

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN
CRISTÓBAL DE HUAMANGA**
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



**Formulación de una crema a base de extracto
hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L.
"molle", Ayacucho 2018**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

PRESENTADO POR:

Bach. CÁCERES GAMBOA, FRANK READER

AYACUCHO – PERÚ

2018

A mi familia, a ellos todo mis
esfuerzo para mi superación
profesional y personal

AGRADECIMIENTOS

A mi *Alma Mater*, Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, forjadora de profesionales al servicio de la sociedad.

A la Facultad de Ciencias de la Salud, en especial a los docentes de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica que hicieron posible mi formación profesional.

A mi asesor, el Mg. Q.F. ARONES JARA, Marco Rolando, asesor del presente trabajo de investigación, por el apoyo en la conducción del presente trabajo de investigación.

A todas las personas que me brindaron su apoyo en la conducción del presente trabajo de investigación, cuyos esfuerzos se materializan en este informe.

INDICE

ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS.....	xi
RESUMEN	xv
I. INTRODUCCIÓN	1
Objetivo general.....	2
Objetivo específico	2
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Antecedentes	3
2.2. <i>Schinus molle</i> L.....	5
2.3. Importancia y propiedades farmacológicas de algunos metabolitos secundarios de <i>Schinus molle</i> L. “molle”	7
2.4. Extractos de drogas vegetales.....	9
2.5. Proceso de atomización.....	11
2.6. Preformulación	12
2.7. Formulación de cremas	12
2.8. Métodos generales para estudiar la estabilidad química de los productos farmacéuticos.....	14
III. MATERIALES Y MÉTODOS	17
3.1. Ubicación	17
3.2. Definición de la población y la muestra	17
3.3. Métodos de recolección de datos.....	18
3.3.1 Obtención del extracto hidroalcohólico.....	18
3.3.2. Evaluación de la calidad del extracto hidroalcohólico	19
3.3.3. Formulación de la crema	21
3.3.4. Evaluación de la calidad de la crema	22
3.4. Diseño de investigación	24
3.5. Análisis de datos.....	24
IV. RESULTADOS.....	25
VI. DISCUSIÓN	35
VI. CONCLUSIONES.....	39
VII. RECOMENDACIONES	41
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43

ANEXO	47
-------------	----

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Composición química de <i>Schinus molle</i> L. "molle".	06
Tabla 2. Identificación fitoquímica del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. "molle", Ayacucho - 2018.	27
Tabla 3. Parámetros organolépticos y fisicoquímicos del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. "molle", Ayacucho - 2018.	28
Tabla 4. Parámetros organolépticos y fisicoquímicos de las formulaciones elaboradas a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. "molle", Ayacucho - 2018.	29
Tabla 5. Variación de la pérdida por secado en función del tiempo y condición de almacenamiento de las formulaciones elaboradas a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. "molle", Ayacucho - 2018.	30
Tabla 6. Índice de extensibilidad en función del tiempo y condición de almacenamiento de las formulaciones elaboradas a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. "molle", Ayacucho - 2018.	31
Tabla 7. Estabilidad térmica de las cremas elaboradas a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. "molle", Ayacucho - 2018.	33
Tabla 8. Control microbiológico de la cremas elaboradas a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. "molle", Ayacucho - 2018.	34

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Las “ruedas” del desarrollo de productos	12
Figura 2. Variación del pH en función del tiempo y condición de almacenamiento de las formulaciones elaboradas a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. “molle”, Ayacucho - 2018.	32

ÍNDICE DE ANEXOS

		Página
Anexo 1.	Certificado de identificación taxonómica	48
Anexo 2	Proceso de obtención del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. “molle”. Ayacucho 2017	49
Anexo 3	Proceso de concentración del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. “molle”. Ayacucho 2017	50
Anexo 4	Proceso de secado por atomización del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. “molle”. Ayacucho 2017	51
Anexo 5	Extracto hidroalcohólico atomizado de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. “molle”. Ayacucho 2017	52
Anexo 6.	Identificación fitoquímica del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. Ayacucho 2017	53
Anexo 7	Composición cualitativa y cuantitativa de la crema base y crema gel para la formulación de la crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. Ayacucho 2017	
Anexo 8.	Evaluación de la estabilidad de las formulaciones a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. Ayacucho 2017	54
Anexo 9.	Curva de calibración de para la cuantificación de ácido gálico para la cuantificación de fenoles totales en la crema elaborada a base extracto atomizado de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. “molle”, Ayacucho – 2017	55
Anexo 10.	Análisis estadístico de la evaluación de los características organolépticos y fisicoquímicos de la formulación de la crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. Ayacucho 2017	56
Anexo 11	Matriz de consistencia	57

RESUMEN

El presente trabajo de investigación se ejecutó en el Centro de Desarrollo, Análisis y Control de Calidad de Medicamentos y Fitomedicamentos y se realizó con el objetivo formular una crema a base extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle". Se formuló una crema base y una crema gel al 2% de extracto hidroalcohólico; y se evaluaron las características organolépticas, fisicoquímicas, microbiológicas durante treinta días, según lo descrito por Signorelli. El extracto hidroalcohólico presentó azúcares reductores, catequinas, lactonas y/o cumarinas, saponinas, flavonoides, fenoles y/o taninos, antocianidinas, quinonas y triterpenos y/o esteroides. Así mismo, tuvo un color pardo ligeramente verde, un olor característico al molle, un sabor sui generis y aspecto homogéneo. El extracto fue soluble en agua y ligeramente soluble en etanol; con un pH de 6,50; 1,50% de humedad y 0,24% de cenizas; así mismo, presentó $253,08 \pm 0,82$ mg de fenoles totales expresado en ácido gálico por gramo de extracto. La formulación de crema gel presentó un aspecto homogéneo, color beige claro, olor sui generis, textura suave y consistencia moderada. El pH fue $5,28 \pm 0,01$; índice de extensibilidad de $26198,5 \pm 748,4$ mm², no presentó floculación y/o coalescencia, ni coliformes totales. El contenido de fenoles totales fue de $3,92 \pm 0,8$ mg/g de crema. A temperatura ambiente, durante los treinta días, no presentó diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$). Se concluye, que la crema gel es la formulación más adecuada para el extracto hidroalcohólico de hojas de *Schinus molle* L. al no presentar variaciones significativas ($p > 0,05$), a temperatura ambiente, de los parámetros evaluados durante treinta días.

Palabras clave: *Schinus molle* L. "molle", extracto hidroalcohólico, crema, crema gel.

I. INTRODUCCIÓN

La medicina tradicional fue usada desde la antigüedad, en la cual diversas plantas medicinales fueron utilizadas para alimentar, curar enfermedades, aliviar dolores, etc. Las propiedades curativas de las plantas se atribuyen a la presencia de un principio activo, el cual produce en efecto fisiológico, que están siendo estudiadas científicamente por investigadores, de forma multidisciplinaria, con la intervención de biólogos, químicos, farmacólogos, farmacognocistas.¹

Un gran porcentaje de estos principios activos están comprendidos dentro de los productos naturales o metabolitos que son compuestos de estructura compleja y de distribución restringida, entre ellos: alcaloides, esteroides, terpenoides, flavonoides, taninos, gomas, etc.; que pueden encontrarse distribuidas por toda la planta o en alguna de sus partes.¹

El *Schinus molle* L. es una especie, ampliamente distribuida en el Perú que se ha adaptado a diversas latitudes. Es utilizado desde tiempos muy antiguos debido a sus propiedades medicamentosas y alimentarias. Entre las aplicaciones populares utilizan la tintura de los frutos en frotaciones para el reumatismo agudo y los brotes tiernos soasados para calmar los dolores reumáticos.²

La tintura de los frutos se usa en frotaciones contra el reumatismo agudo. Los brotes tiernos y hojas soasadas se usan en los dolores reumáticos. De las hojas se obtiene un aceite esencial, el cual es aromatizante y se emplea en la industria dentífrica, perfumería y jabonería.²

Schinus molle L., “molle” es considerado como el “sana todo”, y se usa la hoja, flor, fruto, corteza, exudado (resina). Las ramas maceradas como papilla o hervidas para su aplicación local, o remojada en alcohol se emplean para molestias del reumatismo y otros dolores musculares.³ El molle es una de las 16 especies más importantes del Perú, aparte de aliso, capulí, cedro de altura, mutuy, nogal, etc.¹

Este trabajo de investigación pretende desarrollar una de una crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. “molle” y tecnológicamente como investigación aplicada, desarrollar formulaciones farmacéuticas permite dar uso a la información terapéutica de las plantas medicinales y a los conocimientos de la farmacia galénica y la farmacotecnia.

Humanísticamente y científicamente, permite tener una alternativa terapéutica para el tratamiento de afecciones del aparato locomotor al servicio de la población para el cuidado de su salud. Finalmente tiene como objetivo, dar un valor agregado a la misma en formas farmacéuticas y que el usuario pueda aprovechar esta planta con mayor seguridad debido a su fácil accesibilidad y costo barato.

Por lo expuesto, para la realización del presente trabajo de investigación se plantearon los siguientes objetivos:

Objetivo general

Formular una crema elaborada a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. “molle”.

Objetivo específico

- Determinar la composición química del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. “molle”.
- Determinar los parámetros organolépticos y fisicoquímicos del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. “molle”.
- Desarrollar la formulación de la crema elaborada a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. “molle”.
- Determinar los parámetros de calidad de las formulaciones de la crema elaborada a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. “molle”.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

A continuación se reportan estudios e investigaciones realizadas con *Schinus molle* L., “molle”:

Quispe⁴, realizó el estudio químico del aceite esencial obtenido del fruto de molle (*Schinus molle* L.), identificando terpenoides, esteroides, lactonas sesquiterpénicas, flavonoides, taninos, trazas de alcaloides, grupos hidroxilos fenólicos, aldehidos y cetonas.

Carrasco⁵, identificó en el aceite volátil de *Schinus molle* L. compuestos como α -pineno, canfeno, β -pineno, β -mirceno, β -felandreno, D-limoneno, 3-careno, α -cariofileno, α -cubebeno y spatulenol. Asimismo, en la determinación de la actividad antimicrobiana del aceite volátil, se observó que *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* y *Micrococcus luteus* son sensibles; *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Acinetobacter sp.* y *Proteus vulgaris* son poco sensibles; *Klebsiella pneumoniae*, *Shigella flexneri* y *Pseudomonas aeruginosa* son resistentes.

Pezo⁶, realizó el estudio de la caracterización del aceite esencial de hojas de molle (*Schinus molle* L.) obtenido por dos métodos de destilación, obteniendo como resultado que el contenido promedio de humedad de las hojas fue de 7% después de 24 horas en estufa; asimismo que la composición del aceite esencial de molle es muy variable. Identificó por cromatografía como componente de mayor porcentaje en la destilación por arrastre de vapor al Caryophyllene de epoxide con 27,06% y en la destilación con agua al Globulol con 17,06%, siendo ambos sesquiterpenos.

Iannacone y Lamas⁷, determinaron que el extracto acuoso (F1) del *Schinus molle* L. a las concentraciones aplicadas no causaron efectos significativos en la mortalidad de las larvas y pupas de *Chrysoperla externa* Hagen, pero el extracto hexánico (F2; 10%) de molle tuvo efecto ovicida por inmersión. Los adultos de los *Trichogramma pinto* Voegelé fueron sensibles a casi todas las fracciones en ensayos de contacto - residualidad y los adultos de *Copidosoma koehleri* Blanchard fue sensible al F1 de molle.

Alba⁸, demostró que el aceite esencial de las hojas de *Schinus molle* L., "molle" tiene mayor actividad biocida que el extracto etanólico del mismo, siendo proporcional a la concentración. Es así que 0,5 mL de aceite esencial al 100% mata toda la población de moscas domésticas puestos en prueba.

Ayala et al⁹., determinaron que la corteza de *Schinus molle* L., "molle" está compuesta por 7,7% de cenizas; 8,9% de proteínas, 10,4% de lignina; 4,0% de fenoles y en las hojas por 7,7% de cenizas; 13,3% de proteínas; 7,0% de lignina y 2,9 % de fenoles.

Audizzo y Chamorro¹⁰, en su estudio sobre la composición química del aceite esencial de hojas de árboles de *Schinus molle* L. por cromatografía gaseosa – espectroscopia de masas, determinaron como componente mayoritario al α y β pineno, canfeno, limonero, β -mirceno, β -ocimeno; (-)-epi-biciclo-sesquifelandreno.

Yuequin¹¹, en el 2006, en la investigación sobre la identificación y actividad farmacológica de principios de especies antiinflamatorias, obtuvo como resultados que la especie de *Schinus molle* L. posee propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Determinó en la fracción activa dos triterpenos tetracíclicos, los ácidos 3-epi-isomasticadienolálico e isomasticadienonálico, una biflavonona, chamejasmina, siendo activos los tres principios en diferentes protocolos experimentales. Se ha demostrado por primera vez la actividad antiinflamatoria de un triterpeno con estructura tipo eufano. El compuesto se ha identificado como ácido adienonálico o ácido (13 α , 14 β , 17 α , 20R, 24Z)-3,21-dioxolanostan-8,24-dien-26-oico.

Ñahuis¹², realizó la evaluación de la actividad antiespasmódica del extracto acuoso de la corteza de *Schinus molle* L., "molle" en íleo aislado de cobayo; obteniendo como resultado que la atropina redujo en 92% la respuesta contráctil de la acetilcolina; los extractos acuosos a la dosis de 0,14 mg/mL y 0,07 mg/mL,

redujeron en 82,27% y 75,98 %, respectivamente. Estos resultados afirman que el extracto acuoso a una dosis de 0,14 mg/mL tiene mayor efecto antiespasmódico.

2.2. *Schinus molle* L.

a) Clasificación sistemática de *Schinus molle* L.

DIVISIÓN : MAGNOLIOPHYTA

CLASE : MAGNOLIOPSIDA

SUB CLASE : ROSIDAE

ORDEN : SAPINDALES

FAMILIA : ANACARDIÁCEAS

GÉNERO : *Schinus*

ESPECIE : ***Schinus molle* L.**

NOMBRE VULGAR : “Molle”

Fuente: Constancia emitida por el *Herbarium Huamangensis* de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga (Anexo 1).

b) Distribución de *Schinus molle* L.

Schinus molle L. es una especie vegetal muy difundida en el Perú, es escaso en la costa y la selva, pero muy abundante en la sierra, principalmente en Apurímac, Ayacucho, Cajamarca, Cuzco, Huánuco y Junín. Crece en climas cálidos y templados. Además crece en Argentina, Chile, Ecuador, Bolivia, Colombia, Brasil, Uruguay, México, América Central, EE. UU., y en Europa en la zona de la cuenca del mediterráneo, entre otros.^{4,13}

c) Características botánicas del *Schinus molle* L.

Es un árbol de gran tamaño y muy frondoso, por lo común de 6 a 8 metros de altura, y puede crecer hasta 15 o 20 metros en condiciones favorables. El tallo, es un tronco leñoso, grueso, tortuoso, con frecuentes excreciones (excrecencias) corticales y resina blanquecina, con ramas esparcidas y colgantes en forma de cúpula. Las hojas son alternas, compuestas con 7 a 25 pares de folíolos. Los folíolos son paripinnadas o imparipinnadas, alternos u opuestos, sésiles,

lanceolados, de color verde amarillento, tiene un aroma intenso y un sabor amargo. Las inflorescencias poseen flores pequeñas unisexuales de color blanco-amarillento agrupadas en racimo o panícula. El fruto es tipo drupa agrupados en racimos de color pardo oscuro, epicarpio delgado y rojizo con sabor ardiente y picante, inmaduro es carnosos y de color verde.^{4,13} Las semillas son redondeadas, arrugadas cuando están secas y de color marrón a negro, de sabor parecido a la pimienta; hay una semilla por cada fruto, con diámetro de 2 a 4 mm.^{4,5}

d) Composición química

La bibliografía reporta para cada parte de la planta los siguientes componentes químicos.⁵

Tabla 1. Composición química de *Schinus molle* L. “molle”.

Parte analizada	Compuesto químico	Referencia
Corteza	Ácido linolénico, ácido erúrico, ácido lignocérico	Diamantoglous et al, 1981
Corteza, hojas	Cyclitol, glucosa, fructosa	Diamantoglous, 1980
	Arabinosa, xilosa, manosa, galactosa, glucosamina	Bar-Nun et al, 1981
Hojas	Fitosterina, levulosa, ácido palmítico	Montes et al, 1985
	Ácido esteárico	Diamantoglous et al, 1982
Hojas	Preisocalamenediol	Delvalle et al, 1987
	Ácido linoléico, ácido linolénico, ácido behénico, ácido lignocérico	Diamantoglous et al, 1981
Fruto	Metil isomasticadienoato	Pozzo et al, 1976
	Acido 3-episomasticadienolálico	Pozzo et al, 1978
	Ácido masticadienónico, lactasa	Joel et al, 1978
	Ácido lignocérico, α -amyrina, β -sitosterol, ácido cerótico	Hashim et al, 1978
Fruto	Myrceno, limoneno, α -cadinol, α -felandreno, cideneno	Bernhard et al, 1983
	β -felandreno.	Anon et al, 1963

Asimismo, en el aceite volátil de los frutos de *Schinus molle* L. “molle”, se identificó α -pineno, β -pineno, β -mirceno, β -felandreno, d-limoneno, 3-careno, α -cariofileno, α -cubebeno y spatulenol.⁵

e) Propiedades medicinales

Las hojas hervidas y los baños con el agua de las hojas en decocción sirven como analgésico, cicatrizante y antiinflamatorio de uso externo, y las hojas secas expuestas al sol se usan como cataplasma calientes para aliviar el reumatismo, la ciática, dolores musculares e hinchazones. Las hojas en infusión junto con las hojas de eucalipto y en inhalaciones, son usadas para el alivio de afecciones bronquiales.³

La corteza y las hojas aromáticas se usan exteriormente para la hinchazón de los pies y las heridas; administrado oralmente, se usa para el cólera y se le atribuyen además propiedades enemagogas.³

El aceite esencial se ha administrado en cápsulas como antiblenorrágico y la gomo-resina se ha empleado con éxito en las bronquitis.³

La presencia de la salicina, aceites esenciales, alcanfor y linalol en las hojas, permiten usarlo externamente como frotación en la artritis.³

Las ramas tiernas se utilizan para limpiar y desinfectar los dientes, la resina se usa como emplasto para la cicatrización. La esencia de molle es un eficaz repelente de mosquitos. Es un buen agente saborizante de carnes, salsas, embutidos y fijador de perfumes.¹⁴

2.3. Importancia y propiedades farmacológicas de algunos metabolitos secundarios de *Schinus molle* L. “molle”

a) Alcaloides

El término alcaloide fue introducido por Meissner en 1818, aplicado a compuestos básicos de origen natural, sobre todo pertenecientes al reino vegetal, que presentan nitrógeno en su estructura. Son sustancias de naturaleza básica, que contiene una o más átomos de nitrógeno como parte de un sistema cíclico, que manifiestan significativa actividad farmacológica. Entre las propiedades farmacológicas que se le atribuyen a los alcaloides podemos mencionar: propiedades antirreumáticas, analgésicas, antitusivas, estimulantes cerebrales y antihemorrágicos.¹⁵

b) Triterpenos y esteroides

Los triterpenos son compuestos con un esqueleto carbonado basado en seis unidades de isopreno que derivan biogenéticamente del escualeno, hidrocarburo

acíclico de 30 carbonos. Son de estructura relativamente compleja, generalmente tetracíclicos o pentacíclicos, y pueden contener grupos hidroxilo, cetona o aldehído y ácido carboxílico. No existe una diferencia fundamental entre los triterpenos y esteroides, considerándose a los esteroides como triterpenos tetracíclicos.¹⁶

Los esteroides comprenden una gran variedad de compuestos como esteroides, glicósidos cardiotónicos, sapogeninas, hormonas sexuales, etc.¹⁷

c) Taninos

Los taninos comprenden un grupo de sustancias complejas que están ampliamente distribuidas en el reino vegetal. Son compuestos fenólicos hidrosolubles, que tienen la propiedad de precipitar alcaloides, gelatina y otras proteínas. Poseen propiedades tensioactivas, se disuelven en agua formando disoluciones espumosas. Tienen sabor acre y amargo, por lo que los alimentos que los contienen también presentan este sabor característico. Suelen acumularse en raíces, tallos, corteza, fruto y en menor proporción en las hojas. En la industria se utilizan para la fabricación de tintes y el curtido de pieles. Poseen acción astringente, hemostática, antiséptica, y antiinflamatoria. La propiedad coagulante de los tejidos crea una capa seca aislante y protectora que reduce la irritación y el dolor sobre la piel.¹⁷

d) Flavonoides

Se encuentran ampliamente distribuidos en el reino vegetal. Son compuestos fenólicos responsables, en su mayoría, de la coloración de numerosas flores y algunos frutos; protegen de la luz ultravioleta y microorganismos. Son compuestos caracterizados por poseer un esqueleto carbonado de C₆-C₃-C₆. Su esqueleto consta de 3 anillos cíclicos (A y B fenólicos y C heterocíclico).¹⁶

Dentro de este grupo de compuestos encontramos los flavonoles, flavonas, flavanonas, isoflavona y sus respectivos derivados.¹⁸

La acción farmacológica de los flavonoides es también extensa y variada. Son dilatadores de las coronarias, antiinflamatorios, antialérgicos, espasmolíticos, antihepatotóxicos, coleréticos, estrógeno y diuréticos. La posición C₃ determina los diferentes tipos de flavonoides como las flavonas, isoflavonas, antocianinas, catequinas, etc.¹⁶

2.4. Extractos de drogas vegetales

a) Obtención de extractos

Los métodos y técnicas operatorias a seleccionar para realizar la extracción y/o aislamiento de principios activos de un material vegetal, depende de diversos factores, siendo entre ellos fundamentales¹⁹:

- Tipo de sustancias en cuestión (naturaleza química).
- Contenido de agua.
- Grado de fragmentación (tamaño de partículas).
- La temperatura y su influencia sobre la solubilidad y la descomposición de las sustancias.
- Estabilidad o labilidad del producto.
- Selección del disolvente o menstruo.
- Cambios en la relación de partición sólido/líquido.
- Recuperación del soluto según la proporción de partición.
- Formación de emulsiones.
- Costo del proceso.
- Trabajo involucrado, reproducibilidad y factibilidad.
- Eficiencia del proceso extractivo.

En el mercado farmacéutico hallamos cuatro tipos de extractos: extractos secos, blandos, hidroalcohólicos (fluidos y tinturas) y extractos oleosos. En todos ellos la concentración de principios activos es óptima, facilitándose la dosificación de los mismos.

- Extractos secos, se obtiene por la concentración de los licores extractivos mediante evaporación al vacío o por atomización.
- Extractos blandos, son masas semisólidas, se obtiene por concentración de los licores extraídos sin llegar a sequedad.
- Extractos hidroalcohólicos, son los que extraen la mayor diversidad de componentes químicos presentes en drogas.¹⁹

b) Métodos de extracción

Las principales técnicas extractivas son: maceración, lixiviación o percolación, digestión, infusión, destilación y extracción continua.¹⁹

- Maceración, consiste en remojar la droga en un solvente, el material se agita esporádicamente por un periodo de 2 - 14 días, finalizando el proceso se decanta el líquido filtrado.
- Lixiviación, se coloca la droga en un percolador, se macera previamente (30 min.), y se hace pasar continuamente el solvente, hasta desaparecer las burbujas.
- Digestión, forma de maceración donde se aplica calor al material, lo cual incrementa su poder disolvente.
- Infusión, la droga se extrae con agua caliente o fría, sin someter a ebullición.
- Decocción, la droga se somete a ebullición con agua.
- Destilación, es el proceso de evaporar una sustancia, condensar los vapores y recoger el estado líquido.
- Extracción continua, el material se trata con un disolvente que disuelve uno o algunos de sus componentes, este método utiliza aparatos diseñados como: soxhlet y los extractores líquido-líquido

c) Control físico químicos de extractos

El empleo de métodos físico-químicos de análisis, permite establecer la calidad de los extractos obtenidos a partir de drogas crudas, así como controlar su estabilidad.¹⁹

Para la determinación de los parámetros de calidad de un extracto o de un aceite esencial, son empleados algunos métodos.

- Características organolépticas: olor y color.
- Densidad relativa.
- Índice de refracción.
- pH de extractos y tinturas.
- Sólidos totales.
- Contenido alcohólico.
- Análisis capilar.

2.5. Proceso de atomización

En la industria la obtención de productos en polvo a partir de materiales líquidos se lleva a cabo por medio de un proceso de secado por atomización. El proceso de secado por atomización es capaz de transformar una disolución, una emulsión, una suspensión o una dispersión líquida en un producto totalmente seco y estable. Inicialmente, el líquido se introduce en el equipo por medio de una bomba y se atomiza, a continuación se elimina el disolvente por medio de una corriente de aire caliente, y como paso final los equipos utilizados en la industria presentan compartimentos de deposición de estas partículas para que al final sean recogidos en un vaso o recipiente cerrado. Los bajos tiempos de residencia que se emplean y el efecto refrigerador debido a la evaporación, posibilita trabajar eficazmente con productos sensibles a la temperatura. Las ventajas frente a la liofilización son un rendimiento mayor, unos tiempos de procesamientos más cortos y su menor costo.²⁰

Las principales ventajas del secado por atomización son:

- Control de los parámetros de calidad del producto así como especificaciones concretas.
- Los alimentos sensibles al calor, los productos biológicos, y los productos farmacéuticos se pueden secar a presión atmosférica y a bajas temperaturas. A veces, se emplea la atmósfera inerte.
- El secado por atomización permite la producción de grandes cantidades en la operación continua y con un equipo relativamente simple.
- El producto entra en contacto con las superficies del equipo en condiciones anhidras, simplificando así los problemas de la corrosión y de selección de materiales costoso en la construcción del equipo.
- Produce partículas relativamente uniformes, esféricas y con casi la misma proporción de compuestos que en la alimentación líquida. Puesto que la temperatura de funcionamiento del gas puede extenderse de 150 a 600°C, la eficacia es comparable a la de otros tipos de secadores directos.²⁰

Las desventajas del secado por atomización son:

- Falla si se requiere un producto a granel de alta densidad.
- En general no es flexible. Una unidad diseñada para la atomización fina puede no poder producir un producto grueso, y viceversa.

- Para una capacidad dada, se necesita generalmente una evaporación mayor que con otros tipos de secadores. Hay una alta inversión inicial comparada a otros tipos de secadores continuos.²⁰

2.6. Preformulación

Las actividades de preformulación van desde la identificación de los nuevos agentes activos descubiertos hasta la caracterización de las propiedades físicas necesarias para el diseño de las formas farmacéuticas. La información crítica provista durante la preformulación puede mejorar la rápida y exitosa introducción de nuevas entidades terapéuticas para seres humanos. La amplia variedad de actividades en la preformulación requiere una comunicación permanente de muchas disciplinas, como se muestra en la figura 1.²¹

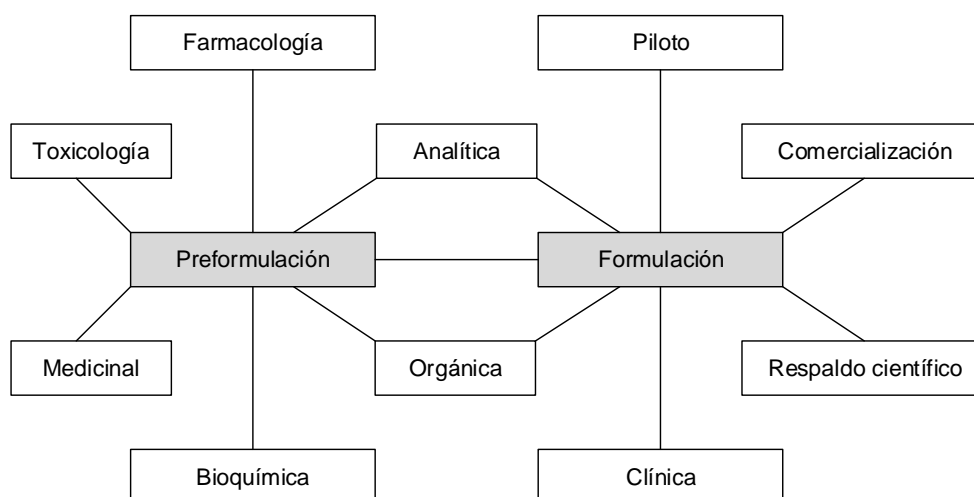


Figura 1. Las "ruedas" del desarrollo de productos²¹

2.7. Formulación de cremas

a) Forma farmacéutica

Se denominan preparados farmacéuticos, formas medicamentosas, formas farmacéuticas o de dosificación, o simplemente preparados a los productos procedentes de la transformación de una droga o de una asociación de drogas mediante procedimientos farmacotécnicos a fin de darles características físicas y morfológicas particulares que faciliten su administración y acción farmacológica, pero sin dosis establecidas.²²

b) Formas farmacéuticas semisólidas

Son preparaciones de consistencia semisólida destinadas a ser aplicadas sobre la piel o sobre ciertas mucosas con el fin de ejercer una acción local o dar lugar a

la penetración percutánea de principios activos; o por su propia acción emoliente o protectora. Los sistemas semisólidos satisfacen una exigencia de las preparaciones de aplicación tópica, ya que, en general, poseen buena adherencia, lo que hace que permanezcan sobre la superficie de aplicación por un tiempo razonable hasta que se elimine por lavado.²²

c) Clasificación de formas farmacéuticas semisólidas

Todos los preparados de consistencia semisólida están, de hecho, englobados en la definición genérica de “pomadas”, pero a menudo se utilizan otras denominaciones más específicas, relacionadas con sus características fisicoquímicas y su consistencia más o menos blanda. Así, en la Farmacopea Europea se distinguen varias categorías de pomada.²²

Pomadas.- Constan de un excipiente de una sola fase en el que se pueden dispersar sólidos o líquidos. Pueden ser hidrófobas (lipófilas), absorbentes de agua e hidrófilas.

Cremas.- Son formas farmacéuticas multifásicas constituidas por dos fases, una lipófila y otra acuosa; y pueden ser:

Hidrófobas.- La fase continua o externa es la fase lipófila debido a la presencia en su composición de emulgentes tipo W/O.

Hidrófilas.- La fase externa es de naturaleza acuosa debido a la presencia en su composición de emulgentes tipo O/W, tales como jabones sódicos o trietanolamina, alcoholes grasos sulfatados y polisorbatos, a veces combinados en proporciones convenientes con emulgentes tipo W/O.

Geles.- Estas preparaciones están formadas por líquidos gelificados con ayuda de agentes apropiados; y pueden ser:

Hidrófobos (oleogeles).- Están constituidos por excipientes como la parafina líquida adicionada de polietileno, aceites grasos gelificados con sílice coloidal o por jabones de aluminio o zinc.

Hidrófilos (hidrogeles).- Se elaboran con excipientes hidrófilos como el agua, el glicerol y los propilenglicoles, gelificados con sustancias como goma de tragacanto, almidón, derivados de la celulosa, polímeros carboxivinílicos, silicatos de magnesio y aluminio.

Pastas.- Contienen elevadas proporciones de sólidos finamente dispersos en el excipiente por lo que, generalmente, su consistencia es bastante elevada y de bajo flujo, contienen polvos insolubles como óxido de zinc, almidón, caolín, talco (silicato de magnesio con trazas de aluminio). Son pomadas duras que contienen hasta un 50% de polvo.²²

d) Método de elaboración de cremas

Primero es la formación de la fase oleosa, luego de la fase acuosa y finalmente es la formación de la emulsión.²²

e) Evaluación de los parámetros fisicoquímicos y biológicos de las cremas

Para determinar la calidad de un producto farmacéutico, se realizan controles tanto a nivel de procesos como en producto terminado, por lo tanto los parámetros a ser evaluados en las formas farmacéuticas semisólidas elaboradas son los siguientes:²³

Control en procesos.- Se evalúan las características organolépticas como el aspecto, sabor, color, olor. Así como las características físicas: pH, peso específico, índice de refracción, viscosidad, control de volumen de llenado, control de sellado, control de etiquetado y control de limpieza exterior del frasco.²³

Control en producto terminado.- Se evalúan las características organolépticas como el aspecto, color y olor; las características físicas: Peso específico, índice de refracción, control de volumen de llenado, control de sellado, control de etiquetado, limpieza exterior; y se realiza el control microbiológico: Recuento total, mesófilo, aeróbios y facultativos viables, recuento de mohos, recuento de levaduras.²³

2.8. Métodos generales para estudiar la estabilidad química de los productos farmacéuticos

De manera general los estudios de estabilidad se realizan en dos etapas, los estudios de pre-estabilidad y los estudios de estabilidad.²⁴

a) Estudios de pre-estabilidad

Estos estudios denominado también “estudios de predicción de la estabilidad”, se realizan primeramente con la materia prima o principio activo y en una segunda etapa con la forma terminada. Su objetivo fundamental es predecir el posible comportamiento del o los componentes de interés y son de vital importancia para

el tecnólogo, pues le ayuda a definir los posibles pasos de la tecnología de elaboración de la forma terminada.

Generalmente estos estudios se realizan durante el periodo de preformulación y tiene la ventaja que son estudios que se realizan en un corto tiempo y dan una abundante información.

Durante estos estudios se deben estudiar los siguientes parámetros:

Influencia de la temperatura

Para conocer cómo influye este parámetro, se somete la muestra de interés a condiciones de temperatura elevada (entre 70 y 100 °C) durante un período de tiempo que puede oscilar entre los 7 y los 10 días.

Influencia de la humedad

Para la realización de esta experiencia se coloca la muestra en estudio en una cámara húmeda que posea un 100% de humedad relativa, durante un tiempo que puede estar entre los 7 y 15 días. Antes de comenzar el estudio se debe pesar la muestra y al finalizar la misma se debe realizar nuevamente la pesada.

Influencia de la humedad y el calor

Conocido como estudio OMS, el mismo consiste en realizar la experiencia anterior, con la diferencia de que la cámara húmeda debe ser colocada en una estufa con temperatura entre los 60 y 70 °C durante 7 días. Al igual que el caso anterior la muestra debe ser pesada antes y después de realizada la experiencia.

Influencia de la luz

Se coloca la muestra en un frasco transparente, cerrado herméticamente y se coloca a la luz solar durante 7 días.

Influencia del medio con y sin calor

En este estudio se realizan dos experiencias, con el objetivo de conocer cómo puede influir sobre el producto el pH del medio.

Influencia del pH

Para realizar esta experiencia la muestra debe ser colocada en condiciones extremas de pH. Para ello se toman cuatro tubos para ensayo con tapa de rosca y se coloca dentro de ellos la muestra de interés. Posteriormente a dos de ellos

se le adicionan solución de ácido clorhídrico o sulfúrico 1 mol/L (pH < 2) y a los otros dos tubos se le adicionan solución de hidróxido de sodio 1 mol/L (pH > 10).

Se colocan un tubo de cada uno de los medios en una estufa a 70 °C durante 72 horas y el otro tubo se deja a temperatura ambiente durante igual tiempo.

Influencia del medio oxidante y reductor

Se realiza la misma experiencia anterior con la diferencia de que se añade solución de peróxido de hidrogeno al 1% (medio oxidante) y de tiosulfato de sodio al 1% (medio reductor).

Una vez finalizada cada una de las experiencias anteriormente expuestas, se procede a realizar el análisis químico para conocer si hubo afectación o no sobre el principio activo de interés. Para ello se deben realizar las siguientes determinaciones:

- Análisis de las características organolépticas.- Nos permite conocer si hubo afectación física de la muestra.
- Identificación de los principios activos y los productos de degradación.- Se deben realizar dos o más métodos de identificación, tratándose que uno de ellos sea cromatográfico (generalmente se emplea la cromatografía de placa fina).
- Cuantificación de los principios activos.- Se debe tener establecido antes de comenzar el estudio.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Ubicación

El presente trabajo de investigación se ejecutó en el Centro de Desarrollo, Análisis y Control de Calidad de Medicamentos y Fitomedicamentos (CEDACMEF) de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.

3.2. Definición de la población y la muestra

a) Población

Crema elaboradas a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. “molle”, recolectadas en la comunidad de Luricocha, provincia de Huanta, que crece a una altura de 2 627 msnm.

b) Muestra

Muestra

Un lote de crema y crema gel elaboradas a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. “molle”,

Unidad experimental

Una crema y un crema gel elaboradas a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. “molle”.

Tamaño de muestra

Un lote piloto de 20 veinte unidades de crema y crema gel elaborada a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. “molle”.

Muestreo

El muestreo será aleatorio simple.

3.3. Métodos de recolección de datos

3.3.1 Obtención del extracto hidroalcohólico

3.3.1.1. Recolección y procesamiento de las hojas de *Schinus molle* L. “molle”

Las muestras del material vegetal fueron recolectadas en la comunidad de Luricocha, provincia de Huanta, que crece a una altura de 2 627 msnm. Una parte de la planta se llevó al *Herbarium Huamangensis* para su clasificación botánica y la otra se usó para su procesamiento.

Se recolectaron 10 Kg de hojas de *Schinus molle* L. “molle” en horas de la mañana. Una vez recolectada, se seleccionó la droga vegetal que esté en buenas condiciones y se desinfectó con una solución de hipoclorito de sodio 0,1%. Se procedió al secado en un secador natural por cinco días. Una vez seca la droga vegetal se procedió a la molienda, usando un molino de cuchillas y martillos y se tamizó, descartando las partículas más finas.²³

3.3.1.2. Preparación del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L.

El extracto hidroalcohólico se obtuvo usando como solvente alcohol 70°. Para el proceso de extracción se usó un tanque reactor de 100 L, con agitación. La droga seca y molida se vertió en el tanque reactor, se adicionó una cantidad de alcohol 70° cantidad suficiente para humectar y que cubra la droga vegetal por lo menos 2 cm por encima de la muestra y se dejó macerar por 24 horas. Transcurrido el tiempo se procedió a realizar la maceración dinámica a 40 rpm durante 20 minutos y con intervalos de reposo de una hora durante 8 horas. Luego se procedió al proceso de percolación, manteniendo la agitación, a una razón de 40 a 50 gotas por minuto. Finalizado el proceso de percolación se agregó más cantidad de alcohol 70° hasta lograr el agotamiento de la droga.

Una vez culminado el proceso de extracción se concentra el extracto hasta que se obtenga sólidos totales entre 10 a 20%, usando un evaporador de película. De esta manera el extracto estará listo para el proceso de secado por atomización. El proceso de atomización se inicia a una temperatura de 150 °C y un flujo de bomba de 5%, el cual se incrementó hasta 7%, obteniendo así el extracto atomizado de las hojas de *Schinus molle* L. “molle”.²³

3.3.2. Evaluación de la calidad del extracto hidroalcohólico

3.3.2.1. Identificación fitoquímica

El análisis del extracto hidroalcohólico atomizado, comprende la identificación de los grupos funcionales principales, a través de pruebas de coloración y precipitación, tal como está descrito por Miranda y Cuéllar.²⁵

3.3.2.2. Evaluación de la calidad

Una vez obtenido el extracto hidroalcohólico de las hojas *Schinus molle* L. “molle”, se evaluó los parámetros fisicoquímicos que define la calidad de los mismos.²⁵

a) Características organolépticas

Color: Se tomó cantidad suficiente de muestra y se coloca en un tubo de ensayo, se colocó en un fondo blanco, se observa y se determina el tipo de color.

Olor: Se tomó una cantidad suficiente de muestra y se colocó en una luna de reloj o tubo de ensayo, se percibe y se determina el tipo de olor.

Sabor: Se tomó una cantidad suficiente de muestra y se colocó en una luna de reloj, para luego hacer contacto con la lengua y se determina el tipo de sabor

Aspecto: Se tomó una cantidad suficiente de muestra y se colocó en una luna de reloj, se observa y se determina el aspecto de la muestra.

b) Solubilidad

Solubilidad en agua: Se colocó en un tubo de ensayo 1 mL de agua destilada, luego se añade 1 g de muestra, se agita fuertemente, en caso de no disolverse se aumenta el disolvente a 10 mL se agita y observa.

Solubilidad en alcohol: Se colocó en un tubo de ensayo 1 mL de alcohol etílico, luego se añadió 1 g de muestra, se agita fuertemente (en caso de no disolverse aumentar el disolvente a 10 mL agitar y observar así sucesivamente para 0,03 L; 0,1 L; 1 L y más de 10 L.).

c) Determinación de pH

Para determinar el pH se utilizó un potenciómetro, preparando previamente una solución.

d) Contenido de humedad

Se pesó 2 g de la muestra y se transfirió a una cápsula de porcelana previamente tarada y se sometió a 105 °C durante 3 horas.²⁵

$$Hg = \frac{M_2 - M_1}{M_2 - M} \times 100$$

Donde:

Hg = Pérdida en peso por desecación (%)

M = Masa de la cápsula vacía (g)

M₁ = Masa de la cápsula con la muestra de ensayo desecada (g)

M₂ = Masa de la cápsula con la muestra de ensayos (g)

e) Cenizas totales

Se pesó no menos de 2,0 g en un crisol de porcelana previamente tarado. Se calentó suavemente la muestra hasta carbonizar y posteriormente se incineró en una mufla a una temperatura de 750 °C, durante dos horas. Se enfrió el crisol en una desecadora y se pesó. Si el residuo presenta trazas de carbón, se le añadió unas gotas ácido nítrico al 10% y se calienta hasta obtener residuo un blanco.²⁵

$$C = \frac{M_2 - M}{M_1 - M} \times 100$$

Donde:

C = Porcentaje de cenizas totales en base hidratada.

M = Masa del crisol vacío (g)

M₁ = Masa del crisol con la porción de ensayos (g)

M₂ = Masa del crisol con la ceniza (g)

f) Cuantificación de fenoles totales

El contenido de fenoles totales se determinó por el método colorimétrico de Singletón y Rossi, con algunas modificaciones.²⁶

Procedimiento

- Se preparó una solución stock de ácido gálico de concentración 60 µg/mL en agua. Se preparó soluciones estándar de ácido gálico de 10; 20; 40 µg/mL, medir 100 µL de cada solución estándar y adicionar 500 µL de reactivo de Folin

Ciocalteau (1:10), 400 μL de Na_2CO_3 7,5%. Se reposó durante 30 minutos y se hizo la lectura de la absorbancia a 765 nm.

- Se midió 100 mg de la formulación, añadir etanol 50° cantidad suficiente para 10 mL, se agitó y filtró (solución A); se midió 100 μL de la solución C y adicionó 500 μL de reactivo de Folin Ciocalteau (1:10), 400 μL de Na_2CO_3 7,5%; se reposó durante 30 minutos y leer la absorbancia a 765 nm. Para el caso del extracto atomizado, se midió 100 mg y disolvió en etanol 50° cantidad suficiente para 10 mL; se realizó dos diluciones sucesivas de 2/25 y 2/10 con etanol 50°; se midió 100 μL de la solución C y adicionó 500 μL de reactivo de Folin Ciocalteau (1:10), 400 μL de Na_2CO_3 7,5%; se reposó 30 minutos y se hizo la lectura de la absorbancia a 765 nm.

Cálculos:

- Se calculó el porcentaje de fenoles totales expresados en miligramos equivalentes de ácidos gálico por gramo de muestra (mgAG/g).

3.3.3. Formulación de la crema

Se elaboraron dos formulaciones a base del extracto hidroalcohólico.^{22,23}

a) Formulación I: Crema base

Composición	Porcentaje (%)
Extracto hidroalcohólico atomizado	2,0
Agua	2,0
Propilenglicol	2,0
Crema base	c.s.p.

Procedimiento.- En un vaso de precipitado se mezcló el extracto con el propilenglicol, agitó, y luego se adicionó agua. A esta mezcla preliminar se adicionó la crema base (Anexo 7), se homogenizó completamente y envasó en pote de 20 gramos.

b) Formulación II: Crema gel

Composición	Porcentaje (%)
Extracto hidroalcohólico atomizado	2,0

Agua	2,0
Propilenglicol	2,0
Crema gel	c.s.p.

Procedimiento.- En un vaso de precipitado se mezcló el extracto con el propilenglicol, se agitó, y luego se adicionó agua. A esta mezcla preliminar se adicionó la crema gel (Anexo 7), se homogenizó completamente y envasó en frasco dispensador de 20 gramos.

3.3.4. Evaluación de la calidad de la crema

Una vez elaboradas las muestras bajo las mismas condiciones, se realizaron los controles adecuados para este tipo de forma farmacéutica.^{23,27}

a) Características organolépticas

Su determinación u observación proporciona una primera impresión de la calidad del producto. Deben presentar aspecto homogéneo, color, olor agradable o por lo menos aceptable y textura suave luego de la aplicación tópica. Una vez elaboradas las muestras se evaluó a diferentes intervalos de tiempo (0, 7, 15, 21 y 30 días) con la finalidad de examinar la homogeneidad, color, olor, textura y consistencia.

b) Pérdidas por evaporación

Se realizó en el envase definitivo en virtud de que la formulación contiene una proporción importante de agua y componentes volátiles. Las determinaciones se realizaron a partir de la medida del peso y la pérdida porcentual y se evaluaron a diversos tiempos (0, 7, 15, 21 y 30 días).

c) Índice de extensibilidad

Para realizar este ensayo se utilizaron dos placas de cristal (10 x10 cm) entre las cuales se coloca una cantidad pesada del preparado (por ejemplo = 2 g), se trabajó a una variación de temperatura de $\pm 0,5$ °C. Se colocó la placa inferior de cristal sobre una hoja de papel milimetrado. Se recuadra la placa y se trazan las diagonales, se coloca la muestra del preparado sobre el punto de intersección. Pasado un determinado tiempo (1 minuto), y por efecto de la presión, la preparación se habrá extendido de forma aproximadamente circular. Se anotó los valores de los dos diámetros y se calculó el diámetro medio y a partir de éste, se

calculó la superficie del círculo formado. Se repitió esta operación con sucesivos pesos de 50, 100, 200 y 500 g, colocados en el centro de la placa. Se representó la extensibilidad en mm^2 ($\text{Área} = \pi(d/2)^2$) frente a los pesos empleados y se evaluó a diversos tiempos (0, 7, 15, 21 y 30 días).

d) Determinación de pH

La determinación del pH se realizó por lectura directa con un potenciómetro (HI 9126 pH/ORP Mater) con electrodo para semisólidos y se evaluó a diversos tiempos (0, 15 y 30 días).

e) Estabilidad térmica

Consistió en determinar la estabilidad física de las formulaciones a diferentes temperaturas (ambiente, 30 °C y 50 °C), mediante la observación macroscópica de fenómenos de floculación y/o coalescencia; así mismo se evaluó la concentración de fenoles totales al inicio, 7, 15, 21, y 30 días.

f) Control de calidad microbiológico de la crema

Para la determinación de coliformes totales se usó la técnica de diluciones en tubo múltiple (número más probable o NMP) y se evaluó al inicio y al final del estudio.²⁸ Esta determinación consta de dos fases, la fase presuntiva y la fase confirmativa.

Prueba presuntiva

Se agitó la muestra y transfirió volúmenes de acuerdo con el Anexo 16, a cada uno de los tubos con caldo lauril sulfato de sodio que se seleccionaron. Se agitó los tubos para homogenizar la muestra. Se incubó los tubos a $35^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$. Luego se examinó los tubos a las 24 horas y observó si hubo formación de gas (desplazamiento del medio en la campana de Durham); al no observar producción de gas, se incubó 24 horas más.²⁷

Prueba confirmativa de microorganismos coliformes totales

- Se transfirió de 2 a 3 asadas de cada tubo positivo obtenido durante la prueba presuntiva, en este caso no hubo tubos positivos pero se siguió el procedimiento para descartar la presencia de microorganismos en la formulación, a otro tubo que contiene caldo de bilis verde brillante (brila), con campana de Durham. Se agitó los tubos para su homogenización. Se incubó a $35^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$. durante 24 a 48 horas. Se registró como positivos aquellos tubos en donde se observó turbidez (crecimiento) y producción de gas después de

un periodo de incubación de 24 a 48 horas. Al no observarse turbidez ni producción de gas después del periodo de incubación se decidió realizar el plaqueado en placas activadas de agar levine para un descarte más determinante de bacterias coliformes totales que puedan estar presentes en la formulación de la crema. Se determina el número más probable de organismos coliformes totales/100 mL.²⁷ Se evalúa al inicio y final del estudio y se expresó en NMP/g.

3.4. Diseño de investigación

a) Tipo de investigación

Aplicada.

b) Diseño de investigación

El diseño de investigación es experimental, de tipo pre-experimento.³⁴

Diseño de preprueba/posprueba con un solo grupo

$$G \quad O_1 \quad x \quad O_2$$

Donde:

G: Grupo de cremas

x: Tratamiento

O: Observación

3.5. Análisis de datos

Los datos obtenidos fueron procesados y analizados mediante el programa Microsoft Excel. Los datos cualitativos como las características organolépticas y estabilidad térmica (floculación), se reportan en cuadros. Para los datos de pérdida por evaporación, pH, estabilidad térmica (cuantificación de fenoles totales) e índice de extensibilidad se calculó la media y el error estándar de la media y se presentarán los resultados en una tabla. Los resultados de control microbiológico se reportan en tablas como NMP.

Se realizó la prueba de Student de muestras relacionadas para los valores de pérdida por evaporación, pH, índice de extensibilidad y porcentaje de fenoles totales con un nivel de significancia estadística de 0,05 para comparar los valores al inicio y al final del estudio de la evaluación.

IV. RESULTADOS

Tabla 2. Identificación fitoquímica del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. “molle”, Ayacucho - 2017.

Metabolitos	Ensayos	Resultados	Observaciones
Azúcares reductores	Fehling	+++	Precipitado rojo
Catequinas	Catequinas	++	Mancha verde carmelita a luz UV
Lactonas y/o cumarinas	Baljet	+++	Precipitado rojo
Saponinas	Espuma	++	Formación de espuma
Flavonoides	Shinoda	+++	Fase amílica de color rojo intenso
Fenoles y/o taninos	Cloruro férrico	+++	Coloración verde intensa
Flavonoides (secuencia C ₆ -C ₃ -C ₆)	Antocianidinas	++	La fase amílica de color roja
Quinonas	Borntrager	+++	Fase acuosa color roja
Triterpenos y/o esteroides	Liebermann-Burchard	+++	Coloración verde oscura

LEYENDA:

(-): Ausente (+): Escasa (++) : Buena (+++) : Excelente

Tabla 3. Parámetros organolépticos y fisicoquímicos del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. “molle”, Ayacucho - 2017.

Ensayos	Resultados
Color	Pardo ligeramente verde
Olor	Característico
Sabor	Sui generis
Aspecto	Homogéneo
Solubilidad en agua	Soluble
Solubilidad en etanol	Ligeramente soluble
pH	6,50
Humedad	1,50 %
Cenizas (%)	0,24
Sólidos totales (%)	6,41
Compuestos fenólicos (mg _{AG} /g _{EX})*	253,08 ± 0,82

*expresados en ácido gálico por gramos de extracto

Tabla 4. Parámetros organolépticos de las formulaciones elaboradas a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. “molle”, para la evaluación de la estabilidad. Ayacucho - 2017.

Parámetro	Temperatura	Fórmula	Inicio	7 días	15 días	21 días	30 días
Aspecto	Ambiente	1	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo	Heterogéneo	-
		2	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo
	30 °C	1	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo	Heterogéneo	-
		2	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo
	50 °C	1	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo	Heterogéneo	-
		2	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo	Heterogéneo	-
Color	Ambiente	1	Beige claro	Beige claro	Beige claro	Beige oscuro	Marrón
		2	Beige claro	Beige claro	Beige claro	Beige claro	Beige claro
	30 °C	1	Beige claro	Beige claro	Beige claro	Beige oscuro	Marrón
		2	Beige claro	Beige claro	Beige claro	Beige claro	Beige oscuro
	50 °C	1	Beige claro	Beige claro	Beige claro	Beige oscuro	Rojizo marrón
		2	Beige claro	Beige claro	Beige claro	Beige oscuro	Marrón oscuro
Olor	Ambiente	1	Sui generis	Sui generis	Sui generis	Sui generis	Sui generis
		2	Sui generis	Sui generis	Sui generis	Sui generis	Sui generis
	30 °C	1	Sui generis	Sui generis	Sui generis	Sui generis	Sui generis
		2	Sui generis	Sui generis	Sui generis	Sui generis	Sui generis
	50 °C	1	Sui generis	Sui generis	Sui generis	Sui generis	Sui generis
		2	Sui generis	Sui generis	Sui generis	Sui generis	Sui generis
Textura	Ambiente	1	Suave	Suave	Suave	Fluida	-
		2	Suave	Suave	Suave	Suave	Suave
	30 °C	1	Suave	Suave	Suave	Fluida	-
		2	Suave	Suave	Suave	Suave	Suave
	50 °C	1	Suave	Suave	Suave	Fluida	-
		2	Suave	Suave	Suave	Suave	Suave
Consistencia	Ambiente	1	Moderada	Moderada	Moderada	Ligera	-
		2	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada
	30 °C	1	Moderada	Moderada	Moderada	Ligera	-
		2	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada
	50 °C	1	Moderada	Moderada	Moderada	Ligera	-
		2	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada

Tabla 5. Variación de la pérdida por secado en función del tiempo y condición de almacenamiento de las formulaciones elaboradas a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. “molle”, Ayacucho - 2017.

Fórmula	Temperatura	Pérdida por secado (%)			
		7 días	15 días	21 días	30 días
Crema	Ambiente	0,050 ± 0,008	0,089 ± 0,002*	0,127 ± 0,001*	0,166 ± 0,010*
	30 °C	0,514 ± 0,021	0,946 ± 0,022*	1,436 ± 0,021*	1,865 ± 0,023*
	50 °C	2,594 ± 0,017	2,620 ± 0,016*	2,673 ± 0,018*	2,724 ± 0,015*
Crema gel	Ambiente	0,042 ± 0,052	0,082 ± 0,033 ^{NS}	0,091 ± 0,041 ^{NS}	0,173 ± 0,035 ^{NS}
	30 °C	0,151 ± 0,013	0,267 ± 0,026*	0,419 ± 0,019*	0,576 ± 0,017*
	50 °C	0,721 ± 0,016	1,199 ± 0,004*	1,770 ± 0,008*	2,400 ± 0,006*

* Significativo ($\alpha = 0,05$)

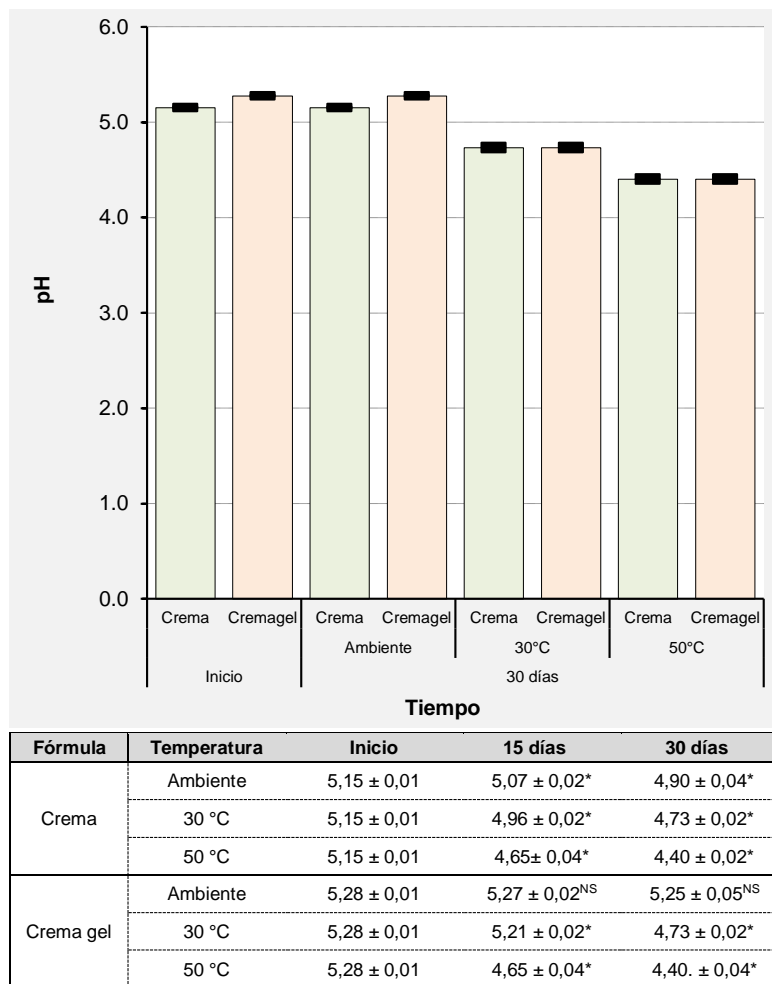
NS No significativo

Tabla 6. Índice de extensibilidad en función del tiempo y condición de almacenamiento de las formulaciones elaboradas a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle", Ayacucho - 2017.

Fórmula	Temperatura	Inicio	7 días	15 días	21 días	30 días
Crema	Ambiente	25680,5 ± 1410,1	28486,9 ± 1482,9*	27055,5 ± 1446,5*	22733,7 ± 1326,8*	21361,8 ± 1285,2*
	30 °C	25680,5 ± 1410,1	27421,9 ± 1456,9*	23652,1 ± 1352,8*	20666,5 ± 1264,4*	19028,7 ± 1212,4*
	50 °C	25680,5 ± 1410,1	26682,7 ± 1436,1*	25890,9 ± 1415,3*	23460,4 ± 1347,6*	19503,1 ± 698,6*
Crema gel	Ambiente	26198,5 ± 748,4	25861,4 ± 618,7 ^{NS}	24971,2 ± 1260,7 ^{NS}	24513,9 ± 1791,5 ^{NS}	24298,7 ± 2211,4 ^{NS}
	30 °C	26198,5 ± 748,4	26310,2 ± 289,9 ^{NS}	25770,2 ± 4374,0 ^{NS}	25166,3 ± 6502,3 ^{NS}	23731,3 ± 3429,2*
	50 °C	26198,5 ± 748,4	35524,9 ± 541,6*	30554,2 ± 781,8*	30651,5 ± 528,2*	30821,3 ± 1096,5*

* Significativo ($\alpha = 0,05$)

NS No significativo



* Significativo ($\alpha = 0,05$)

NS No significativo

Figura 2. Variación del pH en función del tiempo y condición de almacenamiento de las formulaciones elaboradas a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. “molle”, Ayacucho - 2017.

Tabla 7. Estabilidad térmica de las cremas elaboradas a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. “molle”, Ayacucho - 2017.

Parámetro	Fórmula	Temperatura	Inicio	7 días	15 días	21 días	30 días
Observación macroscópica (Separación de fases)	1	Ambiente	No	No	No	Sí	-
		30 °C	No	No	Sí	-	-
		50 °C	No	Sí	-	-	-
	2	Ambiente	No	No	No	No	No
		30 °C	No	No	No	No	No
		50 °C	No	No	Sí	-	-
Contenido de fenoles totales (µg/ml)	1	Ambiente	3,65±0,10	3,03±0,10*	3,02±0,05*	2,98±0,03*	2,90±0,01*
		30 °C	3,65±0,10	2,99±0,07*	2,99±0,03*	3,02±0,06*	2,94±0,02*
		50 °C	3,65±0,10	3,11±0,05*	3,24±0,06*	2,95±0,06*	2,92±0,01*
	2	Ambiente	3,92±0,03	3,88±0,05 ^{NS}	3,99±0,11 ^{NS}	3,90±0,04 ^{NS}	3,90±0,01 ^{NS}
		30 °C	3,92±0,03	3,38±0,03 ^{NS}	4,24±0,09 ^{NS}	3,72±0,04 ^{NS}	3,79±0,04 ^{NS}
		50 °C	3,92±0,03	3,34±0,03 ^{NS}	4,09±0,04 ^{NS}	3,52±0,05 ^{NS}	3,55±0,01 ^{NS}

* Significativo ($\alpha = 0,05$)

NS No significativo

Tabla 8. Control microbiológico de la cremas elaboradas a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. “molle”, Ayacucho - 2017.

Nº de tubos positivos	NMP/100 mL	95% de límite de confianza		Inicio		30 días	
		Inferior	Superior	Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 1	Fórmula 2
0	<1,1	0	3,0	Ausente	Ausente	-	Ausente
1	1,1	0,05	6,3	Ausente	Ausente	-	Ausente
2	2,6	0,3	9,6	Ausente	Ausente	-	Ausente
3	4,6	0,8	14,7	Ausente	Ausente	-	Ausente
4	8,0	1,7	26,4	Ausente	Ausente	-	Ausente
5	>8,0	4,0	infinito	Ausente	Ausente	-	Ausente

VI. DISCUSIÓN

En la presente investigación tuvo como objetivo formular una crema elaborada a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. “molle”.

Para ello, el material vegetal fue recolectado en la comunidad de Luricocha, provincia de Huanta, ubicada a 2627 msnm. Se obtuvo el extracto hidroalcohólico y se evaluó los parámetros organolépticos y fisicoquímicos. Posteriormente, con el extracto, se desarrolló dos formulaciones de la crema, una crema base y una crema gel al 2%, elaborada a base del extracto hidroalcohólico y se evaluó sus parámetros de calidad, durante 30 días, a temperatura ambiente, 30°C y 50°C.

Los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. “molle” son azúcares reductores, catequinas, lactonas y/o cumarinas, saponinas, flavonoides, fenoles y/o taninos, antocianinas, quinonas y triterpenos y/o esteroides, tal como se muestra en la Tabla 2.

Así mismo, el extracto hidroalcohólico presenta un color pardo ligeramente verde, un olor característico al molle, un sabor sui géneris y aspecto homogéneo. El extracto es soluble en agua y ligeramente soluble en etanol; tiene un pH de 6,50; 1,50% de humedad, 0,24% de cenizas y 6,41% de sólidos totales. Respecto a los compuestos fenólicos, el extracto presenta $253,08 \pm 0,82$ mg_{AG}/g_{EX}, miligramos de ácido gálico por gramo de extracto (Tabla 3). Según Kuklinski,²⁹ la solubilidad depende de la forma en que se encuentran, por ejemplo, los aglicones libres son insolubles en agua, poco solubles en mezclas hidroalcohólicas y solubles en disolventes orgánicos ya sean polares o apolares; los heterósidos son solubles en agua y en mezclas hidroalcohólica e insolubles en disolventes orgánicos apolares.

Un estudio de formulación debe ir precedido del conocimiento de determinadas propiedades físicas, químicas y biofarmacéuticas del principio activo y las influencias sobre los excipientes y en el proceso tecnológico determina las cualidades fundamentales del medicamento que son eficacia, seguridad y estabilidad.³⁰

La higroscopicidad inherente del extracto atomizado es un punto crítico. Las medidas utilizadas para evitar estas inconvenientes es adecuar un área de trabajo, controlando el porcentaje de humedad en el medio y un adecuado proceso de envase y almacenamiento.²⁰

En la presente investigación se elaboró dos fórmulas, una crema base y un crema gel al 2% a base de extracto hidroalcohólico atomizado de las hojas de *Schinus molle* L. "molle". Se varió la composición y cantidad de excipientes y se evaluó sus características y propiedades durante treinta días.

Observamos que la crema gel presentó un aspecto homogéneo durante los 30 días de evaluación, a temperatura ambiente y a 30 °C; mientras que la crema presentó un aspecto heterogéneo a los veintiún días, a todas las condiciones de almacenamiento. El color beige claro, de la crema gel, se mantuvo durante los treinta días de almacenamiento a temperatura ambiente; virando de color a beige oscuro a 30 °C y 50 °C; mientras que el color de la crema viró a marrón y marrón oscuro a los treinta días de almacenamiento, a temperatura ambiente, 30 °C y 50 °C respectivamente (Tabla 4).

El olor fue un parámetro que se mantuvo tanto en la crema y crema gel, en los treinta días y a todas las condiciones de almacenamiento. La textura se mantuvo suave en la crema gel durante los 30 días de almacenamiento y a todas las condiciones de almacenamiento; mientras que en la crema, cambió a fluida a los veintiún días. Así mismo, la consistencia de la crema gel se mantuvo moderada; mientras que en la fórmula 1 cambió a textura ligera (Tabla 4).

Respecto a los parámetros fisicoquímicos, respecto a la variación de peso, sólo la crema gel, a temperatura ambiente, no presentó variación estadísticamente significativa ($p > 0,05$), con un valor de $0,042 \pm 0,052$ a los siete días y $0,173 \pm 0,035$ a los treinta días. (Tabla 5).

El índice de extensibilidad en la crema, al inicio y a temperatura ambiente, fue de $25680,5 \pm 1410,1 \text{ mm}^2$ y a los treinta días fue de $21361,8 \pm 1285,2 \text{ mm}^2$,

evidenciándose variación estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Dichas variaciones también se evidenciaron a 30°C y 50°C. Mientras que el índice de extensibilidad en la crema gel, presentó un valor inicial de $26198,5 \pm 748,4 \text{ mm}^2$ y a los treinta días un valor de $24298,7 \pm 2211,4 \text{ mm}^2$ ($p > 0,05$); sin embargo a 30 °C y 50 °C se evidenciaron variaciones significativas ($p < 0,05$) (Tabla 6).

Respecto al pH de la crema, a temperatura ambiente y al inicio, fue de $5,15 \pm 0,01$ y $4,90 \pm 0,04$ a los treinta días, evidenciándose variación significativa ($p < 0,05$). El pH de la crema gel, no presentó variación significativa ($p > 0,05$) a los treinta días a temperatura ambiente, con un valor al inicio de $5,28 \pm 0,01$ y $5,25 \pm 0,05$ a los 30 días; sin embargo, presentó variación significativa ($p > 0,05$) a las condiciones de almacenamiento de 30 °C y 50 °C (Figura 2).

De la evaluación de la estabilidad térmica, al realizar la observación macroscópica, la crema presentó floculación a los 21 días a temperatura ambiente, a los 15 días a 30 °C y a los 7 días a 50 °C. Mientras que en la crema gel no evidenció separación de fases a los 30 días a temperatura ambiente ni a 30 °C; sin embargo, a los 15 días a 50 °C, sí presentó coalescencia (Tabla 7).

Al evaluar el contenido de fenoles totales, en la crema, se determinó que existe variación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) al inicio y a los 30 días, a las tres condiciones de almacenamiento; es así que a temperatura ambiente al inicio el contenido de fenoles totales fue de $3,65 \pm 0,10 \text{ mg/g}$ y a los treinta días de $2,90 \pm 0,01 \text{ mg/g}$. Mientras que en la crema gel, se determinó que no existe variación estadísticamente significativa ($p > 0,05$) del contenido de fenoles totales, al inicio y a los treinta días, a las tres condiciones de almacenamiento; es así que a temperatura ambiente al inicio el contenido de fenoles totales fue de $3,92 \pm 0,03 \text{ mg/g}$ y a los treinta días de $3,90 \pm 0,01 \text{ mg/g}$ (Tabla 7).

Respecto al control microbiológico, se evaluó los coliformes totales, por la técnica de diluciones en tubo múltiple (número más probable o NMP), al inicio y a los 30 días. En la crema, se determinó la ausencia de coliformes totales al inicio y a los 30 días no se realizó la evaluación debido a problemas de estabilidad de la formulación. En la crema gel, se determinó la ausencia de coliformes totales al inicio y a los 30 días de evaluación.

De los resultados de la presente investigación se puede concluir que la crema gel es la formulación más adecuada para el extracto hidroalcohólico de hojas de

Schinus molle L. al no presentar variaciones significativas ($p > 0,05$), a temperatura ambiente, de los parámetros evaluados durante los treinta días.

VI. CONCLUSIONES

1. Se desarrolló una crema gel elaborada a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. “molle”, como la formulación más adecuada para el extracto hidroalcohólico, al no presentar variaciones significativas ($p > 0,05$), a temperatura ambiente, de los parámetros evaluados durante los treinta días.
2. Los metabolitos presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. “molle” son azúcares reductores, catequinas, lactonas y/o cumarinas, saponinas, flavonoides, fenoles, antocianinas, quininas y triterpenos y/o esteroides.
3. El extracto hidroalcohólico presentó un color pardo ligeramente verde, un olor característico al molle, un sabor sui generis y aspecto homogéneo. El extracto es soluble en agua y ligeramente soluble en etanol; tiene un pH de 6,50; 1,50% de humedad, 0,24% de cenizas y 6,41% de sólidos totales. Respecto a los compuestos fenólicos, el extracto presenta $253,08 \pm 0,82 \text{ mg}_{AG}/g_{EX}$
4. La crema gel, de la crema elaborada a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. “molle” presentó un aspecto homogéneo, color beige claro, olor sui generis, textura suave y consistencia moderada. El pH fue $5,28 \pm 0,01$; índice de extensibilidad de $26198,5 \pm 748,4 \text{ mm}^2$; con un contenido de fenoles totales de $3,92 \pm 0,03 \text{ mg/g}$ y ausencia de coliformes totales. Dichos parámetros no presentaron diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$) en treinta días.

VII. RECOMENDACIONES

1. Realizar los estudios de estabilidad a corto y largo plazo de la crema gel elaborada a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. “molle”.
2. Evaluar la eficacia crema elaborada a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. “molle” en el tratamiento agudo y crónico del dolor.
3. Desarrollar una metodología analítica para el control de calidad de la crema elaborada a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. “molle”.
4. Desarrollar una crema gel elaborada a base del extracto hidroalcohólico de las hojas y aceite esencial de las semillas de *Schinus molle* L. “molle”.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguirre A, López G. Propagación de especies forestales nativas de la región andina del Perú. Lima: CONCYTEC; 1988.
2. Torres JM. Elaboración de chicha, vinagre y extracción de aceite esencial de molle (*Schinus molle* L.). Lima: Universidad Nacional Agraria La Molina, Lima (Peru). Programa Académico de Industrias Alimentarias; 1978.
3. Mostacero J, Castillo F, Mejía F, Gamarra O, Charcape MJ, Ramírez R. Plantas Medicinales del Perú: Taxonomía, Ecogeografía, Fenología y Etnobotánica. Trujillo: Fondo Editorial Asamblea Nacional de Rectores; 2011. 909 p.
4. Quispe W. Estudio químico del aceite esencial obtenido del fruto de *Schinus molle* L. “molle”. [Ayacucho]: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga; 1990.
5. Carrasco E. Estudio de los aceites y determinación de la actividad antimicrobiana del fruto de *Schinus molle* L. «MOLLE». [Lima]: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 1998.
6. Pezo A. Caracterización del aceite esencial de hojas de molle (*Schinus molle* L.) obtenido por dos métodos de destilación. Lima: Universidad Nacional Agraria La Molina. Facultad de Ciencias Forestales; 2003.
7. Iannacone O. y Lamas M. Efectos toxicológicos de extractos de molle (*Schinus molle*) y lantana (*Lantana camara*) sobre *Chrysoperla externa* (Neuroptera: Chrysopidae), *Trichogramma pinto* (Hymenoptera: Trichogrammatidae) y *Copidosoma koehleri* (Hymenoptera: Encyrtidae) en el Perú. Agric Téc. 2003;63(4):347-60.
8. Alba A. Efecto comparativo de la actividad biocida del extracto y del aceite esencial de las hojas de *Schinus molle*, “molle”, sobre la mosca doméstica, “mosca casera”. [Lima]: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2004.
9. Ayala A, Capetillo C, Cetina R, Zapata C, Sandoval C. Composición química-nutricional de árboles forrajeros: compilación de análisis del laboratorio de nutrición animal [Internet]. México; 2006 [citado 25 de diciembre de 2017]. 60 p. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Carlos_Sandoval-Castro/publication/277141987_Composicion_Quimica-Nutricional_de_Arboles_Forrajeros/links/556385fd08ae9963a11ef14e/Composicion-Quimica-Nutricional-de-Arboles-Forrajeros.pdf

10. Audizzio W. y Chamorro E. Identificación de los componentes del aceite esencial de hojas de ***Schinus molle***. Grupo Investig En Quím Orgánica Biológica. 2006;1(4).
11. Yueqin Z. Identificación y actividad farmacológica de principios de especies antiinflamatorias. [Internet]. [España]: Univesitat de Valencia; 2007 [citado 26 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://www.tesisenred.net/bitstream/handle/10803/9772/yueqin.pdf?sequence=1>
12. Ñahuis J. Evaluación de la actividad antiespasmódica del extracto acuoso de la corteza de ***Schinus molle***, “molle” en íleo aislado de cobayo. [Ayacucho]: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga; 2007.
13. Cornejo V. Plantas medicinales y su correcta utilización. Ayacucho; 1986.
14. Martínez M. Contribución al estudio y aplicaciones industriales del aceite esencial de ***Schinus molle***. [Perú]: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima (Peru). Facultad de Farmacia y Bioquímica; 1961.
15. Trease W, Evans C. Farmacognosia. 13a edición. México: Mc Graw-Hill; 1991.
16. Lock O. Investigación fitoquímica: Métodos en el estudio de productos naturales. Primera edición. Lima - Perú: Fondo Editorial de la Pontificia Universidad Católica el Perú; 1994. 300 p.
17. Bruneton J. Elementos de fitoquímica y farmacognosia. España: Acribia; 1991.
18. Limaylla C. Estudio integral de los frutos del molle. Ayacucho; 1995.
19. Miranda M. Métodos de análisis de drogas y extractos. 5a edición. Vol. 36. Cuba: México; 2010. 613 p.
20. Lozano M. Obtención de microencapsulados funcionales de zumo de "***Opuntia stricta***" mediante secado por atomización [Internet]. [Colombia]: Universidad Politécnica de Cartagena; 2009 [citado 26 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://repositorio.upct.es/bitstream/handle/10317/954/pfc3022.pdf;jsessionid=48C0C61F081F0E135583842FB6EF395D?sequence=1>
21. Gennaro A. Remington farmacia. Vol. 2. Ed. Médica Panamericana; 2003.
22. Vila J. Tecnología Farmacéutica. Vol. II. Madrid - España: Síntesis; 1997.
23. Sharapin N. Fundamentos de tecnología de productos fitoterapéuticos. Convenio Andrés Bello; 2000.

24. Rodríguez J. Introducción al estudio de la estabilidad. Objetivos y conceptos fundamentales. 2008; Cuba.
25. Miranda M, Cuellar A. Manual de prácticas de laboratorio: Farmacognosia y Productos Naturales. La Habana - Cuba: Félix Valera; 2000. 40 p.
26. Valdez R del P. Contenido de fenoles totales y flavonoides totales en ***Oenothera rosea*** ait «yawar suqu», *baccharia solicifolia* R&P «Chilca» y *piper elongatum* vahl «matico». Ayacucho - 2014. [Ayacucho]: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga; 2014.
27. Signorelli I, Isla M. Elaboración de una crema para uso tópico a base de *Urtica dioica* L. Rev Fac Farm. 2005;47:2.
28. Camacho A. Técnicas para el análisis microbiológico de alimentos. 2a edición. México; 2009.
29. Kuklinsky C. Farmacognosia. España: Omega; 2000.
30. Faulí C, Trillo I. Tratado de farmacia galénica. Madrid: Luzán S.A.; 1993.

ANEXO

Anexo 1. Certificado de identificación taxonómica



EL JEFE DEL HERBARIUM HUAMANGENSIS DE LA FACULTAD
DE CIENCIAS BIOLÓGICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE
"SAN CRISTÓBAL DE HUAMANGA"

C E R T I F I C A

Que, el **Centro de Desarrollo, Análisis y Control de Calidad de Medicamentos y Fito medicamentos**, ha solicitado la identificación de una muestra vegetal para trabajo de Investigación.

Dicha muestra ha sido estudiada y determinada según el Sistema de Clasificación de Cronquist. A. 1988. y es como sigue:

DIVISIÓN	:	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	:	MAGNOLIOPSIDA
SUB CLASE	:	ROSIDAE
ORDEN	:	SAPINDALES
FAMILIA	:	ACARDIAACEAE
GENERO	:	Schinus
ESPECIE	:	<i>Schinus molle</i> L .
N.V.	:	"molle"

Se expide la certificación correspondiente a solicitud del interesado para los fines que estime conveniente.

Ayacucho, 7 de Agosto del 2017

UNIVERSIDAD NACIONAL DE
SAN CRISTÓBAL DE HUAMANGA

Dra. LINDA FLORES MARTÍN
JEFE

Anexo 2. Proceso de obtención del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle". Ayacucho 2017



Anexo 3. Proceso de concentración del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle". Ayacucho 2017



Anexo 4. Proceso de secado por atomización del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle". Ayacucho 2017



Anexo 5. Extracto hidroalcohólico atomizado de las hojas de *Schinus molle* L.
“molle”. Ayacucho 2017



Anexo 6. Identificación fitoquímica del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. Ayacucho 2017



Anexo 7. Composición cualitativa y cuantitativa de la crema base y crema gel utilizadas para la formulación de crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. Ayacucho 2017

Crema base

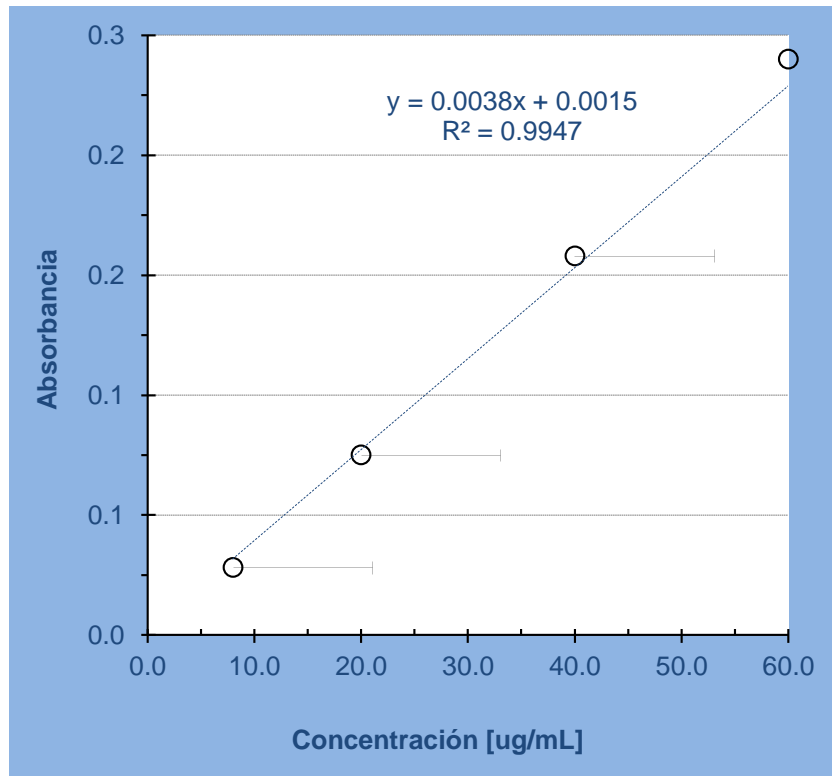
Composición	(%)
Lanette sx	15,0
Cetiol	10,0
Propilenglicol	06,5
Parabenos	01,5
Agua	c.s.p.

Crema gel

Composición	(%)
Lanette sx	12,0
Carbapol 950	02,0
Propilenglicol	06,5
Parabenos	01,5
Ácido esteárico	02,0
Agua	c.s.p.

Anexo 8. Evaluación de la estabilidad de las formulaciones a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. Ayacucho 2017





Anexo 9. Curva de calibración de para la cuantificación de ácido gálico para la cuantificación de fenoles totales en la crema elaborada a base extracto atomizado de las hojas de *Schinus molle* L. “molle”, Ayacucho - 2017.

Anexo 10. Análisis estadístico de la evaluación de los características organolépticos y fisicoquímicos de la formulación de la crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. Ayacucho 2017

Prueba de muestras emparejadas								
	Diferencias emparejadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
				Inferior	Superior			
Par 1 Inicio - Día_7	-	29,35001	16,94524	-2879,37614	-2733,55719	-	2	,000
	2806,46667					165,620		
Par 2 Inicio - Día_15	-	14,65003	8,45820	-1411,35935	-1338,57398	-	2	,000
	1374,96667					162,560		
Par 3 Inicio - Día_21	2946,83333	33,45001	19,31237	2863,73890	3029,92777	152,588	2	,000
Par 4 Inicio - Día_30	4318,66667	50,25001	29,01186	4193,83873	4443,49461	148,859	2	,000
Par 5 Inicio - Día_7_30	-	18,90000	10,91192	-1788,45020	-1694,54980	-	2	,000
	1741,50000					159,596		
Par 6 Inicio - Día_15_30	2028,40000	23,00000	13,27906	1971,26483	2085,53517	152,752	2	,000
Par 7 Inicio - Día_21_30	5014,00000	58,60000	33,83273	4868,42953	5159,57047	148,200	2	,000
Par 8 Inicio - Día_30_30	6651,83333	79,55001	45,92822	6454,22017	6849,44650	144,831	2	,000
Par 9 Inicio - Día_7_50	-	10,55004	6,09107	-1028,37442	-975,95892	-	2	,000
	1002,16667					164,531		
Par 10 Inicio - Día_15_50	-210,46667	2,15019	1,24141	-215,80804	-205,12529	-	2	,000
						169,538		
Par 11 Inicio - Día_21_50	2220,10000	25,10000	14,49149	2157,74814	2282,45186	153,200	2	,000
Par 12 Inicio - Día_30_50	6177,43333	626,92783	361,95695	4620,05827	7734,80840	17,067	2	,003

**ANEXO 11
MATRIZ DE CONSISTENCIA**

Desarrollo de una formulación de una crema a base extracto hidroalcohólico de las hojas de *Schinus molle* L. "molle", Ayacucho 2015.

Problema	Objetivos	Hipótesis	Variables	Marco Teórico	Diseño metodológico
<p>¿Será posible la formulación de la crema elaborada a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. "molle", Ayacucho 2015.</p>	<p>General Formular una crema elaborada a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. "molle".</p> <p>Objetivos específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinar la composición química del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. "molle". • Determinar los parámetros organolépticos y fisicoquímicos del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. "molle". • Desarrollar la formulación de la crema elaborada a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. "molle". • Determinar los parámetros de calidad de las formulaciones de la crema elaborada a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. "molle". 	<p>La crema elaborada a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. "molle", cumple con las especificaciones técnicas para un crema.</p>	<p>Independiente: Crema elaborada a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L.</p> <p>Indicadores: Tipo de excipiente Cantidad de excipiente</p> <p>Variable Dependiente: Formulación de la crema elaborada a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L.</p> <p>Indicadores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Características fisicoquímicas: Aspecto, color, olor, pH. • Control microbiológico: NMP (Número más probable). • Cuantificación de fenoles totales antes y después de someterlos a estrés térmico. 	<p><i>Schinus molle</i> L., "molle" es considerado como el sana todo, y se usa la hoja, flor, fruto, corteza, exudado (resina). Las ramas maceradas como papilla o hervidas para su aplicación local, o remojada en alcohol se emplean para molestias del reumatismo y otros dolores musculares.</p>	<p>Tipo de investigación: Aplicada</p> <p>Diseño de investigación: Experimental de tipo pre-experimento.</p> <p>Muestra: Crema elaborada a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Schinus molle</i> L. "molle recolectadas en la comunidad de Luricocha, provincia de Huanta, que crece a una altura de 2 627 m.s.n.m.</p> <p>Análisis de datos: Los datos obtenidos fueron procesados y analizados mediante el programa Microsoft Excel. Los datos cualitativos como las características organolépticas y estabilidad térmica (floculación), se reportan en cuadros. Para los datos de pérdida por evaporación, pH, estabilidad térmica (cuantificación de fenoles totales) e índice de extensibilidad se calculó la media y el error estándar de la media y se presentarán los resultados en una tabla. Los resultados de control microbiológico se reportan como NMP. Se realizó la prueba de Student para los valores de pérdida por evaporación, pH, índice de extensibilidad y porcentaje de fenoles totales con un nivel de significancia estadística de 0,05 para comparar los valores al inicio y al final del estudio de la evaluación.</p>

