



UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FARMACOLÓGICA Y TOXICOLÓGICA  
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

**DESARROLLO DE UN PRODUCTO ANTIINFLAMATORIO TÓPICO A PARTIR  
DE UN SUB-EXTRACTO DE *UGNI MOLINAE* TURCZ. EVALUACIÓN DE SU  
EFICACIA, CESIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO Y CAPACIDAD IRRITANTE**

PROFESOR PATROCINANTE  
DRA. CARLA DELPORTE VERGARA  
Depto. de Química Farmacológica y Toxicológica.

DIRECTORA DE MEMORIA  
DRA. CARLA DELPORTE VERGARA  
Depto. de Química Farmacológica y Toxicológica.

DIRECTORA DE MEMORIA  
M Sc. OLOSMIRA CORREA BRIONES  
Depto. de Ciencias y Tecnología Farmacéutica.

MEMORIA PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO FARMACÉUTICO

**CRISTIAN AUGUSTO CÁCERES BEZZAZA**

**SANTIAGO – CHILE**

**2012**

**CIRCULACIÓN RESTRINGIDA 2012 - 2014**

<b>ÍNDICE GENERAL</b>	<b>Página</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b>	<b>V</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b>	<b>VII</b>
<b>ÍNDICE DE ANEXOS</b>	<b>VIII</b>
<b>ABREVIATURAS</b>	<b>IX</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>XI</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>XII</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>II. HIPÓTESIS</b>	<b>5</b>
<b>III. OBJETIVOS</b>	<b>5</b>
III. 1. Objetivos generales	5
III.2. Objetivos específicos	5
<b>IV. ANTECEDENTES PREVIOS</b>	<b>6</b>
IV.1. Descripción botánica de la planta	6
IV.2. Distribución geográfica	7
IV.3. Usos en la medicina popular	7
IV.4. Otros usos	8
IV.5. Estudios previos de <i>Ugni molinae</i> Turcz.	8
IV.5.1. Estudios químicos anteriores	8
IV.5.1.1. Triterpenoides pentacíclicos	8

IV.5.1.2. Compuestos volátiles	10
IV.5.2. Estudios farmacológicos anteriores	10
IV.5.2.1. Actividades anti – inflamatoria y analgésica	10
IV.5.2.2. Actividad antimicrobiana	10
<b>V. MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>12</b>
V.1. Reactivos y materias primas	12
V.2. Material vegetal	12
V.3. Preparación de los extractos	13
V.4. Obtención de un sub – extracto rico en compuestos triterpénicos	14
V.4.1. Extracción sólido-líquido por Soxhlet	14
V.4.2. Porcentaje de rendimiento del SAE	16
V.4.3. Estandarización química del SAE	16
V.5. Desarrollo de formulaciones	17
V.5.1. Estudio de solubilidad	17
V.5.2. Estudio de solubilización micelar	17
V.5.3. Formulación de emulsiones	18
V.5.4. Formulación de bases hidrosolubles	18
V.5.5. Formulación de geles	19
V.6. Estudio de estabilidad física	19
V.6.1. Estudio de estabilidad física acelerada	19
V.6.2. Estudio de estabilidad física de estantería	19

V.6.2. Medición de la viscosidad	20
V.6.3. Medición del pH	20
V.7. Estudio preliminar de cesión	20
V.7.1. Equipo de cesión	20
V.7.2. Metodología utilizada para evaluar cesión	22
V.7.3. Evaluación de las formulaciones seleccionadas en el equipo de cesión	22
V.8. Estudio <i>in vivo</i>	23
V.8.1. Consideraciones bioéticas para el trabajo con animales	23
V.8.2. Evaluación de la acción antiinflamatoria tópica	23
V.9. Estudio de irritación <i>in vitro</i>	25
V.9.1. Metodología del ensayo CAM – TBS	25
<b>VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>27</b>
VI.1. Obtención de un sub – extracto rico en compuestos triterpénicos	27
VI.2. Porcentaje de rendimiento del SAE	27
VI.3. Estandarización química del SAE	28
VI.4. Desarrollo de formulaciones	29
VI.4.1. Estudio de solubilidad	29
VI.4.2. Estudio de solubilización micelar	30
VI.4.3. Desarrollo de emulsiones	30
VI.4.3.1. Emulsiones aniónicas	30
VI.4.3.2. Emulsiones no iónicas	32

VI.4.4. Desarrollo de bases hidrosolubles	33
VI.4.5. Desarrollo de geles	34
VI.4.5.1. Carbomer y Carboximetilcelulosa como agentes gelificantes	34
VI.4.5.3. Hidroxietilcelulosa como agente gelificante	35
VI.4.5.4. Hidroxipropilmetilcelulosa como agente gelificante	36
VI.5. Estudio de estabilidad física	36
VI.5.1. Estudio de estabilidad física acelerada	37
VI.5.2. Estudio de estabilidad física de estantería	38
VI.5.3. Medición de la viscosidad y pH	39
VI.6. Estudio preliminar de cesión	39
VI.7. Evaluación de la actividad antiinflamatoria tópica	42
VI.8. Estudio CAM – TBS	44
<b>VII. CONCLUSIONES</b>	<b>45</b>
<b>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>46</b>

<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b>	<b>Página</b>
<b>Figura 1:</b> Hojas y frutos de <i>Ugni molinae</i> Turcz. (Murtilla)	7
<b>Figura 2:</b> Flores de <i>Ugni molinae</i> Turcz. (Murtilla)	7
<b>Figura 3:</b> Triterpenoides pentacíclicos previamente identificados en las hojas de <i>Ugni molinae</i> Turcz.	9
<b>Figura 4:</b> Ácido madecásico y maslínico	9
<b>Figura 5:</b> Preparación de los extractos a partir de las hojas secas y trituradas de <i>Ugni molinae</i> Turcz.	14
<b>Figura 6:</b> Proceso de extracción sólido – líquido por Soxhlet del EET de <i>Ugni molinae</i> Turcz.	15
<b>Figura 7:</b> HPLC – DAD. Equipo Waters 600 acoplado a un detector de fotodiodos Waters 996	16
<b>Figura 8:</b> Equipo Transdermal Erweka, modelo HDT6	21
<b>Figura 9:</b> Celda de Franz sellada y lista para el estudio de cesión	22
<b>Figura 10:</b> Metodología CAM – TBS	26
<b>Figura 11:</b> SAE a partir del EET de <i>Ugni molinae</i> Turcz.	27
<b>Figura 12:</b> Cromatograma HPLC – DAD de elución del ácido asiático del SAE de <i>Ugni molinae</i> Turcz.	28
<b>Figura 13:</b> Cromatograma HPLC - DAD de elución del ácido asiático del EET de <i>Ugni molinae</i> Turcz.	29

<b>Figura 14:</b> Porcentaje p/p de ácido asiático liberado desde la emulsión (B4) al 5% de SAE, medido cada 1 h durante 5 h	<b>40</b>
<b>Figura 15:</b> Porcentaje p/p de ácido asiático liberado desde la base hidrosoluble (C1) al 5% de SAE, medido cada 1 h durante 5 h	<b>41</b>
<b>Figura 16:</b> Porcentaje p/p de ácido asiático liberado desde el gel (E6) al 5% de SAE, medido cada 1 h durante 5 h	<b>41</b>

<b>ÍNDICE DE TABLAS</b>	<b>Página</b>
Tabla 1: Porcentaje de rendimiento p/p de los sub – extractos obtenidos por extracción sólido – líquido Soxhlet del EET	27
Tabla 2: Contenido en g de ácido asiático presente en 100 g de SAE y EET	28
Tabla 3: Estudio de solubilidad del SAE	29
Tabla 4: Emulsiones aniónicas	30
Tabla 5: Emulsiones no iónicas	32
Tabla 6: Bases hidrosolubles	33
Tabla 7: Carbomer y Carboximetilcelulosa como agentes gelificantes	34
Tabla 8: Hidroxietilcelulosa como agente gelificante	35
Tabla 9: Hidroxipropilmetilcelulosa como agente gelificante	36
Tabla 10: Estudio de estabilidad física acelerada en estufa a 40 °C	37
Tabla 11: Estudio de estabilidad física de estantería a 25 °C	38
Tabla 12: Viscosidad y pH de las formulaciones seleccionadas	39
Tabla 13: Porcentaje p/p de ácido asiático liberado desde las formulaciones al 5% de SAE, medido cada 1 h durante 5 h	40
Tabla 14: Actividad antiinflamatoria tópica	42
Tabla 15: Azul de trypan absorbido por sustancia	44



ÍNDICE DE ANEXOS	Página
Anexo 1: Extracción sólido – líquido por Soxhlet	51
Anexo 2: Estudio de solubilización micelar	52
Anexo 3: Cuantificación del ácido asiático de SAE y EET	53
Anexo 4: Estudio preliminar de cesión de ácido asiático	54
Anexo 5: Cromatogramas obtenidos en el estudio preliminar de cesión del ácido asiático	61
Anexo 6: Formulación del control del producto de uso tópico en el estudio <i>in vivo</i>	70
Anexo 7: Tablas estadísticas de la evaluación de la actividad antiinflamatoria frente a TPA	71
Anexo 8: Absorbancia del azul de trypan en la membrana corio – alantoidea del huevo de gallina	73