situación no fisiológica que produce la muerte celular (puede denominarse asesinato). La necrosis en las formas menos graves, afecta las cúspides de los pliegues de la mucosa gástrica; pero puede ser difusa, superficial o profunda, a veces son necrosis, desgarro y perforación de la pared. Si el individuo sobrevive, las partes necrosadas o escaras de la mucosa son aisladas de los tejidos remanentes por un proceso de reblandecimiento y terminan desprendiéndose. Se forman úlceras longitudinales que corresponden a los pliegues de la mucosa o bien úlceras más extendidas.

2.5.2.6. ULCERA GÁSTRICA

Es una lesión más profunda que la erosión, algo más grande, que atraviesa mucosa, alcanzando a veces la muscular y más raramente la serosa. La reacción fibrosa a nivel del fondo o a su alrededor no existe o es mínima, dado su carácter de aguda, hecho que la diferencia de la úlcera crónica.

Se sabe que la úlcera crónica, se debe a la ruptura en última instancia en el epitelio entre los mecanismos defensivos de la mucosa y la agresión del jugo gástrico, que en condiciones normales no lo es.

2.5.2.6.1. CLASIFICACIÓN Y LOCALIZACIÓN

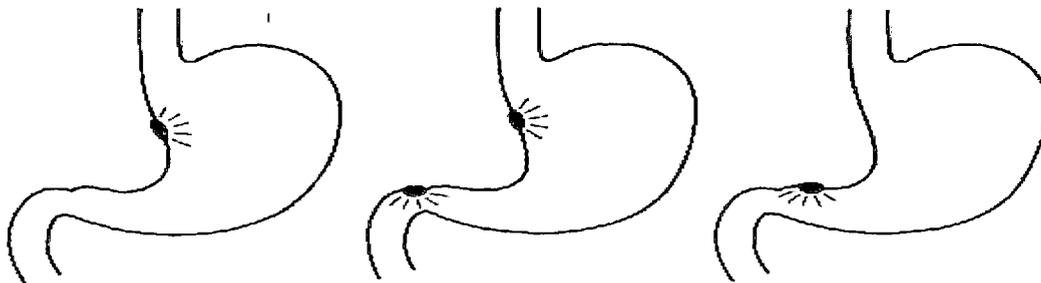
En la actualidad se diferencian distintos tipos de úlceras con diversos factores causantes. En 1965 Johnson distingue tres tipos:

- ❖ Tipo I: Localizado en curvatura menor y cursa con hipoacidéz.
- ❖ Tipo II: De la curvatura menor. Asociada con úlceras del duodeno.
- ❖ Tipo III: Se localiza cerca del píloro y se comportan como las úlceras del duodeno.

Las úlceras gástricas crónicas suelen ser únicas, pero en menos del 5% hay úlceras simultáneas. (14)

FIGURA N° 4

Localización de las úlceras gástricas



Fuente:<http://estudiosrecientes.blogspot.com/2010/05/ulceragastrica.html&docid=IKMq2LGmAea7OM&imgurl>

2.5.2.6.2. SINTOMAS DE LA ULCERA GASTRICA

El dolor abdominal es el síntoma más frecuente se localiza en el epigastrio, se describe como ardor, dolor corrosivo o sensación de hambre doloroso, presenta un ritmo horario relacionado con la ingesta; generalmente aparece entre 1 y 3

horas después de las comidas cediendo con la ingesta de comida o antiácidos (en la úlcera gástrica el dolor puede aumentar con la ingesta de alimentos).

Aunque la sintomatología sea sugestiva, las características del dolor son inespecíficas y muchos pacientes prefieren características atípicas. De la misma manera algunos pacientes (sobre todo de edad avanzada y tratados con AINES) están asintomáticos, debutando con alguna complicación de la enfermedad.

2.5.2.6.3. COMPLICACIONES DE LA ÚLCERA GÁSTRICA

Hemorragias digestivas.- es la complicación más frecuente de la úlcera gastroduodenal. Aproximadamente un 20 % de los pacientes ulcerosos padecerán al menos un episodio de hemorragia en la evolución de su enfermedad.

Perforación.- es la perforación aguda de la úlcera a la cavidad peritoneal libre. Más frecuente en hombres, más frecuente la úlcera duodenal localizándose mayoritariamente en la pared anterior de la primera porción del duodeno.

Penetración.- es frecuente en las úlceras de cara posterior y tiene lugar cuando la perforación se establece lentamente y la úlcera se exterioriza penetrando en un órgano vecino (úlcera penetrante). Los órganos más frecuentemente afectados son: páncreas, epiplón, vía biliar, hígado, mesocolon y colon.

2.5.2.7. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El control farmacológico de la secreción ácida gástrica ha demostrado ser eficaz en la remisión de los síntomas de la gastritis e incluso puede acelerar su curación. Actualmente existen tres opciones terapéuticas para su tratamiento: (cuadro N° 03)

- ❖ inhibir la secreción ácida (anti secretores como omeprazol, ranitidina).
- ❖ neutralizar el ácido (antiácidos como hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio).
- ❖ proteger la mucosa gástrica (protectores de la mucosa como sucralfato, misoprostol). (35)

CUADRO N° 3

GRUPO	FARMACO	MECANISMO DE ACCION	INDICACIONES	DOSIS	CONTRAINDICACIONES	RAMS
ANTIACIDOS	Hidróxido de aluminio y magnesio	Las sales alcalinas de AL ³⁺ , Mg ²⁺ y Na ⁺ eleva el pH de la cavidad gástrica, neutralizan el ácido.	Alivian los síntomas de la úlcera péptica, dispepsia no ulcerosa y reflujo gastroesofágico.	140 mEq de antiácido 1 y 3 hrs después de cada comida.	No administrar en pacientes con hipofosfatemia, con restricción de sodio, ICC deterioro renal o hepático.	Las sales de aluminio producen estreñimiento producen diarrea.
ANTI-SECRETORES GATRICOS	Antagonista de receptores H-2 (ranitidina, cimetidina, famoditina, nizatidina)	Bloquean competitivamente la acción de la histamina a nivel de los receptores H-2.	Úlcera gástricaesofagitis péptica, úlcera de estrés, síndrome de Zollinger-Ellison, hemorragia digestiva alta.	Cimetidina 400 a 600 mg al acostarse Ranitidina 300 mg	Usar con precaución en pacientes con hepatopatía y alteración renal.	Con cimetidina estados de confusión, con ranitidina lo más frecuente es cefaleas, mareos, náuseas, dolor abdominal.
	Antimuscarínicos (pirencepina)	Reduce la secreción de ácido y pepsina al bloquear los receptores M1.	Úlceras péptica.		No usar en pacientes con hiperplasia prostática, íleo paralítico, estenosis pilórica.	Sequedad de la boca y visión borrosa.
INHIBIDORES	Inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol)	Produce inhibición irreversible de H ⁺ /K ⁺ ATPasa.	Hiperacidez gástrica, síndrome de Zollinger Ellison, esofagitis, ulceración del esófago.	20 mg una vez al día.	No se han establecido contraindicaciones importantes.	Molestias gastrointestinales, náuseas y cefaleas.
	octeotride	Inhibe la secreción de varias hormonas peptídicas circulantes,	Enfermedad ácido péptica síndrome de Zollinger Ellison.	100 a 600 µg al día.		Náuseas y vómitos

Fuente: <<http://www.cirugest.com/htm/revisiones/cir13-02/13-02-03.htm>>

2.5.3. IDENTIFICACION Y CUANTIFICACION DEL ALUMINIO Y MAGNESIO EN LA ARCILLA CHACCO

2.5.3.1. DETERMINACION COLORIMETRICA DEL ALUMINIO

La base para lo que los químicos llaman análisis colorimétrico es la variación en la intensidad del color de una solución con cambios en la concentración. El color puede deberse a una propiedad inherente del constituyente mismo, por ejemplo, el Permanganato (MnO_4^-) es púrpura o puede deberse a la formación de un compuesto colorido como consecuencia de la adición de un reactivo adecuado. Comparando la intensidad del color de una solución de concentración desconocida con las intensidades de soluciones y de concentraciones conocidas, se puede determinar la concentración de una solución desconocida.

Aunque el ojo puede discernir diferencias en intensidad de color con exactitud razonable, es común usar para este propósito un instrumento conocido como espectrofotómetro, el cual elimina el error "humano". Básicamente, es un instrumento que mide la fracción de un rayo de luz incidente de una longitud de onda particular y de intensidad que es transmitida por la muestra.

Para una sustancia dada, la cantidad de luz absorbida depende de

1. La concentración.
2. La celda o longitud de la trayectoria.
3. La longitud de onda de la luz.
4. El solvente.

2.5.3.2. DETERMINACION VOLUMETRICA DEL MAGNESIO

Para medir los volúmenes de los líquidos se utilizan normalmente probeta, bureta y pipeta, sin embargo, en trabajos cuantitativos que se realizan con sustancias líquidas se requiere de volúmenes exactos y para esto se utilizan buretas y pipetas con las cuales se pueden registrar cantidades fijas de reactivos. Las probetas solo deben usarse cuando no se requiera hacer mediciones exactas de volúmenes. Las

características que debe poseer un excelente trabajo en el laboratorio de Química deben ser:

Precisión: El método es preciso si cuando se hace la misma determinación repetidas veces se halla siempre el mismo valor. La precisión absoluta es difícil, si no imposible de lograr, pues tanto los equipos como los materiales de laboratorio tienen cierto margen de error que sumados contribuyen al error final de la prueba.

Exactitud: Expresa la concordancia entre el valor obtenido y el valor aceptado de la cantidad. La exactitud se expresa en términos de error absoluto, es decir, el valor determinado experimentalmente menos el valor aceptado. El valor relativo corresponde al error dividido entre el valor aceptado. Los métodos que proporcionan resultados exactos usualmente se usan como métodos de referencia, contra los cuales se constata la exactitud de los demás métodos.

Volumetría: También llamada valoración química, método químico para medir cuánta cantidad de una disolución se necesita para reaccionar exactamente con otra disolución de concentración y volumen conocidos. Para ello se va añadiendo gota a gota la disolución desconocida o problema a la otra disolución (disolución valorada) desde un recipiente cilíndrico denominado bureta, hasta que la reacción finaliza. Según el tipo de reacción que se produzca, la volumetría será, por ejemplo, volumetría ácido-base, de oxidación-reducción o de precipitación. El final de la reacción suele determinarse a partir del cambio de color de un indicador, como papel de tornasol o una mezcla especial de indicadores denominada indicador universal.

Si se prepara una cantidad de ácido o base con una concentración conocida, se puede medir cuánta cantidad de la otra disolución se necesita para completar la reacción de neutralización, y a partir de ello determinar la concentración de dicha disolución. Para determinar cuánto ion cloruro hay en una disolución se emplea una disolución de nitrato de plata de concentración conocida. Cuando la reacción se completa se forma cloruro de plata insoluble, que aparece en el fondo del líquido como un precipitado blanco.

2.5.4. PREFORMULACION

La Preformulación implica la realización de diferentes estudios destinados a conocer la compatibilidad de los componentes de una forma farmacéutica, que frecuentemente está supeditada a exigencias clínicas. Todos los componentes se eligen de manera intencionada para obtener el producto final, de acuerdo a su función específica determinada.

El desarrollo de una nueva formulación implica una selección de excipientes y la realización de un proceso tecnológico de complejidad variable. Entre las razones que justifican la formulación farmacéutica podemos destacar las siguientes:

- ❖ Mejorar las características organolépticas desagradables que presentan algunos principios activos.
- ❖ Proteger al fármaco de una degradación en su paso a través del tracto gastrointestinal.
- ❖ Evitar la degradación por agentes externos.
- ❖ Facilitar la incorporación del fármaco directamente a la sangre.
- ❖ facilitar la correcta dosificación de fármaco de elevada potencia.
- ❖ Alcanzar una distribución selectiva de fármacos con elevada toxicidad.
- ❖ Controlar el proceso de liberación del principio activo.

El desarrollo de una forma farmacéutica debe ir precedido del conocimiento de determinadas propiedades físicas, químicas y biofarmacéuticas y la influencia sobre estas de los excipientes y proceso tecnológico. La caracterización de estas propiedades constituye la etapa de preformulación farmacéutica necesaria para conseguir las tres cualidades fundamentales del medicamento: estabilidad, seguridad y eficacia. La preformulación implica la realización de diferentes estudios destinados a conocer. (10)

1. Pureza.
2. Tamaño de partícula.
3. Solubilidad.
4. Capacidad de absorción.

5. Estabilidad.
6. Compatibilidad con excipientes.
7. Otras propiedades específicas de la forma farmacéutica.

2.5.4.1. PUREZA

Una vez que la estructura química de un principio activo es conocida. Es necesario establecer su grado de pureza. La mayoría de productos contienen cantidades variables de impurezas inorgánicas como cloruros, sulfatos, fosfatos, metales pesados, etc. Para muchos productos algunas de estas impurezas son bien conocidas y las farmacopeas incluyen los ensayos para su detección y evaluación, así como los límites máximos permitidos para las impurezas más habituales.

Otro tipo de impurezas son aquellas constituidas por productos estructuralmente relacionados con el principio activo y que pueden tener diferente procedencia. Los estudios de inestabilidad acelerada permiten identificar mediante técnicas analíticas adecuadas, si alguno de los contaminantes es un producto de degradación del principio activo.

La determinación del punto de fusión o el análisis termo gravimétrico contribuyen a establecer el grado de pureza de numerosos fármacos. No obstante, con frecuencia es preciso recurrir a técnicas de separación como la cromatografía.

La presencia de impurezas debe ir seguida de su aislamiento o síntesis para realizar los correspondientes estudios toxicológicos. Especialmente ante estructuras químicas asociadas a algún tipo de actividad.

El estudio de la pureza de materias primas farmacéuticas es de un gran interés en la actualidad, debido al registro de numerosos fármacos al amparo de la patente de procedimiento y por el impulso que recibirá en los próximos años el desarrollo de genéricos. (10)

2.5.4.2. TAMAÑO DE PARTÍCULA

El tamaño de partícula de fármacos e excipientes constituye otra propiedad de gran interés. Por sus repercusiones en los procesos tecnológicos y en las características biofarmacéuticas, son numerosas las formas farmacéuticas que recurren al empleo de partículas sólidas finamente divididas, como polvos, suspensiones, aerosoles, capsulas, granulados, comprimidos, etc. El tamaño y su distribución influye fundamentalmente sobre los siguientes aspectos:

- ❖ Propiedades organolépticas.
- ❖ Uniformidad de contenido.
- ❖ Estabilidad física y química.
- ❖ Propiedades reológicas.
- ❖ Velocidad de disolución.
- ❖ Velocidad de absorción.

Para productos escasamente hidrosolubles puede aumentar la velocidad de disolución por una disminución del tamaño de partícula. Existen numerosos métodos para determinar el tamaño de partícula de productos farmacéuticos. La selección del método más adecuado está condicionada por el rango del tamaño de las partículas. Siendo posible recurrir a métodos ópticos (microscopia, ultramicroscopia, etc.), mecánicos (tamización, filtración, etc.), gravitacionales (sedimentación, ultrafiltración, etc.), osmóticos (difusión, osmometría), recientemente se ha introducido el analizador modular de partículas sistema de medida por láser que permite el análisis de la imagen y mide el tamaño de las partículas.

2.5.4.3. SOLUBILIDAD

La solubilidad de un soluto en un disolvente es la concentración que presenta una disolución saturada, o sea, que está en equilibrio con el soluto sin disolver porque siempre habrá algunas moléculas o iones que pasen a la disolución.

La solubilidad de los principios activos constituye un parámetro fisicoquímico fundamental con implicaciones tanto tecnológicas como biofarmacéuticas. Así, una baja solubilidad plantea dificultades en la preparación de formulaciones líquidas. Tales como disoluciones orales. Las sustancias se clasifican en:

- Solubles: si su solubilidad es 0,1 M o mayor.
- Poco Solubles: si su solubilidad se sitúa entre 0,1 M y 0,001 M
- Insolubles: si su solubilidad no llega a 0,001 M

Factores que afectan a la solubilidad

La temperatura: la mayoría de las disoluciones de sustancias sólidas son procesos endotérmicos y con un aumento de entalpía. Al disolver una sustancia sólida se produce la ruptura de enlaces (energía reticular) que casi nunca se compensa por la energía de solvatación. Por otra parte la destrucción de la estructura ordenada del sólido y la nueva disposición de las moléculas de disolvente alrededor del soluto conllevan un aumento de entropía. Por tanto la solubilidad de la mayoría de sustancias aumenta con la temperatura.

Momento Dipolar: Mayor solubilidad cuanto más parecido sea el momento dipolar del soluto y del disolvente.

Constante Dieléctrica del Disolvente: de acuerdo con la ley de Coulomb las fuerzas de atracción entre dos iones son más débiles cuanto mayor sea la constante dieléctrica.

Tamaño del Ion y densidad de Carga: si el tamaño de los iones positivo y negativo es muy diferente los iones mayores estarán más próximos. La repulsión desestabilizará la red cristalina y se facilitará la disolución. La densidad de carga representa la carga del ion dividido por su volumen. Cuanto mayor sea la densidad de carga más intensa serán las atracciones eléctricas y más difíciles la disolución. Por otra parte una baja solubilidad es un factor limitante de la velocidad de disolución.

Métodos para modificar la solubilidad

La modificación de la solubilidad de productos mediante diferentes estrategias constituye una fase importante de la preformulación que independientemente de la forma de dosificación. Todos los productos deben disolverse bien sea antes o después de la administración, así es deseable por ejemplo, un incremento de la solubilidad de productos poco solubles para facilitar la preparación de formulaciones líquidas y favorecer el proceso de absorción.

La solubilidad de fármacos puede modificarse recurriendo a métodos fisicoquímicos o químicos, los primeros no provocan ninguna alteración en la estructura química, actuando bien a nivel del soluto o del solvente, por el contrario los métodos químicos se basan en producir modificaciones estructurales de diversa complejidad. Se comentan a continuación los métodos más utilizados en tecnología farmacéutica para modificar la solubilidad de fármacos.

2.5.4.4. ESTABILIDAD

Se admite que las formulaciones farmacéuticas deben presentar un periodo de validez para los fármacos de aproximadamente cinco años. Durante este periodo su potencia no debe descender por debajo del 90 a 95% bajo las condiciones recomendadas de almacenamiento.

Los estudios de preformulación deben encaminarse a la caracterización de la estabilidad del producto así como caso de ser necesario al planteamiento de las medidas necesarias para mejorar su estabilidad. Las causas responsables de alteración de fármacos pueden ser de origen químico, físico o biológico.

Las reacciones químicas que con mayor frecuencia son responsables de la inestabilidad de fármacos incluyen: hidrólisis, oxidación, reducción, racemización, fotólisis, descarboxilación, polimerización, etc. Sin duda son las reacciones de hidrólisis y oxidación las que afectan a un mayor número de principios activos. Entre las sustancias susceptibles de hidrolizarse figuran ésteres, amidas, tioácidos

y lactonas. La oxidación afecta a moléculas con grupos fenol, olefinas, endioles.
(10)

A) Ajuste de pH

Para la mayoría de los fármacos en disolución existe un rango óptimo de pH para el cual la degradación del principio activo es mínima.

B) Control de temperatura

En términos generales un incremento de temperatura se acompaña de un aumento de la velocidad de degradación. Este factor constituye la base de los estudios de inestabilidad que recurren a la ecuación de ARRHENIUS. La información sobre la influencia de la temperatura en la estabilidad del fármaco permite establecer sus condiciones de almacenamiento y caso de ser precisa la posibilidad de recurrir a la esterilización por calor.

C) Control de la polaridad del medio

De forma general la polaridad del disolvente expresada mediante la constante dieléctrica influye sobre la velocidad de reacción en consecuencia una medida de estabilización es la apolarización del medio mediante la incorporación de disolventes de menor polaridad que el agua como alcoholes o polioles.

D) Evitar la presencia de metales pesados

Diversos iones metálicos especialmente: cobre, hierro y manganeso en cantidades traza poseen un efecto catalítico prooxidativo. Estos iones proceden con frecuencia de impurezas del principio activo sustancias auxiliares, disolventes o utillaje empleado en su preparación.

E) Alteraciones en la homogeneidad de distribución

Se presentan en sistemas multifasicos siendo bien conocidos fenómenos tales como: rotura de emulsiones, sedimentación en suspensiones, crecimiento de cristales en pomadas, cambios en la facilidad de resuspension. Todos ellos traen

como consecuencia una incorrecta dosificación y pueden afectar en general a la velocidad de absorción.

F) Precipitación de fármacos en disolución

Todos los factores que de alguna manera afectan a la solubilidad de fármacos pueden ser responsables de su precipitación así cambios en la temperatura, pérdidas de disolvente por permeabilidad de los envases.

G) Alteraciones en el estado de hidratación

Por eflorescencia o higroscopicidad. Los principios activos o los excipientes pueden perder o ganar moléculas de agua, dependiendo fundamentalmente de la humedad ambiental lo cual a veces produce cambios significativos en la dosificación.

2.5.4.5. INCOMPATIBILIDAD CON EXCIPIENTES

La adecuada formulación de una forma de dosificación depende en gran parte de una cuidadosa selección de los excipientes, cuyos principales objetivos son facilitar la administración del fármaco y protegerlo de su degradación promoviendo una adecuada liberación y biodisponibilidad. Esta selección debe ir precedida de los correspondientes estudios que confirmen la ausencia de cualquier tipo de interacción entre los distintos componentes de la formulación.

El conocimiento de las estructuras químicas y propiedades fisicoquímicas del principio activo y excipiente permite a priori deducir la presencia de potenciales interacciones entre ellos aunque en general los excipientes deberían ser sustancias inertes, algunos pueden presentar una cierta reactividad frente a determinados fármacos. Así, si el principio activo tiene en su molécula funciones de amina primaria, deben excluirse de su formulación todos los monosacáridos o disacáridos para evitar las reacciones amino-aldehído y aminoacetal que dan lugar a la aparición de colores fácilmente detectables. De la misma forma debe evitarse la mezcla de principios activos que presenten funciones aldehído con excipientes que contengan en su estructura grupos amina. Otra interacción frecuente es la que

se produce con fármacos tipo Ester o lactona cuando se le adicionan excipientes que crean un medio básico, las características o posibles incompatibilidades de los excipientes más frecuentemente utilizados se encuentran recogidas en el handbook of pharmaceutical.

Los fármacos fácilmente hidrolizables no deberían mezclarse con excipientes hidratados si el agua de cristalización puede cederse durante las distintas etapas de su formulación así mismo tampoco son aconsejables en estos casos los excipientes higroscópicos o con elevada humedad de equilibrio. En términos generales, los excipientes que suelen plantear mayores problemas de incompatibilidad son los conservantes, antioxidantes, agentes suspensores y colorantes.

Una reducción de la actividad conservadora puede producirse como consecuencia de la formación de complejos con otros excipientes como emulsificantes, disolventes, viscosantes. Así, parabenos, ácido sorbico y las sales de amonio cuaternario forman complejos con polisorbato 80, polietilenglicoles, metilcelulosa, polivinil pirrolidona y gelatina. El bisulfito sódico ampliamente utilizado como antioxidante se fija a dobles enlaces y reacciona con aldehídos y cetonas así mismo el ácido ascórbico aunque menos reactivo interacciona con aminas primarias formando las correspondientes bases de SCHIFF altamente coloreadas. Agentes suspensores del tipo de la carboximetilcelulosa, carragenina, alginatos pueden formar complejos o sales con algunos fármacos.

Aunque las pruebas de preformulación se llevan a cabo antes de decidir la posible coloración de la forma farmacéutica no se deben descuidar las posibles incompatibilidades debidas a este tipo de adyuvantes. Diversos colorantes reaccionan con fármacos y otros excipientes modificando el aspecto y en ocasiones la estabilidad de algunas formulaciones. En la selección de excipientes debe prestarse atención también a la presencia de impurezas ya que pueden ser estas las responsables de la incompatibilidad. Las propiedades de fármacos y excipientes pueden verse alteradas como consecuencia de las manipulaciones mecánicas implicadas en alguna de las fases de la formulación por tanto pueden

aparecer incompatibilidades en mezclas estables como consecuencia de procesos tecnológicos tales como desecación, granulación, compresión, etc.

La cromatografía en capa fina (CCF) constituye una técnica que por su especificidad sencillez y rapidez permite realizar análisis periódicos para detectar la posible aparición de productos de descomposición como resultado de alguna incompatibilidad. El importante desarrollo experimentado por la instrumentación analítica permite incluso realizar una valoración cuantitativa de productos de degradación previamente identificados. La detección de estos productos en muestras sometidas a condiciones forzadas obliga a estudios adicionales utilizando temperaturas más bajas, durante periodos más prolongados, para confirmar la existencia de la interacción en las condiciones habituales de fabricación. (10)

2.5.5. ASPECTOS TECNOLOGICOS

2.5.5.1. FORMA GALENICA O FORMA FARMACEUTICA

Es la disposición individualizada a que se adaptan las sustancias medicinales (principios activos) y excipientes (materia farmacológicamente inactiva) para constituir un medicamento.

Formas farmacéuticas son mezclas, soluciones, suspensiones, destilados u otros productos en las cuales estas sustancias están contenidas parcial o totalmente.

Preparados farmacéuticos son productos obtenidos por medios manuales o mecánicos que pueden contener además de sustancias activas, también excipientes y que muestran una determinada concentración en sustancia activa. Su aspecto exterior puede ser líquido, sólido o en algunos casos gaseoso. Están contenidos en envases adecuados y rotulados de acuerdo con las normas vigentes. (10)

2.5.5.1.1. SUSPENSIONES

Desde el punto de vista farmacotécnico son formas farmacéuticas semilíquidas o líquidas constituidas por principios activos sólidos e insolubles, dispersos en un vehículo adecuado.

Se clasifican según el sistema de dispersión (según Staudinger):

- a. **Dispersiones groseras:** mayor a una micra ($> 1 \mu$), se pueden ver a simple vista o con microscopio óptico.
- b. **Dispersiones coloidales:** partículas que tienen un tamaño entre un nanómetro y una micra ($1 \text{ nm} - 1 \mu$), visibles al microscopio electrónico.
- c. **Soluciones verdaderas:** partículas que presentan tamaños menores a una micra ($< 1 \mu$).

Podemos encontrar Suspensiones preparadas y listas para su uso. Suspensiones en mezcla de polvos para reconstituirse antes de su uso en un determinado vehículo. Usos en general:

- Suspensiones via oral
- Suspensiones ótica.
- Suspensiones Tópicas
- Suspensiones Oftálmicas
- Suspensiones Inyectables
- Suspensiones Rectales

TIPOS DE SUSPENSIONES

A. Defloculadas:

Cuando las fuerzas de repulsión entre dos partículas son mayores que las de atracción, como consecuencia se dispersan.

B. Floculadas:

Cuando las fuerzas de repulsión están lo suficientemente disminuidas como para que predominen las de atracción y puedan aproximarse entre sí, el resultado es la formación de floculos.

Propiedades relativas de las partículas floculadas y defloculadas en suspensión

Defloculadas:

- Las partículas existen en suspensión como entidades separadas.
- La velocidad de sedimentación es baja, dado que cada partícula sedimenta por separado y el tamaño de las partículas es mínimo.
- Un sedimento en forma lenta.
- El sedimento se hace finalmente muy compacto, debido al peso de las capas superiores de material sedimentado. Las fuerzas de repulsión entre partículas son superadas y se forma una pasta dura que es difícil o imposible de resuspender.
- La suspensión tiene un aspecto agradable, dado que el material suspendido permanece así por un tiempo relativamente largo. El sobrenadante también permanece turbio, aun cuando hay un sedimento visible.

Floculadas:

- Las partículas forman floculos.
- La velocidad de sedimentación es alta, porque las partículas sedimentan en floculos, que son grupos de partículas.
- Un sedimento se forma rápidamente.
- El sedimento es poco compacto, y tiene una estructura enrejada. Las partículas no se unen fuertemente unas con otras y no se forma una pasta dura y densa. El sedimento es fácil de redispersar, con lo cual se vuelve a formar la suspensión original.

- La suspensión es un poco desagradable, debido a la rápida sedimentación y a la presencia de una región de sobrenadante clara evidente. Esto puede atenuarse si se aumenta el volumen del sedimento. Idealmente, el volumen del sedimento debe incluir el de la suspensión. (18) (17) (30)

2.5.6. FARMACO UTILIZADO COMO PATRON I: HIDROXIDO DE ALUMINIO Y MAGNESIO (LABORATORIO PORTUGAL)

El compuesto hidróxido de aluminio; hidróxido de magnesio es un antiácido. Se utiliza para aliviar los síntomas de indigestión, acidez o trastorno de reflujo gastroesofágico.

Mecanismos de acción

Antiácido: Reacciona químicamente para neutralizar o tamponar el ácido existente en el estómago, pero no tiene efecto directo sobre su producción. Esta acción da lugar a aumento del pH del contenido estomacal, aliviando de esta manera la hiperacidez. También reduce la concentración del ácido del esófago, produciendo por tanto un aumento del pH intraesofágico y una disminución de la actividad de la pepsina, lo que contribuye al control de reflujo gastroesofágico. Las propiedades adsorbentes y astringentes del hidróxido de aluminio contribuyen a disminuir la fluidez de las heces teniendo acción antidiarreica.

Farmacocinética y farmacodinamia

Los hidróxidos de Aluminio y Magnesio son los constituyentes más frecuentes de los preparados antiácidos. Los antiácidos reaccionan con el ácido clorhídrico para formar cloruros, agua y dióxido de carbono y neutralizar así al ácido clorhídrico.

Los hidróxidos de Aluminio y Magnesio son relativamente insolubles; es por esto que no se acumula radical (OH) hasta concentraciones corrosivas. Por tanto, las combinaciones de hidróxidos de Mg y $\text{Al}(\text{OH})_3$, se absorben mal y por tanto tienen un efecto antiácido sostenido, con efectos equilibrados sobre la motilidad intestinal.

La alcalinización del contenido del estómago incrementa la motilidad gástrica por acción de la gastrina. El Aluminio puede relajar el músculo liso del estómago y retrasar el vaciamiento gástrico, efectos a los que se oponen los del Magnesio. Por tanto, la ingestión concurrente de Al(OH) y Mg(OH) tiene relativamente poco efecto en el vaciamiento gástrico. La alcalinización del contenido gástrico incrementa también la presión en el segmento inferior del esófago, y la depuración esofágica.

En las personas con función renal normal, las acumulaciones modestas subsecuentes de Aluminio y Magnesio no plantean problema alguno. El Al(OH) y el Mg(OH) que no han reaccionado pueden pasar por el intestino como los compuestos originales. El Aluminio se excreta también en las heces en forma de carbonatos e hidróxidos y el Magnesio se elimina como sales solubles.

Efectos farmacológicos

El hidróxido de aluminio es un antiácido para aliviar la acidez gástrica, la indigestión ácida, la acidez estomacal y las molestias estomacales. El hidróxido de aluminio puede encontrarse en medicamentos para la acidez gástrica que contienen otros ingredientes activos para reducir la acidez. Además puede ser parte de medicamentos que no sólo tratan la acidez gástrica, sino también otros síntomas como la flatulencia. Se recomienda para usar en trastornos gastrointestinales que responden favorablemente a la administración de un antiácido. Estos trastornos que incluyen afecciones gastrointestinales como hiperacidez, gastritis, úlcera péptica, úlcera duodenal, hernia hiatal, reflujo gastroesofágico y esofagitis péptica.

Efectos adversos

No rebasar la dosis recomendada. No se use en caso de sangrado de tubo digestivo. No se use por periodos prolongados sin consultar a su médico.

El hidróxido de Magnesio y otras sales de Magnesio pueden causar depresión del sistema nervioso central, en presencia de insuficiencia renal. No emplearlo en

enfermedad grave del riñón y cálculos de vías urinarias. Hipersensibilidad, hipofosfatemia, hemorragia gastrointestinal o rectal, obstrucción intestinal, apendicitis, íleo paralítico.

Dosis y vía de administración

Una cucharada (10 a 20 ml) de suspensión por vía oral, una hora después de cada alimento y al acostarse.

Dosis recomendada, Oral. Dosis recomendada, 5-10 ml de suspensión (350 mg/5 ml), ½-1 h después de comidas o cuando se presenten los síntomas; máx. 2 semanas. Hiperacidez asociada a úlcera péptica: 5-15 ml de suspensión, 1-3 h después de comidas y al acostar; máx. 6-8 semanas. Hiperacidez asociada a úlcera péptica: 5-15 ml de suspensión, 1-3 h después de comidas y al acostar; máximo. 6-8 semanas.

2.5.7. FARMACO UTILIZADO COMO PATRON II: SUCRALFATO (LABORATORIO AC FARMA)

El sucralfato es un complejo de sacarosa y aluminio que estimula la cicatrización de la úlcera. Carece de efecto sobre la producción de ácido o la secreción de gastrina. (15)

Mecanismos de acción

Inhibición de la interacción pepsina-sustrato, la estimulación de la producción de prostaglandinas por la mucosa y la fijación de sales biliares. El sucralfato parece tener también efectos tróficos sobre la mucosa ulcerada, tal vez mediante unión a los factores de crecimiento y su concentración en el lugar de la úlcera. En el medio ácido del estómago, el sucralfato se disocia y forma una barrera sobre la base de la úlcera, protegiéndola del ácido, la pepsina y las sales biliares.

La absorción sistémica del sucralfato es insignificante. Se produce estreñimiento en un 3 a 5% de los pacientes. El sucralfato puede unirse a otros medicamentos, interfiriendo en su absorción. (15)

Fundamentos del tratamiento con sucralfato

La línea citoprotectora primaria contra la digestión péptica propiciada por el ácido es la capa de moco que cubre a las mucosas gástrica y duodenal, amortiguada por el bicarbonato que secretan hacia esta capa las células epiteliales subyacentes. La capa de moco retrasa la difusión penetrante tanto de H^+ como de grandes proteínas, con lo que excluye de manera eficaz a la pepsina, a la vez que protege contra la erosión ácida. La erosión y la ulceración mucosas características de las enfermedades pépticas por el ácido son resultado de la hidrólisis de las proteínas de la mucosa mediada por la pepsina.

La Observación de que los polisacáridos sulfatados inhiben la hidrólisis de proteínas mediada por pepsina sentó las bases para el desarrollo de agentes citoprotectores que imitarían este efecto. En otros estudios se demostró la importancia crucial del grado de sulfatación, más que el peso molecular del polímero polisacarídico. Se observó que el octasulfato de sacarosa inhibía la hidrólisis péptica in Vitro; la reacción del octasulfato de sacarosa con $Al(OH)_3$ forma una sustancia viscosa, llamada sucralfato que es insoluble en agua y tiene acción amortiguadora débil. El sucralfato fija también las sales biliares a las que se atribuye una función en la fotogenia de las úlceras gástricas, lo que incrementa su utilidad terapéutica. (15)

Farmacocinética y farmacodinamia

Sucralfato es una sal básica de aluminio del octasulfato de sucrosa. Actúa localmente en el sitio ulcerado de la mucosa gastroduodenal sin ejercer efectos sistémicos. Su absorción desde el tracto gastrointestinal es mínima (3 al 5% de una dosis oral es absorbida como base de aluminio y sucrosa octasulfato, esta última no es metabolizada por el hombre y es excretada sin cambio por la orina), 95 a 97% es excretado a través de las heces. Una de sus acciones, se debe a su naturaleza polianiónica con carga negativa, que hace que el sucralfato forme un complejo con las proteínas cargadas positivamente que están presentes en altas concentraciones en las lesiones mucosas.

Esta propiedad y su adhesividad viscosa en un pH ácido, hacen que el sucralfato forme una barrera protectora sobre la lesión ulcerosa, proporcionando protección sostenida a la mucosa gástrica y duodenal contra la penetración y las acciones del ácido gástrico, pepsina y bilis.

Por otro lado, el sucralfato tiene otras dos acciones: inhibe directamente la actividad de la pepsina y adsorbe sales biliares. Sólo tiene actividad antiácida débil. (31)

Efectos farmacológicos

El sucralfato, que se fija en las células epiteliales, se adhiere con tal avidez a la base de los cráteres de las úlceras que es difícil retirarlo de ahí. En el ser humano el gel permanece adherido al epitelio alterado durante más de 6 horas; lo hace más en el fondo de las úlceras duodenales que en el de las gástricas. Esta fijación a los cráteres se considera representativa del efecto terapéutico principal del sucralfato, Antiácido; se adhieren a su superficie proteínas y otros alimentos, con lo que se añade otra capa citoprotectora.

Se han postulado diversos mecanismos para explicar los efectos citoprotectores y curativos del sucralfato, entre ellos estimulación de la síntesis de prostaglandinas, adsorción de la pepsina y estimulación local e factor epidérmico del crecimiento. (31)

Efectos adversos

La incidencia y la gravedad de los efectos adversos del sucralfato son muy bajas; sólo parecen importantes el estreñimiento causado por el Al^{3+} en 2% de los casos, y la sensación de boca seca (menos de 1%) Sin embargo, algunos pacientes se quejan de malestar abdominal importante. Los efectos en el Al^{3+} plasmático y el metabolismo del fosfato son semejantes a los descritos para el $Al(OH)_3$ ya mencionados. Los estudios de laboratorio indican que el sucralfato puede adsorber diversos fármacos y , con ello, reducir su biodisponibilidad, tal es el caso de tetraciclina, fenilhidantoína, digoxina, cimetidina, ketoconazol y

antibióticos del grupo de la fluoroquinolona. Las interacciones se pueden volver mínimas mediante administración de las otras medicaciones dos horas antes de la sucralfato. (31)

Dosis y vía de administración

La dosis oral recomendada en adultos es 1 g cuatro veces al día o 2 g dos veces al día con el estómago vacío (1 hora antes de cada comida y al acostarse). La dosis de mantenimiento recomendada para úlcera duodenal es 1 g dos veces al día o 2 g por la noche.

Se pueden prescribir antiácidos según sea necesario para aliviar el dolor, pero debe permitirse un lapso de 30 minutos antes o después de tomar sucralfato. Aunque la curación con sucralfato puede ocurrir dentro de la primera o segunda semana del tratamiento, éste debe continuarse durante 4 a 8 semanas, a menos que la curación se confirme por rayos X o endoscopia. (39)

2.5.8. INDUCTOR DE LAS LESIONES GASTRICAS: ETANOL DE 70°

El etanol, alcohol de dos carbonos, es depresor del sistema central. Las propiedades farmacológicas importantes del alcohol incluyen efectos en las vías gastrointestinales, aparato cardiovascular y sistema nervioso central, influencia en cuadros patológicos y también en el desarrollo fetal. (14)

Propiedades farmacológicas

Absorción, distribución y metabolismo: después de ingerido el etanol se absorbe rápido en la corriente sanguínea desde el estómago y el intestino delgado y se distribuye en el agua corporal total. Treinta minutos aproximadamente, después de ingerir etanol con el estómago vacío surgen niveles sanguíneos máximos. La absorción acaece con mayor rapidez desde el intestino delgado que desde el estómago y por tal motivo los retrasos en el vaciamiento gástrico (por la presencia de alimento) indican absorción del etanol. (14)

Efectos del etanol sobre el sistema digestivo

- ❖ **Esófago:** el etanol, suele ser el factor causal primario o uno de múltiples factores causales vinculados con difusión esofágica. El etanol también se relaciona con la aparición de reflujo esofágico.
- ❖ **Estomago:** El consumo inveterado de alcohol puede alterar la barrera mucosa gástrica y causar gastritis aguda y crónica. El etanol parece estimular las secreciones gástricas al excitar a los nervios sensitivos en la mucosa de los carrillos y del estómago, y al favorecer la liberación de la gastrina e histamina. Las bebidas que contienen más de 40% de alcohol también tienen un efecto toxico directo sobre la mucosa gástrica. En tanto estos efectos se observan más a menudo en bebedores inveterados crónicos. Los síntomas clínicos incluyen dolor epigástrico agudo que se alivia con antiácidos o bloqueadores de los receptores de histamina H2.

(14)

El alcohol es absorbido en el estómago y en las primeras porciones del intestino, siendo muy elevada la concentración que se alcanza en el tracto gastrointestinal alto después de la ingestión de alcohol, lo que favorece el desarrollo de lesiones en este tramo. La gastritis alcohólica aparece tras la ingesta aguda de alcohol, refiriendo el paciente dolor epigástrico, ardor, e incluso náuseas y vómitos. El tratamiento suele ser sintomático con reposición de líquidos e inhibidores de la secreción acida gástrica y por supuesto con la supresión del consumo. Por otro lado el alcohol puede producir lesiones en todo el aparato digestivo que se traduce en alteraciones tanto morfológicas como funcionales de la mucosa. El síndrome de Mallory – Weiss o desgarro de la mucosa esofágica en la zona del esfínter cardial es una entidad nosológica que se manifiesta por náuseas y vómitos con hemorragia digestiva alta, con dolor epigástrico intenso, sensación de ahogo y en ocasiones enfisema subcutáneo en el cuello. Su tratamiento consiste en el reposo digestivo y los antiácidos, aunque en algunos casos puede ser necesaria la cirugía.

Para la producción de úlceras se utiliza el etanol de 70° a la dosis de 1ml. Por animal. Previamente a esta dosificación se procedió a estandarizar la cantidad de agente de agente necrosante administrarse, probándose dosis 1.5 y 2 ml. Sin embargo dichas dosis resultaron muy altas, ya que produjeron la muerte de los animales de experimentación.

La resistencia del estómago a su propia auto-digestión por las enzimas que segrega se debe a la existencia de una barrera gástrica a la difusión del ácido luminal. La primera consecuencia clínica de la alteración de esta barrera es el desarrollo de una gastritis aguda. Estudios en voluntarios sanos han demostrado que tras una intoxicación alcohólica aguda se desarrolla una gastritis endoscópica con eritema, erosiones, petequias y exudado de la mucosa a las 6 horas siguientes en más de 80%de los casos. Todos estos cambios fueron reversibles en 7 – 20 días en todos los casos en que se repitió la endoscopia. En otro estudio se comprobó que la administración de una dosis única de 200 ml. De un licor ya produce un cierto grado de inflamación de la mucosa gástrica, especialmente la del antro y en algunos casos llega a producir erosiones y hemorragias.

Estas lesiones habían desaparecido a los tres días en todos los casos reevaluados. La reversibilidad de la gastritis y la propensión a la hemorragia depende del grado de insulto de la barrera de la mucosa gástrica y de la concentración de ácido que entra en contacto con la mucosa lesionada. Todavía no se conoce con exactitud cuáles son los mecanismos que utiliza el alcohol para producir las lesiones gástricas, pero los trabajos más recientes sugieren una hiperproducción de factor alfa de necrosis tumoral (TNF-a), aumento de la apoptosis e incremento de la peroxidación lipídica por radicales libres.

2.5.9. ESTOMAGO DE LA RATA

Anatomía del estómago de la rata

El estómago simple es una dilatación grande, especializada del tracto alimenticio, que está situada entre el esófago y el intestino delgado. Es una estructura compleja en todos los monogastricos. Está dividido en cuatro regiones: cardiaca, esofágica, fundida y pilórica. Las regiones fundida y pilórica son los principales centros de actividad glandular.

La pared del estómago está compuesta de cuatro capas de tejido: serosa muscular, submucosa y mucosa.

La serosa (peritoneo visceral) cubre la superficie externa del estómago, y está unida a las capas musculares que siguen hacia abajo. Esta se continúa con el peritoneo parietal, la membrana serosa que recubre interiormente toda la cavidad abdominal.

La parte muscular consta de tres capas de musculo de musculo liso y una capa longitudinal externa, una circular y una oblicua interna.

La sub mucosa consta de tejido conectivo, que contiene vasos y nervios.

La mucosa está dividida la mucosa está dividida en dos partes: esofágica y glandular. La parte esofágica se une al área del estómago. Es blanca, no tiene glándulas y está compuesta de epitelio escamoso estratificado. Posterior a la región esofágica esta un área suave y aterciopelada al tacto, que tiene las glándulas gástricas y se denomina parte glandular. Está dividida en tres regiones: cardiaca, fundica y pilórica.

La región cardiaca es la más próxima al esófago y contiene las glándulas cardiacas, que son mucosas y no producen enzimas.

El cuerpo del estómago se denomina región fundica y contiene las glándulas fundicas, que son las verdaderas glándulas gástricas, y están compuestas de tres tipos de células: los principales de cuerpo se encuentran en el cuerpo y partes profundas de las glándulas gástricas. Son productoras de enzimas y contienen los llamados granulos zimógenos (sustancias de las cuales se derivan las enzimas gástricas). Las células principales del cuello limitan las glándulas gástricas cerca de sus aberturas y son células secretoras de moco. Las células parietales producen ácido clorhídrico y factor intrínseco.

La parte posterior del estómago se llama región pilórica, y contiene glándulas pilóricas. Los productos de la secreción son moco y pequeñas cantidades de enzimas proteolíticas.

La pared del estómago produce la hormona llamada gastrina. Es producida por las células parietales de la región pilórica y posteriormente fundica. Es un tanto peculiar en cuanto a lo que a hormona se refiere, en virtud de que es producida por la pared del estómago afectando a la misma pared. Esta hormona estimula la secreción y actividad gástrica logrando una digestión gástrica de la comida más eficiente.

Anatomía patológica de la rata

Estudios de inducción de úlceras gástricas con etanol a 96° en ratas, describen que las lesiones encontradas fueron hemorragias petequiales visibles macroscópicamente, cuyo tamaño oscila entre 0.1 y 5 mm, ubicadas en la zona glandular del estómago, principalmente a lo largo de la parte superior de los pliegues de la mucosa. A la observación histológica, de las lesiones corresponden a erosiones de la mucosa que llegan en algunos casos hasta la muscularis mucosae. Se observa una necrosis sectorial hemorrágica con un grado leve de inflamación rodeada de una mucosa normal.

2.6. DEFINICION DE TERMINOS BASICOS.

Mucosa gástrica: protector del estómago ante una digestión producida por los jugos gástricos ácidos en la que las células superficiales de la mucosa producen una capa mucosa (hasta de 0,5 milímetros de grosor) que dejaría el estómago completamente protegido. Además, estas células segregan bicarbonato que sirve asimismo de protector estomacal. La formación de los jugos gástricos está controlada por señales del sistema nervioso mediante mensajeros químicos corporales (hormonas como la gastrina). (12)

- ❖ **Principio activo:** sustancia química purificada utilizada en la prevención, diagnóstico, tratamiento, mitigación y cura de una enfermedad, para evitar la aparición de un proceso fisiológico no deseado o bien para modificar condiciones fisiológicas con fines específicos. (11)

- ❖ **Ulcerogenico:** Sustancia capaz de provocar una lesión gástrica, ejemplo los AINES. (11)

- ❖ **Gastrointestinal:** sistema de órganos en los animales multicelulares que consumen alimentos, los digieren para extraer energía y nutrientes y expulsar los residuos que quedan. Las principales funciones del tracto gastrointestinal son la ingestión, la digestión, la absorción y la excreción. (12)

- ❖ **Gastropatías:** Procesos patológicos que implican al estómago. (14)

- ❖ **Toxicidad:** Es el grado de efectividad de una sustancia tóxica. Se trata de una medida que se utiliza para nombrar el grado tóxico de los elementos, tanto sobre un organismo completo (por ejemplo, el ser humano) como sobre una subestructura (una célula). (25)

- ❖ **Biofarmacia:** Ciencia que relaciona las propiedades físico-químicas de los medicamentos y su actividad biológica. Estudia los distintos factores (forma

cristalina. tamaño de las partículas. naturaleza del excipiente, procedimiento de fabricación) que influyen sobre la reabsorción de los medicamentos en el organismo. (14)

- ❖ **Excipiente:** Producto o sustancia más o menos inerte que se añade a las formulaciones farmacéuticas para mejorar sus propiedades galénicas (compresibilidad, sabor, color, viscosidad. (10)
- ❖ **Farmacocinética:** Es la rama de la Farmacología que se ocupa especialmente de aquellos procesos a los cuales un fármaco será sometido en su paso por el organismo; estudia pormenorizadamente lo que sucede desde que el fármaco es administrado por primera vez hasta su total eliminación del cuerpo. (11)
- ❖ **Farmacodinamia:** Es el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y de sus mecanismos de acción y la relación entre la concentración del fármaco y el efecto de éste sobre un organismo. (11)
- ❖ **Efecto adverso:** Problema médico inesperado que sucede durante el tratamiento con un medicamento u otra terapia. La causa de los efectos adversos no es necesariamente el medicamento o el tratamiento; ellos pueden ser leves, moderados o graves. También se llama fenómeno adverso. (11)
- ❖ **Organoléptico:** Característica de un sustancia que se percibe con los sentidos. (10)

CAPITULO III
MATERIALES Y
METODOS

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. MATERIAL BIOLÓGICO

Ratas albinas machos especies *Rattus norvegicus*/cepa holtzman (Anexo N° 2)

3.2. MATERIAL DE ESTUDIO

La arcilla Chacco fue recolectada en bolsas de polietileno, en la localidad de Asillo, Provincia de Azángaro, ubicada al noreste de la ciudad de Juliaca a 3,909 m.s.n.m.

3.3. MATERIALES E INSTRUMENTOS DE LABORATORIO

3.3.1 MATERIALES DE CAMPO

- ❖ Palas
- ❖ Pico
- ❖ Bolsas de Polietileno
- ❖ Guantes
- ❖ Tijeras
- ❖ Plumón indeleble
- ❖ Cámara fotográfica
- ❖ Libreta de campo
- ❖ Etiquetas de campo
- ❖ Cinta masking
- ❖ Papel Kraft

3.3.2 MATERIAL DE VIDRIO:

- ❖ Vasos de precipitados
- ❖ Tubos de ensayo
- ❖ Matraces aforados
- ❖ Probetas
- ❖ Baguetas

- ❖ Placas Petri
- ❖ Pipetas
- ❖ Embudos de vidrio
- ❖ Porta y cubre objetos
- ❖ Frascos de color ámbar
- ❖ Pera de decantación
- ❖ Fiolas

3.3.3 EQUIPOS DE LABORATORIO

- ❖ Estufa MEMMERT
- ❖ Morteros
- ❖ Tamiz de malla N° 80, 100 y 200 mm.
- ❖ Espectrofotómetro UV visible
- ❖ Mezclador electrónico de 2000 rpm.
- ❖ Agitador mecánico
- ❖ Calefactor mecánico
- ❖ Potenciómetro o medidor de pH
- ❖ Balanza analítica a 0.01 g.
- ❖ Microscopio
- ❖ Equipo de disección
- ❖ Campana extractora

3.3.4 ACCESORIOS

- ❖ Gradillas
- ❖ Goteros

3.3.5 REACTIVOS

a) Reactivos para la cuantificación de Aluminio y Magnesio

- ❖ Ácido clorhídrico
- ❖ Ácido nítrico
- ❖ Hidróxido de sodio 1N

- ❖ Murexida en cloruro de sodio
- ❖ Solución de EDTA 0.01M
- ❖ Eriocromo T
- ❖ Cloroformo

a) Reactivos para la prueba de Solubilidad

- ❖ Agua destilada
- ❖ Etanol 70%
- ❖ Etanol 90%
- ❖ Metanol
- ❖ Acetona
- ❖ Hexano
- ❖ Cloroformo
- ❖ Éter de petróleo
- ❖ Acetato de etilo

b) Reactivos e insumos para la formulación de la suspensión oral

- ❖ Goma xantan
- ❖ Carboximetilcelulosa
- ❖ Agua destilada
- ❖ Benzoato de sodio
- ❖ Sorbato de potasio
- ❖ Sacarina
- ❖ Glicerina líquida
- ❖ Colorante
- ❖ Saborizante
- ❖ Sacarosa

c) Reactivos para la inducción de lesiones Gástricas

- ❖ Alcohol etílico de 70°
- ❖ Agua destilada

d) Reactivos para Lavado y fijación del estomago

- ❖ Cloruro de sodio al 0.9%
- ❖ Formaldehido 10%

3.3.6 FARMACOS UTILIZADOS

- ❖ Hidróxido de aluminio 400mg/kg
- ❖ Sucralfato 1g/5ml

3.3.7 OTROS MATERIALES.

- ❖ Jaulas metálicas
- ❖ bisturí
- ❖ Barbijos
- ❖ Gorros
- ❖ Guantes quirúrgicos
- ❖ Sonda metálica para administración oral
- ❖ Algodón
- ❖ Jabón
- ❖ Jeringas descartables
- ❖ Alimentación balanceada
- ❖ Plancha de tecnopor
- ❖ Alfileres

3.4. RECURSOS E INFRAESTRUCTURA

- ❖ Laboratorio de la carrera Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco.
- ❖ Laboratorio de la carrera profesional de Química de la Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco.
- ❖ Laboratorio de la carrera profesional de ingeniería química de la Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco.

3.5. DISEÑO METODOLÓGICO

3.5.1. DISEÑO EXPERIMENTAL

3.5.1.1. EFECTO CITOPROTECTOR GÁSTRICO

TIPO DE ESTUDIO

Con el objetivo de evaluar el efecto citoprotector gástrico de la Arcilla Chacco, se realizó un estudio cuasi experimental descriptivo orientado a demostrar el efecto citoprotector gástrico de la arcilla chacco.

La investigación del efecto citoprotector gástrico es cuasi experimental porque se cuenta con un grupo control y los animales de experimentación no se asignaron al azar, ya que los grupos ya estaban formados antes del experimento.

DISEÑO DE LA INVESTIGACION

CUADRO N° 04

CODIFICACION DEL DISEÑO DE LA INVESTIGACION

GRUPOS	INDUCCIÓN	FORMA FARMACÉUTICA	MEDICIÓN DE LA PRUEBA
G1	Y1		O1
G2	Y1	X1	O2
G3	Y1	X2	O3
G4	Y1	X3	O4
G5	Y1	X4	O5

Fuente: Elaboración propia

DONDE:

G1: grupo I: Control (suero fisiológico); 1mL

G2: grupo II: Patrón 1(hidróxido de aluminio)

G3: grupo III: Patrón 2 (sucralfato)

G4: grupo IV: Suspensión de Chacco 5%

G5: grupo V: Suspensión de Chacco 10%

G6: grupo VI: Suspensión de Chacco 15%

Los grupos de 5 animales cada uno sometido a las diferentes dosis.

X1: (suero fisiológico); 1mL

X2: Hidróxido de aluminio 400mg/kg

X3: Sucralfato 400 mg/kg

X4: 200 mg/kg de peso de suspensión oral de chacco

X5: 400 mg/kg de peso de suspensión oral de chacco

X6: 600 mg/kg de peso de suspensión oral de chacco

O_n: Grado de inhibición de úlceras producidas.

Grado de lesión gástrica

Y1: inducción de la úlcera por etanol 1ml/200g

Ausencia de estímulo: indica que se trata de un grupo control.

3.6. VARIABLES

CUADRO N° 05

VARIABLES IMPLICADAS	
INDEPENDIENTES	DEPENDIENTES
❖ Dosis de la forma farmacéutica de arcilla Chacco.	❖ Efecto citoprotector gástrico.
INDICADORES	
<ul style="list-style-type: none"> ❖ sedimentación de la forma farmacéutica ❖ viscosidad de la forma farmacéutica 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Daño superficial de la mucosa gástrica ❖ Daño leve de la mucosa gástrica ❖ Daño profundo de la mucosa gástrica ❖ Edema leve ❖ Edema con sangrado ❖ erosiones
VARIABLES NO IMPLICADAS	
VARIABLES INTERVINIENTES	
<ul style="list-style-type: none"> ❖ De la sustancia: Arcilla Blanca ❖ De los animales de experimentación: edad, sexo y peso 	

Fuente: Elaboración propia

3.6.1 VARIABLES IMPLICADAS

3.6.1.1 VARIABLES INDEPENDIENTES

- ❖ Dosis de la forma farmacéutica de arcilla Chacco

Definición: Forma farmacéutica que se elaboró mediante un protocolo, que presenta como principio activo a la arcilla Chacco, el cual paso por un estudio de verificación de efecto, utilizando diferentes dosis de principio activo (arcilla chacco), administrado en ratas albinas a las que se les indujo ulceras gástricas, del cual se eligió la dosis adecuada mediante un estudio macroscópico y histopatológico.

Definición operacional:

Naturaleza	:	cuantitativa
Medición	:	directa
Escala	:	razón
Instrumento	:	mezclador electrónico

Procedimiento de medición: Se procedió a purificar cualquier sustancia extraña, una vez obtenido este, se pesó la cantidad necesaria en miligramos. Seguidamente se realizó la formulación de la suspensión oral a diferentes dosis.

Expresión final de la variable: mg/ kg de peso

3.6.1.2. VARIABLES DEPENDIENTES

❖ Efecto citoprotector gástrico

Definición: Que protege la mucosa gástrica de agentes agresivos o irritantes.

Definición Operacional:

Naturaleza	:	cuantitativa
Medición	:	directa
Escala	:	razón
Instrumento	:	regla milimetrada

Procedimiento de medición: Se procedió a medir luego de la administración de chacco, mediante un estudio histopatológico.

Expresión final de la variable: Porcentaje de protección ulcerosa.

INDICADORES:

❖ sedimentación de la forma farmacéutica

Definición: proceso de formación de un sedimento por presentar mayor cantidad de soluto que de solvente.

Definición operacional:

Naturaleza	:	cuantitativa
Medición	:	directa
Escala	:	nominal
Instrumento	:	probeta

Procedimiento: Se observó cuidadosamente en una probeta la cantidad de sedimento formado.

❖ Viscosidad de la forma farmacéutica

Definición: magnitud que representa la resistencia a fluir, a mayor viscosidad más espeso será el fluido.

Definición operacional:

Naturaleza	:	cualitativa
Medición	:	directa
Escala	:	nominal
Instrumento	:	viscosímetro

Procedimiento: Se observó cuidadosamente al viscosímetro el grado de viscosidad que presentó la forma farmacéutica.

❖ Daño superficial de la mucosa gástrica

Definición: Grado relativo de lesión de la mucosa gástrica, caracterizada por la inflamación preponderantemente en la porción superficial de la lámina propia, entre las foveolas gástricas

Definición operacional:

Naturaleza	:	cualitativa
Medición	:	directa
Escala	:	nominal
Instrumento	:	microscopio

Procedimiento: Se observó cuidadosamente al microscopio el daño superficial que causó el agente inductor en el estómago de las ratas.

❖ Daño leve de la mucosa gástrica

Definición: Lesión de poca intensidad de la mucosa gástrica, que presenta alteración de la barrera de moco, procesos inflamatorios con daño epitelial, gastritis y desarrollo de ulcera.

Definición operacional:

Naturaleza	:	cualitativa
Medición	:	directa
Escala	:	nominal
Instrumento	:	microscopio

Procedimiento: Se observó cuidadosamente al microscopio el daño leve que causó el agente inductor en el estómago de las ratas.

❖ **Daño profundo de la mucosa gástrica**

Definición: Lesión abierta de la mucosa gástrica con pérdida de sustancia. Pueden tener origen y localización muy variada, las que afectan a la pared del estómago se llaman úlceras pépticas.

Definición operacional:

Naturaleza	:	cualitativa
Medición	:	directa
Escala	:	nominal
Instrumento	:	microscopio

Procedimiento: Se observó cuidadosamente al microscopio el daño profundo que causó el agente inductor en el estómago de las ratas.

❖ **Edema Leve de la mucosa gástrica**

Definición: Es el agrandamiento de las paredes del estómago específicamente de la mucosa gástrica, causado por la acumulación de líquidos en los tejidos.

Definición Operacional:

Naturaleza	:	cualitativa
Medición	:	directa
Escala	:	nominal
Instrumento	:	observación

Procedimiento: Se observó al microscopio la presencia de edema leve ocasionado por el agente inductor, en el estómago de las ratas.

❖ Edema con sangrado de la mucosa gástrica

Definición: Ruptura del tejido edematizado que ocasiona un sangrado leve en las paredes de la mucosa gástrica.

Definición operacional:

Naturaleza	:	cualitativa
Medición	:	directa
Escala	:	nominal
Instrumento	:	observación

Procedimiento: Se observó cuidadosamente el daño causado por el agente inductor, en el estómago de las ratas.

❖ Erosiones de la mucosa gástrica

Definición: Gradual destrucción por desgaste de una superficie, como la de la mucosa gástrica, como consecuencia de un proceso inflamatorio, lesiones u otros efectos que conlleva a la hemorragia digestiva.

Definición Operacional:

Naturaleza	:	cualitativa
Medición	:	directa
Escala	:	nominal
Instrumento	:	observación

Procedimiento: Se observó cuidadosamente el daño causado por el agente inductor, en el estómago de las ratas.

3.6.2 VARIABLES NO IMPLICADAS.-

3.6.2.1 VARIABLES INTERVINIENTES.-

- ❖ De la sustancia: Arcilla Blanca
 - Lugar de recolección: Puno
 - Altitud de recolección: la muestra se recolectó de la comunidad de Asillo, la temporada de recolección se controló de acuerdo al tiempo de mayor extracción que se realiza en el mes de Febrero.

- ❖ De los animales de experimentación
Se tomó en cuenta:
 - Edad: Se seleccionó a los animales que presenten tres meses de edad al momento de la experimentación.
 - Sexo: Se usaron solo animales machos.
 - Peso: Se utilizaron animales con un peso promedio de 200 g.

3.7. CRITERIOS DE SELECCIÓN

3.7.1 CRITERIOS DE INCLUSION

- ❖ **De la arcilla:** Se recolectó la arcilla de lugares que presenten menor contaminación.
- ❖ **De las ratas de experimentación:** Se incluyeron ratas albinas machos de raza holtzman de 3 meses de edad, que tengan un peso promedio de 250 gramos completamente sanos.

3.7.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ❖ **De la arcilla:** Todas aquellas que presentaron contaminación.
- ❖ **De las ratas:** No se tomaron en cuenta las hembras y los que no presentaron el peso promedio.

3.8. TECNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCION DE DATOS

Las técnicas e instrumentación para la recolección de datos utilizados fueron las siguientes:

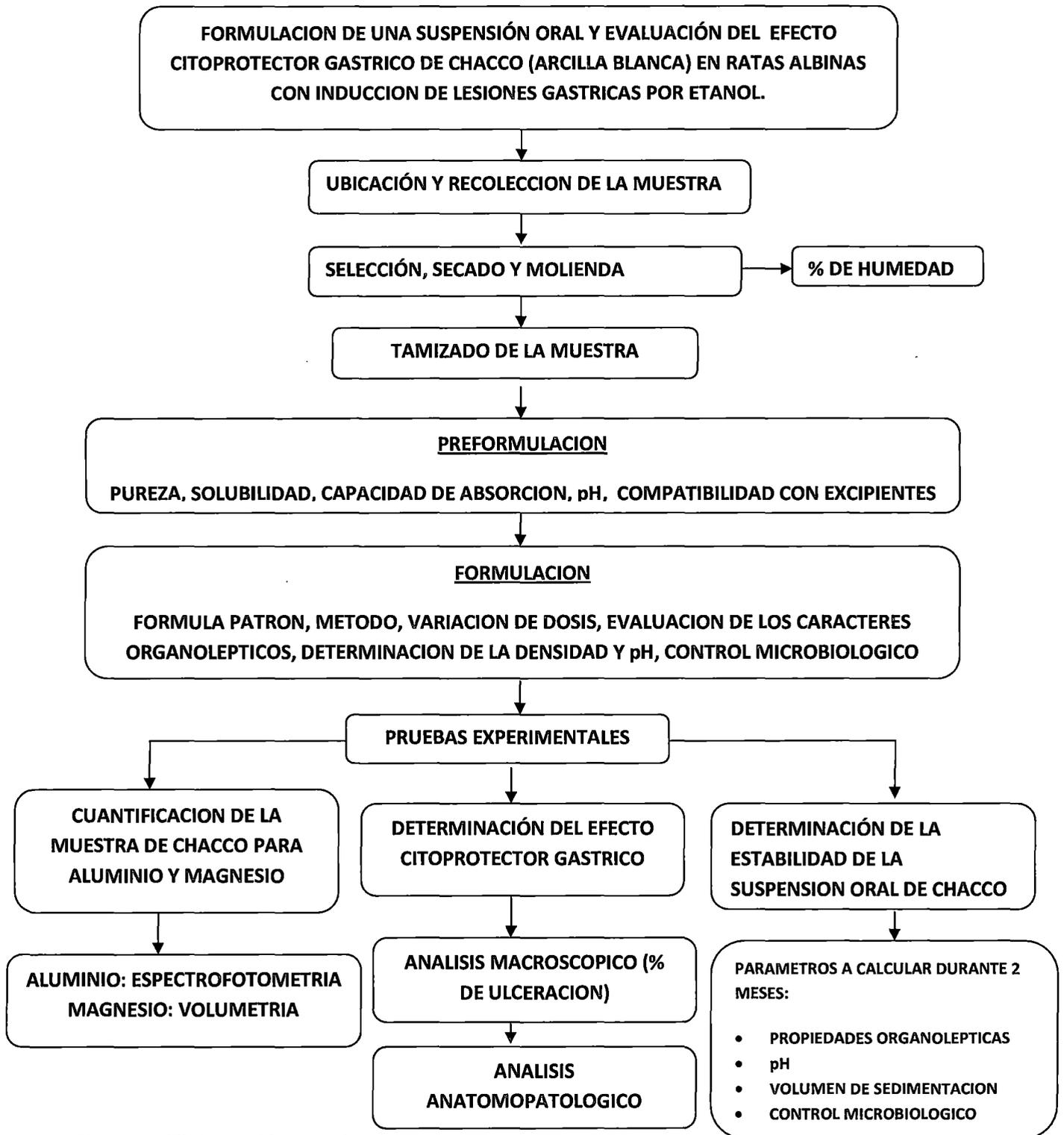
- ❖ Para la prueba de solubilidad: los datos se recolectan mediante la técnica de observación en el laboratorio, y el instrumento utilizado fue la ficha estructurada para la recolección de datos de la pruebas de solubilidad. (Anexo N° 05)
- ❖ Para el análisis cuantitativo de calcio y magnesio: los datos se recolectaron mediante la técnica de espectrofotometría y el método de volumetría de magnesio en el laboratorio.
- ❖ Para la formulación de la suspensión oral de arcilla chacco: los datos se recolectaron mediante la técnica de observación en el laboratorio, para mezclar la suspensión se utilizó el equipo electrónico.
- ❖ Para la determinación del efecto citoprotector gástrico: los datos se recolectaron mediante la técnica de observación en el laboratorio, y los instrumentos utilizados fueron el Vernier, el microscópico electrónico y la ficha estructurada para la recolección de datos de la evaluación del efecto citoprotector gástrico. (Anexo N° 04).

3.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- ❖ Se utilizará el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences versión 121.0 en español).

3.10. PROCEDIMIENTO

FIGURA N° 5 (FLUJOGRAMA DE LA INVESTIGACION)



Fuente: Elaboración propia

RECOLECCION Y PREPARACION DE LA MUESTRA

3.10.1. RECOLECCION

Se recolectó en la localidad de Putiniyoc, comunidad de Asillo que pertenece al distrito de Azángaro (Juliaca). A una altitud de 4100 – 4200 m.s.n.m. La arcilla de chacco fue recolectada en Febrero del 2012 (época de mayor extracción). La recolección se realizó en bolsas de polietileno de diez puntos distintos que luego se mezcló dando un total de 11.600 Kg.

3.10.2. SELECCIÓN

El material colectado fue cuidadosamente seleccionado tomando en cuenta que la arcilla, se mantenga en condiciones óptimas hasta el momento de su empleo y que se encuentren libres de partículas extrañas.

3.10.3. SECADO

La muestra de arcilla fue secada en una estufa a una temperatura de 60 °C por un tiempo de 5 horas.

3.10.4. MOLIENDA

Se realizó con el fin de transformar el material en un polvo fino, utilizando un mortero, limpio y seco. Ello con el fin de que la muestra tenga el mayor contacto con el solvente en el proceso de la elaboración.

3.10.5. TAMIZADO

Después de la molienda y el secado se empezó a tamizar la muestra en una malla de 80, 100 y 200 mm sucesivamente.

Finalmente la muestra se colocó en frascos oscuros debidamente rotulados con el nombre y fecha de tamizado, listo para el siguiente paso.

3.11. PORCENTAJE DE HUMEDAD

La determinación de humedad se realizó por triplicado, en placas Petri con 10 gramos de arcilla Chacco fresca, los cuales fueron introducidos a una estufa a una temperatura de 100 grados centígrados hasta obtener un peso constante para luego determinar el porcentaje de humedad mediante la siguiente relación.

$$\%H = \frac{M_1 - M_2}{M_1} \times 100$$

Dónde:

%H = Porcentaje de humedad

M₁ = Peso de muestra fresca

M₂ = Peso de muestra seca

3.12. CUANTIFICACION DE ALUMINIO Y MAGNESIO

3.12.1. DETERMINACION DE MAGNESIO POR VOLUMETRIA “METODO DEL CALCIO Y MAGNESIO”

Procedimiento

- ❖ Se pesó la muestra de arcilla Chacco.
- ❖ Se diluyo con ácido clorhídrico más ácido nítrico hasta obtener una solución (Baño María).
- ❖ Se filtró hasta obtener una solución transparente.
- ❖ Con la solución se determinó Calcio adicionando murexida en cloruro de sodio y con una solución de EDTA 0.01M hasta que viro a un color lila y se anotó el volumen gastado de EDTA.
- ❖ Luego se determinó Calcio y Magnesio adicionando eriocromo T a la solución y con una solución de EDTA 0.01M hasta que viro y se anotó el volumen gastado de EDTA.
- ❖ Se realizó los cálculos con los volúmenes gastados por diferencia específicamente para el Magnesio.

3.12.2. DETERMINACION DE ALUMINIO POR ESPECTROFOTOMETRIA

Procedimiento

- ❖ En una pera de decantación se adiciono a la solución un buffer y cloroformo.
- ❖ Se mezcló y separo la solución a analizar.
- ❖ Se calibro el espectrofotómetro con cloroformo.
- ❖ Se analizó la muestra y leímos la absorbancia.
- ❖ Se realizó los cálculos con la absorbancia determinada en el proceso.

3.13. PREFORMULACION

3.13.1 PUREZA Y ELIMINACION DE MICROORGANISMOS

La técnica que se utilizó para purificar y eliminar microorganismos en la muestra de chacco fue someterlo a altas temperaturas, para el caso de la arcilla de chacco se sometió a temperaturas mayores a 160 °C en estufa.

3.13.2 SOLUBILIDAD

En la solubilidad, el carácter polar o apolar de la sustancia influye mucho, ya que, debido a estos la sustancia será más o menos soluble. En la siguiente tabla aparecen los disolventes que emplearemos. (24)

Para la realización de pruebas de solubilidad, la arcilla Chacco pulverizado se colocó en diferentes tubos de ensayo y luego se añadieron solventes de diferentes polaridades, ordenados en forma descendente del más polar al menos polar, para así determinar la naturaleza disolutiva del polvo de Chacco a temperatura ambiente y a 37 °C.

CUADRO N° 06

DISOLVENTES PARA LA SOLUBILIDAD DE LA MUESTRA

CLASE DE COMPUESTOS	DISOLVENTES SUGERIDOS
Hidrocarburos	hexano, ciclohexano, tolueno
Éteres	éter, diclorometano
Haluros	diclorometano, cloroformo
compuestos carbonílicos	acetato de etilo, acetona
alcoholes y ácidos	Etanol
Sales	Agua

Fuente: CAREY F. A. Química Orgánica, McGraw-Hill / Interamericana de España S.A.U, 1º edición. Año 1999.

Procedimiento experimental

- ❖ Se utilizó arcilla chacco con el que se efectuó pruebas de solubilidad en los disolventes señalados en la tabla, tanto en frío como en caliente, para encontrar el disolvente ideal.
- ❖ En varios tubos de ensayo colocamos 0.1 g de arcilla chacco (pesamos 0.5 g y dividimos en 6 partes iguales aproximadamente), agregaremos a cada tubo 1 ml de cada disolvente, agitamos y observamos (prueba de solubilidad en frío).
- ❖ Si el soluto no se disolvió, aumentamos la cantidad de disolvente agregando de mililitro en mililitro hasta completar 3 ml. Si el soluto se disuelve, es soluble en frío en ese disolvente. Si el soluto no se disuelve es insoluble.
- ❖ En aquellos disolventes que la sustancia sea insoluble en frío se hizo la prueba de solubilidad en caliente; para ello calentamos cada tubo en baño

maría agitando constantemente hasta ebullición: Observamos si hay solubilización o no. (24)

3.13.3. DETERMINACION DE pH

La técnica para determinar el pH se realizó con tiras reactivas las cuales se compararon con un patrón de colores. (21)

3.14. FORMULACION

3.14.1. PROTOCOLO PARA LA FORMULACIÓN DE UNA SUSPENSIÓN ORAL

Fórmula patrón

En general se ajustó, según El Formulario Nacional que es el libro oficial que contiene fórmulas magistrales tipificadas, preparados oficinales reconocidos como medicamentos, índice número PN/L/FF/008/00. De elaboración de suspensiones:

- ❖ Principio activo: x%
- ❖ Humectante.
- ❖ Viscozante.
- ❖ Agente floculante.
- ❖ Medio dispersante (agua purificada).

En función de cada formulación, otros componentes que pueden formar parte de ésta son: corrector de sabor, aromas, antioxidantes, conservantes, floculantes, redispersantes, reguladores de pH, etc.

Método de elaboración

1. Pesamos todos los componentes de la fórmula.
2. Calentamos, si procede, la cantidad de agua purificada especificada en la formulación.
3. Disolvemos el benzoato y la sacarina en el 50% del agua.
4. Añadimos, lentamente y bajo agitación, el agente suspensor.
5. Se añadió el principio activo agitando*

6. Usamos un mezclador electrónico.
7. Aforamos.
8. Envasamos.
9. Finalmente se procedió a la limpieza del material y equipo según se especifique en los procedimientos de limpieza correspondientes.

*Para suspender el principio activo, se le adicionará un poco a la fase acuosa (vehículo con el agente suspensor).

Entorno

- ❖ Humedad relativa: 60%.
- ❖ Temperatura: 25 \pm 5 °C.

Acondicionamiento

- ❖ Se procedió al acondicionamiento de la suspensión, según las especificaciones particulares de cada formulación.
- ❖ El tipo de envase utilizado debe ser adecuado y compatible con la suspensión que contiene.

3.14.2. VOLUMEN DE SEDIMENTACION (Método de la probeta)

El método de la probeta consiste en observar la altura del sedimento en función del tiempo. El estudio se ha efectuado del siguiente modo: se dispone de cada una de las suspensiones de arcilla de Chacco y con los tres tipos de agentes suspensores. En una probeta se dejan en reposo a temperatura ambiente y se pone en marcha un cronometro, para este caso se realiza la observación al minuto, 3 días, 7 días, 15 días y 30 días.

Se han utilizado en estos ensayos probetas de 100 ml con un diámetro interno de 2.4 cm. Estas dimensiones son adecuadas para que no se produzca el frenado de la sedimentación por efectos de la pared. Para medir el volumen de sedimentación se utilizan las marcas de calibrado de volumen de las probetas y con una regla milimetrada se mide la altura del sedimento.

3.14.3. DETERMINACION DE pH

La técnica para determinar el pH se realizó con el pHmetro.

3.14.4. DESCRIPCION ORGANOLEPTICA

Para la determinación de las características organolépticas de la suspensión oral se procedió a la determinación de color, olor, sabor. De acuerdo a las recomendaciones de la USP. (21)

❖ Determinación de color

Se tomó un tubo de ensayo muy limpio y seco, se llenó hasta las tres cuartas partes con la muestra de ensayo y se observaron los colores que es comparado con las tablas colorimétricas. (21)

❖ Determinación de olor

Se tomó una tira de papel secante de aproximadamente de 1 cm de ancho por 10 cm de largo y se introdujo un extremo en la muestra de ensayo, se huele y se determinó si corresponde con la característica del producto. (21)

❖ Determinación de sabor

El ensayo se realizó saboreando unas gotas de la muestra y reconociendo el sabor del preparado al paladar. (21)

3.14.5. CONTROL MICROBIOLOGICO

El control microbiológico de la muestra se realizó mediante diluciones de acuerdo a las recomendaciones de la USP, para la identificación de gérmenes comunes, hongos se utilizó un cultivo con antibiograma. (21)

Como se puede observar en la tabla el recuento de microorganismos aerobios, hongos y levaduras, coliformes totales y E. Coli, en la suspensión oral tienen que encontrarse en los límites permitidos por la OMS. Con lo cual se garantiza que el proceso para su obtención cumplirá con todos los requisitos de buenas prácticas de elaboración.

CUADRO N° 07

CONTROL MICROBIOLÓGICO DE LA SUSPENSIÓN ORAL

CONTROL	LÍMITE PERMITIDO ufc/g
AEROBIOS	10-2
HONGOS Y LEVADURAS	10-1
COLIFORMES TOTALES	Ausencia
E. COLI	Ausencia

Fuente: Elaboración propia

3.14.6. ESTABILIDAD DEL PRODUCTO “ESTABILIDAD DE ANAQUEL”

Los productos fueron almacenados a temperatura ambiente durante dos meses, midiendo los siguientes parámetros: Determinación organoléptica, determinación de pH, control microbiológico, de acuerdo a las recomendaciones de la USP (21)

CUADRO N° 08

ESTABILIDAD DE ANAQUEL DE LA SUSPENSIÓN ORAL

DIAS PARAMETROS	ESTABILIDAD DE LA SUSPENSIÓN ORAL			
	0	15	30	60
COLOR				
OLOR				
SABOR				
pH				
SEDIMENTACION				
AEROBIOS				
E. COLI				
COLIFORMES TOTALES				
HONGOS Y LEVADURAS				

Fuente: Elaboración propia

3.15. ESTUDIO FARMACOLOGICO

3.15.1. DETERMINACION DEL EFECTO CITOPROTECTOR GASTRICO DE LA SUPENSION ORAL DE CHACCO AL 5%, 10% Y 15%.

Protocolo experimental de la ulcera gástrica aguda producida por etanol al 96%. Método de Alvarez A. y Col 1998

MATERIAL BIOLÓGICO

Se trabajó con una muestra de 30 ratas machos de raza Holtzman de tres meses de edad con peso promedio de 250g. Los animales fueron adaptados en jaulas metálicas durante dos semanas con su alimento balanceado, se mantuvo en ayunas durante 24 horas antes de comenzar el experimento, dejándoles únicamente con agua.

AGENTE ULCEROGENICO

Para la inducción de la ulceras gástricas se utilizó etanol a 70° a dosis de 1ml/250 gramos del peso del animal.

Descripción de la técnica

El material biológico se distribuyó aleatoriamente en 6 grupos de 5 animales cada uno.

CUADRO N° 09

DISEÑO DE ADMINISTRACION DE INDUCTOR Y DEL TRATAMIENTO

Grupo	N° de animales	Tratamiento	Via de administracion	Dosis
control	5	Suero fisiológico	oral	-----
patrón I	5	Hidróxido de aluminio	oral	400mg/kg
patrón II	5	Sucralfato	oral	400mg/kg
susp. I	5	Suspensión de chacco 5%	oral	200mg/kg
susp. II	5	Suspensión de chacco 10%	oral	400mg/kg
susp. III	5	Suspensión de chacco 15%	oral	600mg/kg

Fuente: Elaboración propia

Los tratamientos se administraron via oral con la ayuda de una canula intramamaria de metal, según las dosis indicadas en el cuadro N° 09 después de 60 minutos de la administración de la suspensiones de Chacco, patrones (hidróxido de aluminio y sucralfato) y control de suero fisiológico se administró etanol a 70° por vía oral en una dosis de 1ml a cada uno de los grupos de experimentación, transcurrida una hora después de la administración del etanol a 70°. se procedió a anestesiar a los animales en atmosfera de cloroformo luego fueron sacrificados por "dislocación cervical", para extraer los estómagos.

Una vez realizada el aislamiento de estómagos la incisión se realiza por la línea media abdominal, se les abrió el Abdomen por laparotomía longitudinal extrajo el estómago cuidadosamente, aislándose el estómago y abierto por la curvatura

menor; siendo lavados el contenido gástrico bajo un delgado chorro de suero fisiológico con una jeringa para luego extenderlos.

Finalmente se extendió los estómagos sobre una plancha de tecnopor, Con ayuda de alfileres que sujetan los estómagos de los extremos, para luego ser observados macroscópicamente y microscópicamente.

3.15.2. EVALUACIÓN DE LA MUCOSA GÁSTRICA

3.15.2.1. EVALUACION MACROSCOPICA

A) Evaluación Macroscópica.- fue analizada por los autores mediante observación directa de los estómagos.

B) Porcentaje de inhibición ulcero génica

El recuento se efectuó visualmente, siendo vistas por una lupa, midiendo la longitud de cada una de las lesiones y sumándolas. El grado de ulceración se expresa como el total de milímetros contados. Cuando la ulcera es puntiforme se considerara una longitud de 0.5mm.

Los resultados se expresaran en porcentaje de inhibición respecto al índice de ulceración del lote de control, según la siguiente expresión:

$$\%IU = \frac{I.U.c - I.U.p}{I.U.c} \times 100$$

Dónde:

%I.U = Porcentaje de inhibición ulcerogénica

I.U.c = índice de ulceración medio del lote control

I.U.p = índice de ulceración medio del lote problema o patrón

3.15.2.2. EVALUACION MICROSCOPICA

A) Estudio histopatológico

El estudio histopatológico de los estómagos se realizó en el laboratorio de citología e Histología del Hospital Regional – cusco, dirigida por la Dra. Valmi Miriam Luna flores, donde las muestras fijadas en formol al 20 %, se realizó la inclusión de las muestras en parafina, realizando cortes con un micrótopo y la tinción con hematoxilina – eosina, para su observación microscópica a 4x0.10, 10x0.25 y 40x0.65.

B) Evaluación microscópica según la escala de Lacy e Itto

Consiste en la evaluación de la profundidad del daño utilizando una escala de puntuación que oscila entre el grado 0 y 3.

Grado 0: todas las células de la mucosa gástrica aparecen intactas y tienen formas, situación apariencia y densidad normal, las células de la superficie son columnares con cantidades de gránulos de la mucosa apical, las fositas gástricas se observan profundas y las glándulas gástricas comprenden células intactas del cuello parietal, principal y entero endocrinas.

Grado 1: las células del epitelio de la superficie se presentan vacuoladas con el citoplasma levemente coloreado, algunas células exfoliadas están presentes. Las células de la fosita gástrica esta sin daño.

Grado 2: se observa el daño extenso de las células de la superficie, las células de la fosita gástrica también fueron dañadas y exfoliadas, las glándulas gástricas no tienen daño.

Grado 3: aparte del daño de la superficie y de las fosita gástrica, el daño se hace evidente en la glándula gástrica, las células parietales con citoplasma translucido menos coloreado, se observan numerosas células exfoliadas y estratos completos del epitelio superficial necrotizante.

CUADRO N° 10
ESCALA LACY E ITO' DE DAÑO MICROSCÓPICO DE LA MUCOSA
GÁSTRICA.

Daño microscópico de la mucosa gástrica	Profundidad del daño
Ninguno	0
Solo las células del epitelio de superficie	1
Células del epitelio de superficie y de la fosita gástrica	2
Daño de Todas las células	3

Fuente: Revista Médica Basadrina. Año 2009

CAPITULO IV
ANALISIS Y
DISCUSION DE
RESULTADOS

IV DE LOS ENSAYOS PRELIMINARES

4.1. HUMEDAD

$$\%H = \frac{M_1 - M_2}{M_1} \times 100$$

Dónde:

%H = Porcentaje de humedad

M₁ = Peso de muestra fresca

M₂ = Peso de muestra seca

Al realizar las pruebas y cálculos del porcentaje de humedad de las muestras de arcilla de chacco, se obtuvieron los siguientes resultados: (ver cuadro N° 12)

CUADRO N° 11

RESULTADOS DEL PORCENTAJE DE HUMEDAD

N° de determinaciones	I	II	III
Peso de muestra fresca	10 g.	10 g.	10 g.
Peso de muestra seca	9.397 g.	9.450 g.	9.182 g.
Porcentaje de humedad	6.03 %	5.5 %	8.18 %
Porcentaje promedio de humedad	6.57 %		

Fuente: Datos experimentales

ANALISIS E INTERPRETACION

En la determinación del porcentaje de humedad de la muestra de arcilla de chacco se obtuvo un porcentaje promedio de humedad de 6.57%. El cual es relativamente bajo, favoreciendo el proceso de secado y conservación de la muestra. Así como bajos porcentajes de humedad de muestras de chacco favorece la elaboración de la suspensión oral.

4.2. CARACTERISTICAS FISICOQUIMICAS DE LA MUESTRA EN ESTUDIO

Se procedió a la determinación de las características fisicoquímicas obteniéndose los siguientes resultados: (ver cuadro 4.2)

CUADRO N° 12

CARACTERISTICAS FISICOQUIMICAS

CARACTERISTICAS	ARCILLA DE CHACCO
Olor	Caracteristico
Color	Gris
Sabor	Insipido
pH	7.5

Fuente: Datos experimentales

4.3. CUANTIFICACION DE ALUMINIO Y MAGNESIO

4.3.1. DETERMINACION DE MAGNESIO POR VOLUMETRIA "METODO DEL CALCIO Y MAGNESIO"

La cuantificación de aluminio y magnesio se realizó en el laboratorio de química cuantitativa dirigido por el profesor Melquiades Herrera Arivilca, el cual se cuantifico por el método de volumetría de calcio y magnesio. (Anexo N° 01)

Vg EDTA = 0.24ml (determinación de Calcio)

Vg EDTA = 0.64ml (determinación de Calcio y Magnesio)

Vg magnesio = 0.4ml

1ml EDTA = 0.22mg de Magnesio

Muestra de Chacco = 107mg

Calculos:

- A) 1ml EDTA ----- 0.22mg de Mg
0.4ml Mg ----- X X = 0.088mg de Magnesio
- B) 0.088 mg Mg ----- 4ml solución
X ----- 50ml aforo X = 1.1mg Mg (50ml aforo)
- C) 107mg Chacco ----- 100%
1.1mg Mg ----- X X = 1.03%

4.3.2. DETERMINACION DE ALUMINIO POR ESPECTROFOTOMETRIA

Realizado el en laboratorio de química cuantitativa dirigido por el profesor Melquiades Herrera Arivilca. El cual se cuantifico por el método de espectrofotometría. (Anexo N° 01)

100 ug Aluminio = 0.25 A (absorvancia)

Calculos:

- A) 100 ug Al ----- 0.25 A
X ----- 0.738 A X = 295.2 ug Aluminio
- B) 295.2 ug Al ----- 5ml solución
X ----- 50ml aforo X = 2952 ug Al (50ml aforo)
- C) 107mg Chacco ----- 100%
29.52 mg Al ----- X X = 27.59%

CUADRO N° 13

CUANTIFICACION DE ALUMINIO Y MAGNESIO

CUANTIFICACION	100 gramos de arcilla de Chacco
MAGNESIO	1.03 %
ALUMINIO	27.59%

Fuente: Datos experimentales

ANALISIS E INTERPRETACION

Los resultados obtenidos de 1.03% para el Magnesio y 27.59% equivalen a la cantidad de magnesio y aluminio que se encuentra en 100 gramos de muestra, la cual indica la característica de ser un antiácido por las concentraciones de Magnesio y Aluminio en comparación con otros antiácidos presentes en el mercado.

4.4. PREFORMULACION

4.4.1. PUREZA Y ELIMINACION DE MICROORGANISMOS

La técnica que se utilizó para purificar y eliminar microorganismos en la muestra de Chacco fue someterlo a altas temperaturas para el caso de la arcilla de chacco se sometió a temperaturas mayores a 160 °C en estufa.

4.4.2. PRUEBAS DE SOLUBILIDAD

En esta prueba se utilizaron diferentes solventes de polaridad variable (desde los polares hasta los apolares) para determinar la solubilidad de la arcilla en estudio donde se obtuvieron los siguientes resultados.

CUADRO N° 14

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE SOLUBILIDAD

SOLVENTE	RESULTADO	NATURALEZA DEL SOLVENTE
Agua destilada	+	Solución polar
Etanol 70%	+	Solución polar
Etanol 90%	++	Solución polar
Metanol	+	Intermedio
Acetona	+	Intermedio
Hexano	-	Solución apolar
Cloroformo	-	Solución apolar
Éter de petróleo	-	Solución apolar
Acetato de etilo	-	Solución apolar

Fuente: Datos experimentales

INTERPRETACION DE LA SOLUBILIDAD

SIGNO	SIGNIFICADO
++++	Totalmente soluble
+++	Parcialmente soluble
++	Poco soluble
+	Muy poco soluble
-	Insoluble

ANALISIS E INTERPRETACION

Los resultados de la prueba de solubilidad para la arcilla de chacco, mostrados en el cuadro N° 14 evidencia que:

- Es muy poco soluble en agua destilada y poco soluble en etanol del 70% y 90% que son medios polares.
- Es muy poco soluble en metanol y acetona los cuales son medios de polaridad intermedia.
- Es insoluble en hexano, cloroformo, éter de petróleo y acetato de etilo los cuales son medios apolares.

De los resultados presentados inferimos que la arcilla de chacco presenta una naturaleza polar, debido a la ligera solubilidad presentada en solventes polares.

4.4.3. DETERMINACION DE pH

Se determinó el valor de pH para la muestra de arcilla Chacco mediante el uso de tiras reactivas con comparación en un patrón de valores.

CUADRO N° 15

DETERMINACION DEL pH

PARAMETRO	ARCILLA DE CHACCO
pH	7.5

Fuente: datos experimentales

ANALISIS E INTERPRETACION

Se determinó un pH de 7.5 que es un valor óptimo en la preparación de suspensiones antiácidas, debido a que se encuentra en un valor alcalino el cual le da la característica citoprotectora.

4.5. FORMULACION

PROTOCOLO PARA LA FORMULACIÓN DE UNA SUSPENSIÓN ORAL

4.5.1. DETERMINACIÓN DEL AGENTE SUSPENSOR

Se utilizó tres tipos de agentes suspensores (sacarosa, carboximetilcelulosa, goma xantan), a diferentes concentraciones y determinamos el que presento las mejores características para la formulación

CUADRO N° 16

DETERMINACION DEL AGENTE SUSPENSOR

AGENTES SUSPENSORES	A	B	C
SACAROSA	45%	50%	55%
CARBOXIMETILCELULOSA	0.30%	0.60%	0.90%
GOMA XANTAN	0.25%	0.50%	0.75%

Fuente: datos experimentales

ANALISIS E INTERPRETACION

Para realizar la formulación de la suspensión oral de Chacco se determinó la concentración más adecuada de los tres tipos de agentes suspensores (sacarosa, carboximetilcelulosa, goma xantan).

Con sacarosa se realizó a concentraciones de 45%, 50% y 55% obteniendo resultados óptimos para una suspensión, el de 45% que fue el más indicado para suspender la arcilla Chacco.

Con carboximetilcelulosa se utilizó concentraciones de 0.3%, 0.6% y 0.9% siendo estas mínimas debidas a su gran poder viscosante, obteniendo resultados óptimos a 0.6%.

Con goma xantan se utilizó concentraciones de 0.25%, 0.5% y 0.75% al igual que la carboximetilcelulosa presenta un gran poder viscosante a concentraciones mínimas. La concentración que presento la mejor viscosidad es de 0.5% siendo el más adecuado para suspender la arcilla Chacco.

4.5.2. ELABORACIÓN DE LA SUSPENSIÓN ORAL DE ARCILLA CHACCO

a) FORMULACIONES CON SACAROSA

Formulación N° 1

Formulación N° 2

Formulación N° 3

SUSP. ORAL DE CHACCO AL 5%		SUSP. ORAL DE CHACCO AL 10%		SUSP. ORAL DE CHACCO AL 15%	
CHACCO	5 gr	CHACCO	10 gr	CHACCO	15 gr
SORBATO DE POTASIO	0.25 gr	SORBATO DE POTASIO	0.25 gr	SORBATO DE POTASIO	0.25 gr
SACAROSA	45 gr	SACAROSA	45 gr	SACAROSA	45 gr
COLORANTE	0.003 gr	COLORANTE	0.003 gr	COLORANTE	0.003 gr
SABORIZANTE	0.1 ml	SABORIZANTE	0.1 ml	SABORIZANTE	0.1 ml
AGUA DESTILADA (csp)	100 ml	AGUA DESTILADA (csp)	100 ml	AGUA DESTILADA (csp)	100 ml

b) FORMULACIONES CON CARBOXIMETILCELULOSA

Formulación N° 1

Formulación N° 2

Formulación N° 3

SUSP. ORAL DE CHACCO AL 5%		SUSP. ORAL DE CHACCO AL 10%		SUSP. ORAL DE CHACCO AL 15%	
CHACCO	5 gr	CHACCO	10 gr	CHACCO	15 gr
SORBATO DE POTASIO	0.2 gr	SORBATO DE POTASIO	0.2 gr	SORBATO DE POTASIO	0.2 gr
SACARINA	0.2 gr	SACARINA	0.2 gr	SACARINA	0.2 gr
GLICERINA	4 ml	GLICERINA	4 ml	GLICERINA	4 ml
CARBOXIMETILCELULOSA	0.6 gr	CARBOXIMETILCELULOSA	0.6 gr	CARBOXIMETILCELULOSA	0.6 gr
COLORANTE	0.003 gr	COLORANTE	0.003 gr	COLORANTE	0.003 gr
SABORIZANTE	0.1 ml	SABORIZANTE	0.1 ml	SABORIZANTE	0.1 ml
AGUA DESTILADA (csp)	100 ml	AGUA DESTILADA (csp)	100 ml	AGUA DESTILADA (csp)	100 ml

c) FORMULACIONES CON GOMA XANTAN

Formulación N° 1

Formulación N° 2

Formulación N° 3

SUSP. ORAL DE CHACCO AL 5%		SUSP. ORAL DE CHACCO AL 10%		SUSP. ORAL DE CHACCO AL 15%	
CHACCO	5 gr	CHACCO	10 gr	CHACCO	15 gr
SORBATO DE POTASIO	0.25 gr	SORBATO DE POTASIO	0.25 gr	SORBATO DE POTASIO	0.25 gr
SACARINA	0.2 gr	SACARINA	0.2 gr	SACARINA	0.2 gr
GLICERINA	4 ml	GLICERINA	4 ml	GLICERINA	4 ml
GOMA XANTAN	0.5 gr	GOMA XANTAN	0.5 gr	GOMA XANTAN	0.5 gr
COLORANTE	0.003 gr	COLORANTE	0.003 gr	COLORANTE	0.003 gr
SABORIZANTE	0.1 ml	SABORIZANTE	0.1 ml	SABORIZANTE	0.1 ml
AGUA DESTILADA (csp)	100 ml	AGUA DESTILADA (csp)	100 ml	AGUA DESTILADA (csp)	100 ml

Fuente: datos experimentales

4.6. VOLUMEN DE SEDIMENTACION (Método de la probeta)

CUADRO N° 17

DETERMINACION DEL VOLUMEN DE SEDIMENTACION

SUSPENSIONES DE ARCILLA CHACCO	DIAS				
	0	3	7	15	30
SUSPENSION DE CHACCO AL 5% CON SACAROSA	0 mm	14 mm	16 mm	17 mm	17 mm
SUSPENSION DE CHACCO AL 10% CON SACAROSA	0 mm	18 mm	21 mm	22 mm	24 mm
SUSPENSION DE CHACCO AL 15% CON SACAROSA	0 mm	20 mm	29 mm	30 mm	35 mm
SUSPENSION DE CHACCO AL 5% CON CARBOXIMETILCELULOSA	0 mm	4 mm	6 mm	9 mm	10 mm
SUSPENSION DE CHACCO AL 10% CON CARBOXIMETILCELULOSA	0 mm	2 mm	2.5 mm	5 mm	6 mm
SUSPENSION DE CHACCO AL 15% CON CARBOXIMETILCELULOSA	1 mm	3 mm	3.5 mm	4 mm	4.2 mm
SUSPENSION DE CHACCO AL 5% CON GOMA XANTAN	0 mm	0.1 mm	0.2 mm	0.3 mm	0.5 mm
SUSPENSION DE CHACCO AL 10% CON GOMA XANTAN	0 mm	0.2 mm	0.3 mm	0.5 mm	0.7 mm
SUSPENSION DE CHACCO AL 15% CON GOMA XANTAN	0 mm	0.2 mm	0.3 mm	0.5 mm	0.6 mm

Fuente: Datos experimentales

4.7. DETERMINACION DE pH

CUADRO N° 18

DETERMINACION DEL pH

SUSPENSIONES DE ARCILLA CHACCO	DIAS				
	0	3	7	15	30
SUSPENSION DE CHACCO AL 5% CON SACAROSA	6.18	6.15	6.18	6.2	6.2
SUSPENSION DE CHACCO AL 10% CON SACAROSA	6.45	6.47	6.48	6.48	6.47
SUSPENSION DE CHACCO AL 15% CON SACAROSA	6.82	6.81	6.83	6.83	6.85
SUSPENSION DE CHACCO AL 5% CON CARBOXIMETILCELULOSA	7.84	7.84	7.86	7.85	7.87
SUSPENSION DE CHACCO AL 10% CON CARBOXIMETILCELULOSA	7.89	7.9	7.92	7.9	7.89
SUSPENSION DE CHACCO AL 15% CON CARBOXIMETILCELULOSA	7.96	7.95	7.95	7.94	7.95
SUSPENSION DE CHACCO AL 5% CON GOMA XANTAN	7.42	7.42	7.41	7.4	7.42
SUSPENSION DE CHACCO AL 10% CON GOMA XANTAN	7.55	7.56	7.55	7.56	7.57
SUSPENSION DE CHACCO AL 15% CON GOMA XANTAN	7.64	7.65	7.65	7.66	7.65

Fuente: Datos experimentales

4.8. DESCRIPCION ORGANOLEPTICA

CUADRO N° 19

CARACTERISTICAS ORGANOLEPTICAS

CARACTERISTICAS	SUSPENSION ORAL DE ARCILLA DE CHACCO CON GOMA XANTAN
Olor	Característico
Color	Rosa Coral
Sabor	Característico
pH	7.8

Fuente: Datos experimentales

4.9. CONTROL MICROBIOLOGICO

El control microbiológico de la muestra se realizará mediante diluciones de acuerdo a las recomendaciones de la USP, para la identificación de aerobios totales, coliformes totales, E. coli (gérmenes comunes) y hongos y levaduras. Los resultados fueron:

CUADRO N° 20 CONTROL MICROBIOLOGICO DE LA SUSPENSION ORAL

CONTROL	SUSPENSION ORAL DE CHACCO CON GOMA XANTAN			LIMITE PERMITIDO ufc/g
	5%	10%	15%	
AEROBIOS	Ausencia	Ausencia	Ausencia	10-2
E. COLI	Ausencia	Ausencia	Ausencia	10-1
COLIFORMES TOTALES	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia
HONGOS Y LEVADURAS (KOH)	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia

Fuente: Datos experimentales

ANALISIS E INTERPRETACION

Según el cuadro N° 20 se realizó el control microbiológico de gérmenes comunes (aerobios, E. coli y coliformes), hongos y levaduras para las suspensiones orales de arcilla Chacco al 5%, 10% y 15% obteniendo ausencia de gérmenes comunes, hongos y levaduras.

4.10. ESTABILIDAD DEL PRODUCTO “ESTABILIDAD DE ANAQUEL”

CUADRO N° 21 ESTABILIDAD DE ANAQUEL DE LA SUSPENSIONES ORALES

SUSPENSION ORAL DE ARCILLA CHACCO AL 5% CON GOMAXANTAN					
DIAS	0	7	15	30	60
PARAMETROS					
COLOR	rosa coral				
OLOR	caracteristico	caracteristico	caracteristico	caracteristico	caracteristico
SABOR	caracteristico	caracteristico	caracteristico	caracteristico	caracteristico
pH	7.42	7.42	7.41	7.4	7.42
SEDIMENTACION	0	0.1	0.2	0.3	0.4
GERMENES COMUNES	ausencia	ausencia	ausencia	ausencia	ausencia
HONGOS Y LEVADURAS	ausencia	ausencia	ausencia	ausencia	ausencia

Fuente: Datos experimentales

SUSPENSION ORAL DE ARCILLA CHACCO AL 10% CON GOMAXANTAN					
DIAS	0	7	15	30	60
PARAMETROS					
COLOR	rosa coral	rosa coral	rosa coral	rosa	rosa
OLOR	caracteristico	caracteristico	caracteristico	caracteristico	caracteristico
SABOR	caracteristico	caracteristico	caracteristico	caracteristico	caracteristico
pH	7.55	7.56	7.55	7.56	7.57
SEDIMENTACION	0	0.2	0.3	0.5	0.7
GERMENES COMUNES	ausencia	ausencia	ausencia	ausencia	ausencia
HONGOS Y LEVADURAS	ausencia	ausencia	ausencia	ausencia	ausencia

Fuente: Datos experimentales

SUSPENSION ORAL DE ARCILLA CHACCO AL 15% CON GOMAXANTAN					
PARAMETROS \ DIAS	0	7	15	30	60
COLOR	rosa coral	rosa coral	rosa coral	rosa coral	rosa
OLOR	caracteristico	caracteristico	caracteristico	caracteristico	caracteristico
SABOR	caracteristico	caracteristico	caracteristico	caracteristico	caracteristico
pH	7.64	7.65	7.65	7.66	7.65
SEDIMENTACION	0	0.2	0.3	0.5	0.6
GERMENES COMUNES	ausencia	ausencia	ausencia	ausencia	ausencia
HONGOS Y LEVADURAS	ausencia	ausencia	ausencia	ausencia	ausencia

Fuente: Datos experimentales

ANALISIS E INTERPRETACION

Del cuadro N° 21 obtenemos los resultados para determinar la estabilidad a través del tiempo para las suspensiones orales de arcilla Chacco al 5%, 10% y 15% elaborado con goma xantan en un lapso de 60 días,

Para la suspensión oral de arcilla Chacco al 5% de acuerdo al cuadro se observa que no hubo variación en sus características organolépticas, se mantuvo un pH óptimo, la sedimentación en un valor mínimo y no hubo presencia de gérmenes comunes, hongos y levaduras.

Para la suspensión de arcilla Chacco al 10% se observó la variación en el color de un rosa coral a un rosa más intenso a los 30 días, manteniendo las demás características, con un valor de pH óptimo, la sedimentación es mínima y no hubo presencia de gérmenes comunes así como hongos levaduras.

Para la suspensión de arcilla Chacco al 15% se observó la variación del color a los 60 días a un color más intenso pero manteniendo las demás características, sin variar el pH y la sedimentación y la ausencia de gérmenes comunes, hongos y levaduras hasta los 60 días.

4.11. ANALISIS ESTADISTICO DE LA FORMULACION DE ARCILLA CHACCO

CUADRO N° 22 DISTRIBUCIÓN NUMÉRICA DE LAS MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL Y DISPERSIÓN DE LA SEDIMENTACION

SEDIMENTACION (DIAS)	N	PROMEDIO (EN mm)	DESVIACION ESTÁNDAR	ERROR ESTÁNDAR	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95% PARA LA MEDIA	
					LIMITE INFERIOR	LIMITE SUPERIOR
0 DIAS	9	0.11	+/- 0.33	0.11	-0.14	0.36
3 DIAS	9	6.83	+/- 8.13	2.71	0.58	13.08
7 DIAS	9	8.75	+/- 10.62	3.54	0.59	16.92
15 DIAS	9	9.81	+/- 10.77	3.59	1.52	18.09
30 DIAS	9	10.88	+/- 12.13	4.04	1.56	20.21

Fuente: Datos estadísticos

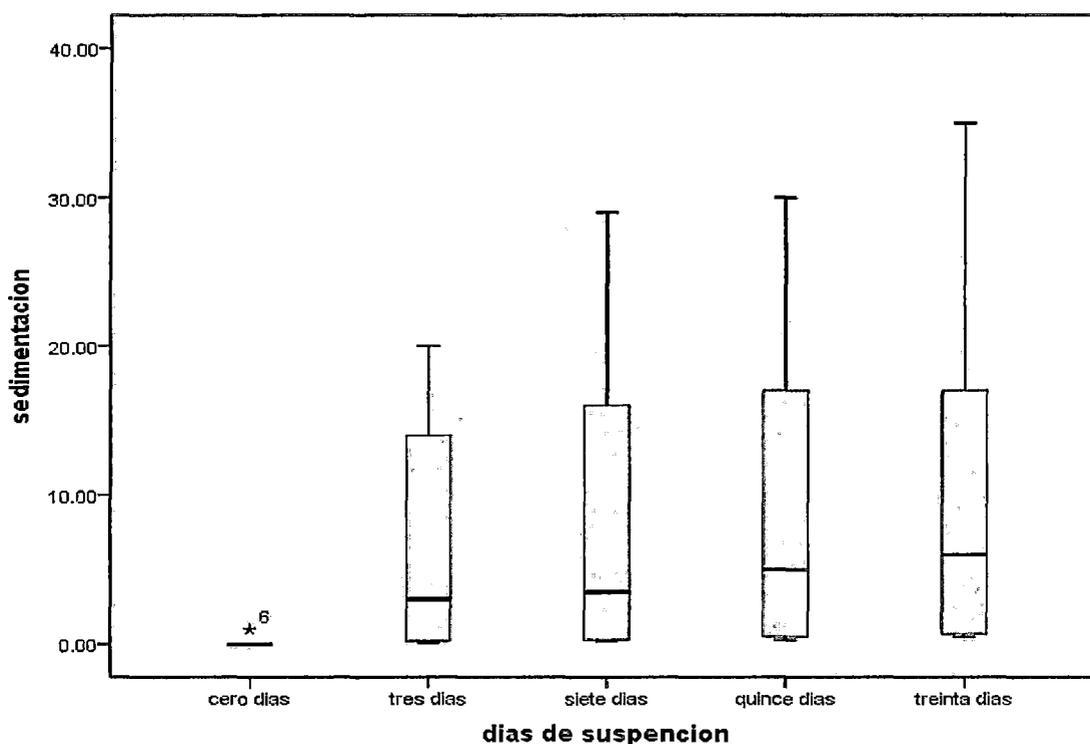


Figura N° 06 distribución de medida de tendencia central, dispersión de la sedimentación

ANALISIS E INTERPRETACION

En el cuadro N° 22 y figura N° 06, muestra el valor de la media para los días en que se realizó la medición, lo que significa que es el valor promedio del total de mediciones realizadas en los distintos grupos, observándose que a los 30 días se observa el mayor índice de sedimentación (10.88 mm) en comparación con los demás días de medición que presentan valores menores.

El cuadro y la figura además nos muestra la desviación estándar que viene a ser una medida de dispersión entre cada uno de los datos recolectados en cada grupo con respecto a la media (sumatoria total de la altura de sedimentación para cada suspensión oral en el mismo grupo), estos valores nos indican cuanto se alejan los valores concretos de la media en cada grupo, por ejemplo: la desviación estándar en el grupo a los cero días es de +/- 0.33 este valor nos indica la dispersión o separación que existe entre los datos la cual a los cero días es mínima en comparación con las lecturas realizadas a los 30 días la desviación estándar es de +/- 12.13 por la incrementación de las medidas de sedimentación.

El cuadro y la figura nos muestran el error estándar, que viene a ser el porcentaje de la desviación estándar de la distribución de datos (sumatoria total del volumen de sedimentación en cada suspensión oral) en los distintos grupos. La diferencia entre la desviación estándar y el error estándar es que la desviación estándar trabaja con los datos originales y el error estándar trabaja con los datos calculados.

El cuadro y la figura también nos muestra el intervalo de confianza al 95% para la media con un límite inferior y un límite superior de valores que nos indica que en un próximo experimento de cien veces realizadas el experimento en las mismas condiciones los valores tienen que estar entre los límites indicados en el cuadro y la figura.

El cuadro y la figura nos muestra que no presentan homogeneidad así como normalidad en sus valores por lo cual se realizó estudios de comparaciones entre todos los grupos según el volumen de sedimentación.

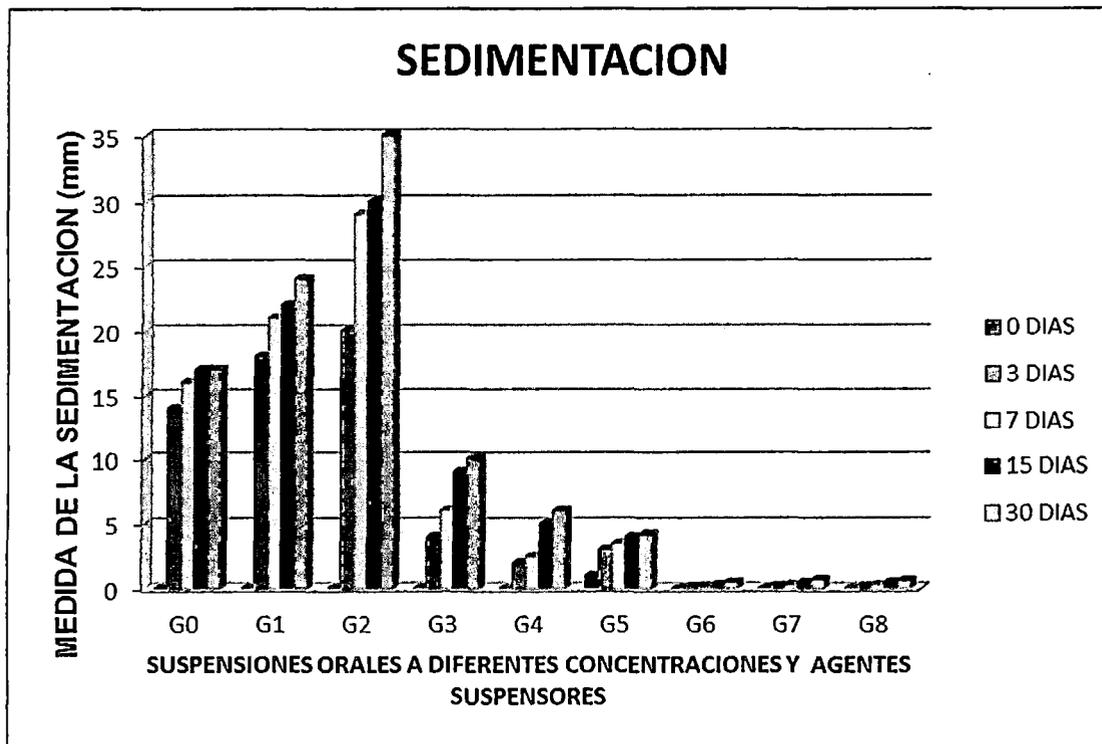


Figura N° 07 comparaciones entre los grupos según el volumen de sedimentación

LEYENDA

G0	SUSPENSION DE CHACCO AL 5% CON SACAROSA
G1	SUSPENSION DE CHACCO AL 10% CON SACAROSA
G2	SUSPENSION DE CHACCO AL 15% CON SACAROSA
G3	SUSPENSION DE CHACCO AL 5% CON CARBOXIMETILCELULOSA
G4	SUSPENSION DE CHACCO AL 10% CON CARBOXIMETILCELULOSA
G5	SUSPENSION DE CHACCO AL 15% CON CARBOXIMETILCELULOSA
G6	SUSPENSION DE CHACCO AL 5% CON GOMA XANTAN
G7	SUSPENSION DE CHACCO AL 10% CON GOMA XANTAN
G8	SUSPENSION DE CHACCO AL 15% CON GOMA XANTAN

ANALISIS E INTERPRETACION

En la figura N° 7 se detallan los valores del volumen de sedimentación, donde medimos la altura del sedimento con una regla milimetrada para las diferentes suspensiones y a concentraciones diferentes obteniendo los siguientes resultados: El grupo de suspensión de Chacco con sacarosa obtuvo sedimentaciones muy altas, como indica en el cuadro un inicio rápido de la sedimentación llegando hasta una medida de 35 mm a los 30 días, como valor más alto, de los resultados

deducimos que la suspensión de arcilla Chacco con sacarosa no es la más adecuada para nuestro experimento debido a su rápida y alta sedimentación.

El grupo de suspensión de Chacco con carboximetilcelulosa obtuvo mejores resultados que la sacarosa, como se observa en el cuadro el mayor volumen de sedimentación es de 10 mm a los 30 días para la suspensión de Chacco al 5% y valores más óptimos con la suspensión de Chacco al 15% que tiene como valor máximo de sedimentación a 4.2 mm a los 30 días, de los cuales deducimos que se encuentran dentro de las características óptimas para la elaboración de las suspensiones orales a diferentes concentraciones.

El grupo de suspensión de Chacco con goma xantan obtuvo los mejores resultados como se observa en el cuadro el mayor volumen de sedimentación es de 0.7 mm en 30 días, para la suspensión de arcilla Chacco al 10% y valores óptimos para la suspensión de arcilla Chacco al 5% con un valor de 0.5 mm, siendo tan mínimos los valores de sedimentación con la goma xantan deducimos que es la mejor formulación para la elaboración de las suspensiones orales por el volumen de sedimentación mínima que presenta en un periodo largo de tiempo.

CUADRO N°23 DISTRIBUCIÓN NUMÉRICA DE LAS MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL Y DISPERSIÓN DEL VALOR DE pH

pH (DIAS)	N	PROMEDIO (EN mm)	DESVIACION ESTÁNDAR	ERROR ESTÁNDAR	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95% PARA LA MEDIA	
					LIMITE INFERIOR	LIMITE SUPERIOR
0 DIAS	9	7.3056	+/- 0.6590	0.2196	6.7990	7.8121
3 DIAS	9	7.3056	+/- 0.6642	0.2214	6.7950	7.8161
7 DIAS	9	7.3144	+/- 0.6579	0.2193	6.8087	7.8202
15 DIAS	9	7.3133	+/- 0.6501	0.2167	6.8136	7.8130
30 DIAS	9	7.3189	+/- 0.6522	0.2174	6.8175	7.8203

Fuente: Datos estadísticos

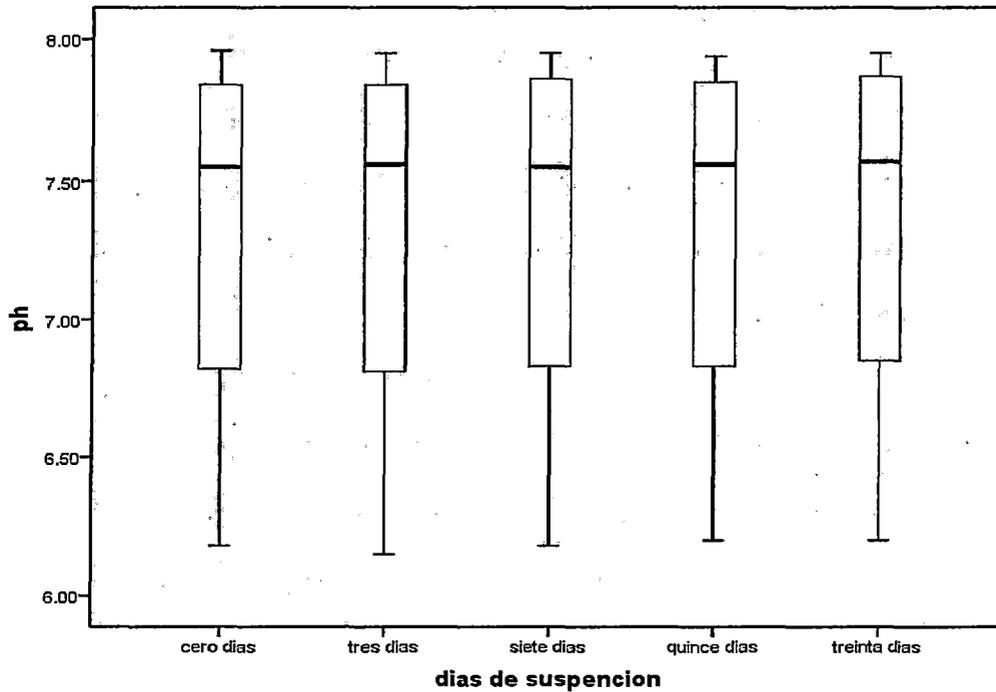


Figura N° 08 distribución de las medidas de tendencia central y dispersión del valor de ph

En el cuadro N° 23 y figura N° 08, muestra el valor de la media para los días en que se realizó la medición, lo que significa que es el valor promedio del total de mediciones realizadas en los distintos grupos, observándose que existe homogeneidad en los valores de pH para las lecturas realizadas a los diferentes días.

El cuadro y la figura además nos muestra la desviación estándar que viene a ser una medida de dispersión entre cada uno de los datos recolectados en cada grupo con respecto a la media, estos valores nos indican cuanto se alejan los valores concretos de la media en cada grupo.

El cuadro y la figura nos muestran el error estándar, que viene a ser el porcentaje de la desviación estándar de la distribución de datos en los distintos grupos. La diferencia entre la desviación estándar y el error estándar es que la desviación estándar trabaja con los datos originales y el error estándar trabaja con los datos calculados.

El cuadro y la figura también nos muestra el intervalo de confianza al 95% para la media con un límite inferior y un límite superior de valores que nos indica que en

un próximo experimento de cien veces realizadas el experimento en las mismas condiciones los valores tienen que estar entre los límites indicados en el cuadro y la figura.

El cuadro y la figura nos muestran que presenta homogeneidad entre sus valores pero no una distribución normal por lo disperso en que se encuentran sus datos, por lo tanto se realizó estudios solo de comparaciones entre todos los grupos según el valor de pH.

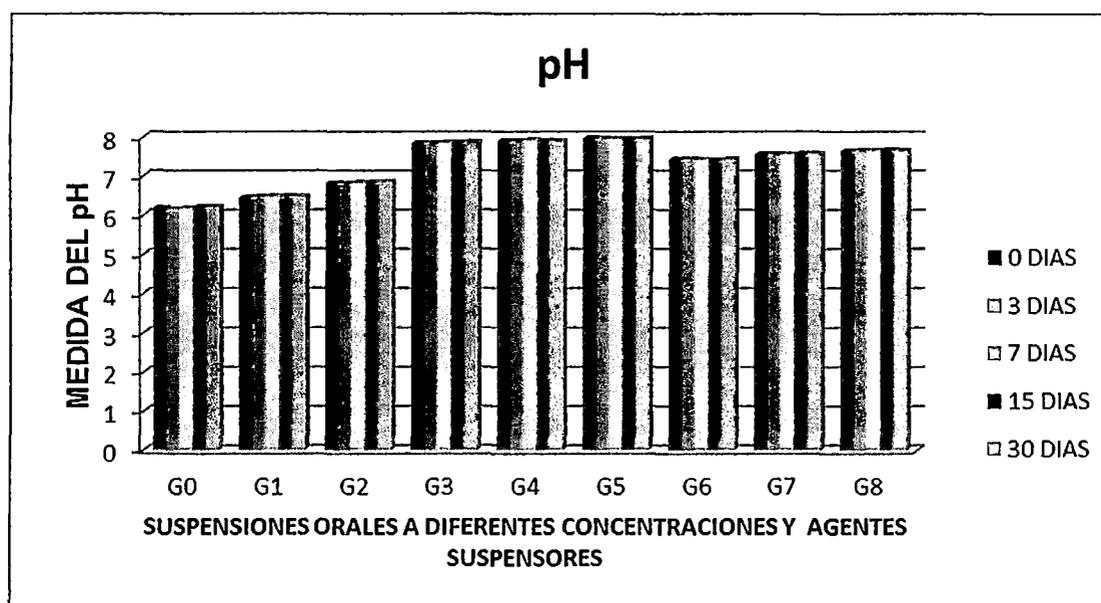


Figura N° 09 comparaciones entre todos los grupos según el valor de pH

LEYENDA

G0	SUSPENSION DE CHACCO AL 5% CON SACAROSA
G1	SUSPENSION DE CHACCO AL 10% CON SACAROSA
G2	SUSPENSION DE CHACCO AL 15% CON SACAROSA
G3	SUSPENSION DE CHACCO AL 5% CON CARBOXIMETILCELULOSA
G4	SUSPENSION DE CHACCO AL 10% CON CARBOXIMETILCELULOSA
G5	SUSPENSION DE CHACCO AL 15% CON CARBOXIMETILCELULOSA
G6	SUSPENSION DE CHACCO AL 5% CON GOMA XANTAN
G7	SUSPENSION DE CHACCO AL 10% CON GOMA XANTAN
G8	SUSPENSION DE CHACCO AL 15% CON GOMA XANTAN

ANALISIS E INTERPRETACION

En la figura N° 9 se detallan los valores de PH analizados a lo largo del proceso de estabilidad para las suspensiones orales preparados a partir de la arcilla de Chacco con los agentes suspensores de sacarosa, carboximetilcelulosa y la goma xantan respectivamente

Como se muestra en el cuadro los valores de pH se encuentran dentro de los límites de especificación para las suspensiones orales de la USP, existiendo ligeras variaciones de pH, donde se observa un descenso para la suspensión oral elaborada con sacarosa que no sobrepasa el margen de los límites permitidos y valores de pH óptimos para las suspensiones orales elaborados a partir de carboximetilcelulosa y goma xantan.

De los resultados deducimos que la formulación que utilizaremos para las pruebas de efecto será las elaboradas a partir de goma xantan por su mínimo volumen de sedimentación y pH óptimo.

4.12. PRUEBAS FARMACOLOGICAS

4.12.1. DETERMINACION DEL EFECTO CITOPROTECTOR GASTRICO DE LA SUSPENSION DE CHACCO

MEDICION DELAS ULCERAS GASTRICAS

El recuento de las ulceras se efectuó macroscópicamente, utilizando un vernier, la cual permitió medir la longitud en milímetros (mm) y sumarlas. El grado de ulceración se expresa como el total de los milímetros contados.

Los resultados se expresan en porcentaje de inhibición respecto al índice de ulceración del grupo control, utilizando la siguiente expresión:

$$\% \text{ inhibicion} = \frac{I.U.c - I.U.p}{I.U.c} \times 100$$

Dónde:

%I.U = Porcentaje de inhibición ulcerogénica

I.U.c = índice de ulceración medio del lote control

I.U.p = índice de ulceración medio del lote problema o patrón

Fuente: (espino, 2009)

POR EJEMPLO

1.- Para el grupo control I al cual se administró el Hidróxido de Aluminio y magnesio, a dosis de 400mg/kg.

$$\% \text{ inhibicion} = \frac{73.32 - 7.82}{73.32} \times 100$$

% inhibición = 89.3 %

2.- Para el grupo control II al cual se administró el sucralfato, a dosis de 400mg/kg.

$$\% \text{ inhibición} = \frac{73.32-34.26}{73.32} \times 100$$

$$\% \text{ inhibición} = 53.27 \%$$

3.- Para el grupo experimental al cual se administró la suspensión al 5% de Chacco, a dosis de 1ml de suspensión.

$$\% \text{ inhibición} = \frac{73.32-24.16}{73.32} \times 100$$

$$\% \text{ inhibición} = 67.04 \%$$

4.- Para el grupo experimental al cual se administró la suspensión al 10% de Chacco, a dosis de 1ml de suspensión.

$$\% \text{ inhibición} = \frac{73.32-13.96}{73.32} \times 100$$

$$\% \text{ inhibición} = 80.96 \%$$

5.- Para el grupo experimental al cual se administró la suspensión al 15% de Chacco, a dosis de 1ml de suspensión.

$$\% \text{ inhibición} = \frac{73.32-8.7}{73.32} \times 100$$

$$\% \text{ inhibición} = 88.13 \%$$

DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE INHIBICIÓN ULCEROGENICA (%I.U.) PARA EVALUAR EL EFECTO CITOPROTECTOR GÁSTRICO DE LA SUSPENSIÓN DE CHACCO.

CUADRO N° 24

TOTAL DE ULCERAS RPODUCIDAS EN EL ESTOMAGO						
Ratas	Control sin tratamiento	hidróxido de aluminio	sucralfato	Susp. chaco 5%	Susp. chaco 10%	Susp. chaco 15%
1	75.2	7.2	34.2	22.5	13.0	7.8
2	76.4	7.8	33.8	24.6	13.8	8.2
3	71.4	6.8	34.6	24.5	14.6	8.5
4	73.0	8.4	33.5	24.00	13.6	9.6
5	70.6	8.9	35.2	25.2	14.8	9.4
Índice de ulceración promedio	73.32	7.82	34.26	24.16	13.96	8.7
Porcentaje de inhibición ulcerogenica	0%	89.33	53.27%	67.04%	80.96%	88.13%

Fuente: elaboración propia

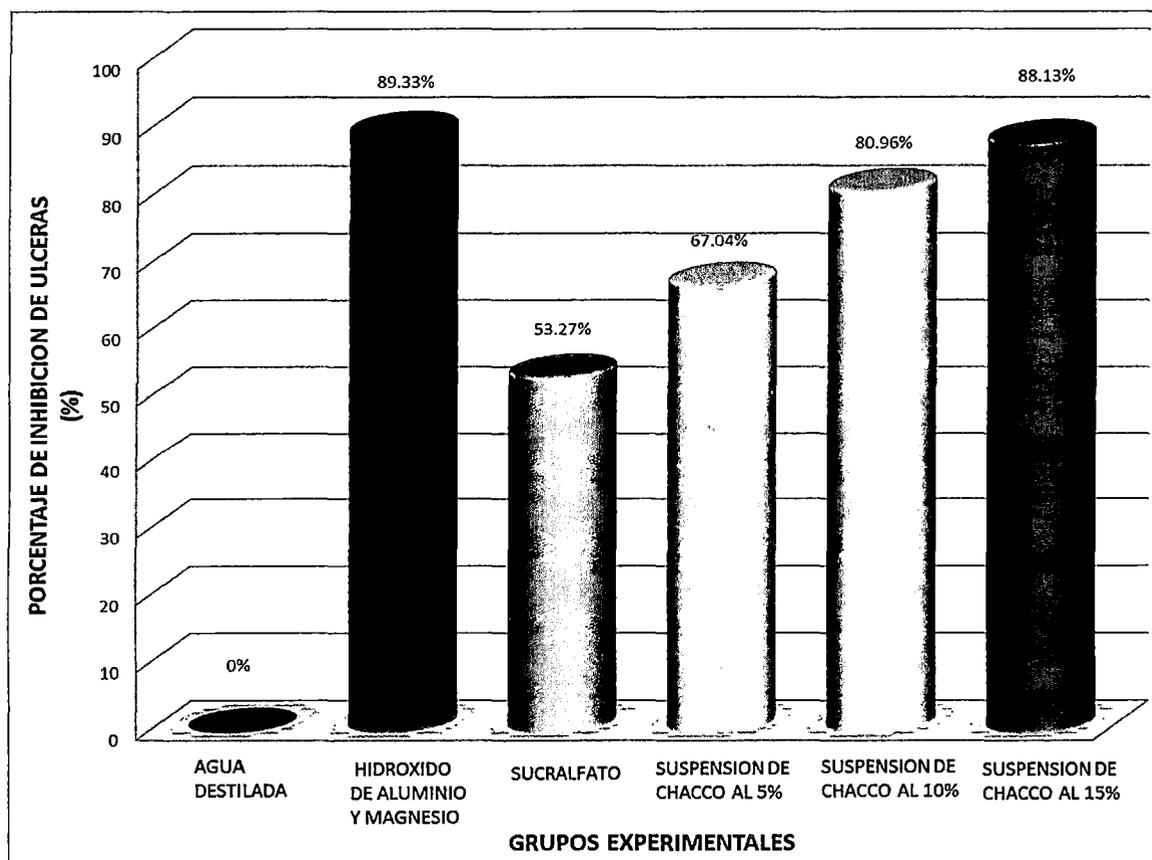


Figura N° 10: Resultados del índice de inhibición ulcerogénica

Fuente: elaboración propia

ANALISIS E INTERPRETACION

En el cuadro N° 24 y figura N° 10, se indica el grado de protección de la mucosa , gástrica frente al agente ulcerogénico que produce alteración de la membrana, deficiencia de metabolitos esenciales, generación de intermediarios reactivos (alcohol al 96 °, administración por vía oral), se aprecia que el grupo de hidróxido de aluminio y magnesio tiene un porcentaje de inhibición ulcerogénica de 89.33% que indica un grado de protección óptima a comparación con el grupo de sucralfato que tiene un porcentaje de inhibición ulcerogénica de 53.27% que es muy baja en comparación con el hidróxido de Aluminio y Magnesio

La suspensión oral de 5% tiene un porcentaje de inhibición de 67.04%, la suspensión oral de 10 % tiene un porcentaje de inhibición de 80.96% y la suspensión oral de 15 % tiene un porcentaje de inhibición de 88.13% mostrando

así que la suspensión oral de Chacco al 15% presenta un excelente grado de protección de la mucosa gástrica comparado con el grupo control (sin tratamiento), donde el grado de protección fue 0% y similar a la acción óptima del grupo patrón de hidróxido de Aluminio y Magnesio

Esto debido a la presencia de aluminio y magnesio en mayor concentración que le da la propiedad de ser un citoprotector gástrico, cubriendo las células del estómago interiormente evitando la formación de úlceras gástricas por la inducción experimental en las ratas.

4.12.2. ANALISIS ESTADISTICO DEL EFECTO CITOPROTECTOR GASTRICO

A) DISTRIBUCIÓN NUMÉRICA DE LAS MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL Y DISPERSIÓN DEL EFECTO CITOPROTECTOR GASTRICO DE LA SUSPENSION ORAL DE ARCILLA CHACCO AL 5%, 10% Y 15% EN UN ANALISIS MACROSCÓPICO SEGÚN GRUPOS EN EXPERIMENTACIÓN

CUADRO N° 25

GRUPOS	N	MEDIA	DESVIACION ESTÁNDAR	ERROR ESTÁNDAR	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95% PARA LA MEDIA	
					LIMITE INFERIOR	LIMITE SUPERIOR
GRUPO CONTROL	5	73,32	+/- 2,46	1,10	70,265	76,374
GRUPO PATRÓN I (HIDROXIDO DE ALUMINIO)	5	7,82	+/- 0,855	0,38	6,75	8,88
GRUPO PATRÓN II (SUCRALFATO)	5	34,26	+/- 0,66	0,299	33,42	35,09
SUSPENSIÓN DE CHACCO AL 5%	5	24,16	+/- 1,02	0,456	22,89	25,42
SUSPENSIÓN DE CHACCO AL 10%	5	13,96	+/- 0,74	0,331	13,04	14,87
SUSPENSIÓN DE CHACCO AL 15%	5	8,70	+/- 0,77	0,346	7,73	9,66

Fuente: análisis estadístico

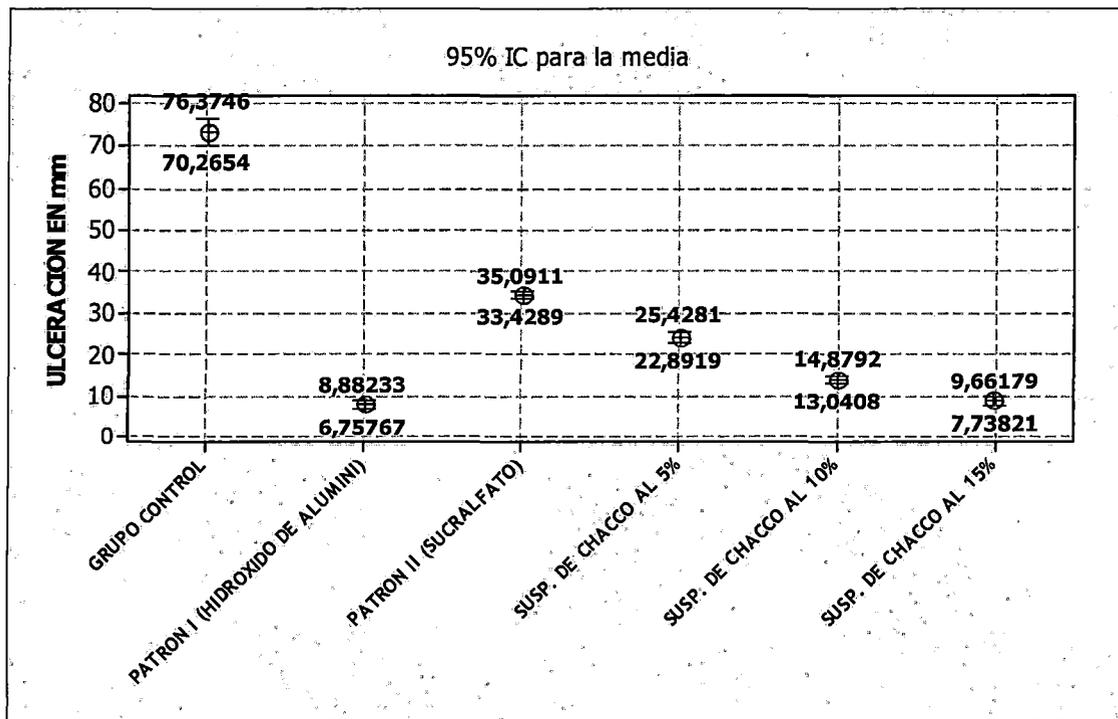


Figura N° 11: distribución numérica de las medidas de tendencia central y dispersión

Fuente: análisis estadístico

ANALISIS E INTERPRETACION

En el cuadro N° 25 y figura N° 11, muestra el valor de la media para cada uno de los grupos experimentales, lo que significa que es el valor promedio del total de las úlceras contadas y medidas en los distintos grupos, observándose que el grupo control presenta el mayor índice de ulceración (73.32 mm) en comparación con los grupos patrones (hidróxido de Aluminio/Magnesio y sucralfato) y las suspensiones de Chacco al 5%, 10%, 15% que presentan valores de 7.82 mm, 34.26 mm, 24.16 mm, 13.96 mm y 8.7 mm respectivamente.

El cuadro y la figura además nos muestra la desviación estándar que viene a ser una medida de dispersión entre cada uno de los datos recolectados en cada grupo con respecto a la media (sumatoria total de las úlceras de la mucosa gástrica de cada una de las ratas en el mismo grupo), estos valores nos indican cuanto se alejan los valores concretos (sumatoria total de las úlceras en cada rata) de la media en cada grupo, por ejemplo: la desviación estándar en el grupo control es de +/- 2,46 este valor nos indica la dispersión o separación que existe entre los

datos (sumatoria total de las úlceras de cada una de las ratas), en el grupo control. Este valor mientras más alto, mayor será la separación que existe entre dato y dato en el mismo grupo. El grupo que tiene mayor desviación estándar, es el grupo control, mientras que el grupo del sucralfato presenta el menor valor de desviación estándar, lo que indica que los datos, en el grupo que recibió el sucralfato no están tan dispersos o alejados uno del otro.

El cuadro y la figura nos muestra el error estándar, que viene a ser el porcentaje de la desviación estándar de la distribución de datos (sumatoria total de las úlceras en cada rata) en los distintos grupos. La diferencia entre la desviación estándar y el error estándar es que la desviación estándar trabaja con los datos originales y el error estándar trabaja con los datos calculados.

El cuadro y la figura también nos muestra el intervalo de confianza al 95% para la media con un límite inferior y un límite superior de valores que nos indica que en un próximo experimento de cien veces realizadas el experimento en las mismas condiciones los valores tienen que estar entre los límites indicados en el cuadro y la figura.

B) APLICACIÓN DE LAS PRUEBAS DE NORMALIDAD Y HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS PARA EVALUACIÓN MEDIANTE EL TEST DE ANOVA

CUADRO N° 26

GRUPOS EN COMPARACION		TEST DE NORMALIDAD	
		SHAPIRO-WILK	
		N	Significación Asintótica (p)
ÍNDICE DE ULCERACIÓN MACROSCÓPICO	GRUPO CONTROL	5	0,671
	GRUPO PATRÓN I (HIDROXIDO DE ALUMINIO)	5	0,876
	GRUPO PATRÓN II (SUCRALFATO)	5	0,916
	SUSPENSIÓN DE CHACCO AL 5%	5	0,418
	SUSPENSIÓN DE CHACCO AL 10%	5	0,687
	SUSPENSIÓN DE CHACCO AL 15%	5	0,530

TEST DE HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS	VALOR	N	SIGNIFICACIÓN ASINTÓTICA (P)
TEST DE LEVENE	4,654	5	0,004

Fuente: análisis estadístico

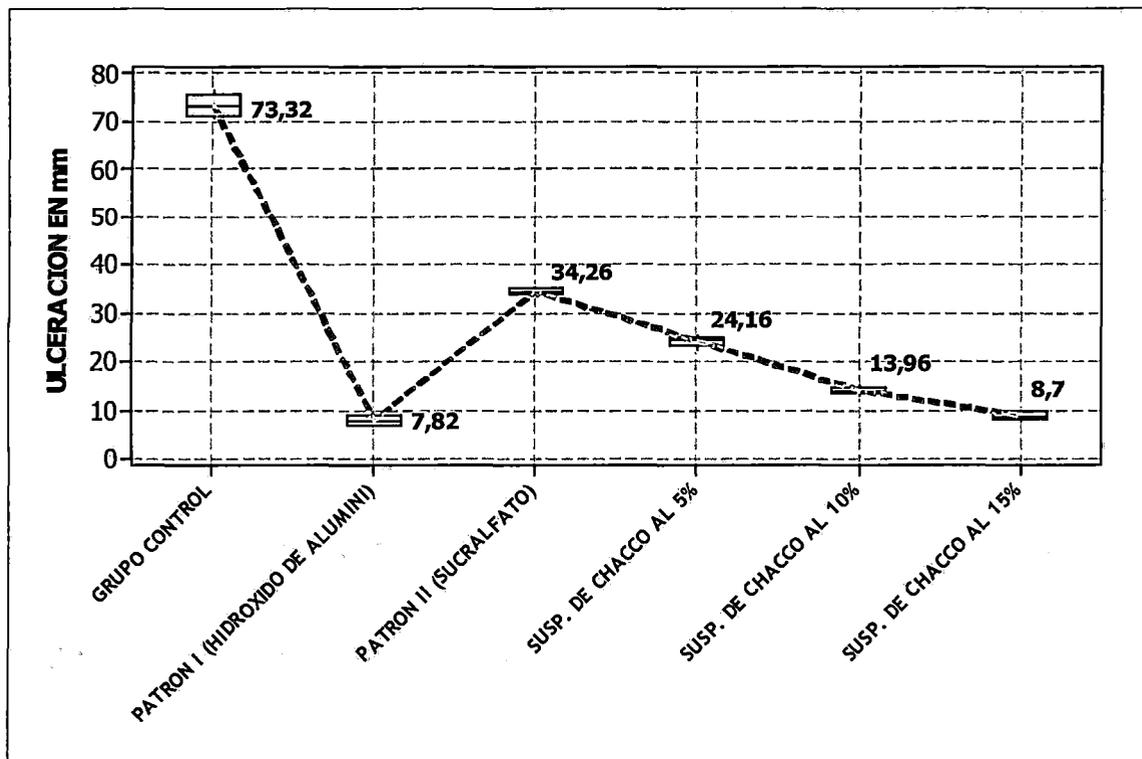


Figura N°12: distribución numérica de las medidas de tendencia central y dispersión

Fuente: análisis estadístico

Si $p > 0.05$ se acepta que los datos obtenidos en las pruebas experimentales presentan distribución normal (normalidad) y homogeneidad.

Si $p < 0.05$ no se acepta que los datos obtenidos en las pruebas experimentales presentan distribución normal (normalidad) y homogeneidad.

ANALISIS E INTERPRETACION

En el cuadro N° 26 y figura N° 12, según el paquete estadístico Shapiro – Wilk utilizado para determinar la distribución normal (normalidad) de los datos obtenidos en las pruebas experimentales, como se observa en el cuadro la significación asintótica de todos los grupos son mayores a 0.05 lo cual indica que

los valores obtenidos en el experimento tienen una distribución normal (normalidad) pero el paquete estadístico utilizado para determinar la homogeneidad es el test de Levene en el caso de nuestro experimento la significación asintótica para la homogeneidad es menor a 0.05 lo cual indica que nuestro experimento no presenta homogeneidad.

C) ANOVA DE UN FACTOR (ANÁLISIS DE LA VARIANZA UNIFACTORIAL) PARA LA COMPARACIÓN DEL EFECTO CITOPROTECTOR GÁSTRICO DE LA SUSPENSIÓN ORAL DE ARCILLA CHACCO AL 5%, 10% Y 15% EN UN ANÁLISIS MACROSCÓPICO SEGÚN GRUPOS EN EXPERIMENTACIÓN

CUADRO N° 27

COMPARACIÓN	SUMATORIA DE CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	MEDIA CUADRÁTICA	ESTADÍSTICO F- FISHER	SIGNIFICACIÓN ASINTÓTICA
ENTRE GRUPOS	15395,558	5	3079,112	1960,593	0,000
INTRA GRUPOS	37,692	24	1,571		
TOTAL	15433,25	29			

Fuente: análisis estadístico

Si $p > 0.05$ se acepta que no existen diferencias significativas entre el tamaño medio de las úlceras producidas en los grupos control, patrones y experimentales.

Si $p < 0.05$ se acepta que existen diferencias significativas entre el tamaño medio de las úlceras producidas en los grupos control, patrones y experimentales.

ANÁLISIS E INTERPRETACION

En el cuadro N° 27 se muestra el análisis de varianza unifactorial (ANOVA DE UN FACTOR), utilizando el paquete estadístico de F – Fisher para casos en que existe normalidad de datos pero no homogeneidad, el cual nos permite decir que si existen diferencias estadísticamente significativas entre el tamaño de úlceras con los diferentes tratamientos (patrón y experimentales) y el grupo control, ya que la significación asintótica es ($p = 0.000$) es menor al nivel de significación asintótica ($p = 0.05$), lo cual afirma que existe el efecto de citoprotector gástrico de las

suspensiones orales de Chacco al 5%, 10% y 15%, y que a mayor concentración de arcilla Chacco, mayor será el efecto de citoprotector gástrico.

D) PRUEBA POST-HOC DE GAMES- HOWELL PARA LA COMPARACIÓN MULTIPLE DEL EFECTO CITOPROTECTOR GASTRICO DE LA SUSPENSION ORAL DE ARCILLA CHACCO AL 5%, 10% Y 15% EN UN ANALISIS MACROSCÓPICO SEGÚN GRUPOS EN EXPERIMENTACIÓN

CUADRO N° 28

GRUPOS EN COMPARACIÓN		DIFERENCIA DE MEDIAS	SIGNIFICACIÓN ASINTÓTICA (p)	95% DE INTERVALO DE CONFIANZA PARA LA DIFERENCIA DE MEDIAS	
				LIMITE INFERIOR	LIMITE SUPERIOR
GRUPO CONTROL	PATRÓN I (HIDROXIDO DE ALUMINIO)	65,50	0,000	60,5115	70,4885
	PATRÓN II (SUCRALFATO)	39,06	0,000	34,0093	44,1107
	CHACCO AL 5%	49,16	0,000	44,2115	54,1085
	CHACCO AL 10%	59,36	0,000	54,3344	64,3856
	CHACCO AL 15%	64,62	0,000	59,606	69,634
PATRÓN I (HIDROXIDO DE ALUMINIO)	PATRÓN II (SUCRALFATO)	-26,44	0,000	-28,2414	-24,6386
	CHACCO AL 5%	-16,34	0,000	-18,534	-14,146
	CHACCO AL 10%	-6,14	0,000	-7,9984	-4,2816
	CHACCO AL 15%	-0,88	0,564	-2,7706	1,0106
PATRÓN II SUCRALFATO	SUSPENSION DE CHACO 5%	10,10	0,000	8,022	12,178
	SUSPENSION CHACCO 10%	20,30	0,000	18,6651	21,9349
	SUSPENSION CHACCO 15%	25,56	0,000	23,8783	27,2417
SUSPENCON DE CHACO 5%	SUSPENSION CHACCO 10%	10,2	0,000	8,0875	12,3125
	SUSPENSION CHACCO 15%	15,46	0,000	13,3264	17,5936
SUSPENSION CHACCO 10%	SUSPENSION CHACCO 15%	-5,26	0,000	-7,0117	-3,5083

Fuente: análisis estadístico

Si $p > 0.05$ no existen diferencias significativas entre el tamaño medio de las úlceras producidas en los grupos control, patrones y experimentales.

Si $p < 0.05$ existen diferencias significativas entre el tamaño medio de las úlceras producidas en los grupos control, patrones y experimentales.

ANALISIS E INTERPRETACION

El cuadro N° 28 nos muestra las comparaciones múltiples del efecto citoprotector gástrico entre los diferentes grupos experimentales (control, patrones, suspensión de Chacco al 5%, suspensión de Chacco al 10% y suspensión de Chacco al 15%) según prueba post- hoc de Games- Howell, lo cual nos permite observar que:

Existe diferencias significativas entre el tamaño de úlceras medio del grupo control y el tamaño de úlceras medio de los grupos: patrones, suspensión de Chacco al 5%, suspensión de Chacco al 10%, suspensión de Chacco al 15%.

Existe diferencias significativas entre el tamaño de úlceras medio del grupo patrón I (hidróxido de Aluminio y Magnesio) y el tamaño de úlceras medio de los grupos: patrones, suspensión de Chacco al 5% y suspensión de Chacco al 10%, pero no existe diferencia significativa en relación a la suspensión de Chacco al 15% debido a que el grado de citoprotector gástrico es similar, siendo los agentes citoprotectores mas óptimos determinados en el experimento.

Existe diferencias significativas entre el tamaño de úlceras medio del grupo patrón II (sucralfato) y el tamaño de úlceras medio de los grupos: suspensión de Chacco al 5%, suspensión de Chacco al 10%, suspensión de Chacco al 15%.

Existe diferencias significativas entre el tamaño de úlceras medio del grupo de la suspensión oral de arcilla Chacco al 5% y el tamaño de úlceras medio de los grupos: suspensión de Chacco al 10%, suspensión de Chacco al 15%.

Existe diferencias significativas entre el tamaño de ulcers medio del grupo de la suspensión oral de arcilla Chacco al 10% y el tamaño de ulcers medio del grupo: suspensión de Chacco al 15%.

Los resultados implican entonces que utilizar como tratamiento una suspensión oral de Chacco al 15% es similar a utilizar una suspensión de hidróxido de Aluminio y Magnesio, ya que ambas suspensiones cumplen una buena acción citoprotectora gástrica.

E) DETERMINACIÓN MICROSCÓPICA SEGÚN LA ESCALA DE LACY E ITTO DEL DAÑO DE LA MUCOSA GÁSTRICA PARA EVALUAR EL EFECTO CITOPROTECTOR GASTRICO DE LA SUSPENSIÓN ORAL DE CHACCO

CUADRO N° 29

DAÑO DE LA MUCOSA GÁSTRICA SEGÚN LA ESCALA DE LACY E ITTO						
N° de Ratas	Control sin tratamiento	Hidróxido de Aluminio	Sucralfato	Susp. Chacco 5%	Susp. Chacco 10%	Susp. chacco 15%
1	3	1	3	1	2	0
2	3	0	2	3	2	0
3	3	0	1	2	1	0
4	2	1	2	1	1	2
5	2	0	1	1	1	1
Promedio	2.6	0.4	1.8	2.2	1.4	0.6

Fuente: elaboración propia

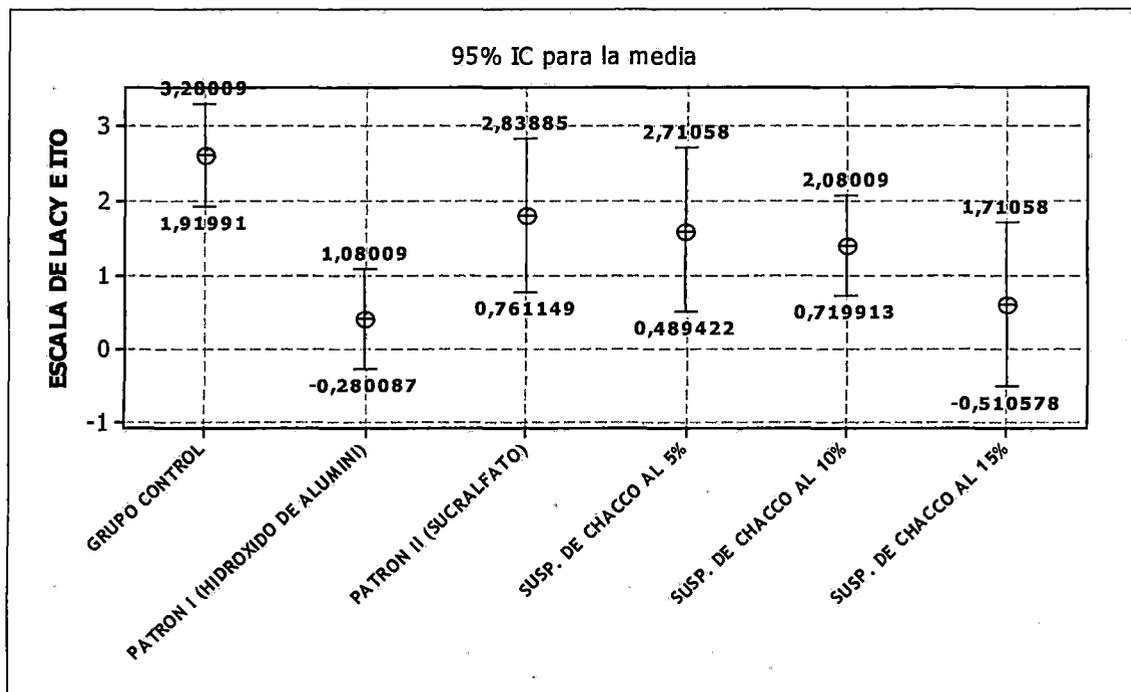


Figura N° 13: medidas de tendencia central y dispersión del índice de ulceración microscópica

ANALISIS E INTERPRETACION

En el cuadro N° 29 y figura N° 13 se observan los resultados del grado de protección gástrica obtenido en el estudio histopatológico, que presenta la suspensión oral de Chacco, que según la escala de Lacy e Itto, se tiene lo siguiente:

En el grupo control (sin tratamiento) se tiene que el promedio del grado de lesión es de 2.6 manifestando un daño máximo de la mucosa gástrica a nivel histopatológico, asignándole un grado de 3 que según la escala de Lacy e Itto indica erosión epitelial extensa, vacuolización epitelial difusa con extensión a cripta gástrica y daño glandular difuso como se muestra en la fotografía N° 01.

GRUPO CONTROL (sin tratamiento)

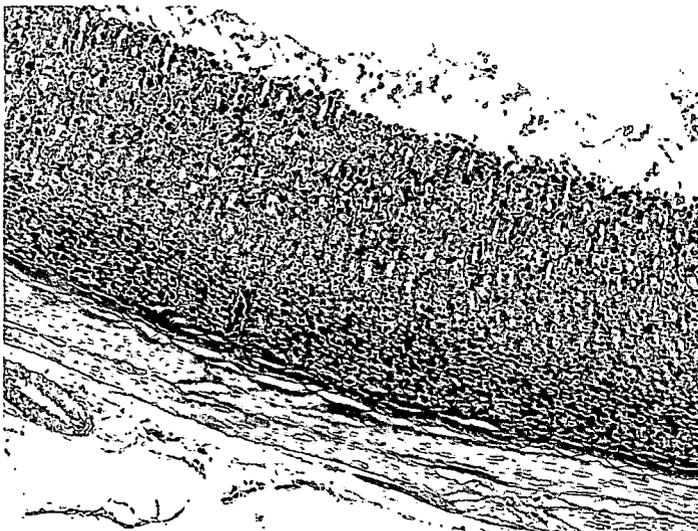


FOTOGRAFÍA N° 01

Se observa hemorragia severa en el borde de la mucosa, erosión moderada y edema severo con congestión grave, fotografía microscópica con aumento a 40x

En el grupo patrón I (hidróxido de Aluminio y Magnesio) el promedio del grado de lesión fue de 0.4 asignándole un grado 1 el cual manifiesta una erosión epitelial leve, extensión focal a criptas gástricas, glándulas gástricas y musculares de características normales, como se muestra en la fotografía N° 02.

GRUPO PATRON I (hidróxido de Aluminio y Magnesio)

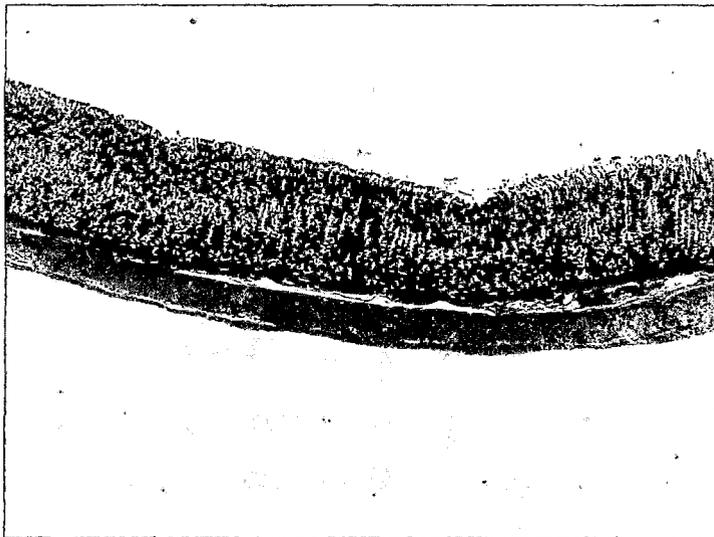


FOTOGRAFÍA N° 02

Se observa un estomago normal, congestión leve y hemorragia leve, fotografía microscópica con aumento a 10X

El grupo patrón II (Sucralfato) el promedio del grado de lesión fue de 1.8 presentando un grado 2 que manifiesta la presencia de células epiteliales cilíndricas con focos de erosión superficial, con extensión focal a criptas gástricas, glándulas gástricas normales, viendo de esta manera que hubo una mejor protección de la mucosa gástrica con el patrón I (Hidróxido de Aluminio y Magnesio) en comparación con el patrón II (Sucralfato). Como se muestra en la fotografía N° 03.

GRUPO PATRON II (Sucralfato)



FOTOGRAFÍA N° 03

Se observa hemorragia leve congestión moderada, erosión en partes distantes de la pared de estómago y edema severo, fotografía microscópica con aumento a 40X

El grupo experimental I (suspensión oral de Chacco al 5%) el promedio de grado de lesión fue de 2.2 asignándole un grado de lesión 2 que manifiesta la presencia de células epiteliales cilíndricas con focos de erosión superficial, con extensión focal a criptas gástricas, glándulas gástricas normales, Observamos que tiene una acción similar al del Sucralfato que no indica un grado bueno de protección gástrica. como se muestra en la fotografía N° 04.

GRUPO EXPERIMENTAL I (suspensión oral de arcilla Chacco al 5%)



FOTOGRAFÍA N° 04

Se observa congestión moderada, edema y hemorragias leves a lo largo de la pared del estómago, fotografía microscópica con aumento a 10X

El grupo experimental II (suspensión oral de Chacco al 10%) el promedio de grado de lesión fue de 1.4 asignándole un grado de lesión 2 que manifiesta la presencia de células epiteliales cilíndricas con focos de erosión superficial, con extensión focal a criptas gástricas, glándulas gástricas normales, Observamos una mejor acción protectora gástrica con respecto al sucralfato y suspensión de Chacco al 5%, pero que aún no se acerca a la acción del hidróxido de Aluminio y Magnesio que es la más óptima. como se muestra en la fotografía N° 05.

GRUPO EXPERIMENTAL II (suspensión oral de arcilla Chacco al 10%)



FOTOGRAFÍA N° 05

Se observa congestión moderada y pequeños edemas, con vasos sanguíneos normales, con características normales del estómago, fotografía microscópica con aumento a 10X

El grupo experimental III (suspensión oral de Chacco al 15%) el promedio de grado de lesión fue de 0.6 asignándole un grado de lesión 1 que manifiesta una erosión epitelial leve, extensión focal a criptas gástricas, glándulas gástricas y musculares de características normales, Observamos que la acción de citoprotector gástrico es similar al del hidróxido de Aluminio y Magnesio que es la que presenta un gran porcentaje de protección contra el agente de ulceración. como se muestra en la fotografía N° 06.

GRUPO EXPERIMENTAL III (suspensión oral de arcilla Chacco al 15%)



FOTOGRAFÍA N° 06

Se observa un estomago normal con una pequeña congestión, fotografía microscópica con aumento a 40X

**4.12.3. RESULTADOS DEL GRADO DE LESION MEDIANTE EL ESTUDIO
HISTOPATOLOGICO**

**CUADRO N° 30
ESTUDIO HISTOPATOLOGICO**

GRUPOS		CONGESTION	INFLAMACION	EDEMA	HIPERPLACIA A EPITELIAL	EROCION	HEMO	NECROSIS
CONTROL	1	+++	+++	+++	++	++	++	--
	2	+++	+++	+++	++	++	++	---
	3	++	++	++	+	+	---	---
	4	++	++	++	+	+	---	---
	5	++	++	++	+	++	---	---
PATRON I (HIDOXIDO DE ALUMINO)	1	+	-	-	-	-	-	-
	2	+	-	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	-
	4	+	+	-	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	-	-	-
PATRON II (SUCRALFATO)	1	+++	++	+	+	+	-	-
	2	++	++	++	-	-	-	-
	3	+++	++	+	+	-	+	-
	4	++	+	+	-	-	-	-
	5	+	+	-	-	-	-	-
SUSP. DE CHACCO 5%	1	++	++	-	-	-	-	-
	2	+	+	-	-	-	-	-
	3	++	+	-	-	-	-	-
	4	+	+	-	-	-	-	-
	5	++	+	-	-	-	-	-
SUSP. DE CHACCO 10%	1	+	-	-	-	-	-	-
	2	++	+	+	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	-
	4	++	+	-	-	-	-	-
	5	+	+	-	-	-	-	-
SUSP. DE CHACCO 15%	1	-	-	-	-	-	-	-
	2	++	+	-	-	-	-	-
	3	+	-	-	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	-	-	-
	5	+	+	-	-	-	-	-

LEYENDA:

NEGATIVO -
 LEVE +
 MODERADO ++
 SEVERO +++

ANALISIS E INTERPRETACION

El cuadro N° 30 muestra los aspectos clínicos y patológicos observados microscópicamente del grado de lesión de la mucosa gástrica del estómago de los animales de experimentación.

Observando el cuadro se ve que el grupo control presenta severa congestión, inflamación y edema. Moderada a leve hiperplasia epitelial, erosión y hemorragia. No presenta necrosis. Los resultados indican solo la gravedad del daño causado por el etanol al 96° debido a que este grupo no recibió ningún citoprotector gástrico.

El grupo patrón I (Hidróxido de Aluminio y Magnesio) solo presenta leve congestión e inflamación de la mucosa gástrica. En este grupo el Hidróxido de Aluminio y Magnesio cumple adecuadamente la función de citoprotector gástrico.

El grupo patrón II (Sucralfato) presenta moderada congestión e inflamación. Leve edema e hiperplasia epitelial. En este grupo el Sucralfato no cumple adecuadamente la función de citoprotector gástrico debido que se administró antes de producidas las úlceras.

El grupo experimental I (suspensión oral de Chacco al 5%) presenta moderada congestión. Leve inflamación. Que nos indica que cumple la acción de citoprotector gástrico pero en un grado similar al sucralfato que no es el más adecuado para nuestra investigación.

El grupo experimental II (suspensión oral de Chacco al 10%) presenta moderada a leve congestión e infamación de la mucosa gástrica. Que nos indica que cumple mejor acción de citoprotector gástrico que la suspensión oral de Chacco al 5%.

El grupo experimental III (suspensión oral de Chacco al 15%) presenta leve congestión e inflamación que es el que se asemeja mejor al hidróxido de Aluminio y Magnesio, el cual presenta las mejores características de citoprotector gastrico.

CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos nos permite concluir lo siguiente:

1. Se han obtenido suspensiones orales de Chacco a diferentes concentraciones, con las cantidades adecuadas de agente suspensor (goma xanthan), conservantes, edulcorantes, saborizantes y colorante, luego se evaluó el efecto citoprotector gástrico en ratas albinas en la cual se obtuvo un 88.9% de inhibición ulcerogénica con la suspensión oral de arcilla Chacco al 15% con goma xantán, que fue la forma farmacéutica que mejores resultados obtuvo, que nos indica que es un buen citoprotector gástrico.
2. Se pudo recolectar la muestra arcilla Chacco de la fuente y origen natural que es la comunidad de Asillo provincia de Juliaca, el cual se purificó por esterilización y se realizó la pulverización y tamizado de 60 – 200 micrómetros, con resultados óptimos ya que obtuvimos arcilla Chacco pulverizada para su fácil manejo como principio activo para la elaboración de la suspensión oral.
3. Se cuantificó la cantidad de Aluminio y Magnesio en la arcilla Chacco por los métodos colorimétrico y volumétrico respectivamente, obteniendo resultados de 27.59% y 1.03% respectivamente, lo que nos indica que por cada 100 gramos de arcilla pura de Chacco existe 27.59 gramos de Aluminio y 1.03 gramos de Magnesio. Se identificó los principios activos existentes en el Chacco que son el Aluminio y el Magnesio los cuales le confieren el carácter citoprotector gástrico.
4. Para la preformulación se realizaron pruebas fisicoquímicas como son la solubilidad, se comprobó que es poco soluble en solventes polares por lo cual el estudio de formulación en la que se utilizó el agua para vehicular el principio activo. Se determinó el pH que es de 7.2, es necesario tener este pH ya que las suspensiones antiácidas deben tener pH neutro o por encima de este valor además este pH no ha variado con los excipientes agregados.

5. Se obtuvo un protocolo adecuado para la formulación de la suspensión oral de arcilla Chacco, con referencias anteriores y variaciones en la formulación.
6. La suspensión oral de arcilla Chacco cumple con los parámetros organolépticos en 60 días de análisis no tuvo una variación significativa que altere a la suspensión oral de arcilla Chacco, así como los sabores son agradables y conservan sus características organolépticas.
7. Al igual que los controles microbiológicos no se obtuvieron microorganismos ni hongos en la suspensión, que indica que es estable y apto para el consumo sin ningún riesgo de daño al organismo humano
8. Se realizó una estabilidad de anaquel por un tiempo de 60 días, los resultados fueron óptimos debido a que no hubo variación en sus características ni contaminación, que indica que se utilizó los excipientes adecuados y a concentraciones adecuadas. Los factores tecnológicos durante el proceso de la formulación oral no influyeron en la estabilidad como son velocidad de agitación y el tiempo de agitación.
9. En la evaluación macroscópica y microscópica según los resultados estadísticamente obtenidos muestran que la dosis que presentó mejores resultados de citoprotección gástrica es la suspensión oral de arcilla chacco al 15% con agente suspensor de goma xantan. Donde presentan valores relativamente iguales al hidróxido de Aluminio y Magnesio, este resultado debido a que la suspensión oral al 15% presenta mayor cantidad de principio activo en relación a las demás suspensiones lo que indica que el efecto citoprotector gástrico es directamente proporcional a la concentración de principio activo.

SUGERENCIAS

A LAS AUTORIDADES DE LA UNIVERSIDAD DE SAN ANTONIO ABAB DEL CUSCO

La adecuada Implementación de los laboratorios destinados a la investigación científica como la carrera profesional de farmacia y bioquímica con equipos y reactivos necesarios para la mayor facilidad del desarrollo y realización de los trabajos de investigación a nivel de toda la universidad.

Motivar y gratificar los trabajos de investigación que realizan los alumnos de esta manera poder aumentar los mismos.

A LOS DOCENTES DE LA CARRERA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

Gestionar y ayudar a la implementación de nuestros laboratorios de producción e investigación así como en los equipos, reactivos y materiales que son necesarios para la ejecución de trabajos de investigación.

Apoyar e incentivar a los alumnos a realizar y ampliar los proyectos de investigación sobre todo en área de industria farmacéutica y formulación de nuevas formas farmacéuticas tanto del producto natural y sintético.

Implementar y aumentar las bibliotecas con mayor información sobre trabajos de investigación a nivel local, nacional e internacional.

A LOS ESTUDIANTES DE LA CARRERA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

Seguir presentando este tipo de trabajos de investigación de preformulación y formulación de formas farmacéuticas de diferentes principios activos ya sea naturales (extractos de plantas, minerales) y sintéticos.

Avocarse más en la carrera de farmacia y bioquímica y especialidades industria farmacéutica, galénicos y farmacognosia.

Ampliar más este trabajo de preformulación y formulación de una suspensión oral así como el control de calidad para poder sacar al mercado el producto.

Realizar los efectos tóxicos a largo plazo de uso de las suspensiones orales como son citoprotectores gástricos y antiácidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. **ALVAREZ C.** Docente de la universidad nacional de san Antonio abad del cusco, carrera profesional de química. Entrevistada 10 de noviembre del 2011 en los laboratorios de la facultad de química, cusco – Perú.
2. **ARÉVALO G.** Medicina indígena: Las plantas medicinales y su beneficio en la Salud. Shipibo conibo. Asociación interétnica de desarrollo de la selva peruana. Año 1994, Lima - Peru. Pag. 354.
3. **CAREY F. A.** Química Orgánica, McGraw-Hill / Interamericana de España S.A.U, 1º edición. Año 1999.
4. **CERVANTES ZEGARRA J. C.** Efecto del chacco vs. tratamiento convencional con sucralfato e hidróxido de aluminio en las lesiones gástricas de ratas inducidas con ácido acetil salicílico, Revista Médica Basadrina. Año 2009, Arequipa – Perú.
5. **CIENFUEGOS A.** Secreción gástrica e inhibidores de la bomba de protones. 2010 Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología
6. **CORREA P.** Gastritis crónica. En: Vilardell F, J Rodés, JR Malagelada, JM Pajares, A Pérez Mota, E Moreno González, J Puig la Calle, eds. Enfermedades Digestivas, tomo I. Madrid: Grupo Aula Médica S.A., 1998: 676-688.
7. **DARR A.** Elementos de tecnología farmacéutica. Año 1979, editorial Acribia Zaragoza, España.
8. **DIXON MF, GENTA RM, YARDLEY HH, CORREA P.** and the Participants in the International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994.

Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. Am J Surg Pathol 1996; 20: 1.161-1.181.

9. **FARRERAS ROZMAN** "Medicina Interna" Ediciones Harcourt S.A. Décimo cuarta edición, año 2000, España. CD ROM.
10. **FAULI TRILLO C.** tratado de farmacia galénica, editorial luzan, 1º edición, año 1993, Pag. 1507- 1025, Lima – Perú.
11. **FLOREZ J.** Farmacología Humana, 3era edición. Editorial Masson S.A. 2000. Pag. 987 - 997, España.
12. **GANONNG W. F.** Fisiología Medica Editorial Manual Moderno, 19ª edición, Año 2004, Mexico
13. **GISPERT C.** Diccionario de definición de términos básicos, Editorial Bruño 1999. Lima – Perú.
14. **GOODMAN & GILMAN**, Las bases farmacológicas de la terapéutica. Tomo 1, 9na edición, editorial Interamericana Mc Graw Hill 1998. Pag. 973 – 974, México.
15. **HARDMAN J. G. LIMBIRD L. E. MOLINOFF F. B. RUDDON RAYMOND W. GOODMAN GILMAN A.** Fármacos que afectan la función gastrointestinal. Las bases farmacológicas de la terapéutica Pág. 978, 979. México.
16. **HAROLD H. LINDNER**, Anatomía Clínica, Editorial el Manual Moderno, Año 1990, México.
17. **JEANNIN C.** Ingeniería Farmacéutica Ed. El Manual Moderno. 1982 México.
18. **LACHMAN L.** Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications. Ed. Kenneth E.Avis. 1a edición, (1990)

19. **LANDA GALLEGOS L. I.** Departamento de Ciencias Químico - Biológicas, Universidad de las Américas-Puebla. Mexico.
20. **LANGE N. A.** (1973): Handbook of Chemistry, McGraw-Hill, 11ª edición.
WINDHOLZ M. (1983): The Merck Index, Merck & Co., Inc. Rahway, 10ª edición.
21. **PALOMINO P.** Estudio Comparativo del Chacco, Tiquill- Tiquill e Hidróxido de Aluminio en lesiones de la mucosa gástrica inducidas por estrés en ratas albinas. Tesis de la UNIVERSIDAD NACIONAL SAN AGUSTIN DE AREQUIPA año 1996. Arequipa – Perú.
22. **PAREJA P. B.** Libro de geoterapia, el farmacéutico peruano Págs. 15 – 17. Año 1985 Lima– Peru.
23. **RAMOS YACO J. OVIEDO SUAREZ M.** Filtro cerámico y aditivo clarificante a partir del chak'ó y sus aplicaciones. Tesis de la carrera profesional de química de la UNIVERSIDAD NACIONAL SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO, Año 1995 Pág. 1-5, Cusco – Perú.
24. **ROBERTS R.M. GILBERT J.C., RODEWALD L.B. AND WINGROVE A.S.** Modern Experimental Organic Chemistry, 3rd. Ed. Holt. Reinehart and Winston, N.Y. año 1979.
25. **SANOFI AVENTIS** ministerio de sanidad política social e igualdad, agencia española de medicamentos y productos farmacológicos.
26. **SEGARRA E.** Fisiología de los aparatos y sistemas, Universidad de Cuenca, Facultad de Ciencias Médicas. 2009

27. **USCA HUISA A.** Pobladora de las alturas de espinar, de 22 años de edad, Relata los usos ancestrales de la arcilla de chacco. entrevistada el 27 octubre del 2011, En la ciudad del Cusco – Perú.
28. **VANACLOCHA B. CAÑIGUERAL S.** Fitoterapia – vademécum de prescripción, Editorial Masson S.A. 4ª edición. Año 2003 Lima –Perú.
29. **VILLENA TEJADA M.** (2004), docente de la universidad San Antonio abad Del Cusco, carrera profesional de Farmacia y Bioquímica. Guía de prácticas de farmacobotanica, Pag 1, 2, 3, 4. Año 2004, Cusco – Perú.
30. **MARTÍNEZ DE LA ROSA W.** UNIVERSIDAD DEL ATLANTICO
UNIVERSIDAD DEL ATLANTICO Química y Farmacia Química y Farmacia
Semestre 7 2011-01
31. **FRISANCHO, P. D.** (1988). Medicina Indígena y Popular. III Edición. Editorial- Los Andes. Lima- Perú.
32. **COBO, BERNABÉ,** 1964, Obras. Biblioteca de Autores Españoles (dos tomos) Madrid. Primera edición, Historia del Nuevo Mundo, edición de Jiménez de la Espada, (cuatro tomos) Sevilla 1890-1895. Escrita en Lima, 1553.
33. **Q.F. J. C. CERVANTES ZEGARRA** EFECTO DEL CHACCO VS. TRATAMIENTO CONVENCIONAL CON SUCRALFATO E HIDRÓXIDO DE ALUMINIO EN LAS LESIONES GÁSTRICAS DE RATAS INDUCIDAS CON ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO. Revista médica basandrina año 2009.

PAGINAS DE INTERNET

34. **BREES MARK H.** trastornos gastrointestinales, Cap. 23 gastritis (publicado en línea). Disponible desde internet en: <<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/medmaster/a681049>> (con acceso el 20 de diciembre del 2011).
35. **CELULAS PARIETALES Mechanism of Acid Secretion**, <<http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/digestion/stomach/parietal.htm>> IFisiología Gastro duodenal>(con acceso el 5 de diciembre del 2012).
36. **EL SUELO, DIFERENCIAS SEGÚN SU ASPECTO FÍSICO Y QUIMICO**, (publicado en línea). Disponible desde internet en: <<http://www.fao.org/docrep/009/ah645s/AH645S04.htm>>, (con acceso el 5 de diciembre del 2011).
37. **GASTRITIS**, (publicado en línea). Disponible desde internet en: <<http://es.wikipedia.org/wiki/Gastritis>>(con acceso el 5 de diciembre del 2011).
38. **GISBERT J. Y PAJARES GARCÍA**, gastritis aguda y crónica (publicado en línea). Disponible desde internet en: <<http://www.cirugest.com/htm/revisiones/cir13-02/13-02-03.htm>>(con acceso el 5 de diciembre del 2011).
39. **INFLUENCIA DEL USO DE LA ARCILLA A TRAVÉS DEL TIEMPO Y USO TRADICIONAL EN COMUNIDADES Y ETNIAS DEL PERÚ** (publicado en línea). Disponible desde internet en: <www.bvsde.paho.org/texcom/manualesMEC/geoterapia/unidad1.pdf>, (con acceso el 15 de marzo del 2012).
40. **LA MILAGROSA ARCILLA DE CHACCO, LA GEOFAGIA Y SALUD INTESTINAL**, (publicado en línea). Disponible desde internet en:

<<http://sachabarrio.blogspot.com/2009/02/la-milagrosa-arcilla-de-chaco-la.html>>, (con acceso el 5 de diciembre del 2011).

41. **MINISTERIO DE SALUD DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN DE SALUD DEL PERÚ** (publicado en línea). Disponible desde internet en: <<http://es.scribd.com/doc/49109531/Analisis-de-Situacion-de-Salud-Peru-2010>>, (con acceso el 5 de diciembre del 2011).

42. **REYNARD S.** Fármacos que actúan a nivel gastrointestinal, Pag. 737, Farmacología. (publicado en línea). Disponible desde internet en: <<http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm/interacciones/286.htm>> (con acceso el 20 de diciembre del 2011).

43. **ROMERO J. L.** Encuentro internacional sobre cicatrización, Año 2007. (publicado en línea). Disponible desde internet en: <<http://salud.eldiariomontanes.es/estetica/febrero07/cicatrices.htm>
[nes.es/estetica/febrero07/cicatrices.htm](http://salud.eldiariomontanes.es/estetica/febrero07/cicatrices.htm)>, (con acceso el 15 de diciembre de 2011).

44. **SÍNTOMAS DE LA GASTRITIS**, (publicado en línea). Disponible desde internet en: <<http://salud.comohacerpara.com/r3295/cuales-son-los-sintomas-de-la-gastritis.html>>(con acceso el 5 de diciembre del 2011).

45. **USO DE MEDICAMENTOS Y REACCIONES ADVERSAS**, (publicado en línea). Disponible desde internet en: <http://www.infarmate.org/pdfs/julio_agosto07/gastritis.pdf>, (con acceso el 5 de diciembre del 2011).

ANEXOS

ANEXO N° 01

CERTIFICADO DE CUANTIFICACION DE LA ARCILLA DE CHACCO



UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS, FÍSICAS Y MATEMÁTICAS

Av. de la Cultura 722
Pabellón C - Of. 106

Apartado Postal 921 - Cusco Perú
Teléfono - fax - modem: 224831



UNIDAD DE PRESTACIONES DE SERVICIO DE ANALISIS QUIMICO
DEPARTAMENTO ACADEMICO DE QUIMICA
INFORME DE ANALISIS

Nº0236-12-LAQ

SOLICITANTE

MARCO PARIGUANA BOLIVAR

MUESTRA

CHAK'O (Asillo)

FECHA DE ENTREGA DE MUESTRA

C/15/03/2012

RESULTADO ANALISIS

=====
Magnesio % 1.03
Aluminio % 27.59
=====

Cusco, 30 de Marzo 2012

Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco
Unidad de Prestación de Servicios Químico

Pariguana Herrera Arislla
RESPONSABLE DEL LABORATORIO
DE ANALISIS QUIMICO

ANEXO N° 02

CERTIFICADO DE SANIDAD DE ANIMALES DE EXPERIMENTACION



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
CENTRO NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
COORDINACIÓN DE BIOTERIO

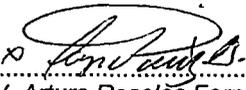
CERTIFICADO SANITARIO N° 016-2013

Producto	: Rata Albina	Lote N°	: R - 01 - 2013
Especie	: <u>Rattus norvegicus</u>	Cantidad	: 30
Cepa	: Holtzman	Edad	: 2 meses
Peso	: 200 gr.	Sexo	: Machos
Guía de Remisión	: 027058	Destino	: Pariguana Bolivar, Marco Antonio Cuzco
Lima	: 25-01-2013		

El Médico Veterinario, que suscribe, **Arturo Rosales Fernández**. Coordinador de Bioterio Certifica, que los animales arriba descritos se encuentran en buenas condiciones sanitarias *.

*Referencia : PR.T-CNPB-153, Procedimiento para el ingreso, Cuarentena y Control Sanitario para Animales de Experimentación.

Chorrillos, 25 de Enero del 2013
(Fecha de emisión del certificado)


M.V. Arturo Rosales Fernández
C.M.V.P. 1586

NOTA : El Bioterio no se hace responsable por el estado de los animales, una vez que éstos egresan del mismo.

ANEXO N° 03

DETERMINACION DE GERMENES COMUNES PARA LA SUSPENSION ORAL
DE ARCILLA CHACCO AL 5%



www.labmillennium.com.pe

NOMBRE : CHACO
INDICACIÓN :
FECHA : Cusco, 27 de Febrero de 2013

MICROBIOLOGIA

FECHA DE RECEPCION DE MUESTRA : 22-Feb
S.S. CULTIVO CON ANTIBIOGRAMA PARA GERMENES COMUNES
MUESTRA : Suspension de Chacco 5 %
GRAM :
CEL. EPITELIALES : _____
LEUCOCITOS : _____
GERMENES : _____
OTROS : _____
CULTIVO : NEGATIVO

Laboratorio Millennium E.I.R.L.
Lic. T.M. José Antonio Chávez García
C.M.A. 255

EMERGENCIAS: 984672795 - 984705899 - RPM *240369 NEXTEL: 409*5189

CUSCO: Av. Micaela Bastidas N° 654

(frente a puerta de personal de EsSalud) Telef.: 231639

Plazoleta Belén 632 Urb. Quispicanchi Av. Perú K-3 Calle Matara con Lechugal N°410 Calle Ayacucho N°230 2do. piso
frente a la beneficencia Telf. 084-232897 Of. 104 Wanchaq Of. 18 2do. Piso Telf: 984672795 Edificio Fátima 202-A Frente a Mandarina Café

**DETERMINACION DE GERMESES COMUNES PARA LA SUSPENSION ORAL
DE ARCILLA CHACCO AL 10%**



www.labmillennium.com.pe

NOMBRE : CHACO
INDICACION :
FECHA : Cusco, 27 de Febrero de 2013

MICROBIOLOGIA

FECHA DE RECEPCION DE MUESTRA : 22-Feb

S.S. CULTIVO CON ANTIBIOGRAMA PARA GERMESES COMUNES
MUESTRA : Suspension de Chuco 10 %

GRAM :
CEL. EPITELIALES : _____
LEUCOCITOS : _____
GERMESES : _____
OTROS : _____

CULTIVO : NEGATIVO


Laboratorio Millennium E.I.R.L.
Lic. T.M. José Antonio Chávez García
C.M.L.P. 2895

EMERGENCIAS: 984672795 - 984705899 - RPM *240369 NEXTEL: 409*5189

CUSCO: Av. Micaela Bastidas N° 654

(frente a puerta de personal de EsSalud) Telef.: 231639

Plazoleta Belén 632
frente a la beneficencia Telf. 084-232897

Urb. Quispicanchi Av. Perú K-3
Of. 104 Wanchaq

Calle Matara con Lechugal N°410
Of. 18 2do. Piso Telf: 984672795

Calle Ayacucho N°230 2do. piso
Edificio Fátima 202-A Frente a Mandarina Café

**DETERMINACION DE GERMESES COMUNES PARA LA SUSPENSION ORAL
DE ARCILLA CHACCO AL 15%**



www.labmillennium.com.pe

NOMBRE : CHACO
INDICACION :
FECHA : Cusco, 27 de Febrero de 2013

MICROBIOLOGIA

FECHA DE RECEPCION DE MUESTRA : 22-Feb
S.S. CULTIVO CON ANTIBIOGRAMA PARA GERMESES COMUNES
MUESTRA : Suspension de Chacco 15 %
GRAM :
CEL. EPITELIALES : _____
LEUCOCITOS : _____
GERMESES : _____
OTROS : _____
CULTIVO : NEGATIVO

Laboratorio Millennium E.I.R.L.
Lic. T.M. José Antonio Chávez García
C.M.P. 2008

EMERGENCIAS: 984672795 - 984705899 - RPM: *240369 NEXTEL: 409*5189

CUSCO: Av. Micaela Bastidas N° 654

(frente a puerta de personal de EsSalud) Telef.: 231639

Plazoleta Belén 632
frente a la beneficencia Telf. 084-232897

Urb. Quispicanchi Av. Perú K-3
Of. 104 Wanchaq

Calle Matara con Lechugal N°410
Of. 18 2do. Piso Telf: 984672795

Calle Ayacucho N°230 2do. piso
Edificio Fátima 202-A Frente a Mandarina Café

**DETERMINACION DE HONGOS PARA LA SUSPENSION ORAL DE ARCILLA
CHACCO AL 5%**



www.labmillennium.com.pe

NOMBRE : CHACO
INDICACION :
FECHA : Cusco, 27 de Febrero de 2013

MICROBIOLOGIA

FECHA DE RECEPCION DE MUESTRA : 22-Feb

S.S. CULTIVO CON ANTIBIOGRAMA PARA HONGOS
MUESTRA : Suspension de Chaco 5%

TECNICA : KOH

RESULTADO : No se Observan Estructuras Micolicas

CULTIVO : NEGATIVO

Laboratorio Millennium E.I.R.L.
Lic. T.M. José Antonio Chávez García
C.T.M.P. 2895

EMERGENCIAS: 984672795 - 984705899 - RPM *240369 NEXTEL: 409*5189

CUSCO: Av. Micaela Bastidas N° 654

(frente a puerta de personal de EsSalud) Telef.: 231639

Plazoleta Belén 632
frente a la beneficencia Telf. 084-232897

Urb. Quispicanchi Av. Perú K-3
Of. 104 Wanchaq

Calle Matara con Lechugal N°410
Of. 18 2do. Piso Telf: 984672795

Calle Ayacucho N°230 2do. piso
Edificio Fátima 202-A Frente a Mandarina Café

**DETERMINACION DE HONGOS PARA LA SUSPENSION ORAL DE ARCILLA
CHACCO AL 10%**



www.labmillennium.com.pe

NOMBRE : CHACO
INDICACION :
FECHA : Cusco, 27 de Febrero de 2013

MICROBIOLOGIA

FECHA DE RECEPCION DE MUESTRA : 22-Feb

S.S. CULTIVO CON ANTIBIOGRAMA PARA HONGOS
MUESTRA : Suspension de Chacco 10 %

TECNICA : KOH

RESULTADO : No se Observan Estructuras Micoticas

CULTIVO : NEGATIVO

Laboratorio Millennium E.I.R.L.
Lic. T.M. José Antonio Chávez García
CTMP: 255

EMERGENCIAS: 984672795 - 984705899 - RPM *240369 NEXTEL: 409*5189

CUSCO: Av. Micaela Bastidas N° 654

(frente a puerta de personal de EsSalud) Telef.: 231639

Plazoleta Belén 632
frente a la beneficencia Telf. 084-232897

Urb. Quispicanchi Av. Perú K-3
Of. 104 Wanchaq

Calle Matara con Lechugal N°410
Of. 18 2do. Piso Telf: 984672795

Calle Ayacucho N°230 2do. piso
Edificio Fátima 202-A Frente a Mandarina Café

**DETERMINACION DE HONGOS PARA LA SUSPENSION ORAL DE ARCILLA
CHACCO AL 15%**



www.labmillennium.com.pe

NOMBRE : CHACO
INDICACION :
FECHA : Cusco, 27 de Febrero de 2013

MICROBIOLOGIA

FECHA DE RECEPCION DE MUESTRA : 22-Feb

S.S. CULTIVO CON ANTILOGRAMA PARA HONGOS
MUESTRA : Suspension de Chacco 15 %

TECNICA : KOH

RESULTADO : No se Observan Estructuras Micoticas

CULTIVO : NEGATIVO

Laboratorio Millennium E.I.R.L.
Lic. T.M. José Antonio Chávez García
C.T.A.B. 255

EMERGENCIAS: 984672795 - 984705899 - RPM *240369 NEXTEL: 409*5189

CUSCO: Av. Micaela Bastidas N° 654

(frente a puerta de personal de EsSalud) Telef.: 231639

Plazoleta Belén 632 | Urb. Quispicanchi Av. Perú K-3 | Calle Matara con Lechugal N°410 | Calle Ayacucho N°230 2do. piso
frente a la beneficencia Telf. 084-232897 | Of. 104 Wanchaq | Of. 18 2do. Piso Telf: 984672795 | Edificio Fátima 202-A Frente a Mandarina Café

ANEXO N° 04

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre de la localidad.....

Provincia.....Distrito.....

Comunidad mas cercana.....

Ubicación.....

Clima.....temperatura.....

Suelo:Color.....pH.....

Composición.....tipo de arcilla.....

Abundancia: Común.....Escasa.....Rara.....

TamañoDiámetro.....

Otras características:

Nombre común.....

Traducción del nombre nativo.....

Uso.....

Preparación.....

Nombre y apellido del informante.....

Nombre del colector.....

Fecha.....

ANEXO N° 05

**FICHA ESTRUCTURADA PARA LA RECOLECCION DE DATOS DE DATOS
PARA LA PRUEBA DE SOLUBILIDAD**

PRUEBAS DE SOLUBILIDAD		
EXTRACCTO:		
FECHA:		
SOLVENTE	T°A	T° CORPORAL 37° C
Agua destilada		
Etanol 70%		
Etanol 90%		
Metanol		
Acetona		
Hexano		
Cloroformo		
Éter de petróleo		
Acetato de etilo		

Leyenda:

- ++++-** : Totalmente soluble
- +++--** : Parcialmente soluble
- ++---** : Poco soluble
- +----** : Muy poco soluble

ANEXO N° 06
ESTABILIDAD DE ANAQUEL DE LA SUSPENSION ORAL

DIAS PARAMETROS	ESTABILIDAD DE LA SUSPENSION ORAL			
	0	15	30	60
COLOR				
OLOR				
SABOR				
pH				
SEDIMENTACION				
AEROBIOS				
E. COLI				
COLIFORMES TOTALES				
HONGOS Y LEVADURAS				

Fuente: Elaboración propia

ANEXO N° 07

FICHA ESTRUCTURADA PARA LA RECOLECCION DE DATOS DE LA EVALUACION MACROSCOPICA DEL EFECTO CITOPROTECTOR GASTRICO

TOTAL DE ULCERAS RPODUCIDAS EN EL ESTOMAGO						
Ratas	Control sin tratamiento	Patrón N° I hidróxido de aluminio	Patrón N° II sucralfato	Dosis de suspensión de chaco al 5%	Dosis de suspensión de chaco al 10%	Dosis de suspensión de chaco al 15%
1						
2						
3						
4						
5						
Índice de ulceración promedio						
Porcentaje de inhibición ulcerogenica						

ANEXO N° 08

FICHA ESTRUCTURADA PARA LA RECOLECCION DE DATOS DE LA EVALUACION HISTOPATOLOGICA DEL ESTOMAGO DE RATA

TOTAL DE ULCERAS RPODUCIDAS EN EL ESTOMAGO						
Ratas	Control sin tratamiento	Patrón N° I hidróxido de aluminio	Patrón N° II sucralfato	Dosis de suspensión de chaco al 5%	Dosis de suspensión de chaco al 10%	Dosis de suspensión de chaco al 15%
1						
2						
3						
4						
5						
Promedio						

ANEXO N° 9

FOTOGRAFIA N° 07 IMAGEN DE TIPOS DE ARCILLAS



FOTOGRAFIA N° 08 IMAGEN DE LA ARCILLA CHACCO



ANEXO N° 10

PROCESAMIENTO DE TEJIDOS

FIJACION.- Es el proceso mediante el cual los elementos constitutivos de los tejidos en cuanto a su estado físico y parcialmente también en su estado químico, de manera que puedan resistir el tratamiento sucesivo con varios reactivos sin distorsión importante de sus estructuras o descomposición, en condiciones ideales un fijador debe penetrar rápidamente al tejido, su acción debe ser inmediata, y debe causar una pérdida y alteración química y física mínima de las células y sus componentes.

La mayoría de fijadores producen cierto endurecimiento tisular, facilitando así el corte; pero generalmente este efecto endurecedor es reforzado por la acción alcohólicas, que son empleados durante el proceso de deshidratación. Los fijadores también aumentan, por lo general, la diferenciación óptica de las estructuras tisulares, y reducen el riesgo de infección en las personas que manejan el tejido.

La cantidad de fijador debe ser 10 a 20 veces el volumen de la muestra, debe colocarse en frascos preferentemente de plástico. El fijador empleado rutinariamente es el formol I 10% en solución acuosa solución acuosa tamponada (formol neutro)

Un buen fijador debe penetrar rápida y homogéneamente, no producir retracciones en los tejidos, en pocas palabras no crear artefactos y asegurar a los tejidos (y sus células) una conservación e imagen fiel.

Propiedades del fijador

- Producen una rápida muerte celular, evitando la autólisis
- Preservan la morfología celular y tisular
- Preservan la composición química
- Facilitan la coloración posterior
- Inhiben el crecimiento microbiano y por lo tanto la putrefacción

- Algunos de ellos colorean sustancias de los tejidos (Uribe, 2008)

DESHIDRATACION

Los tejidos contienen grandes cantidades de agua que deben ser eliminados y reemplazados por parafina. Este proceso se denomina deshidratación, el mejor agente para ello es el alcohol etílico.

La deshidratación se logra mejor utilizando alcoholes de menor a mayor concentración, no es aconsejable el paso directo del tejido del formol al alcohol concentrado ya que provoca distorsión del tejido. Los alcoholes deben ser renovados dependiendo de la frecuencia de uso y de la cantidad de tejidos introducidos en ellos; se descarta el primer recipiente de alcohol y el segundo queda como primero; en el último se coloca de nuevo alcohol absoluto.

El volumen de alcohol debe ser aproximadamente 10 veces el volumen del tejido a deshidratar, el esquema que sigue es el siguiente:

Formol al 10% 24 horas

Alcohol etílico 70° por 1.5 horas

Alcohol etílico 70° por 1.5 horas

Alcohol etílico 70° por 1.5 horas

Alcohol etílico absoluto 99.7° por 1.5 horas

Alcohol etílico absoluto 99.7° por 1.5 horas

Alcohol etílico absoluto 99.7° por 1.5 horas

Xilol por 1 hora

Xilol por 1 hora

Parafina por 1 hora

Parafina por 1 hora

ACLARAMIENTO (Desalcolizacion)

Permite que el alcohol de los tejidos sea reemplazado por un líquido que disuelve la parafina con la cual el tejido va a ser impregnado. Además, muchas de estas sustancias tienen la propiedad de volver transparentes los tejidos. También se utiliza para la desalcolizacion de los cortes teñidos, antes de montarlos en Entellan.

El solvente de parafina más usado es el Xilol, el volumen mínimo debe ser 10 veces el volumen del tejido. Nunca debe dejarse los tejidos en Xilol más de 3 horas; si no es difícil hacer los cortes.

Cuando la deshidratación no es completa, el Xilol toma un aspecto lechoso cuando se añade al tejido.

INCLUSION

Comprende la impregnación de los tejidos con un medio que llene todas las cavidades naturales, y que proporcione la consistencia firme necesaria para hacer cortes bien delgados sin provocar distorsión.

La inclusión en parafina es la más usada y simple. Un sustituto de la parafina es el Paraplast (combinación de parafina con polímeros plásticos), actualmente se viene utilizando esta última, el volumen del medio de impregnación debe ser aproximadamente 25 veces mayor que el volumen del tejido.

Los moldes para bloques son de varios tipos el actualmente utilizado son los moldes plásticos (cassettes) que consisten en una base de plástico dentro de la cual se incluye la pieza tisular. Luego se pone encima una tapa de plástico.

MICROTOMOS

Equipo rotatorio semiautomático que se utiliza para el corte donde el bloque se acerca progresivamente a la cuchilla que se ubica con el filo hacia arriba rebajando el tejido hasta conseguir el grosor ideal de 2 a 3 micras, esto reduce la superposición de nucleos.

TINCION

La tinción de los cortes histológico permiten estudiar y reconocer las características físicas de los tejidos y las relaciones entre las células que los constituyen.

Se efectúa usando mezclas de sustancias químicas denominadas colorantes, los cuales se pueden clasificar como ácidos, básicos o neutros. Los componentes de los tejidos que se tiñen con colorantes básicos se denominan basófilo; reciben el nombre de acidófilos aquellos que se unen a colorantes ácidos.

El azul de metileno y hematoxilina son ejemplos de colorantes básicos, reaccionan con los componentes más importantes de los tejidos que son las nucleoproteínas y los glucosaminoglicanos ácidos. Y colorantes ácidos tales como fucsina acida y la eosina tiñen principalmente los componentes básicos de las proteínas citoplasmáticas.

El procedimiento de coloración consiste en embeber las láminas en agua de caño, luego colorear con hematoxilina y nuevamente lavar, para luego introducir la lamina en alcohol acido al 1% y nuevamente lavar. Después se procede a introducirla en agua amoniacal, lavar y colorear con eosina; seguidamente se lava y se introduce en alcohol corriente, luego en alcohol absoluto, en Xilol, para finalmente proceder al Montaje.

MONTAJE

Es el paso final en la preparación de una lámina, que consiste en cubrir la porción que contiene el tejido con una laminilla, esto hace a la lámina permanente y permite el examen microscópico.

Tiene como fin facilitar el examen microscópico y conservar las preparaciones. Montar una preparación consiste en impregnarla de una sustancia transparente y cubrirla con un cubre.

Los medios de montaje pueden ser no misibles en agua, estos son muy utilizados por su fácil manejo y conservación ilimitada. Al no ser misibles en agua es necesario deshidratar las preparaciones (alcoholes de graduaciones crecientes) y llevarlas a un disolvente de medio de montaje (por ejemplo xilol).

Si los medios de montaje son misibles en agua por sus propiedades conservadoras son limitadas, se usan para montar cortes por congelación, o bien preparaciones que contengan sustancias o colorantes solubles en alcohol.

ANEXO N° 11

COLORACION HEMATOXILINA – EOSINA

La hematoxilina es un colorante natural sin capacidad tintorial por lo que hay que oxidarlo. El proceso de oxidación de la hematoxilina se conoce como maduración de la hematoxilina. La hemateína no posee fijación por los tejidos por lo que hay que añadir un mordiente que actúe como vinculante entre el tejido y el colorante, acrecentando la unión entre ambos. El mordiente más utilizado es el alumbre potásico y también se utiliza el sulfato de aluminio potásico. La unión de la hemateína más mordiente se llama hemalum o hemalumbre.

La hematoxilina es un colorante básico que va a teñir estructuras ácidas y basófilas (núcleos celulares).

Existen distintas lacas aluminicas de hematoxilina:

- Hematoxilina de Harris: muy utilizado por su estabilidad (se conserva entre 6 a 12 meses) y por su fácil manejo. Es una coloración regresiva, se elimina el exceso de colorante con alcohol. Como agente oxidante se utiliza el óxido de mercurio. Tiñe los núcleos de color azulado.
- Hematoxilina de Mayer: es un tipo de coloración progresiva (no requiere lavado posterior). Se usa el yodato de sodio como agente oxidante. Tiñe los núcleos de azul suave.
- Hematoxilina ácida de Erlich.
- Hemalumbre de Delafield: utilizada en técnicas histoquímicas y inmunológicas.

Para nuestra coloración seguimos los siguientes pasos:

A. PREPARACION DE LA HEMATOXILINA

- Hematoxilina 1 gramo
- Alumbre potásico 20 gramos
- Óxido de mercurio 0.5 gramos
- Alcohol 100° 10 cc
- Agua destilada 20 cc

Disolver hematoxilina en alcohol en un vaso deprecipitado, luego calentar el agua destilada en un matraz o vaso deprecipitado y antes de hervir retirar el matraz y

añadir el alumbre potásico. Luego añadir la hematoxilina disuelta en alcohol y poner otra vez al fuego hasta ebullición, sacar del hornillo y echar el oxido de mercurio, finalmente filtrar y poner en un envase etiquetado.

B. PREPARACION DE LA EOSINA

Se prepara eosina al 1% en agua destilada en un vaso deprecitado. Añadimos una gota de ácido acético glacial, por cada 100 cc de disolución (se realizó 200 cc) se usa para reforzar la tonalidad rosa de tejido a colorear. Se pone en una estufa a unos 60 °C durante 30 min. Después se retira, se hecha en un envase y se etiqueta.

C. PREPARACION DE ALCOHOL ACIDO

Cogemos una probeta de 250 ml. Le echamos menos de 200 ml de alcohol de 70° y vertemos 2 gotas de HCl lo depositamos en un frasco de reactivos convenientemente etiquetado.

D. TECNICAS DE TINSION

- Desparafinar con xilol 5 min.
- Hidrata con alcohol 100° y alcohol 96°, 2 min. Cada baño.
- Meter en agua destilada.
- Hematoxilina durante 5 min.
- Agua destilada, lavamos hasta que quede claro.
- Alcohol acido (HCl 1% + Alcohol a 70°), 2 o 3 inmersiones. El alcohol acido actua como diferenciador (elimina el exceso de colorante).
- Agua destilada que frena la acción del diferenciador.
- Eosina durante un min.
- Agua destilada.
- Deshidratamos en dos baños de alcohol, uno de 96° durante 10 min. Y el otro de 100° con la misma duración que el anterior.
- Aclaremos en dos baños de xilol de 10 min. Cada uno.

E. RESULTADOS DE LA TINSION

- Nucleos de color azul.
- Citoplasma y fibra colágenas de rojo o rosa.
- Eritrocitos de rojo brillante.

ANEXO N° 12
ARCHIVOS FOTOGRAFICOS



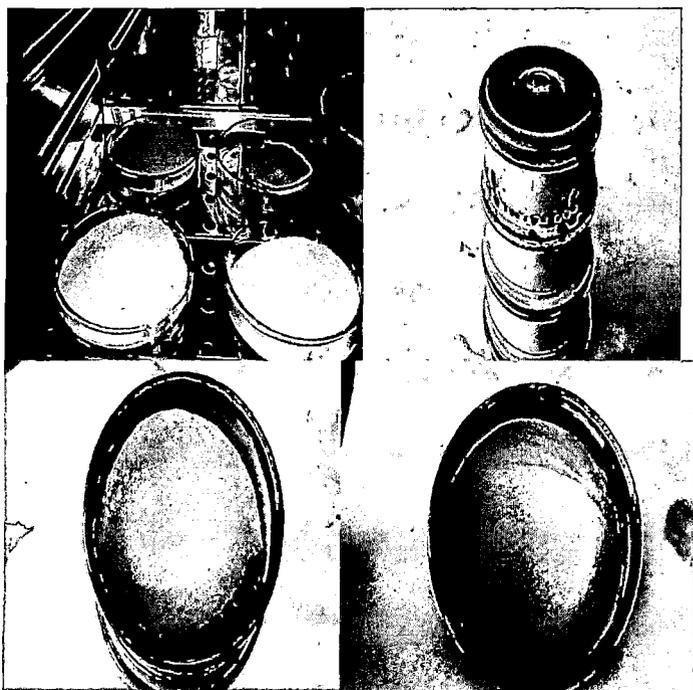
FOTOGRAFÍA N° 09

Recolección de la muestra. La Fuente de la arcilla chacco es en la Comunidad de Asillo.

FOTOGRAFÍA N° 10

Selección y molienda de la arcilla de Chacco en morteros.





FOTOGRAFÍA N° 11

El tamizado de la arcilla de CHACCO con mallas de N 60, 100 y 200 micrometros respectivamente.

FOTOGRAFÍA N° 12

Pruebas de solubilidad con los solventes detallado en el anexo N° 05.



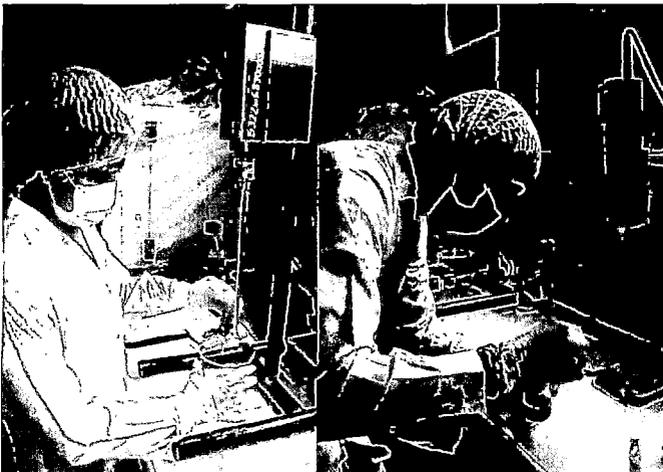
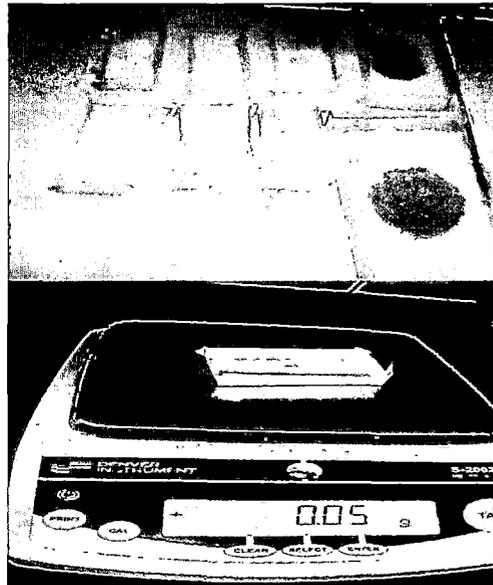


FOTOGRAFÍA N° 13

Excipientes usados en la elaboración de la suspensión de Chacco, que son carboximetilcelulosa, goma xantan, sacarosa, sacarina, glicerina, sorbato de potasio, saborzantes y colorante.

FOTOGRAFÍA N° 14

Medición de los diferentes tipos de insumos utilizando la Balanza analítica



FOTOGRAFÍA N° 15

Elaboración de las suspensiones orales de arcilla Chacco con el agitador vortex (BWR™)

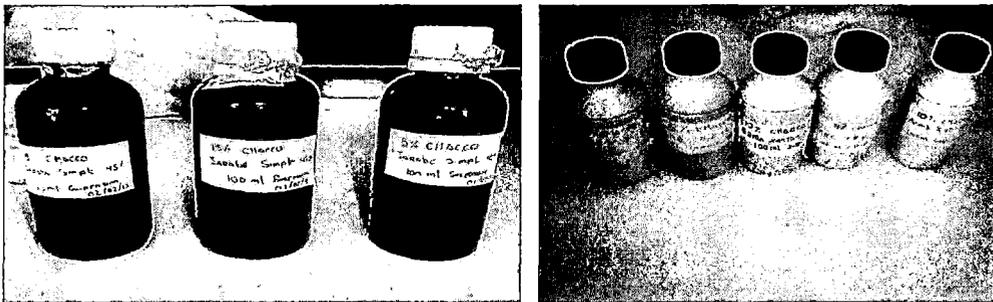
FOTOGRAFÍA N° 16

Elaboración Suspensión de arcilla Chacco sin colorante y con colorante.



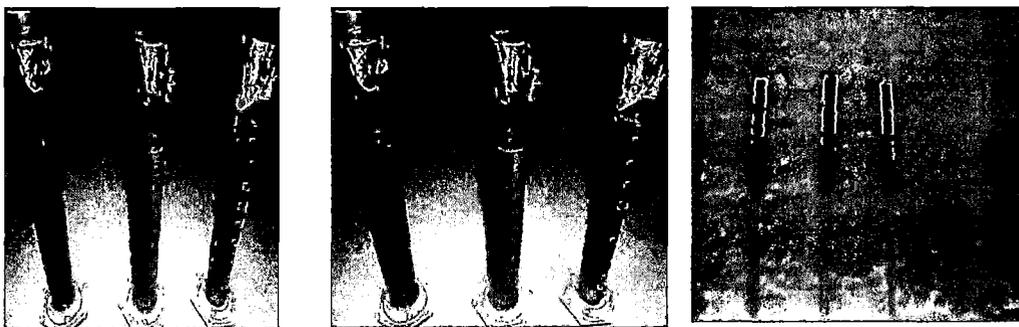
FOTOGRAFÍA N° 17

Envasado de las suspensiones elaboradas a diferentes concentraciones de principio activo y agente suspensor.



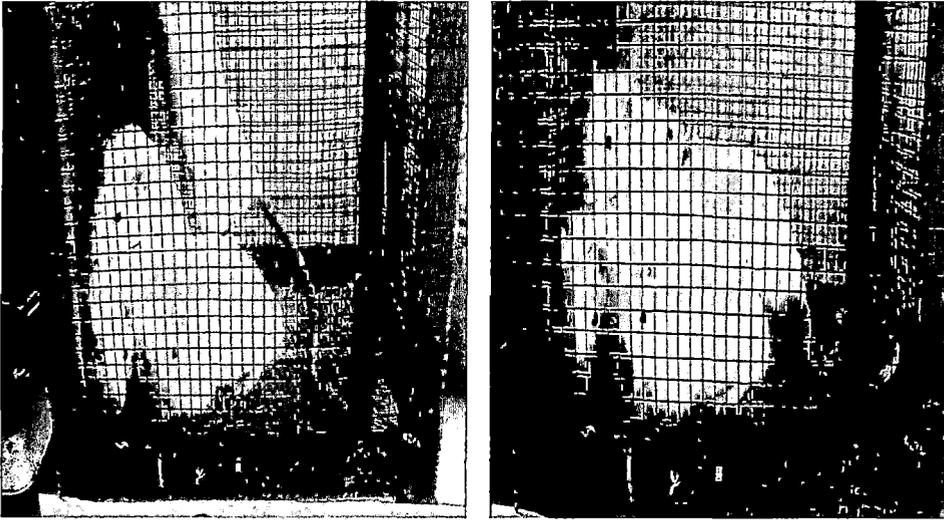
FOTOGRAFÍA N° 18

Control de la sedimentación a través de la técnica de las probetas y medición de pH con la tiras reactivas.



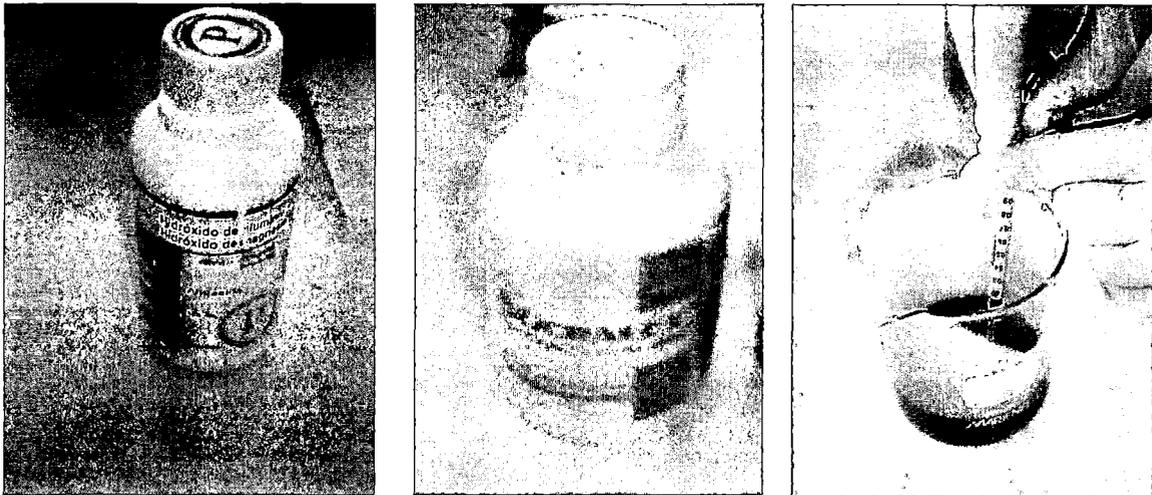
FOTOGRAFÍA N° 19

Selección de grupos de animales de experimentación (ratas albinas machos), 6 grupos de 5 ratas cada uno.



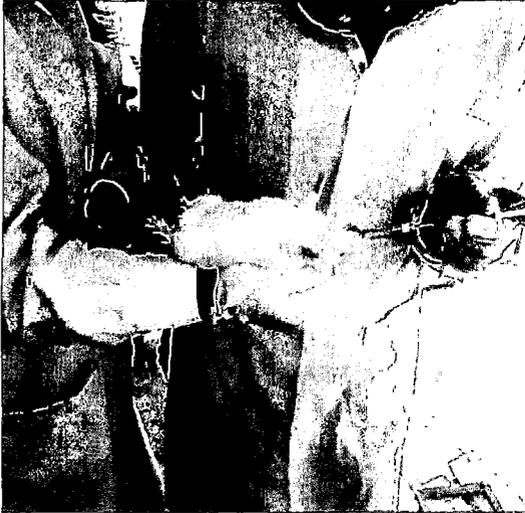
FOTOGRAFÍA N° 20

Suspensiones usadas como patrón 1 (hidróxido de aluminio y magnesio), patrón 2 (sucralfato) y suspensión elaborada de



FOTOGRAFÍA N° 21

Administración de etanol al 96 % y las suspensiones orales de patrón 1, patrón 2 y Chacco al 5%, 10% y 5%.



FOTOGRAFÍA N° 22

Disección de los estómagos de las ratas para luego extender en los respectivos teknoport.



ESTUDIO MACROSCOPICO

ESTOMAGO DE LA RATA DEL GRUPO CONTROL



FOTOGRAFÍA N° 23

Con ulceras muy resaltantes debido a que este grupo de ratas no recibió tratamiento alguno

ESTOMAGO DE LA RATA DEL GRUPO PATRON I (hidróxido de Aluminio y Magnesio)



FOTOGRAFÍA N° 24

Este estomago presenta ulceras muy pequeñas, casi normal debido a la administración del fármaco que cumplió la acción adecuadamente.

ESTOMAGO DE LA RATA DEL GRUPO PATRON II (Sucralfato)



FOTOGRAFÍA N° 25

Presenta regulares cantidades de ulcera, en comparación con el patrón I el sucralfato no presenta la misma acción que el hidróxido de Aluminio y Magnesio.

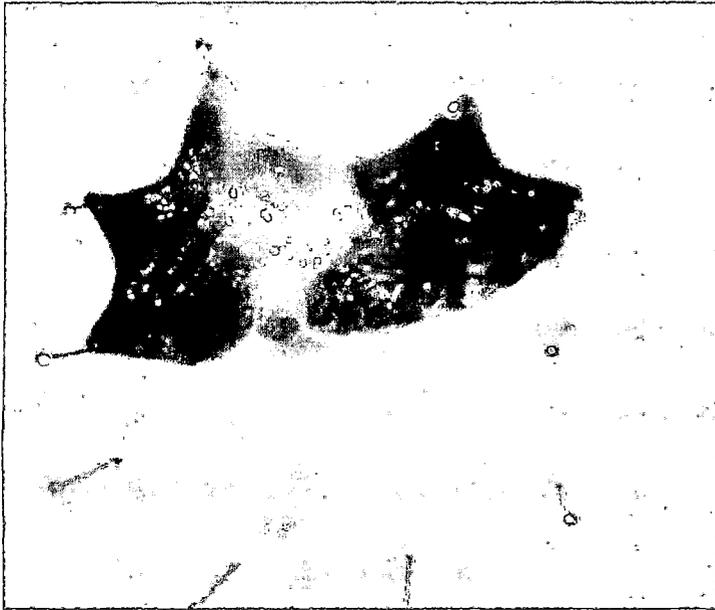
ESTOMAGO DE LA RATA DEL GRUPO EXPERIMENTAL I (suspensión oral de arcilla Chacco al 5%)



FOTOGRAFÍA N° 26

El grupo experimental I presenta ulceraciones pequeñas debido a la baja concentración de arcilla de Chacco en la suspensión.

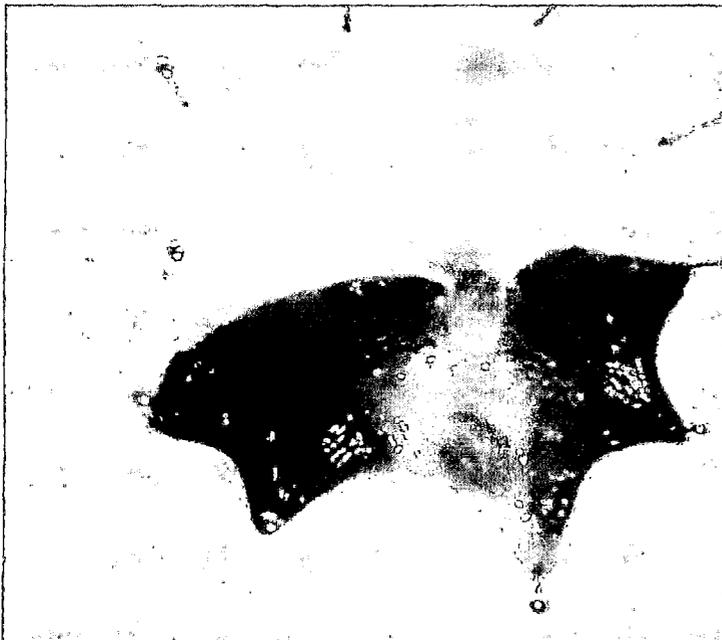
ESTOMAGO DE LA RATA DEL GRUPO EXPERIMENTAL II (suspensión oral de arcilla Chacco al 10%)



FOTOGRAFÍA N° 27

El estómago presenta leves ulceraciones, vemos que la suspensión cumple mejor el efecto citoprotector gástrico, del cual deducimos que a mayor concentración de arcilla Chacco mejor será la efectividad.

ESTOMAGO DE LA RATA DEL GRUPO EXPERIMENTAL I (suspensión oral de arcilla Chacco al 5%)



FOTOGRAFÍA N° 28

La acción del fármaco es notoria, se cumple que a mayor concentración de arcilla Chacco es mejor el efecto, con resultados similares a la acción del hidróxido de Aluminio y Magnesio

ANEXO N° 13

INCIDENCIA DE ENFERMEDADES GASTRICAS DE LA PROVINCIA DE CUSCO – DIRESA 2007- 2010

ENFERMEDAD GASTRICA	CODIGO	CLASIFICACION	INCIDENCIA				
			2007	2008	2009	2010	TOTAL
ULCERA GASTRICA	K25	Úlcera gástrica, Aguda con hemorragia	7	7	34	13	61
		Úlcera gástrica, Aguda con hemorragia y perforación			1	1	2
		Úlcera gástrica, Aguda con Perforación		1			1
		Úlcera gástrica, Aguda sin Hemorragia ni Perforación	4	2	6	3	15
		Úlcera gástrica, Crónica o no especifica , con hemorragia	1	1			2
		Úlcera gástrica, Crónica o no especifica , con hemorragia y perforación				2	2
		Úlcera gástrica, Crónica o no especifica , con perforación	3	3	3	1	1
		Úlcera gástrica, Crónica sin Hemorragia ni perforación	28	47	44	2	11
		Úlcera gástrica, no especifica como Aguda ni Crónica, sin Hemorragia ni Perforación				35	154
TOTAL K25			43	61	88	57	249
ULCERA DUODENAL	K26	Úlcera Duodenal, Aguda con Hemorragia	7	4	20	22	53
		Úlcera Duodenal, Aguda con Perforación	2	1	3	1	7
		Úlcera Duodenal, Aguda sin Hemorragia ni Perforación				1	1
		Úlcera Duodenal, Crónica o no Especifica, con hemorragia		1	3	3	7
		Úlcera Duodenal, Crónica o no Especifica, con hemorragia y Perforación			2		2
		Úlcera Duodenal, Crónica o no Especifica, con Perforación		2		2	2
		Úlcera Duodenal, Crónica sin Hemorragia ni Perforación	32	37	22	1	3
		Úlcera Duodenal, no Especifica como Aguda ni Crónica, sin Hemorragia ni Perforación				19	110
TOTAL K26			41	45	50	49	185

ULCERA PEPTICA, DE SITIO NO ESPECIFICADO	K26	Úlcera Péptica, de Sitio no Especificado, Aguda con Hemorragia	2	2	8	4	16
		Úlcera Péptica, de Sitio no Especificado, Aguda con Perforación	5	4	4	1	14
		Úlcera Péptica, de Sitio no Especificado, Aguda sin Hemorragia ni Perforación	3	2	1	7	13
		Úlcera Péptica, de Sitio no Especificado, Crónica o no Específica, con perforación		1		1	2
		Úlcera Péptica, de Sitio no Especificado, Crónica sin Hemorragia ni perforación			1	2	3
		Úlcera Péptica, de Sitio no Especificado, como Aguda ni Crónica, sin Hemorragia ni Perforación	76	92	58	35	261
TOTAL K26							
ULCERA GASTROYEYUNAL	K28	Úlcera Gastroyeyunal, Aguda con Hemorragia	1		2	1	4
		Úlcera Gastroyeyunal, Aguda con Hemorragia y Perforación		2	1		3
		Úlcera Gastroyeyunal, Aguda sin Hemorragia ni Perforación	6	3		2	12
		Úlcera Gastroyeyunal, Crónica o no Específica, con Hemorragia				1	1
		Úlcera Gastroyeyunal, no Especificada como Aguda ni Crónica, sin Hemorragia ni Perforación		1		3	4
TOTAL K28			7	6	4	7	24
TOTAL EN LA CIUDAD DEL CUSCO			177	213	214	163	767

FORMULACION DE UNA SUSPENSIÓN ORAL Y EVALUACIÓN DEL EFECTO CITOPROTECTOR GÁSTRICO DEL CHACCO (Arcilla Blanca) EN RATAS ALBINAS CON INDUCCIÓN DE LESIONES GÁSTRICAS POR ETANOL

ORAL SUSPENSION FORMULATION AND EVALUATION OF GASTRIC Chacco cytoprotective effect (White Clay) IN ALBINO RATS WITH GASTRIC LESIONS INDUCTION BY ETHANOL

RESUMEN

El presente estudio de investigación se planteó con el objetivo de elaborar una suspensión oral cuyo principio activo fue la arcilla Chacco y determinar su efecto citoprotector gástrico. La arcilla Chacco fue recolectada en la localidad de Asillo, paso por tamizado con mallas de 60, 100 y 200 micrómetros. Se cuantificó por colorimetría para determinar aluminio y por volumetría para determinar magnesio. Asimismo, la arcilla se estabilizó a 260°C, se probaron 3 tipos de agentes suspensores (sacarosa, carboximetilcelulosa y goma xanthan). La estabilidad y compatibilidad de la mejor formulación fue determinada a través de parámetros como el volumen de sedimentación y la variación de pH en un periodo de 30 días. El control de calidad a través de la evaluación de parámetros organolépticos y control microbiológico. La evaluación del efecto citoprotector, se realizó en 6 grupos de 5 ratas machos de 250 gramos de peso promedio. Se administraron los tratamientos a cada uno de los grupos y después de una hora se les administró el etanol de 70° para luego sacrificarlos por desnucamiento y extraer los estómagos y realizar la observación macroscópica y microscópica.

ABSTRACT

This research study was designed with the objective of developing an oral suspension which was active clay and determine Chacco gastric cytoprotective effect. Chacco clay was collected in the town of Asillo, step by sieving meshes 60, 100 and 200 microns. Was quantified by colorimetry to determine aluminum and magnesium by titration to determine. Also, the clay stabilized at 260 ° C were tested 3 kinds of suspending agents (sucrose, carboxymethylcellulose and xanthan gum). Stability, and improved formulation compatibility was determined by parameters such as volume of sedimentation and pH variation in a period of 30 days. Quality control through sensory evaluation and microbiological control parameters. Cytoprotective effect evaluation was carried out in 6 groups of 5 male rats of average weight 250 grams, were administered to each treatment group after an hour and were administered the ethanol of 70 ° and then slaughtered by whiplash and extract the stomachs and perform macroscopic and microscopic observation.

OBJETIVO

Elaborar la suspensión oral de la arcilla Chacco a diferentes concentraciones para evaluar el efecto citoprotector gástrico en ratas albinas con inducción de lesiones gástricas por etanol de 70°.

MATERIALES Y METODOS

DETERMINACION DEL AGENTE SUSPENSOR

AGENTES SUSPENSORES	A	B	C
SACAROSA	45%	50%	55%
CARBOXIMETILCELULOSA	0.30%	0.60%	0.90%
GOMA XANTAN	0.25%	0.50%	0.75%

Fuente: datos experimentales

Para realizar la formulación de la suspensión oral de Chacco se determinó la concentración más adecuada de los tres tipos de agentes suspensores (sacarosa, carboximetilcelulosa, goma xantán).

Con sacarosa se realizó a concentraciones de 45%, 50% y 55% obteniendo resultados óptimos para una

FORMULACION

DETERMINACIÓN DEL AGENTE SUSPENSOR

Se utilizó tres tipos de agentes suspensores (sacarosa, carboximetilcelulosa, goma xantán), a diferentes concentraciones y determinamos el que presento las mejores características para la formulación

suspensión, el de 45% que fue el más indicado para suspender la arcilla Chacco.

Con carboximetilcelulosa se utilizó concentraciones de 0.3%, 0.6% y 0.9% siendo estas mínimas debidas a su gran poder viscosante, obteniendo resultados óptimos a 0.6%.

Con goma xantán se utilizó concentraciones de 0.25%, 0.5% y 0.75% al igual que la carboximetilcelulosa presenta un gran poder viscosante a concentraciones mínimas. La concentración que presento la mejor viscosidad es de 0.5% siendo el más adecuado para suspender la arcilla Chacco.

ELABORACIÓN DE LA SUSPENSIÓN ORAL DE ARCILLA CHACCO

a) FORMULACIONES CON SACAROSA

Formulación N° 1

Formulación N° 2

Formulación N° 3

SUSP. ORAL DE CHACCO AL 5%		SUSP. ORAL DE CHACCO AL 10%		SUSP. ORAL DE CHACCO AL 15%	
CHACCO	5 gr	CHACCO	10 gr	CHACCO	15 gr
SORBATO DE POTASIO	0.25 gr	SORBATO DE POTASIO	0.25 gr	SORBATO DE POTASIO	0.25 gr
SACAROSA	45 gr	SACAROSA	45 gr	SACAROSA	45 gr
COLORANTE	0.003 gr	COLORANTE	0.003 gr	COLORANTE	0.003 gr
SABORIZANTE	0.1 ml	SABORIZANTE	0.1 ml	SABORIZANTE	0.1 ml
AGUA DESTILADA (csp)	100 ml	AGUA DESTILADA (csp)	100 ml	AGUA DESTILADA (csp)	100 ml

b) FORMULACIONES CON CARBOXIMETILCELULOSA

Formulación N° 1

Formulación N° 2

Formulación N° 3

SUSP. ORAL DE CHACCO AL 5%		SUSP. ORAL DE CHACCO AL 10%		SUSP. ORAL DE CHACCO AL 15%	
CHACCO	5 gr	CHACCO	10 gr	CHACCO	15 gr
SORBATO DE POTASIO	0.2 gr	SORBATO DE POTASIO	0.2 gr	SORBATO DE POTASIO	0.2 gr
SACARINA	0.2 gr	SACARINA	0.2 gr	SACARINA	0.2 gr
GLICERINA	4 ml	GLICERINA	4 ml	GLICERINA	4 ml
CARBOXIMETILCELULOSA	0.6 gr	CARBOXIMETILCELULOSA	0.6 gr	CARBOXIMETILCELULOSA	0.6 gr
COLORANTE	0.003 gr	COLORANTE	0.003 gr	COLORANTE	0.003 gr
SABORIZANTE	0.1 ml	SABORIZANTE	0.1 ml	SABORIZANTE	0.1 ml
AGUA DESTILADA (csp)	100 ml	AGUA DESTILADA (csp)	100 ml	AGUA DESTILADA (csp)	100 ml

c) FORMULACIONES CON GOMA XANTAN

Formulación N° 1

Formulación N° 2

Formulación N° 3

SUSP. ORAL DE CHACCO AL 5%		SUSP. ORAL DE CHACCO AL 10%		SUSP. ORAL DE CHACCO AL 15%	
CHACCO	5 gr	CHACCO	10 gr	CHACCO	15 gr
SORBATO DE POTASIO	0.25 gr	SORBATO DE POTASIO	0.25 gr	SORBATO DE POTASIO	0.25 gr
SACARINA	0.2 gr	SACARINA	0.2 gr	SACARINA	0.2 gr
GLICERINA	4 ml	GLICERINA	4 ml	GLICERINA	4 ml
GOMA XANTAN	0.5 gr	GOMA XANTAN	0.5 gr	GOMA XANTAN	0.5 gr
COLORANTE	0.003 gr	COLORANTE	0.003 gr	COLORANTE	0.003 gr
SABORIZANTE	0.1 ml	SABORIZANTE	0.1 ml	SABORIZANTE	0.1 ml
AGUA DESTILADA (csp)	100 ml	AGUA DESTILADA (csp)	100 ml	AGUA DESTILADA (csp)	100 ml

Fuente: datos experimentales

DETERMINACION DEL EFECTO CITOPROTECTOR GASTRICO

Con el objetivo de evaluar el efecto citoprotector gástrico de la Arcilla Chacco, se realizó un estudio cuasi experimental descriptivo orientado a demostrar el efecto citoprotector gástrico de la arcilla chacco.

DISEÑO DE ADMINISTRACION DE INDUCTOR Y DEL TRATAMIENTO

Grupo	Nº de animales	Tratamiento	Vía administracion	Dosis
control	5	Suero fisiológico	oral	---
patrón I	5	Hidróxido de aluminio	oral	400mg/kg
patrón II	5	Sucralfato	oral	400mg/kg
susp. I	5	Suspensión de chacco 5%	oral	200mg/kg
susp. II	5	Suspensión de chacco 10%	oral	400mg/kg
susp. III	5	Suspensión de chacco 15%	oral	600mg/kg

Fuente: Elaboración propia

Se trabajó con una muestra de 30 ratas machos de raza Holtzman de tres meses de edad con peso promedio de 250g. Los animales fueron adaptados en jaulas metálicas durante dos semanas con su alimento balanceado, se mantuvo en ayunas durante 24 horas antes de comenzar el experimento, dejándoles únicamente con agua.

Para la inducción de la ulcers gástricas se utilizó etanol a 70° a dosis de 1ml/250 gramos del peso del animal.

El material biológico se distribuyó aleatoriamente en 6 grupos de 5 animales cada uno. Los tratamientos se administraron via oral con la ayuda de una canula intramamaria de metal, según las dosis después de 60 minutos de la administración de la suspensiones de Chacco, patrones (hidróxido de aluminio y sucralfato) y control de suero fisiológico se administró etanol a 70° por vía oral en una dosis de 1ml a cada uno de los grupos de experimentación, transcurrida una hora después de la administración del

etanol a 70°. se procedió a anestesiarse a los animales en atmosfera de cloroformo luego fueron sacrificados por "dislocación cervical", para extraer los estómagos.

EVALUACIÓN DE LA MUCOSA GÁSTRICA

EVALUACION MACROSCOPICA

fue analizada por los autores mediante observación directa de los estómagos.

Porcentaje de inhibición ulcero génica

Los resultados se expresaran en porcentaje de inhibición respecto al índice de ulceración del lote de control, según la siguiente expresión:

$$\text{Dónde: } \%IU = \frac{I.U.c - I.U.p}{I.U.c} \times 100$$

%I.U = Porcentaje de inhibición ulcerogénica

I.U.c = índice de ulceración medio del lote control

I.U.p = índice de ulceración medio del lote problema o patrón

EVALUACION MICROSCOPICA

Estudio histopatológico

El estudio histopatológico de los estómagos se realizó en el laboratorio de citología e Histología del Hospital Regional – cusco, dirigida por la Dra. Valmi Miriam Luna flores, donde las muestras fijadas en formol al 20 %, se

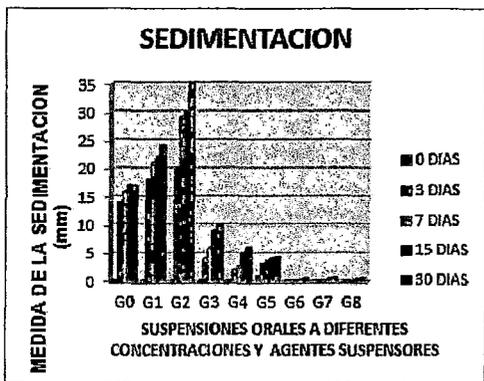
ESCALA LACY E ITO" DE DAÑO MICROSCÓPICO DE LA MUCOSA GÁSTRICA.

RESULTADOS

Daño microscópico de la mucosa gástrica	Profundidad del daño
Ninguno	0
Solo las células del epitelio de superficie	1
Células del epitelio de superficie y de la fosita gástrica	2
Daño de Todas las células	3

DETERMINACION DE LA SUSPENSION ORAL QUE PRESENTA MEJORES CARACTERISTICAS

1.- SEDIENTACION

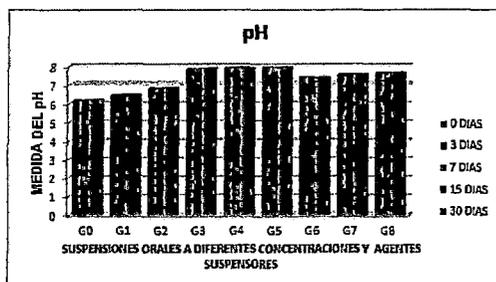


comparaciones entre los grupos según el volumen de sedimentación

ANALISIS E INTERPRETACION

En la figura se detallan los valores del volumen de sedimentación, donde medimos la altura del sedimento con una regla milimetrada para las diferentes suspensiones y a concentraciones diferentes obteniendo los siguientes resultados: El grupo de suspensión de Chacco con sacarosa obtuvo sedimentaciones muy altas, como indica en el cuadro un inicio rápido de la sedimentación llegando hasta una medida de 35 mm a los 30 días, como valor más alto, de los resultados deducimos que la suspensión de arcilla Chacco con sacarosa no es la más adecuada para nuestro experimento debido a su rápida y alta sedimentación.

2.- pH



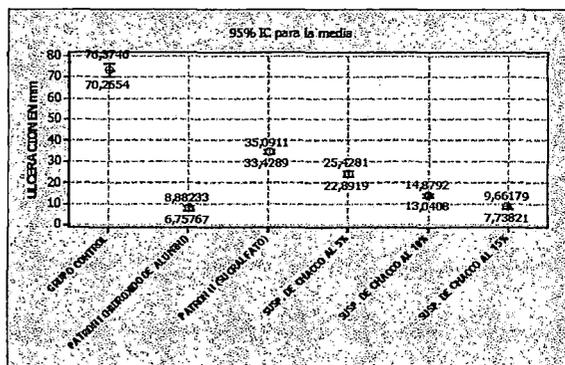
comparaciones entre todos los grupos según el valor de pH

ANALISIS E INTERPRETACION

En la figura se detallan los valores de PH analizados a lo largo del proceso de estabilidad para las suspensiones orales preparados a partir de la arcilla de Chacco con los agentes suspensores de sacarosa, carboximetilcelulosa y la goma xantán respectivamente

Como se muestra en el cuadro los valores de pH se encuentran dentro de los límites de especificación para las suspensiones orales de la USP, existiendo ligeras variaciones de pH, donde se observa un descenso para la suspensión oral elaborada con sacarosa que no sobrepasa el margen de los límites permitidos y valores de pH óptimos para las suspensiones orales elaborados a partir de carboximetilcelulosa y goma xantán

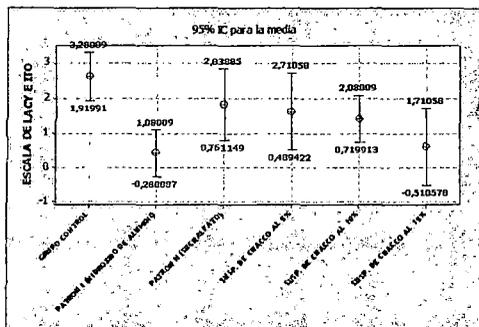
ESTUDIO MACROSCOPICO



ANALISIS E INTERPRETACION

La figura muestra el valor de la media para cada uno de los grupos experimentales, lo que significa que es el valor promedio del total de las ulceras contadas y medidas en los distintos grupos, observándose que el grupo control presenta el mayor índice de ulceración (73.32 mm) en comparación con los grupos patrones (hidróxido de Aluminio/Magnesio y sucralfato) y las suspensiones de Chacco al 5%, 10%, 15% que presentan valores de 7.82 mm, 34.26 mm, 24.16 mm, 13.96 mm y 8.7 mm respectivamente.

ESTUDIO MICROSCOPICO



ANALISIS E INTERPRETACION

En la figura se observan los resultados del grado de protección gástrica obtenido en el estudio histopatológico, que presenta la suspensión oral de Chacco, que según la escala de Lacy e Itto, se tiene lo siguiente:

En el grupo control (sin tratamiento) se tiene que el promedio del grado de lesión es de 2.6 manifestando un daño máximo de la mucosa gástrica a nivel histopatológico, asignándole un grado de 3 que según la escala de Lacy e Itto indica erosión epitelial extensa, vacuolización epitelial difusa con extensión a cripta gástrica y daño glandular difuso como se muestra en la fotografía N° 01.

CONCLUSIONES

Se han obtenido suspensiones orales de Chacco a diferentes concentraciones, con las cantidades adecuadas de agente suspensor (goma xanthan), conservantes, edulcorantes, saborizantes y colorante, luego se evaluó el efecto citoprotector gástrico en ratas albinas en la cual se obtuvo un 88.9% de inhibición ulcerogénica con la suspensión oral de arcilla Chacco al 15% con goma xanthan, que fue la forma farmacéutica que mejores resultados obtuvo, que nos indica que es un buen citoprotector gástrico.

Se obtuvo un protocolo adecuado para la formulación de la suspensión oral de arcilla Chacco, con referencias anteriores y variaciones en la formulación.

En la evaluación macroscópica y microscópica según los resultados estadísticamente obtenidos muestran que la dosis que presentó mejores resultados de citoprotección gástrica es la suspensión oral de arcilla chacco al 15% con agente suspensor de goma xantán. Donde presentan valores relativamente iguales al hidróxido de Aluminio y Magnesio, este resultado debido a que la suspensión oral al 15% presenta mayor cantidad de principio activo en relación a las demás suspensiones lo que indica que el efecto citoprotector gástrico es directamente proporcional a la concentración de principio activo.

BIBLIOGRAFÍA

ALVAREZ C. Docente de la universidad nacional de san Antonio abad del cusco, carrera profesional de química. Entrevistada 10 de noviembre del 2011 en los laboratorios de la facultad de química, cusco – Perú.

FLOREZ J. Farmacología Humana, 3era edición. Editorial Masson S.A. 2000. Pag. 987 - 997, España.

RAMOS YACO J. OVIEDO SUAREZ M. Filtro cerámico y aditivo clarificante a partir del chak'o y sus aplicaciones. Tesis de la carrera profesional de química de la UNIVERSIDAD NACIONAL SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO, Año 1995 Pág. 1-5, Cusco – Perú.

EL SUELO, DIFERENCIAS SEGÚN SU ASPECTO FÍSICO Y QUÍMICO, (publicado en línea). Disponible desde internet en: <http://www.fao.org/docrep/009/ah645s/AH645S04.htm>, (con acceso el 5 de diciembre del 2011).