



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE  
HIDALGO**

FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

**“Desarrollo de un fito-medicamento a base de Argemone mexicana L. (Chicalote) para el implemento de nuevas alternativas en el tratamiento de verrugas”**

**TESIS**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**LICENCIADO EN QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA**

PRESENTA:  
**ERIKA CONTRERAS SALGADO**

ASESOR:  
**M. EN CIENCIAS QUIMICO BIOLÓGICAS:  
LORENA CABRERA NAVARRO**

**SINODALES:**  
Q.F.B. LILLIAN BRIBIESCA RODRÍGUEZ  
D.C. RAFAEL ORTÍZ ALVARADO  
M.C. MA.DEL ROCÍO LARA MADRIGAL  
M.C. JUAN CARLOS CORTEZ GARCÍA

MORELIA, MICHOACÁN MÉXICO

AGOSTO 2015

## DEDICATORIA

*Para mi padre Javier; por su comprensión, sacrificio al estar lejos de nuestra familia y su ayuda en todo momento, me ha enseñado a sobrellevar las adversidades sin perder nunca la dignidad, ni desfallecer en el intento. Me ha dado todo lo que soy como persona, mis valores, mis principios, mi perseverancia y mi empeño, y todo ello con una gran dosis de amor y sin pedir nunca nada a cambio.*

## **LUGAR DE REALIZACIÓN**

Este trabajo se realizó en la Facultad de Químico Farmacobiología en el Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos y Desarrollo Farmacéutico de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

## AGRADECIMIENTOS

*Agradezco a Dios por esas lecciones que ha puesto en mi camino para lograr ser una persona mejor y exitosa.*

*A mis padres Javier y Angelina; por sus consejos, apoyo, esfuerzo y dedicación en mi formación.*

*A mis hermanos Karina, Javier y Luis, por darme alegría en momentos difíciles.*

*A mi novio Oscar por su apoyo en todo momento, consejos para alentarme a seguir y no darme por vencida.*

*A mi familia en general por alentarme a seguir adelante y lograr mis propósitos.*

*A mis maestros en especial a las maestras Lore y Lillian; por la dedicación y ayuda desinteresada durante esta investigación; sus conocimientos, orientaciones, paciencia y motivación; quienes han inculcado en mí un sentido de seriedad, responsabilidad y rigor académico sin los cuales no podría tener una formación completa como profesional.*

*A mis amigos y compañeros por hacer la carrera más amena.*

# ÍNDICE

CONTENIDO	PÁGINA
DEDICATORIA .....	I
LUGAR DE REALIZACIÓN .....	II
AGRADECIMIENTOS .....	III
RESUMEN .....	1
ABSTRACT .....	2
INTRODUCCIÓN .....	3
<b>CAPÍTULO I “ASPECTOS GENERALES DE LA INVESTIGACIÓN”</b>	
1.1 HIPÓTESIS .....	5
1.2 OBJETIVOS .....	6
1.2.1 Objetivo general .....	6
1.2.2 Objetivos específicos .....	6
1.3 JUSTIFICACIÓN .....	7
1.4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	8
1.5 DELIMITACIÓN DEL TEMA .....	9
<b>CAPÍTULO II “MARCO TEÓRICO”</b>	
2.1 INTRODUCCIÓN AL MARCO TEÓRICO .....	11
2.2 FITO-MEDICAMENTO .....	11
2.3 HISTORIA DE LOS FITO-MEDICAMENTOS .....	12
2.4 FUNCIÓN DE LOS FITO-MEDICAMENTOS .....	12
2.5 GENERALIDADES DEL CHICALOTE ( <i>Argemone mexicana L.</i> ) .....	13
2.5.1 Clasificación taxonómica .....	13
2.5.2 Sinonimia popular .....	13
2.5.3 Descripción .....	13
2.5.4 Hábitat .....	14
2.5.5 Composición química .....	15
2.6 ALCALOIDES .....	15
2.6.1 Características generales de los alcaloides .....	16
2.6.2 Propiedades fisicoquímicas de los alcaloides .....	16
2.6.3 Función de los alcaloides en las plantas .....	16
2.6.4 Clasificación de alcaloides .....	17
2.6.5 Estado natural, distribución y localización de los alcaloides .....	18
2.6.6 Biosíntesis de los alcaloides .....	18
2.7 BERBERINA .....	18
2.7.1 Clasificación .....	19
2.7.2 Fórmula química .....	19
2.7.3 Peso molecular .....	19
2.7.4 Nombres químicos (IUPAC) .....	19
2.7.5 Sinónimos .....	19
2.7.6 Estructura química .....	19

2.7.7	Propiedades físicas y químicas.....	21
2.7.8	Actividad farmacológica de la Berberina.....	21
2.7.9	Otros usos de la Berberina no farmacológicos.....	21
2.7.10	Biosíntesis de Berberina.....	21
2.8	EXTRACCIÓN DE ALCALOIDES.....	22
2.8.1	Extracción en medio alcalina.....	22
2.8.2	Extracción en medio ácido.....	22
2.9	EXTRACCIÓN DE LA MATERIA PRIMA.....	22
2.9.1	Maceración.....	24
2.9.2	Naturaleza del solvente.....	24
2.10	AISLAMIENTO DE ALCALOIDES.....	24
2.11	CROMATOGRAFÍA.....	25
2.11.1	Cromatografía en capa delgada.....	25
2.12	PURIFICACIÓN DE ALCALOIDES.....	26
2.13	PREFORMULACIÓN.....	26
2.14	FORMULACIÓN.....	26
2.15	INGREDIENTES ACTIVOS Y VEHÍCULOS UTILIZADOS EN LA FORMULACIÓN.....	27
2.15.1	Ácido láctico.....	27
2.15.2	Ácido salicílico.....	28
2.15.3	Colodión elástico.....	30
2.15.4	Etanol.....	30

### ***CAPÍTULO III “MARCO LEGAL”***

LEY GENERAL DE SALUD.....	33
REFERENCIAS NORMATIVAS.....	36

### ***CAPÍTULO IV “METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN”***

4.1	LUGAR DE INVESTIGACIÓN.....	41
4.2	MATERIAL VEGETAL.....	41
4.3	PREPARACIÓN DEL EXTRACTO.....	42
4.4	EVAPORACIÓN DEL EXTRACTO.....	42
4.5	IDENTIFICACIÓN DE LA BERBERINA.....	43
4.5.1	Cromatografía en capa fina.....	43
4.5.2	Identificación de cristales.....	43
4.5.3	Punto de fusión.....	44
4.6	ELABORACIÓN DEL FITO-MEDICAMENTO.....	44
4.6.1	PREFORMULACIONES.....	45
4.6.2	PREFORMULACIÓN FINAL.....	47
4.7	CONTROL DE CALIDAD DEL FITO-MEDICAMENTO.....	48
4.7.1	Evaluación de los caracteres organolépticos.....	48
4.7.2	Determinación del pH con potenciómetro.....	48

### ***CAPÍTULO V “RESULTADOS”***

5.1	IDENTIFICACIÓN BOTANICA Y COMPARACIÓN TAXONÓMICA.....	50
5.2	RESULTADOS DE IDENTIFICACIÓN DE BERBERINA.....	51
5.2.1	Cromatografía en capa fina.....	51
5.2.2	Observación en cámara luz ultravioleta 365 nm (UV).....	52

5.2.3 Identificación de cristales .....	52
5.2.4 Punto de fusión .....	53
5.3 RESULTADOS ADQUIRIDOS DE PREFORMULACIONES.....	53
5.3.1 Preformulación 1 (Colodión elástico + Berberina). ....	53
5.3.2 Preformulación 2 (Etanol 96% + Berberina). ....	54
5.3.3 Preformulación 3 (Ácido salicílico + Etanol 96% + Berberina).....	54
5.4 RESULTADOS DE LA PREFORMULACIÓN FINAL (Ácido láctico + Berberina) ....	55
5.5 CONTROL DE CALIDAD DEL FITO-MEDICAMENTO (Berberina + Ácido láctico). 57	
5.5.1 Análisis organoléptico .....	57
5.5.2 pH.....	57
5.5.3 Solubilidad .....	57
5.5.4 Ensayo de identidad .....	57
5.5.5 Punto de fusión de cristales de Berberina .....	57
<b>CONCLUSIONES</b> .....	58
<b>GLOSARIO</b> .....	60
<b>ANEXOS</b>	
<b>ANEXO 1.- PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO (PNT) .....</b>	62
<b>ANEXO 2.- REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS HERBOLARIOS.....</b>	65
<b>ANEXO 3.- PROYECTO DE ETIQUETA.....</b>	73
<b>ANEXO 4.- ETIQUETA .....</b>	73
<b>ANEXO 5.- CERTIFICADO ANALÍTICO DE CALIDAD .....</b>	74
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	776

## RESUMEN

En el presente trabajo se comprueba el efecto queratolítico de la especie *Argemone mexicana L.* (Chicalote) en verrugas. Para ello se realizó el desarrollo de un fito-medicamento, en el cual se evidencia este efecto para el tratamiento de enfermedades tópicas.

El alcaloide Berberina, está contenido en la planta conocida como Chicalote, fue identificado como principio activo por medio de cromatografía en capa fina, cristalización y punto de ebullición.

Se obtuvo una fórmula de solución queratolítica utilizando Berberina y Ácido láctico, con la finalidad de tratar las verrugas. El fito-medicamento fue probado en personas con verrugas de diferentes tamaños, para evidenciar de su efecto queratolítico y afirmar datos de las aplicaciones y sus avances.

En conclusión el fito-medicamento cumplió con todas las expectativas, esto nos permite poseer más alternativas para el tratamiento de verrugas.

### **PALABRAS CLAVE:**

Alcaloide, Fito-medicamento, Plantas Medicinales, Queratolítico, Verrugas.

## ABSTRACT

In this paper it's proved the keratolytic effect of the *Argemone Mexicana* L. (Chicalote) specie on warts. For the matter, the development of a phyto-medicine was done, in which is evidenced this effect for the treatment for topical diseases.

The Berberine alkaloid is in a plant known as Chicalote; it was identified as active principle by thin layer chromatography, crystallization and boiling point.

It was obtained a keratolytic formula using Berberine and Lactic Acid, with the purpose of treating warts. The phyto-medicine was tested on people with warts of different measure to evidence its keratolytic effect and affirming the application data and its progresses.

In conclusion, the phyto-medicine fulfilled the expectations; this allows us to have more alternatives for warts treatment.

### **KEYWORDS:**

Alkaloid, Phyto-medicine, Medicinal Plants, Keratolytic, Wart.

# INTRODUCCIÓN

Las plantas medicinales tienen gran importancia en el área de la salud, captando la atención de instancias internacionales como la Organización Mundial de la Salud, la cual señala que el 80% de la población de países en desarrollo resuelve sus problemas de salud mediante la medicina alternativa. (Artricer, 2013)

Los fito-medicamentos alcanzan un papel relevante en la terapéutica moderna y pueden ser utilizados con fines preventivos o de tratamiento de las más diversas patologías, basado en los que se conoce como la medicina apoyada en la evidencia. Los fito-medicamentos incluyen aquellos extractos estandarizados, producidos a partir de la totalidad de una planta o de sus partes u órganos.

Las verrugas son construcciones cutáneas en forma variable, excrecente o globulares, cuyo origen es una infección por un papilomavirus humano. La infección se limita a la epidermis donde su expresión produce la proliferación epidérmica. (Moreno, 2002)

El presente trabajo describe la elaboración de un fito-medicamento. El tema a abordar es el “Desarrollo de un fito-medicamento a base de *Argemone mexicana L.* (Chicalote) para el implemento de nuevas alternativas en el tratamiento de verrugas”. Con esta investigación se pretende obtener el título grado de la Licenciatura de Químico Farmacobiología, el trabajo se ha estructurado 5 capítulos, con la finalidad de obtener un panorama más amplio del objeto de estudio del presente trabajo.

El capítulo I habla de los aspectos generales de la investigación, donde se plantean los objetivos de este trabajo, así como la importancia de tener nuevas alternativas para el tratamiento de verrugas.

El capítulo II presenta el marco teórico, el cual contiene los antecedentes de los fito-medicamentos, la descripción de los métodos de separación necesarios, la información de los ingredientes activos y vehículos utilizados en la formulación del fito-medicamento.

En el capítulo III se aborda el marco legal, que debe de cumplir la propuesta de fito-medicamento del presente trabajo, considerando la Ley General de Salud; así como las referencias normativas para el desarrollo de un medicamento nuevo e innovador, que cumpla con la calidad necesaria para el consumo humano.

En el capítulo IV se presenta el diseño metodológico de la investigación, definiéndose el tipo de estudio, la técnica de extracción del alcaloide Berberina y el desarrollo de la formulación.

En el capítulo V se analizan los resultados obtenidos, así como del producto terminado.

Finalmente se presentan las conclusiones y recomendaciones que fueron fruto de este trabajo, así como la bibliografía consultada y algunos anexos que se consideraron relevantes.

# CAPÍTULO I

## “ASPECTOS GENERALES DE LA INVESTIGACIÓN”

## 1.1 HIPÓTESIS

El uso de la planta *Argemone mexicana L.* (Chicalote) en productos medicinales, ayudara al tener más alternativas terapéuticas en el tratamiento de verrugas. Por lo que la Berberina extraída de *Argemone mexicana L.* (Chicalote) es eficaz como queratolítico para el tratamiento contra verruga.

## 1.2 OBJETIVOS

### 1.2.1 Objetivo general:

Desarrollo de un fito-medicamento para el tratamiento de verrugas a base de Argemone mexicana L. (Chicalote).

### 1.2.2 Objetivos específicos:

- ✓ Identificar especie vegetal Argemone mexicana L. (Chicalote).
- ✓ Recolectar y preparar la especie vegetal a estudiar.
- ✓ Extracción de alcaloide Berberina de la planta Argemone mexicana L. (Chicalote).
- ✓ Identificar alcaloide Berberina en el extracto alcohólico por medio de método de cromatografía de capa fina.
- ✓ Probar la efectividad del fito-medicamento desarrollado en pacientes que presentan verrugas.

## 1.3 JUSTIFICACIÓN

Las verrugas son lesiones benignas e indoloras de la piel, que se relacionan a la infección de las células epiteliales por el *papilomavirus humano*. Son muy frecuentes entre niños y adolescentes aunque en realidad es un problema prácticamente universal ya que se calcula el 40% de la población mundial tiene o ha tenido verrugas. (Discovery DSalud, 2012)

Productos naturales han ganado popularidad en todo el mundo para promover el cuidado de la salud, así como la prevención de enfermedades, cada día son más las personas que buscan una alternativa natural a sus males y es que el consumo excesivo de medicamentos, puede convertirse en el problema del paciente. Desde tiempo inmemorial se han empleado plantas medicinales para tratamiento contra enfermedades cutáneas, los tratamientos existentes son: muy costosos, muy poco efectivos en algunos pacientes, por lo que es necesario, desarrollar medicamentos que enriquezcan las alternativas terapéuticas. La ciencia también ha sabido darle su espacio a alternativas más naturales. Esto se hace a través de plantas, que por medio de su fotosíntesis elaboran miles de sustancias orgánicas con propiedades biológicas como lo son los alcaloides, que son compuestos químicos importantes que sirven como un depósito rico para el desarrollo de nuevos fármacos. (Waisel-Bucay, 2007)

En este trabajo se plantea el uso de *Argemone mexicana L.* (Chicalote), con el objetivo de implementar el uso de extractos vegetales, para la obtención de más alternativas para el tratamiento de enfermedades cutáneas como verrugas.

## 1.4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La planta conocida comúnmente como Chicalote es muy útil para el padecimiento de verrugas, esto se debe al alcaloide Berberina que se encuentra en las ramas y tallos de Chicalote. El desarrollo de un fito-medicamento a base de *Argemone mexicana L.* (Chicalote), es una alternativa más en el tratamiento de verrugas, la planta Chicalote es una de las plagas más comunes ya que esta se propaga con facilidad y no es aprovechada por el hombre.

## **1.5 DELIMITACIÓN DEL TEMA**

El trabajo se limita en el desarrollo y aplicación de un fito-medicamento a base de Chicalote para el tratamiento y control de verrugas, para zonas superficiales de la piel. Se pretende evaluar su eficacia terapéutica en personas que padezcan de verrugas pequeñas, alargadas o poco diámetro en el área de cuello, axilas, cara y zona submamaria.

# CAPÍTULO II

## “MARCO TEÓRICO

## **2.1 INTRODUCCIÓN AL MARCO TEÓRICO**

Concilia la aportación de los campos teóricos pertenecientes al desarrollo de un fito-medicamento a base de Chicalote, con subtemas relacionados como lo son los antecedentes importantes y la descripción de los métodos necesarios en este trabajo, como la extracción de Berberina, cromatografía en capa fina, y el tema relacionado con la formulación de un fito-medicamento.

## **2.2 FITO-MEDICAMENTO**

Según la Organización Mundial de la Salud, un fito-medicamento (de fitos = planta) es un nuevo tipo de medicamento, cuyo principio activo es un extracto vegetal, que contiene varios grupos de compuestos con propiedades farmacológicas distintas pero complementarias para producir su efecto curativo o preventivo.

Los fito-medicamentos siempre provienen de plantas que tienen amplio uso en la medicina popular de diversos países, los cuales cuentan con una antigua tradición herbolaria dada de generación en generación, las plantas eran utilizadas en forma de emplastos o tisanas, pero de las cuales no habían sido sometidas a estudios científicos, que determinaran los componentes químicos a los que deben sus propiedades y se estableciera su eficacia terapéutica.

En México los fito-medicamentos son denominados “medicamentos herbolarios” y existe una legislación y normatividad específica para su registro y comercialización.<sup>5, 6</sup>

Un medicamento herbolario tiene idéntica importancia que un medicamento químico-farmacéutico; por ello se sujeta a la misma obligación de cumplir con las normas de control de calidad que se exigen en la industria farmacéutica para su elaboración y presentación (en forma de tabletas, jarabes, cápsulas u otras formas farmacéuticas) y deberán cumplir con los requisitos de seguridad y eficacia mediante la presentación de los estudios clínicos que demuestren las propiedades del fito-medicamento en los pacientes con tal o cual padecimiento según sea el caso de la prescripción del medicamento.<sup>5, 7</sup>

## **2.3 HISTORIA DE LOS FITO-MEDICAMENTOS**

Los fito-medicamentos son muy recientes y empezaron a usarse masivamente en China, a partir de los años 70's del siglo pasado, cuando las autoridades de ése país decidieron abordar el estudio científico de su medicina herbolaria tradicional, que había sido usada por siglos sin el mismo fundamento científico que Occidente establece para su medicina.

Este proceso de “modernización científica” en el uso de recursos vegetales tan antiguos, descubrió que la composición química de los extractos elaborados con esas plantas necesitaba ser evaluados y entendidos en el marco de la medicina Occidental dominante en el resto del mundo.

Así surgieron los primeros fito-medicamentos en el mundo (todos de origen chino) elaborados con plantas medicinales sometidas a procesos masivos de cultivo y de extracción industrial, hasta alcanzar una escala de producción como materias primas que fuera comparable a la de los hasta entonces llamados medicamentos químico-farmacéuticos.

Los fito-medicamentos han ido mostrando su utilidad y ventajas curativas, sobre todo en el manejo de enfermedades con sintomatología y enfermedades crónicas, han empezado a producirse decenas de ellos en varios países del mundo, sobre todo en aquéllos que cuentan con una antigua tradición herbolaria como es el caso de China, India, Alemania, Rumania, Brasil y México, entre otros.<sup>5</sup>

## **2.4 FUNCIÓN DE LOS FITO-MEDICAMENTOS**

Han sido desarrollados como tratamiento complementario y principal para aquellas personas que no desean ser víctimas de los muchos efectos secundarios de medicamentos de origen semisintéticos o sintéticos, los fito-medicamentos al ser una opción más natural sus efectos son menores y pueden ser de mayor beneficio. Se usan en todo tipo de padecimientos desde algo sencillo como un dolor de cabeza pasando por la menopausia hasta casos de cáncer.<sup>7</sup>

## 2.5 GENERALIDADES DEL CHICALOTE (Argemone mexicana L.)



Figura 1. Plantas de Argemone mexicana L. en campo. Contreras Salgado (2014).

### 2.5.1 Clasificación taxonómica<sup>8</sup>:

REINO: Plantae  
FILO: Magnoliophyta  
CLASE: Magnoliopsida  
SUBCLASE: Simpétalas  
ORDEN: Papaverales  
FAMILIA: Papaveraceae  
GÉNERO: Argemone  
ESPECIE: Mexicana

### 2.5.2 Sinonimia popular<sup>9</sup>:

NOMBRES POPULARES: Chicalote, Cardo Santo, Amapola de Campo, Amapola Espinosa Mexica, Cardo Amarillo.  
NOMBRE EN CHONTAL: Li-tac-sham-na  
NOMBRE EN MIXTECO: Iñu cuan  
NOMBRES EN ZAPOTECO: Guish-nies, quechi-nijchi.

### 2.5.3 Descripción:

Hierbas anuales o perennes, florece de abril a octubre.<sup>10</sup>

**Látex:** blanquecino o amarillento.<sup>8</sup>

**Tallo:** 25 - 80 cm (1 m), por lo general 1 muy ramificado, erectos o ascendente.<sup>8</sup>

**Hojas:** alternas, pinnatífidas, glaucas o verde-azulosas, sésiles y frecuentemente abrazadas al tallo, espinosas, márgenes dentados, cada diente terminado en una delgada espina <sup>8</sup>, oblanceoladas o ampliamente elípticas a ovadas, hasta de unos 25 - 40 cm de largo y 11 - 18 cm de ancho, las medianas y superiores amplexicaules en forma manifiesta, todas profundamente divididas hasta la mitad (o hasta 1/4) de la distancia hacia el nervio medio, las superiores menos hendidas.<sup>6</sup>

**Corola:** de 3 - 7 cm de diámetro, cápsulas oblongas a ampliamente elípticas con espinas esparcidas de 4 a 6 carpelares, grandes, fuertes y blanquecinas, alternando con otras más pequeñas.<sup>8</sup>

**Cáliz:** libre, caduco, de dos o tres hojuelas cóncavas.<sup>12</sup>

**Flor:** axilar, solitaria, hermafrodita, actinomorfa.

**Sépalo:** generalmente en número de 3, caducos, espinosos, con astas apicales huecas, terminadas en una espina, pétalos 6 de color amarillo pálido hasta brillante, en dos series de 3, levemente elípticos u obovados.

**Estambre:** de 20 a 75, los filamentos filiformes, generalmente de color amarillo, las anteras, basifijas, de color amarillo brillante u ocasionalmente púrpura, lineares.

**Ovario:** unilocular, con 3 - 5 carpelos y con igual número de placentas parietales.

**Óvulo:** numerosos el estilo generalmente ausente o muy corto.

**Estigma:** de 3 - 5 lóbulos cóncavos de color púrpura comprimidos hacia el estilo, de 1.5 - 4 mm de ancho y 1 - 2 mm de alto.

**Fruto:** capsular, oblongo o fusiforme, espinoso.<sup>11</sup>

**Semilla:** numerosas, subesféricas, de 1 - 3 mm de largo, con frecuencia con un róstelo en el micrópilo, la testa reticulada; embrión pequeño, embebido en el endospermo <sup>11</sup>, negruzcas y rugosas.<sup>10</sup>

#### **2.5.4 Hábitat:**

La especie *Argemone mexicana L.* se desarrollará mejor en suelos con pH ácido, neutro o alcalino, pudiendo llegar a soportar terrenos pobres en nutrientes. Su parte subterránea crecerá con vigor en soportes con textura arenosa, éstos se pueden mantener generalmente secos o

húmedos. Es de suma importancia regar teniendo en cuenta la información anterior, pero también factores tales como: exposición al sol, temperatura, textura del suelo, época del año, etc. Todo ello para buscar un equilibrio más o menos constante en la humedad del soporte. Un aspecto interesante a comentar es que soporta bien la sequía y no tolera los encharcamientos, por lo que la zona de plantación debe estar muy bien drenada.

En cuanto a sus necesidades lumínicas, podemos aseverar que es muy exigente, sólo puede situarse en un lugar con exposición directa al sol para no repercutir negativamente en su crecimiento de forma normal. Llega a soportar temperaturas mínimas del orden de  $-12^{\circ}\text{C}$  ( $10^{\circ}\text{F}$ ) a  $-7^{\circ}\text{C}$  ( $20^{\circ}\text{F}$ ).<sup>13</sup>

Habita en climas cálido, semicálido, semiseco y templado, desde el nivel del mar hasta los 2600 m. Crece en terrenos de cultivo abandonados o asociada a vegetación perturbada de bosque tropical caudifolio, matorral xerófilo, bosque mesófilo de montaña; bosques de encino y de pino.<sup>14</sup>

### **2.5.5 Composición química:**

La planta entera ha sido ampliamente estudiada y contiene, entre otros componentes, alcaloide Isoquinolinicos: Protopina (0.03%), Berberina (0.01%) y Alocriptinas (0.04%), Criptopina y Saguinarina. Se conocen, al menos, otros 20 alcaloides en la planta: Queilantifolina, Queleritrina, N-norqueleritrina, Dihydroqueleritrina, Coptisina, Dihidrosanguinarina, Norsanguinarina, Esculerina, Estilopina, Muramina, Talifolina, Reframidina y Oxihidrastinina.<sup>15</sup>

## **2.6 ALCALOIDES**

El término alcaloide que deriva de álcali vegetal, se usó primero para designar a un grupo de bases de origen vegetal, pero no hay una definición que sea completamente satisfactoria para estas clases de compuestos; los mejor tal vez sea definirlos de acuerdo con una serie de propiedades que presenten la mayoría de ellos. Los alcaloides forman el grupo más grande y heterogéneo de los metabolitos

secundarios que las plantas producen; se conocen aproximadamente unos 5,000.<sup>16</sup>

### **2.6.1 Características generales de los alcaloides<sup>17</sup>:**

- ✓ Sustancias orgánicas nitrogenadas.
- ✓ Presentan carácter básico que contienen un nitrógeno heterocíclico.
- ✓ Poseen estructura con un nitrógeno heterocíclico.
- ✓ Son tóxicos.
- ✓ Presentan acción fisiológica a dosis muy bajas.

### **2.6.2 Propiedades fisicoquímicas de los alcaloides:**

- ✓ Los alcaloides tienen pesos moleculares que varían entre 100 a 900 gr/mol.<sup>19</sup>
- ✓ Por lo general son blancos con excepciones como la Berberina con color amarillo y Sanguinaria que es incolora.<sup>18</sup>
- ✓ Son insolubles o poco solubles en agua pero solubles en alcohol, cloroformo o benceno.<sup>18</sup>
- ✓ Sus sales se comportan a inversa, respecto a su solubilidad.<sup>18</sup>
- ✓ Se unen con ácidos para formar sales de amonio sustituidas.
- ✓ Tienen valores de pK inferior a 7.<sup>18</sup>
- ✓ Son en su mayor parte cristalizables.<sup>18</sup>
- ✓ Con sabor amargo.<sup>19</sup>
- ✓ Alcaloides no oxigenados: son líquidos, volátiles y olorosos. Arrastrable en corriente de vapor de agua (coniína, nicotina, esparteína).<sup>19</sup>
- ✓ Forma sales dobles con Mercurio (Hg), Oro (Au), Platino (Pt), Yodo (I) y otros metales pesados.<sup>19</sup>
- ✓ Sensibles al luz por su carácter básico.<sup>19</sup>

### **2.6.3 Función de los alcaloides en las plantas:**

Se ha escrito mucho acerca de la función que desempeñan los alcaloides en las plantas. Se mencionan los puntos siguientes

- ✓ Productos finales del metabolismo vegetal y no tienen función alguna en la vida de la planta.<sup>16</sup>
- ✓ Son reguladores del crecimiento de las plantas.<sup>16</sup>
- ✓ Sirven como repelentes para algunos insectos y atrayentes para otros insectos.<sup>16</sup>
- ✓ Es la parte en la que la planta almacena nitrógeno y sustancias de reserva capaces de suministrar nitrógeno u otros elementos necesarios para la economía de la planta.<sup>16, 19</sup>
- ✓ Son agentes venenosos que sirven de protección contra los animales herbívoros, ya que debido a su sabor amargo, los animales no se atreven a comer plantas.<sup>16</sup>
- ✓ Cumple un papel de defensa frente a depredadores como lo son insectos o parásitos.<sup>19</sup>



Figura 2. Eventos en los cuales, los metabolitos secundarios se inducen durante la respuesta de defensa de las plantas. Contreras Salgado (2014)

#### 2.6.4 Clasificación de alcaloides:

Debido a la complejidad y diversidad de sus estructuras químicas la nomenclatura de los alcaloides no ha sido esquematizada y su clasificación ha sido realizada por semejanza con estructuras moleculares más simples.

Los alcaloides se pueden clasificar en los siguientes grupos<sup>18</sup>:

- ✓ Alcaloides Isoquinolólicos
- ✓ Alcaloides Quinolizidínicos
- ✓ Alcaloides Pirrolizidínicos

- ✓ Alcaloides Tropánicos
- ✓ Alcaloides Indólicos

### **2.6.5 Estado natural, distribución y localización de los alcaloides:**

Los alcaloides son compuestos presentes fundamentalmente en angiospermas, familias como, Papaveráceas a la cual es referente el Chicalote.

La distribución de los alcaloides tiene relación con su estructura molecular y de su biosíntesis. En una misma especie se encuentran presentes varios alcaloides distribuidos por todos sus órganos (hojas, tegumentos de la semilla, capa externas de la corteza, tallos, raíces, epidermis y capas subepidérmicas de hojas).

En las hojas se encuentran en forma de sales (citratos, maleatos, tartratos, etc.) y como bases libres. Aunque estos metabolitos han sido encontrados en organismos de animales por la ingesta de vegetales.<sup>20</sup>

### **2.6.6 Biosíntesis de los alcaloides:**

Los precursores de los alcaloides son los  $\alpha$ -aminoácidos (L-ornitina, L-arginina, L-lisina, histidina, L-fenilalanina, L-triptofano o L-tirosina). Su biosíntesis es compleja, ya que en ella intervienen reacciones como metilaciones, reducciones, oxidaciones, deshidrataciones y condensaciones.<sup>14, 20</sup>

Los alcaloides son compuestos heterocíclicos que generalmente se sintetizan a partir de aminoácidos, tales como triptofano, tirosina, fenilalanina, lisina, arginina y ornitina, solos o combinados con terpenoide.<sup>18</sup>

Tanto en animales como en vegetales, la energía para los fenómenos vitales proviene de una cadena de oxidaciones y reducciones, en las que se producen sustancias (metabolitos) útiles para el crecimiento o reproducción del organismo o inútiles y hasta tóxicas.<sup>20</sup>

## **2.7 BERBERINA**

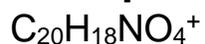
La Berberina es una sal de amonio cuaternario del grupo Protoberberine de alcaloides de Isoquinolina. Se encuentra en plantas como Berberis,

Hydrastis canadensis, amurensis Phellodendron y Coptis chinensis y Tinospora cordifolia, y en menor medida en *Argemone mexicana L.* y Eschscholzia californica. La Berberina se encuentra generalmente en las raíces, rizomas, tallos y cortezas.<sup>22</sup>

### 2.7.1 Clasificación<sup>24</sup>:

Alcaloide Isoquinolínico

### 2.7.2 Fórmula química<sup>24</sup>:



### 2.7.3 Peso molecular<sup>24</sup>:

336.37 gr/mol

### 2.7.4 Nombres químicos (IUPAC)<sup>22, 24</sup>:

- ✓ 9,10-Dimetoxi-5,6-dihidro[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-7-io.
- ✓ 7,8,13,13a-Tetradehidro-9,10-dimetoxi-2,3-[metilendioxi]berbinio.

### 2.7.5 Sinónimos:

Rizoma de Coptis; Umbellatina; Umbellatine; Umbellatin; Thalsine; Majarine; Berbinium, 7,8,13,13a-tetradehidro-9,10-dimetoxi-2,3-(metilendioxi)-; Berberine; Berberin; 9,10-Dimetoxi-2,3-(metilendioxi)-7,8,13,13a-tetrahydroberbinio; Benzo(g)-1,3-Benzodioxolo(5,6a)quinolizinio, 5,6-dihidro-9,10-dimetoxi-; catión 5,6-dihidro-9,10-dimetoxibenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio.<sup>24</sup>

### 2.7.6 Estructura química:

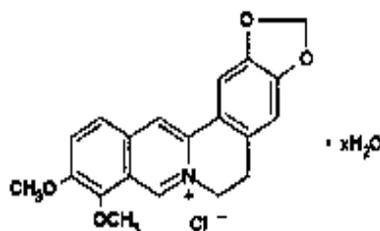


Figura 3. Estructura química de Berberina.<sup>24</sup>

### **2.7.7 Propiedades físicas y químicas:**

Alcaloide obtenido de plantas (raíces, rizomas y corteza) de las familias Ranunculaceae y Berberidaceae, incluyendo especies de los géneros *Berberis*, *Mahonia*, *Coptis*, *Thalictrum* e *Hydrastis*. Sólido cristalino en forma de agujas, de color amarillo. Su punto de fusión es igual a 145 °C. Es soluble en agua y etanol, pero insoluble en benceno, éter y cloroformo. Su solubilidad estimada en agua es de 0.116 mg/L a 25 °C o de  $3.53 \times 10^{-4}$  mg/L. Su forma aislada se presenta siempre como una sal ácida (hidrocloruro, sulfato o sulfato ácido). Frecuentemente su sal cristaliza como solvato (hidrato).<sup>24</sup>

### **2.7.8 Actividad farmacológica de la Berberina**

La Berberina muestra actividad analgésica, antipirética, antiarrítmica, antidiarreicas, antimicrobiano, queratolítico <sup>24</sup>, anti-inflamatoria, antitumorales y antivirales.<sup>41</sup>

La Berberina reduce la transcripción viral de ARN, síntesis de proteínas, y títulos de virus en una forma dependiente de la dosis.<sup>41</sup>

### **2.7.9 Otros usos de la Berberina no farmacológicos<sup>24</sup>:**

- ✓ También se le ha utilizado históricamente para teñir (lana, cuero y madera), dado su color amarillo.
- ✓ Se utiliza en la histología tinción de heparina en células cebadas.

### **2.7.10 Biosíntesis de Berberina:**

La Berberina es un alcaloide de Bencilisoquinolina derivada de la tirosina. Es sintetizada y almacenada en todos los órganos de la planta. Tiene un esqueleto carbonado básico esto se debe a enlaces con anillos isoquinolinicos y anillos bencil.

La Tirosina sufre una hidroxilación por la tirosina 3-monooxigenasa (TH) formando L-Dopa. L-Dopa desprende dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) por medio de la Tirosina Dopa dextracarboxilasa (TYDC) formando Dopamina la cual se condensa por medio de reacción similar de mannich por medio de la Norclaurina sintasa (NCS) a S-Norcoclaurina, hay formación de por medio de oxidación y metilación a la S-adenosil metionina (SAM) en las reacciones para la formación de S-Coclaurina, S-N-Metilcoclaurina.

La formación de Reticulina es dada por la reacción S-N-Metilcoclaurina con la enzima 3'-hidroxi-N-metil-(S)-coclaurina 4'-O-metiltransferasa (4'OMT), las reacciones dadas desde la Tirosina hasta (S)- Reticulina son realizadas en Citosol.

La enzima puente de Berberina (BBE) cataliza a Reticulina llevándose a cabo una reacción de oxidativa entre el fenol y el grupo N-metilo (entrando Oxígeno  $O_2$  y liberando peróxido de hidrogeno  $H_2O_2$ ) y formándose la S-Escoulerina. La enzima (S)-Scoulerina-9-O-metiltransferasa (SOMT) realiza una reacción de metilación por medio de la S-adenosil metionina (SAM) en la base nitrogenada para la formación S-Tetrahydrocolumbamina, es oxidada por (S)-Canadina sintasa (Cyp719A1) para la formación del anillo metilendioxi de la orto-metoxifenol, a través de una enzima de Oxígeno ( $O_2$ ), y NADPH-citocromo P-450-dependiente formándose así la (S)-Canadina. La (S)-Tetrahydroxyprotoberberina oxidasa oxida (STOX) a la (S)-Canadina (reacciones dadas en la vesícula biosintetizadora de alcaloides VSA) de para dar como resultado Berberina para ser almacenada en vacuola.<sup>21</sup>

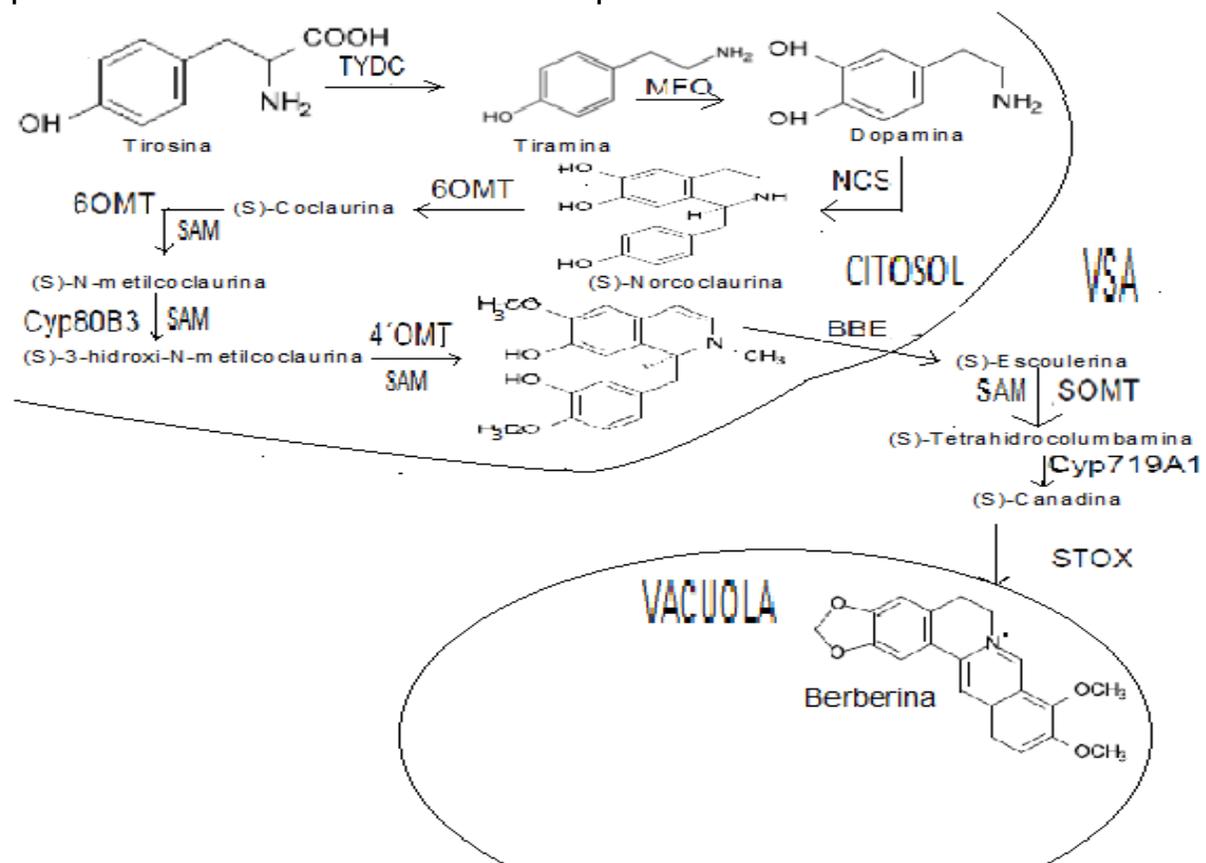


Figura 4. Biosíntesis de Berberina. Contreras Salgado(2014)

## 2.8 EXTRACCIÓN DE ALCALOIDES

Los alcaloides se encuentran en forma de sales o en combinaciones solubles, por lo cuál se utilizan disolventes orgánicos que son volátiles (Cloroformo, Metanol, Etanol, Acetona, etc.) y agua correspondientemente a función del pH. Los solventes comúnmente más empleados para la extracción de alcaloides son el metanol y etanol, estos solventes poseen alta polaridad y permiten extraer los alcaloides (libres o en forma de sales) de la materia vegetal.<sup>22</sup>

Existen dos métodos generales de extracción de alcaloides:

- ✓ Extracción en medio alcalina
- ✓ Extracción en medio ácido

### 2.8.1 Extracción en medio alcalina:

Método de extracción realizado por un solventes orgánicos (clorado, benceno, éter dietílico, etc.) en medio alcalino. La planta pulverizada se mezcla con una solución acuosa alcalina que desplaza los alcaloides de sus combinaciones salinas y las bases así liberadas.<sup>18, 22</sup>

### 2.8.2 Extracción en medio ácido:

La planta es extraída con agua acidulada, alcohol o solución hidroalcohólica acidulada. Los extractos de alcaloides se obtienen en forma de sal, por lo que son tratados con solventes orgánicos no miscibles como el etanol, tolueno etc. En otro caso el material vegetal es extraído directamente con una solución acuosa ácida.<sup>22</sup>

## 2.9 EXTRACCIÓN DE LA MATERIA PRIMA

La materia prima vegetal se define como la planta fresca, droga vegetal o preparado fitoterapéutico. En la industria se utiliza preferentemente como materia prima, el material vegetal seco, una vez que este material se sometió a procesos de secamiento y estabilización. La obtención del extracto a partir de la materia vegetal, es necesario ser extraído con un solvente que cumple con las características de los principios activos como lo son la solubilidad y estabilidad.<sup>22</sup>

### **2.9.1 Maceración:**

La maceración está precedida por la selección de la materia prima. Se separa manualmente los materiales extraños como pedazos de madera, metal, impurezas y materiales de otra naturaleza. Poner en contacto la materia vegetal con suficiente cantidad de solvente en un recipiente cerrado, a temperatura ambiente, durante varios días con agitación ocasional, transcurrido el tiempo de contacto de la materia vegetal con el solvente se decanta con ayuda de papel filtro para obtener el extracto sin residuos no deseados (restos de planta).<sup>22</sup>

### **2.9.2 Naturaleza del solvente:**

El solvente elegido debe de cumplir con una separación adecuada para la extracción de compuestos, el tipo de solvente es elegido dependiendo de las características de los compuestos a extraer conocidos (consultar monografía del producto en las farmacopeas). El solvente extrae ciertas sustancias selectivamente, existen diferentes solventes para cada uno de éstos. Los solventes más utilizados son los alcoholes algunas veces en mezcla con agua, estos suelen ser los solventes por excelencia en obtención de alcaloides como lo es la Berberina.<sup>23</sup>

## **2.10 AISLAMIENTO DE ALCALOIDES**

El método a usar para el aislamiento de alcaloides desconocidos de plantas no estudiadas fitoquímicamente, dependerá principalmente de la naturaleza de la planta, del órgano que se use, la obtención y del tipo de alcaloide que se supone contenga.

Cuando se trata de plantas con alcaloides conocidos como la corteza de quina, opio, hojas de coca, etcétera, se aplican los métodos adecuados que ya se han comprobado y que están en uso para su producción.

Muchos alcaloides y sus sales son solubles en alcohol; otros se solubilizan con dificultad y existen los que son totalmente insolubles en este disolvente, pero solubles en soluciones acuosas ácidas o en otros disolventes orgánicos; por lo general, debe efectuarse un estudio preliminar para detectar la presencia de los alcaloides en la planta.<sup>16</sup> En campo durante la recolección de muestra recién realiza pruebas comunes para alcaloides, el extracto proviene de la maceración del

material con HCl diluido se precipita con reactivo de Dragendorff o ácido yodoplastico.<sup>42</sup>

## 2.11 CROMATOGRAFÍA

La cromatografía es una técnica desarrollada a principios del siglo XX, que permite la separación de sustancias que se encuentran en una mezcla. El nombre cromatografía (*kromos*: color, *graphos*: descripción) se debe a que las primeras separaciones que se llevaron a cabo con pigmentos de plantas, los cuales se observaban como bandas coloridas. En general, la cromatografía es un proceso de migración diferencial, en el cual los componentes de una mezcla son transportados por una fase móvil (gas o líquido), y retenidos selectivamente por una fase estacionaria que puede ser un líquido o un sólido.<sup>25</sup>

### 2.11.1 Cromatografía en capa delgada:

Esta técnica es una forma de cromatografía de adsorción, el grosor del cromatoplaqueta varia de unos 0.25 a 0.30 mm de espesor que está compuesto de adsorbentes sólidos (alúmina o sílica gel) sobre vidrio, plástico o aluminio. La muestra, que por lo general es una mezcla de compuestos orgánicos, se aplica cerca del final de la placa un pequeño volumen de solución, lo normal son unos cuantos Microlitros que contienen microgramos de los compuestos. La placa se deja secar al aire, para posteriormente sumergirla en una cámara para cromatografía en condiciones de saturación, la cual contiene una fase móvil adecuada. El disolvente corre de una forma ascendente sobre la capa fina del sólido, conforme se desplaza, los componentes de la muestra son arrastrados a lo largo de la placa, la velocidad del arrastre depende de la solubilidad en la fase móvil y de sus interacciones con el sólido. Después que el solvente ha migrado por lo menos dos terceras partes, la placa se seca y las manchas se examinan.<sup>26</sup>

“El movimiento de cada sustancia en un determinado sistema es característico y puede ser un dato valioso en la identificación de ella. Esta característica se conoce con el nombre  $R_f$  (relación de frente) y representa la distancia recorrida por el compuesto, con relación a la

distancia recorrida por la fase móvil por lo que sus valores siempre oscilarán entre 0 y 1.” (SECRETARIA DE SALUD, 2004, p.375)

Para determinar el  $R_f$ :

$$R_f = \frac{\text{distancia recorrida por un compuesto desde el origen}}{\text{distancia recorrida por el frente de la fase móvil}}$$

## 2.12 PURIFICACIÓN DE ALCALOIDES

La purificación de alcaloides son métodos utilizados para la eliminación de impurezas (compuestos orgánicos de bajo peso molecular o partes de sales minerales) en algún método de extracción de alcaloides, los cuales pueden influir con los resultados, ya que los metabolitos secundarios (alcaloides) no se obtienen puros, es decir, se encuentran en mezcla con alguna otra sustancia básicas o complejas.

La cristalización es uno de los métodos utilizados para la purificación de alcaloides, de igual manera la utilización de cromatografía en capa delgada (silice o alúmina), estos métodos no solo son utilizados para purificación si no también como herramienta para identificar alcaloides o la composición de alguna sustancia desconocida, para esto es importante la utilización de sustancias patrón como control.<sup>23</sup>

## 2.13 PREFORMULACIÓN

Se define como el estudio de las características fisicoquímicas y biofarmacéuticas de un principio activo solo o en combinación con el excipiente en el desarrollo de un medicamento, con el objetivo de ser seguro, eficaz y estable.<sup>18</sup>

## 2.14 FORMULACIÓN

La formulación puede ser definida como un conjunto de operaciones que crean una mezcla con ingredientes como principios activos y excipientes, los cuales conforman una forma farmacéutica. La formulación está basada en especificaciones de calidad establecidos con el objetivo de asegurar la eficacia de la sustancia activa.<sup>28</sup>

## 2.15 INGREDIENTES ACTIVOS Y VEHÍCULOS UTILIZADOS EN LA FORMULACIÓN

### 2.15.1 Ácido láctico

El Ácido láctico fue descubierto en 1780 por el químico sueco Scheele, quien lo aisló de leche agria, en 1881, Littleton inicia la fermentación a escala industrial. Es un compuesto muy versátil utilizado en la industria química, farmacéutica, de alimentos y de plásticos.

Existen dos isómeros ópticos, el D (-), láctico y el L (+) láctico y una forma racémica constituida por fracciones equimolares de las formas D (-) y L (+). A diferencia del isómero D (-), la configuración L (+) es metabolizada por el organismo humano.

Ambas formas isoméricas del Ácido láctico pueden ser polimerizadas y se pueden producir polímeros con diferentes propiedades dependiendo de la composición.<sup>28, 29, 30</sup>

Es un producto intermediario del metabolismo celular, puede obtenerse también por síntesis en laboratorio para fines comerciales. Es un líquido oleoso de incoloro a ligeramente amarillo.<sup>28</sup>

#### 2.15.1.1 Fórmula química<sup>35</sup>:



#### 2.15.1.2 Peso molecular<sup>35</sup>:

90,08 gr/mol

#### 2.15.1.3 Sinónimos<sup>35</sup>:

Acido 2-hidroxipropanoico

Ácido 1-Hidroxietanecarboxílico

#### 2.15.1.4 Estructura química:

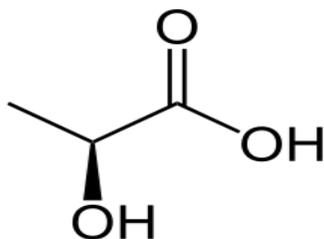


Figura 4. Estructura del Ácido láctico.<sup>35</sup>

### 2.15.1.5 Propiedades físicas y químicas:

- ✓ Estado físico: Líquido.<sup>29</sup>
- ✓ Color: Incoloro.<sup>30</sup>
- ✓ Olor: Inodoro.<sup>32</sup>
- ✓ pH: 3.9<sup>33</sup>
- ✓ Índice de refracción: 1,4414<sup>33</sup>
- ✓ Punto de fusión: L(+) y D(-) 52,8 a 54°C<sup>33</sup>
- ✓ Punto de ebullición: 125-140°C<sup>33</sup>
- ✓ Gravedad específica: 1206<sup>32</sup>
- ✓ Calor de combustión: 3616 cal/g<sup>33</sup>
- ✓ Viscosidad: 40,33 mNsm<sup>-2</sup><sup>33</sup>
- ✓ Densidad: 1,249 Kg/m<sup>3</sup><sup>33</sup>
- ✓ Constante dieléctrica: 22  $\epsilon$ .<sup>28, 29</sup>

### 2.15.1.6 Identificadores químicos<sup>31</sup>:

- ◆ Inflamabilidad 3. Líquidos y sólidos que pueden encenderse en casi todas las condiciones de temperatura ambiental.
- ◆ Salud 1. Materiales que causan irritación, pero solo daños residuales menores aún en ausencia de tratamiento médico.
- ◆ Inestabilidad / Reactividad 1. Materiales que por sí son normalmente estables, pero que pueden llegar a ser inestables sometidos a presiones y temperaturas elevadas o que pueden reaccionar al contacto con el agua, con alguna liberación de energía, aunque no en forma violenta.
- ◇ Inestabilidad / Reactividad. Materiales que por sí son normalmente estables, pero que pueden llegar a ser inestables sometidos a presiones y temperaturas elevadas o que pueden reaccionar al contacto con el agua, con alguna liberación de energía, aunque no en forma violenta.

### 2.15.1.7 Usos del Ácido láctico:

Se utiliza en la fabricación de productos cosméticos y farmacéuticos.<sup>31</sup> El Ácido láctico y sus derivados como sales y ésteres son ampliamente utilizados en la industria alimenticia, química, farmacéuticas, del plástico, textil, la agricultura, alimentación animal entre otros.

En la industria alimenticia se usa como acidulante y conservante. Las industrias químicas lo utilizan como solubilizador y como agente controlador de pH. En la producción de pinturas y resinas, puede ser utilizado como solvente biodegradable. En la industria de plásticos es utilizado como precursor del ácido poliláctico (PLA), un polímero biodegradable con interesantes usos en la industria y la medicina; se considera ésta la principal aplicación del ácido y la causa por la cual á aumentado considerablemente su demanda.<sup>28</sup>

En la industria farmacéutica, sus sales de hierro y calcio tienen un importante uso en la producción de drogas.<sup>29</sup>

#### **2.15.1.8 Producción industrial del Ácido láctico:**

El Ácido láctico puede ser obtenido por vía química o biotecnológica. La producción química, está basada en la reacción de acetaldehído con Ácido cianhídrico (HCN) para dar lactonitrilo, el cual puede ser hidrolizado a Ácido láctico; otro tipo de reacción se basa en la reacción a alta presión de acetaldehído con monóxido de carbono y agua en presencia de Ácido sulfúrico como catalizador. La síntesis química tiene la desventaja que el Ácido láctico producido es una mezcla de D y L Ácido láctico óptimamente inactivo, por lo cual el 90% del Ácido láctico producido en el mundo es elaborado por vía biotecnológica.<sup>30, 28</sup>

### **2.15.2 Ácido salicílico**

El Ácido salicílico, perteneciente al grupo de los agentes analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios, fue descrito por primera vez en el siglo XVIII por el reverendo Richard Stone que observó que las infusiones de la corteza del sauce blanco común (*Salix alba vulgaris*) curaba la fiebre. Recién en 1838, el químico Italiano Rafaele Piria obtuvo Ácido salicílico a partir de la salicilina. El Ácido salicílico es un beta-hidro-xiácido.<sup>34</sup>

#### **2.15.2.1 Fórmula química<sup>34</sup>:**



#### **2.15.2.2 Peso molecular<sup>34</sup>:**

138.1 gr/mol

### 2.15.2.3 Sinónimos<sup>34</sup>: Ácido 2-Hidroxibenzoico

### 2.15.2.4 Estructura química:

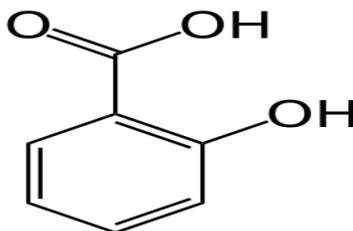


Figura 5. Estructura del Ácido salicílico.<sup>34</sup>

### 2.15.2.5 Propiedades físicas y químicas<sup>34</sup>:

- ✓ Aspecto: Sólido
- ✓ Color: Blanco
- ✓ Olor: Inodoro
- ✓ pH: 3
- ✓ Punto de fusión/punto de congelación: 159 °C
- ✓ Punto inicial de ebullición: 211°C
- ✓ Punto de inflamación: 157 °C
- ✓ Solubilidad: 1,8 g/l en agua 20 °C
- ✓ Temperatura de auto-inflamación: 570 °C

### 2.15.2.6 Usos del Ácido salicílico:

Su principal consumo es como analgésico y para la elaboración de salicilatos. Así, se emplea también en: cosméticos (pomadas y talcos), aditivos para concretos (acelera el fraguado), acelerante en la vulcanización del hule, conservador de alimentos (sidras, salsas, vinagres, etc.), conservador de pegamentos adhesivos, conservador en curtiduría, ingrediente en productos dentífricos; lavados bucales, jabones especiales, agente solubilizante en licores, colorantes y pastas de estampado en la industria textil.<sup>35</sup>

## 2.15.3 Colodión elástico

### 2.15.3.1 Sinónimos<sup>36</sup>:

Colodión flexible

### 2.15.3.2 Fórmula<sup>36</sup>:

Nitrocelulosa 4 %  
Aceite ricino 5 %  
Etanol/éter dietílico c.s.

### 2.15.3.3 Datos Físico – Químicos<sup>36</sup>:

- ✓ Aspecto: líquido denso, claro, transparente
- ✓ Olor: etéreo.
- ✓ Solubilidad: insoluble en agua, miscible con alcohol y éter.

### 2.15.3.4 Propiedades y usos:

Se trata de una base farmacéutica semisólida con interés como excipiente protector, aplicándose sobre zonas reducidas de la piel. También se ha usado como vehículo para la administración de fármacos cuando se requiere una acción local prolongada, ya que origina una película que mantiene contacto durante bastante tiempo los principios activos con la piel. Es un excipiente exclusivamente de uso externo.<sup>36</sup>

## 2.15.4 Etanol

Es el producto químico orgánico sintético más antiguo empleado por el hombre además es uno de los más importantes.<sup>37</sup>

### 2.15.4.1 Sinónimos<sup>37</sup>:

Alcohol etílico

### 2.15.4.2 Formula molecular<sup>37</sup>:

C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O

### 2.15.4.3 Peso Molecular<sup>37</sup>:

46,07 gr/mol

#### **2.15.4.4 Datos Físico – Químicos<sup>37</sup>:**

- ✓ Aspecto: Líquido transparente e incoloro.
- ✓ Olor: Característico.
- ✓ Punto de ebullición: 78,5°C
- ✓ Punto de fusión: -114,1°C
- ✓ Punto de inflamación: 13°C
- ✓ Temperatura de auto ignición: 425°C
- ✓ Presión de vapor: (20°C) 59 mbar
- ✓ Densidad (20/4): 0,804 Kg/m<sup>3</sup>
- ✓ Solubilidad: Miscible con agua.

#### **2.15.4.5 Propiedades y usos:**

Se trata de un antiséptico con acción bactericida y desinfectante contra las formas vegetativas de los microorganismos cuando está al 60 – 96 %, pero su actividad frente a esporas es muy pequeña.

Generalmente para este fin se usa al 70 %, que es cuando presenta su máxima acción.

Se usa para desinfectar la piel ante heridas y llagas, antes de una inyección, antes de una intervención quirúrgica, o simplemente para desinfectar manos y superficies.

Es compatible con los demás conservantes e incluso les potencia su acción. Es un excelente disolvente, el más usado para la preparación de soluciones en formulación magistral en forma de solución hidroalcohólica. La proporción de Agua y de Alcohol dependerán de la solubilidad de las materias primas a vehiculizar. Así, para sustancias iónicas suele usarse un 30 – 60 % de Alcohol, y para las no – iónicas un 60 – 96 %, siendo lo más habitual un 70 %.

También presenta propiedades rubefacientes, astringentes, antiinflamatorias, y hemostáticas, utilizándose por vía tópica para estos fines.<sup>37</sup>

# **CAPÍTULO III**

## **“MARCO LEGAL”**

# LEY GENERAL DE SALUD

Esta ley fue publicada en el diario oficial de la federación en 1984, cuando estaba en la presidencia Miguel de la Madrid Hurtado. Nuestra constitución mexicana, es precisa al estipular en su artículo 4° el derecho a la salud.

La Ley General de Salud es la que reglamenta la protección a tal derecho fundamental; tiene como objetivo la extensión de actitudes solidarias y responsables de la población en la preservación, conservación, mejoramiento y restauración de la salud, sin dejar de lado el conocimiento para el adecuado aprovechamiento y utilización de los servicios de salud, y el desarrollo de la enseñanza y la investigación científica y tecnológica para la salud.

Los apartados de la Ley General de Salud que cumple el presente trabajo es el CAPÍTULO IV.-Medicamentos relacionados al desarrollo de un medicamento (Artículos 221, 223, 224, 225, 226) y TÍTULO DÉCIMO SÉPTIMO (Vigilancia Sanitaria) CAPÍTULO ÚNICO.- Artículo 396. Según la Ley Federal de Salud, para que los medicamentos cumplan con los requisitos necesarios para el insumo a la salud son descritos a continuación:

## CAPÍTULO IV.- Medicamentos

**Artículo 221:** Hace referencia a las definiciones como medicamentos, fármacos, materia prima, aditivo y materiales según la ley federal de salud para un mejor entendimiento.

**Artículo 222.-** Se describen los requisitos necesarios que establece la Ley General de Salud para la autorización del registro sanitario del medicamento por la Secretaria de salud.

**Artículo 223.-** Procedimientos a seguir de acuerdo a productos con plantas medicinales.

**Artículo 224.-** Menciona la clasifica los medicamentos por forma de preparación (magistrales, oficinales, especialidades farmacéuticas), por su naturaleza (alopáticos, homeopáticos, herbolarios), con las especificaciones de cada clasificación.

**Artículo 225.-** Conlleva las especificaciones que el apartado del medicamento obligatorio para su uso y comercialización.

**Artículo 226.-** Este artículo establece la forma de obtención de los medicamentos según sea las especificaciones señaladas para el consumo así como los establecimientos de comercialización y elaboración el cual está en relación con **Artículo 227 y 227 Bis.**

**Artículo 233.-** Menciona las prohibiciones de la venta de medicamentos.

## **CAPÍTULO VII.- Establecimientos Destinados al Proceso de Medicamentos**

De acuerdo a la Norma 059 y a los artículos vasados en este capítulo de la Ley General de Salud las empresas dedicadas a los establecimientos destinados al proceso de medicamentos deberán de contar con lo descrito en cada Artículo descrito a continuación:

**Artículo 257.-** Clasifica los establecimientos para la elaboración y producción de los medicamentos así como su descripción.

**Artículo 258.-** Requisitos que deben de contar los establecimientos para la elaboración medicamentos, este artículo se relaciona con la clasificación del **Artículo 257.**

**Artículo 259.-** Se establece al responsable del producto y los requisitos que debe de reunir establecidos por la secretaria de salud.

**Artículo 260.-** Menciona los requisitos que debe de cumplir un responsable sanitario dependiendo la clasificación mencionada en el **Artículo 257.**

## **TÍTULO DÉCIMO SEXTO Autorizaciones y Certificados**

### **CAPÍTULO I.- Autorizaciones**

La Comisión de Autorización Sanitaria, expide documentos oficiales para la importación y exportación de insumos para la salud, también

emite permisos de publicidad, licencias a establecimientos, registros a productos y certificados de condición sanitaria para medicamentos. <sup>35</sup>

**Artículo 368.-** Las autorizaciones para empresas que dedican a la fabricación de medicamentos deberán registrarse con las autoridades sanitarias para la obtención del permiso correspondiente.

**Artículo 369.-** Se mencionan los responsables de otorgar dichas autorizaciones.

**Artículo 370.-** Señala las condiciones que se deben de tener en los establecimientos según lo señalado en esta Ley para evitar que las autorizaciones sean revocadas.

**Artículo 371.-** Se indica los requisitos para expedir la autorización sanitaria.

**Artículo 373.-** Se hace mención de los establecimientos citados en los artículos **198, 319, 329 y 330**, por el tipo de autorización requerida.

**Artículo 374.-** Señala el lugar de exposición de la licencia sanitaria en el establecimiento.

**Artículo 375.-** Enlista a los establecimientos que requieren de permiso sanitario.

**Artículo 376.-** Hace referencia de los productos que requieren registro sanitario, así como quien es el responsable de otorgar dicho registro.

**Artículo 376 Bis.-** Se mencionan los requisitos que deben cumplir los productos mencionados en el **Artículo 376**.

Los documentos mencionados para el registro sanitario de un medicamento se encuentran en anexos.

## **TÍTULO DÉCIMO SÉPTIMO**

### **Vigilancia Sanitaria**

## **CAPÍTULO ÚNICO**

**Artículo 396.-** Menciona las diligencias en cual la vigilancia sanitaria es llevada a cabo, estos son, por medio de verificación sanitaria o publicidad, esta última puede ser apoyada de la Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y remedios herbolarios.

**Artículo 396 Bis.-** Menciona las medidas que las autoridades sanitarias deben de tomar al detectar alguna publicidad que no reúna los requisitos exigidos por esta Ley.

## **REFERENCIAS NORMATIVAS**

Las Normas Oficiales Mexicanas son elaboradas por el Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario que establecen, las reglas, especificaciones, atributos, directrices, características o prescripciones aplicables a un producto, proceso, instalación, sistema, actividad, servicio o método de producción u operación, así como aquellas relativas a terminología, simbología, embalaje, marcado o etiquetado y las que se refieran a su cumplimiento o aplicación en materia de control sanitaria.

La preparación de medicamentos debe realizarse siguiendo procedimientos de buenas prácticas de manufactura reconocidos, por personal debidamente capacitado y bajo estricto control, empleando ingredientes con la calidad necesaria para que al final de la fabricación y durante la vida útil la especialidad farmacéutica o preparado farmacéutico cumpla con las pruebas de identidad, pureza, actividad o potencia, requisitos de acuerdo a la forma farmacéutica y vía de administración.<sup>38</sup>

Las siguientes Normas Oficiales Mexicanas mencionan los requisitos para el desarrollo de un fito-medicamento, así como las características que debe de cumplir los establecimientos para la elaboración del mismo.

**Norma Oficial Mexicana NOM-126-ECOL-2000, Por la que se establecen las especificaciones para la realización de actividades de colecta científica de material biológico de especies de flora y fauna silvestres y otros recursos biológicos en el territorio nacional.**

Establece las especificaciones para la realización de actividades de colecta científica de material biológico de flora y fauna silvestre. Es aplicada a toda persona que realice actividades de colecta científica temporal o definitiva de especies de flora o fauna silvestre con fines de investigación científica.

**Norma Oficial Mexicana NOM-248-SSA1-2011, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos dedicados a la fabricación de remedios herbolarios.**

Establece los requisitos necesarios para los procesos de los remedios herbolarios (la fabricación, almacenamiento y distribución). Es aplicada a todos los establecimientos dedicados a la fabricación de remedios herbolarios para proporcionar productos de calidad al consumidor.

**Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.**

Norma consultada en apoyo de la presente investigación, para certificar su cumplimiento normativo, la cual establece los requisitos mínimos necesarios para el proceso de fabricación de los medicamentos para uso humano comercializados en el país o con fines de investigación. Es obligatoria para todos los establecimientos a la fabricación o importación de medicamentos para uso humano comercializados en el país, así como los laboratorios de control de calidad, almacenes de acondicionamiento, depósito y distribución de medicamentos y materias primas para su elaboración.

## **Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación para fármacos.**

En esta Norma se establece los requisitos mínimos necesarios para el proceso de fabricación de los fármacos o principios activos comercializados en el país o para fármacos en desarrollo para uso en investigación clínica.

Los fármacos son uno de los elementos más importantes en la fabricación de medicamentos, los cuales son esenciales para el cuidado de la salud. La fabricación de fármacos incluye las operaciones que se realizan desde la recepción de los insumos, la producción, empaque, etiquetado, control de calidad, liberación, almacenamiento y distribución y el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación es indispensable para asegurar la calidad y pureza de los fármacos.

## **Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos.**

Norma consultada en apoyo de la presente investigación, para certificar su cumplimiento normativo, la cual menciona los estudios de estabilidad que proporcionan evidencia documentada, cómo lo es la calidad de un fármaco o un medicamento varía con el tiempo, bajo la influencia de factores ambientales como lo son:

- ✓ Temperatura
- ✓ Humedad
- ✓ Luz

Los estudios permiten establecer las condiciones de almacenamiento, periodos de reanálisis y vida útil. Se establecen los requisitos de los estudios de estabilidad que deben de efectuarse a los fármacos y medicamentos que se comercialicen en México. La cuál fue consultada para el apoyo de la presente investigación para certificar su cumplimiento normativo.

## **NORMA Oficial Mexicana NOM-241-SSA1-2012, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos dedicados a la fabricación de dispositivos médicos.**

Establece los requisitos que deben reunir los procesos, desde el diseño de la instalación, desarrollo, obtención, preparación, mezclado, producción, ensamblado, manipulación, envasado, acondicionamiento, estabilidad, análisis, control, almacenamiento y distribución de los dispositivos médicos comercializados en el país, por el tipo de insumo de que se trate; y tiene por objeto asegurar que éstos cumplan consistentemente con los requerimientos de calidad y funcionalidad para ser utilizados por el consumidor final o paciente.

### **Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y remedios herbolarios.**

Norma consultada en apoyo de la presente investigación, para certificar su cumplimiento normativo, la cual establece los requisitos que deberán contener el etiquetado de los medicamentos y los remedios herbolarios que se comercializan o suministran en el territorio nacional, sus instructivos y el etiquetado de las muestras médicas de los mismos. Dicha norma contiene un apartado para la información del etiquetado para los remedios herbolarios. La cuál fue consultada para el apoyo de la presente investigación para certificar su cumplimiento normativo.

### **Norma Oficial Mexicana NOM-052-SEMARNAT-2005, Que establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos.**

Es utilizada para identificar el tipo de residuo, ya que incluye el listado de los residuos peligrosos y sus características .Los residuos peligrosos, en cualquier estado físico, por sus características corrosivas, reactivas, explosivas, inflamables, tóxicas, y biológico-infecciosas, y por su forma de manejo pueden representar un riesgo para el equilibrio ecológico, el ambiente y la salud de la población en general, por lo que es necesario determinar los criterios, procedimientos, características y listados que los identifiquen.

## **Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la Farmacovigilancia.**

La farmacovigilancia se considera como una más de las actividades de la salud pública, destinada a la detección, identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los posibles riesgos derivados del uso de los medicamentos en humanos. Por lo tanto, es una actividad de responsabilidad compartida entre todos los agentes relacionados con el medicamento: instituciones y organismos del Sistema Nacional de Salud, profesionales de la salud, centros de investigación clínica, titulares del registro sanitario, distribuidores y comercializadores de los medicamentos, incluyendo vacunas, así como de los remedios herbolarios, que se utilicen en el tratamiento de seres humanos.

# **CAPÍTULO IV**

## **“METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN”**

## 4.1 LUGAR DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación se llevó a cabo en el Laboratorio de Control de Calidad y Desarrollo Farmacéutico de la Facultad de Químico Farmacobiología; de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

## 4.2 MATERIAL VEGETAL

Las plantas aéreas de *Argemone mexicana L.* (Chicalote) se colectaron en la comunidad de Valtierrilla perteneciente al municipio de Salamanca en el estado de Guanajuato. La especie fue identificada por medio de literatura. (UNAM, 2009)



Figura 6. *Argemone mexicana L.* Contreras – Salgado (2014).

Se obtuvieron dos muestras vegetales de diferente día. Las plantas fueron limpiadas y sanitizadas con agua y microdyn® como lo muestra las indicaciones del proveedor. Se seleccionó las partes de la planta a utilizar (raíz, hojas y tallos).

Las partes de la planta seleccionadas se pusieron a secar a la sombra a temperatura ambiente.



Figura 7. Planta seca. Contreras – Salgado (2014).

### 4.3 PREPARACIÓN DEL EXTRACTO

El extracto se preparó a partir de 20 g de la planta seleccionada *Argemone mexicana L.*, mediante maceración a temperatura ambiente con 50 mL de Alcohol etílico al 96%, por un periodo de tres días con el disolvente. Éste procedimiento se llevó a cabo por duplicado.



Figura 8. Extractos de Chicalote. Contreras – Salgado (2014).

### 4.4 EVAPORACIÓN DEL EXTRACTO

El extracto se filtró con gasa y embudo.

El extracto fue evaporado en vidrio de reloj a temperatura de 80°- 90°C con ayuda de una parrilla de calentamiento y agitación (IKA C-MAG HS7) y barra magnética. Se obtuvo 100 mg de extracto etanólico.



Figura 9. Evaporación del extracto. Contreras – Salgado (2014).

## 4.5 IDENTIFICACIÓN DE LA BERBERINA

### 4.5.1 Cromatografía en capa fina:

Se utilizó 1 mL de macerado el cual se aciduló con Ácido clorhídrico (HCl) al 10% y se puso en reposo 5 minutos. Pasado el tiempo se alcalinizó con 1 gota de Hidróxido de sodio (NaOH) al 10% y se dejó reposar nuevamente por 5 minutos.

Se depositó sobre el cromatofolio (3cm x 6cm) suficiente cantidad del extracto vegetal, se colocó el extracto a una distancia de 1 cm del extremo de la placa.

Se dejó secar el cromatofolio y se corrió en una cámara cromatográfica cuyo contenido: Cloroformo, Metanol (9.2 mL:0.8mL) a temperatura ambiente, cerrada herméticamente para evitar la evaporización de la fase móvil. Se colocó en el interior papel filtro para garantizar la saturación de la misma, por 45 min – 1h antes de utilizarla.

Se reveló el cromatofolio con reactivo de Dragendorff para la localización de las manchas de interés por visualización directa bajo una lámpara de luz ultra violeta (con longitud de onda de 254 nm) y se calculó el factor de retención (Rf).

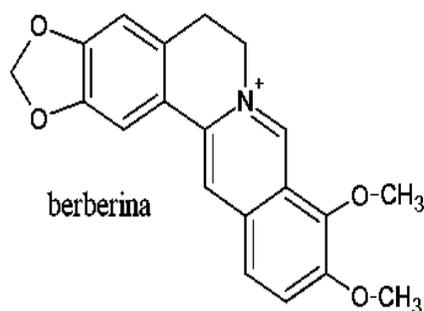


Figura 10. Estructura de Berberina. <sup>19</sup>

### 4.5.2 Identificación de cristales:

Se tomó una cantidad necesaria de extracto evaporado, se colocó en porta objetos y se observó al microscopio (40X)



Figura 11. Observación de cristales. Contreras – Salgado (2014).

### 4.5.3 Punto de fusión:

Se tomó muestra necesaria de extracto evaporado en cubre objetos y se colocó en el Determinador de Punto de Fusión (ELECSA) y se comparó resultado con la literatura.



Figura 12. Determinador de punto de fusión. Contreras – Salgado (2014).

## 4.6 ELABORACIÓN DEL FITO-MEDICAMENTO

### Material y equipo:

- ✓ Vidrio de reloj
- ✓ Balanza analítica
- ✓ Espátula de aluminio grado alimenticio
- ✓ Probeta de vidrio 10 mL
- ✓ Frascos ámbar de boca ancha de 15ml
- ✓ Vaso de precipitado de 250 mL
- ✓ Agitador de vidrio
- ✓ Embudo de filtración vástago largo
- ✓ Papel filtro
- ✓ Potenciómetro

## **Ingredientes activos o vehículos usados para la formulación:**

- ✓ Colodión elástico
- ✓ Alcohol al 96°
- ✓ Ácido salicílico
- ✓ Ácido láctico

### **4.6.1 PREFORMULACIONES**

#### **4.6.1.1 Método para preformulación 1 (Colodión elástico + Berberina).**

1. Se limpió y sanitizó el área de trabajo.
2. Se pesó 100 mg de cristales de Berberina en vidrio de reloj.
3. Se mezclaron 1 ml de etanol al 96%, 9 ml de Colodión elástico y 100 mg de cristales de Berberina en agitación constante hasta disolución total.
4. Se envasó en frasco ámbar herméticamente sellado.
5. La solución fue probada en personas con verrugas según muestras el cuadro 1.
6. Se observaron resultados.

Cuadro 1. Aplicaciones en pacientes de la preformulación 1 (Colodión elástico + Berberina).

	<b>Día 1</b>	<b>Día 2</b>	<b>Día 3</b>
<b>Paciente 1</b>	1 vez al día	2 veces al día	3 veces al día
<b>Paciente 2</b>	1 vez al día	3 veces al día	3 veces al día

Fuente: Contreras – Salgado (2014)

#### **4.6.1.2 Método para preformulación 2 (Etanol 96% + Berberina).**

1. Se limpió y sanitizó el área de trabajo.
2. Se pesó 1g de cristales de Berberina en vidrio de reloj.

3. Se mezclaron 10 mL de Etanol 96% y 1g de cristales de Berberina agitándolos hasta disolución total.
4. Se envasó en frasco ámbar herméticamente sellado.
5. La solución fue probada en pacientes con verrugas según muestras el cuadro 2.
6. Se observaron resultados.

Cuadro 2. Aplicaciones al paciente de la formulación Etanol 96% + Berberina.

	Día 1	Día 2	Día 3
Paciente 1	1 vez al día	2 veces al día	3 veces al día
Paciente 2	1 vez al día	3 veces al día	3 veces al día

Fuente: Contreras – Salgado (2014)

#### 4.6.1.3 Método para preformulación 3 (Ácido salicílico+ Etanol 96% + Berberina).

1. Se limpió y sanitizó el área de trabajo.
2. Se pesó 100 mg de cristales de Berberina en vidrio de reloj.
3. Se mezclaron 10 mL de etanol 96% y 1g de ácido salicílico hasta disolución.
4. A la disolución obtenida de Etanol 96% + Ácido salicílico se le adicionó los 100 mg de Berberina agitándolos hasta disolución total.
5. Se envasó a un frasco ámbar herméticamente sellado la mezcla.
6. La solución fue probada en pacientes con verrugas según muestras el cuadro 3.
7. Se observaron resultados.

Cuadro 3. Aplicaciones al paciente de la formulación Ácido salicílico + Etanol 96% + Berberina.

	Día 1	Día 2	Día 3
Paciente 1	2 vez al día	2 veces al día	3 veces al día
Paciente 2	2 vez al día	2 veces al día	3 veces al día

Fuente: Contreras – Salgado (2014).

## 4.6.2 PREFORMULACIÓN FINAL

### 4.6.2.1 Método para fórmula final (Ácido láctico + Berberina).

1. Se limpió y sanitizó el área de trabajo.
2. Se pesaron 100 mg de cristales de Berberina en vidrio de reloj.
3. Se mezclaron 10 mL de Ácido láctico y 100 mg de cristales de Berberina agitándolos hasta disolución total.
4. Se envasó en frasco ámbar herméticamente sellado.
5. La solución fue probada en pacientes con verrugas según muestras el cuadro 4.
6. Se observaron resultados.

Cuadro 4. Aplicaciones al paciente de la formulación Ácido láctico + Berberina.

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6
Paciente 1	2 veces al día	1 vez al día	1 vez al día	1 vez al día	0 veces al día	0 veces al día
Paciente 2	2 veces al día	2 veces al día	1 vez al día	1 vez al día	1 vez al día	1 vez al día
Paciente 3	2 veces al día	2 veces al día	2 veces al día	1 vez al día	1 vez al día	1 vez al día
Paciente 4	1 vez al día	1 vez al día	1 vez al día	0 veces al día	0 veces al día	0 veces al día

Fuente: Contreras – Salgado (2014).

## **4.7 CONTROL DE CALIDAD DEL FITO-MEDICAMENTO**

### **4.7.1 Evaluación de los caracteres organolépticos:**

Se describió aspecto, color y olor de la solución.

### **4.7.2 Determinación del pH con potenciómetro:**

- 1.- Se encendió el potenciómetro (HANNA instruments, pH 211 Microprocessor pH Meter) y se dejó reposar por 30 minutos.
- 2.- El electrodo fue limpiado con agua destilada y secado con papel absorbente suave, se depositó el electrodo en un pH de 7 a temperatura ambiente.
- 3.- Se presionó el botón de calibrar por duplicado.
- 4.- Se limpió con agua destilada y se secó con papel absorbente suave.
- 5.- Se sumergió el electrodo en un pH de 4 y se presionó el botón medir.
- 6.- Se limpió con agua de destilada y se secó con papel absorbente suave.
- 7.- Se sumergió el electrodo en la muestra con presión del botón medir y se leyó el pH de la muestra.

# CAPÍTULO V

## “RESULTADOS”

## 5.1 IDENTIFICACIÓN BOTÁNICA Y COMPARACIÓN TAXONÓMICA

La comprobación taxonómica e identificación botánica fue realizada por medio de las literaturas consultadas Las cuales son las siguientes:

### IDENTIFICACIÓN BOTÁNICA

**Forma de vida:** Herbácea erecta.

**Tamaño:** 1 metro

**Flores:** Flores solitarias situadas sobre 2-3 brácteas muy similares a las hojas, posee 3 sépalos con espinas en el ápice; 6 pétalos amarillos

**Frutos:** Fruto es una cápsula

**Semillas:** Redondas y negras.

**Raíz:** Raíz pivotante

**Tallo:** Verde-azulado y sin pelos, con numerosas espinas firmes y punzantes.

**Hojas:** Sésiles, alternas, moteadas, de color verde-azulado, lanceoladas o elípticas y transversalmente lobuladas, los lóbulos están partidos solo hasta la mitad; cada lóbulo tiene una espina en el ápice, tamaño de 25-40 cm de largo 11

**Látex:** Color amarillo



Figura 13. Planta recolectada e identificada como Argemone mexicana L.

La comparación de la muestra vegetal con la referencia de la literatura no muestra ninguna diferencia notable. Se obtuvieron los siguientes datos, como muestra en el cuadro 5, que corresponde a la comprobación taxonómica de Argemone mexicana L. (Chicalote). (UNAM, 2009)

Cuadro 5. Comprobación taxonómica de *Argemomone mexicana L.*

REINO	CLASE	FAMILIA	GÉNERO	ESPECIE
Plantae	Magnoliopsida	Papaveraceae	Argemone	Mexicana

Fuente: Contreras Salgado (2014).

## 5.2 RESULTADOS DE IDENTIFICACIÓN DE BERBERINA

### 5.2.1 Cromatografía en capa fina:

Se muestra una mancha de color amarilla al revelar con reactivo Dragendorff se determinó un  $R_f = 0.46$ .

$$R_f = \frac{3.8 \text{ cm}}{8.3 \text{ cm}} = 0.46$$

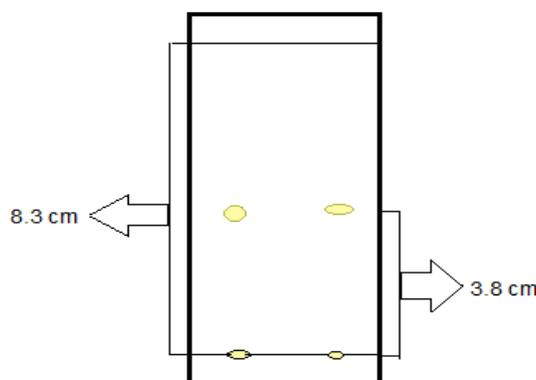


Figura 14. Representación del resultado de cromatografía. Contreras – Salgado (2014).

El color amarillo según la bibliografía (Cargua Quishpi. R. E, 2012) indica la presencia de alcaloides; así como también el  $R_f=0.46$ , indica la presencia de Berberina en ésta zona.

Consideraciones:

El proceso de separación tiene lugar por la diferente adsorción de cada componente a la superficie del soporte sólido (sílica gel), esto ocurre a través de enlaces de hidrógeno o fuerzas electromagnéticas entre la molécula orgánica y la sílica gel.

- ✓ Cuanto más polar es un compuesto (mayor número de grupos hidroxilo posee) más se retiene y menor es su Rf.
- ✓ Cuanto mayor es la polaridad del disolvente del tanque (ósea, cuanto mayor es la proporción de los disolventes más polares, Acetona, Etanol y Metanol) mayor será el espacio recorrido por todos los componentes y esta polaridad se ha de ajustar, de forma que las manchas queden centradas en la placa y se pueda analizar su composición adecuadamente.

### **5.2.2 Observación en cámara luz ultravioleta 365 nm (UV):**

Al observarse la cromatografía en cámara UV (UVP Upland, CA 91786 USA), se revelaron las sustancias presentes al emitir fluorescencia, debido a la capacidad de absorber la luz durante un tiempo mucho más prolongado.

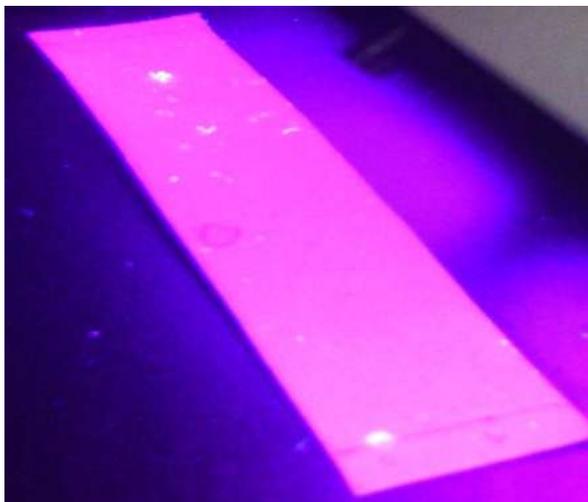


Figura 14. Fluorescencia de las sustancias en cámara UV.

### **5.2.3 Identificación de cristales:**

Se observaron cristales de Berberina con forma de agujas de color amarillo.



a) b)  
Figura 15. a) Cristales extraídos de Berberina. b) Cristales de Berberina observados en el microscopio (40X)

### 5.2.4 Punto de fusión

El punto de fusión obtenido de Berberina fue de 145°C con ayuda de un determinador de punto de fusión.

## 5.3 RESULTADOS ADQUIRIDOS DE PREFORMULACIONES

### 5.3.1 Preformulación 1 (Colodión elástico + Berberina).

Al contacto con la piel se tiene una sensación refrescante. En verrugas de tamaño grande (5 mm) se observa disminución de 2 mm en tamaño, en las primeras aplicaciones de la fórmula y en verrugas de aproximadamente 1mm no se observa ningún efecto. El Colodión elástico se utilizó como vehículo para ésta preformulación; por contener una base de éter se evaporaba muy rápido nuestro fito-medicamento.



a)

b)

Figura 16. a) Inicio del tratamiento con Preformulación 1; b) Término del tratamiento de Preformulación 1 en paciente 1 con resultados negativos.



c)

d)

Figura 17. c) Inicio del tratamiento con Preformulación 1; d) Término del tratamiento de la Preformulación 1 en paciente 2 con resultados negativos.

### **5.3.2 Preformulación 2 (Etanol 96% + Berberina).**

En la Preformulación 2 no se observó ningún cambio en la verruga.

### **5.3.3 Preformulación 3 (Ácido salicílico + Etanol 96% + Berberina).**

Al ponerlo en contacto con la piel se tenía una sensación de refrescante, en las verrugas no se observó ningún cambio, en la piel se observó mayor suavidad en la misma.

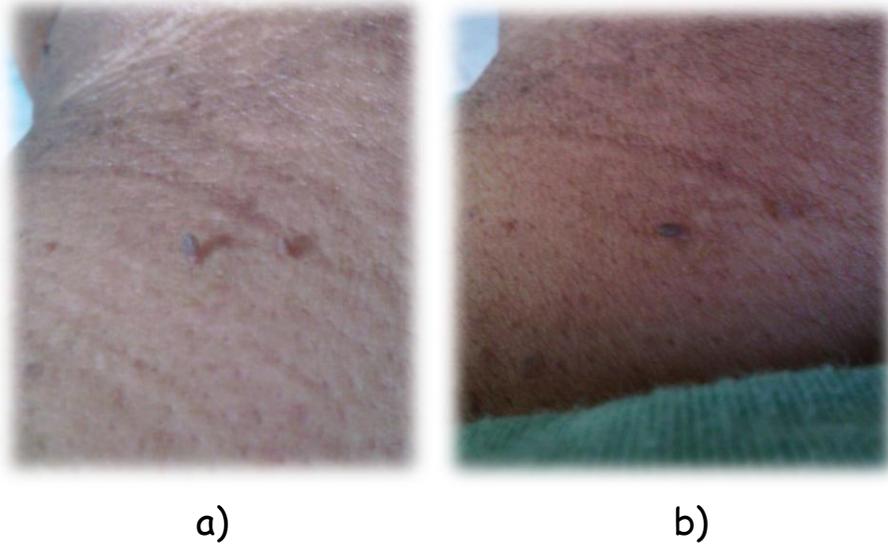


Figura 18. a) Iniciación del tratamiento con Preformulación 3; b) Término del tratamiento en paciente 2 con resultados negativos.

## **5.4 RESULTADOS DE LA PREFORMULACIÓN FINAL (Ácido láctico + Berberina)**

Al inicio del tratamiento la aplicación fue de 2 veces al día, en la segunda aplicación se observaron reacciones como sensibilidad de la piel, comezón y ardor, por éstas manifestaciones se redujo la dosis a una aplicación diaria.

Los efectos en las verrugas grandes, de aproximadamente 5mm de altura, fueron visible en la tercera aplicación, donde se observó descamación de la piel, oscurecimiento de la cabeza de la verruga y enrojecimiento en la base. El tiempo necesario para la eliminación de las verrugas grandes con una aplicación diaria fue de 6 a 8 días, en donde se eliminaron en su totalidad, quedando una costra que con el tiempo la piel cicatrizó eliminándola sin quedar marca alguna.

Los efectos en verrugas pequeñas (1mm) fueron observados a la segunda aplicación ya que éstas tomaban una tonalidad oscura, en la tercera aplicación se observó la eliminación total de la misma, la piel queda con descamación y sin cicatriz.

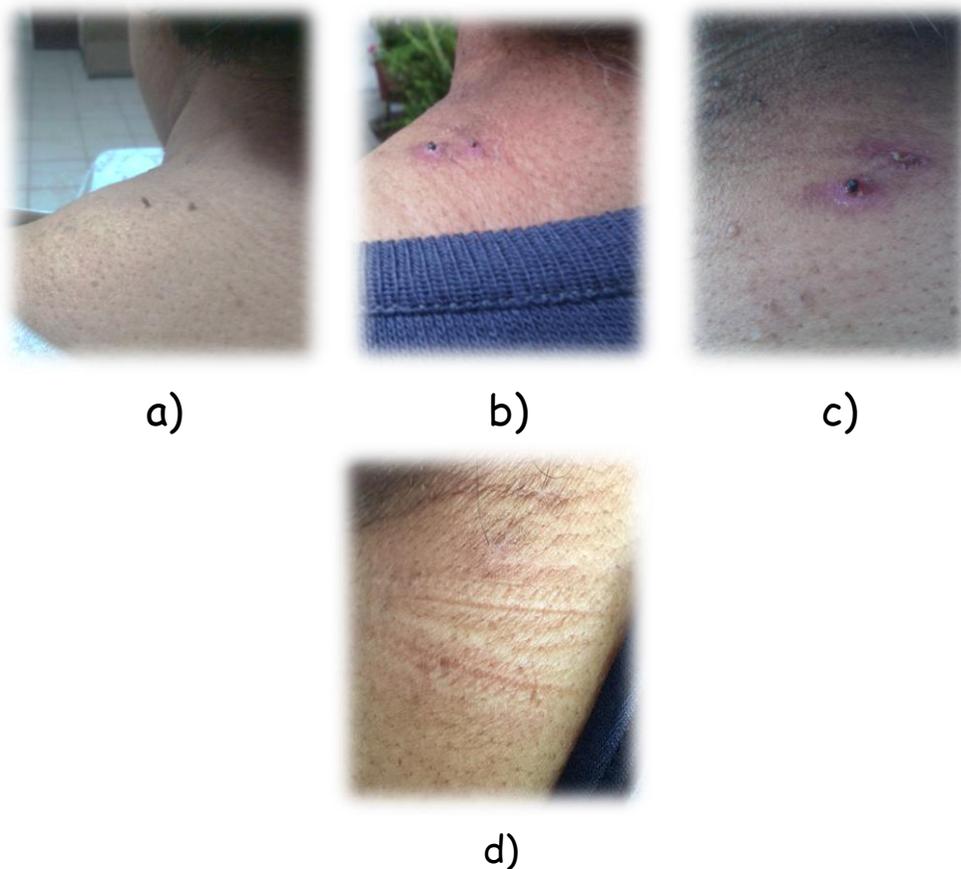


Figura 19. a) Iniciación del tratamiento con formulación final en hombro; b) Seguimiento del tratamiento con Formulación final; c) Se muestra efecto queratolítico; d) Término del tratamiento de Formulación final con resultado muy satisfactorio.



Figura 20. e) Iniciación del tratamiento con Formulación final en barbilla; f) Seguimiento del tratamiento de Formulación final con resultados de desinflamación; g) Término del tratamiento de la Formulación final con resultados muy satisfactorios.

## **5.5 CONTROL DE CALIDAD DEL FITO-MEDICAMENTO (Berberina + Ácido láctico)**

### **5.5.1 Análisis organoléptico:**

- ✓ Aspecto.- Aceitoso
- ✓ Color.- Verde
- ✓ Olor.- Pasto

### **5.5.2 pH:**

Con potenciómetro resultado de 3.0

### **5.5.3 Solubilidad:**

Soluble en etanol al 96%, insoluble en agua.

### **5.5.4 Ensayo de identidad:**

Cromatografía en capa fina (CCF) con Rf 0.46 positivo en presencia de Berberina.

### **5.5.5 Punto de fusión de cristales de Berberina:**

Punto de fusión de 145°C.

## CONCLUSIONES

Detección positiva de Berberina en Argemone mexicana L. colectada en Valtierrilla perteneciente al municipio de Salamanca en el estado de Guanajuato, mediante la prueba analítica de cromatografía en capa fina.

La sinergia demostrada, entre la Berberina y el Ácido Láctico, fue la combinación con mayor efecto terapéutico para eliminar las verrugas. En un periodo no mayor de 6 días, los resultados reportaron la desaparición de verrugas en pacientes en los que se probó el producto.

Por lo que se concluye la efectividad queratolítica de la Berberina extraída de Argemone mexicana L. para el tratamiento de verrugas.

## GLOSARIO

**Angiosperma.** Forman el grupo más extenso del reino de las Plantas, tienen flores y producen frutos con semillas.

**Delicuescencia.** Propiedad de algunos sólidos de volverse líquidos lentamente al absorber la humedad del aire.

**Disolución.** Mezcla homogénea de sustancias en iguales o distintos estados de agregación.

**Disolvente.** Líquidos o gases que puede extraer otras sustancias.

**Eflorescencia.** Conversión espontánea de ciertas sales en polvo al perder el agua de la cristalización.

**Excipiente.** Parte no activa e inerte de un medicamento que sirve de transporte del principio activo o fármaco.

**Excrecente.** Pequeñas masas de tejido que se forman sobre la superficie de la piel.

**Extracción.** Técnica empleada para separar un producto orgánico de una mezcla de reacción o para aislarlo de sus fuentes naturales.

**Extracto.** Sustancia obtenida por extracción de una parte de una materia prima, a menudo usando un solvente.

**Fraguado.** Proceso de endurecimiento y pérdida de plasticidad.

**Metabolito.** Producto intermedio y producto del metabolismo.

**Oleoso.** Consistencia aceitosa.

**pH.** Potencial Hidrógeno, indicador del número de iones de hidrógeno.

**Queratolítico.** Agente terapéutico que tiene la propiedad de disolver la queratina.

**Sinergia.** Interacción entre fármacos por la cual potencian mutuamente sus efectos.

**Tisana:** Bebida que se consigue al hervir determinadas combinaciones de hierbas o especias en agua.

**Vehículo.** Sustancia que se emplea en las formulaciones farmacéuticas para diluir el complejo total hasta un volumen o peso determinado.

# **ANEXOS**

# ANEXO 1.- PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO (PNT).



PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS

Independencia N°591, Col. Valtierra.  
Salamanca, Gto. México, C.P. 36881

<b>PROCEDIMIENTO DE ELABORACIÓN DE FORMAS FARMACEUTICAS</b>	
Código: PN/L/FF/001/00	Página 1 de 5
Sustituye a:	Fecha de aprobación: 11 de Diciembre 2014

## ELABORACIÓN DE UNA SOLUCIÓN

### INDICE

- 1.- Objetivo
- 2.- Responsabilidad de aplicación y alcance
- 3.- Definiciones
- 4.- Descripción
  - 4.1.- Fórmula patrón
  - 4.2.- Material y equipo
  - 4.3.- Entorno
  - 4.4.- Método patrón
  - 4.5.- Acondicionamiento
  - 4.6.- Controles
- 5.- Registro
- 6.- Control de cambios
- 7.- Anexos

<b>Redactado por:</b>	<b>Revisado por:</b>	<b>Aprobado por:</b>

Elaboración de los Procedimientos Normalizados de Trabajos (PNT)	Código: PN/L/FF/001/00
	Página 2 de 5

Procedimientos relacionados:

## 1.- OBJETIVO:

Definir el procedimiento para la elaboración de una solución líquida no estéril.

## 2.- RESPONSABILIDAD DE APLICACIÓN Y ALCANCE

La responsabilidad de aplicación y alcance de este procedimiento recae sobre todo el personal (técnico y / o auxiliar) que proceda a la elaboración de soluciones líquidas no estériles.

## 3.- DEFINICIONES

**Solución:** Preparado líquido, transparente y homogéneo, obtenido por disolución de él o los principios activos y aditivos en agua, y que se utiliza para el uso externo o interno.

**Solución líquida:** Solución en la que el solvente es líquido y el soluto es sólido o líquido.

**Envase primario:** Es un artículo que contiene un fármaco o preparado farmacéutico y está en contacto directo con él, durante su vida útil.

## 4.- DESCRIPCIÓN

### 4.1.- Fórmula patrón:

En general se ajusta a:

Berberina.....0.01%  
 Ácido láctico.....10 mL

### 4.2.- Material y equipo:

- ✓ Vidrio de reloj
- ✓ Balanza analítica
- ✓ Espátula de aluminio grado alimentici

Procedimientos relacionados:

- ✓ Espátula de aluminio grado alimenticio
- ✓ Probeta de vidrio 10 mL
- ✓ Vaso de precipitado de 250 mL
- ✓ Agitador de vidrio
- ✓ Embudo de filtración vástago largo
- ✓ Papel filtro

#### **4.3.- Entorno:**

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

#### **4.4.- Método patrón:**

1. Obtener cristales de Berberina.
2. Pesar Berberina.
3. Mezclar Berberina y Ácido láctico.
4. Agitar hasta disolución.
5. Envasar en frasco ámbar herméticamente sellado.

#### **4.5.- Acondicionamiento**

El tipo de envase utilizado debe ser adecuado y compatible con la solución que contiene. Debe ir acompañado del dispositivo adecuado que permita medir el volumen prescrito

**Envase de dosis múltiple:** Es aquel que contiene un preparado farmacéutico suficiente para dos o más dosis, que permite extraer porciones necesarias de contenido sin cambios de la potencia, calidad y pureza de la porción remanente.

**Envase hermético:** Protege al contenido de la contaminación con sólidos, líquidos y vapores extraño, así como de la pérdida de material; impide también la eflorescencia, deliquesencia o evaporación en las condiciones normales de manipulación, almacenamiento y transporte.

**Envase que evita el paso de la luz:** Es aquel que protege su contenido de lo

Elaboración de los Procedimientos Normalizados de Trabajos (PNT)	Código: PN/L/FF/001/00
	Página 4 de 5

Procedimientos relacionados:

efectos de la luz, por virtud de las propiedades específicas del material de que está compuesto, incluyendo cualquier recubrimiento que le haya sido aplicado.

**Envase de polietileno de baja densidad:** Es obtenido de la polimerización de etileno bajo alta presión en presencia de oxígeno o por formación de radicales libre como catalizadores. Este material ofrece una buena resistencia a la corrosión y baja permeabilidad.

**4.6.- Controles**

- ✓ Caracteres organolépticos:
  - Aspecto.- Aceitoso
  - Color.- Verde
  - Olor.- Pasto
  
- ✓ pH procedimiento general PN/L/CP/001/00: Con potenciómetro resultado de 3.0
  
- ✓ Solubilidad: Soluble en etanol al 96%, insoluble en agua.

**5.- REGISTROS:**

No aplica.

**6.- CONTROL DE CAMBIOS**

Versión nº	Cambios realizados	Fecha



# ANEXO 2.- REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS HERBOLARIOS.

<b>SALUD</b> <small>SECRETARÍA DE SALUD</small>		<b>Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios</b>	<b>Cofepris</b>  <small>Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios</small>
<b>Autorizaciones, Certificados y Visitas</b>			
No. DE INGRESO (USO EXCLUSIVO DE LA COFEPRIS)		NO. RUPA	

ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO, LA GUÍA Y EL LISTADO DE DOCUMENTOS ANEXOS.  
LLENAR CON LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MÁQUINA O A COMPUTADORA.

<b>1 SOLICITUD DE:</b>					
		ALTA O NUEVO	MODIFICACIÓN	PRORROGA	OTROS
LICENCIA	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
PERMISO	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
PERMISO DE IMPORTACION O EXPORTACION	<input type="checkbox"/>	1ª VEZ <input type="radio"/>	SUBSECUENTE <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
REGISTRO	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	REVOCACIÓN <input type="radio"/>
AUTORIZACIÓN	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	SÓLO PARA PROTOCOLOS <input type="radio"/>	SÓLO PARA TERCERO AUTORIZADO <input type="radio"/>	
CERTIFICADO	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
VISITA DE VERIFICACIÓN	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>			
TARJETA DE CONTROL SANITARIO	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
HOMOCLAVE DEL TRÁMITE:		NOMBRE DEL TRÁMITE:			
MODALIDAD DEL TRÁMITE:					

<b>2 MODIFICACIÓN DE: (sólo en caso de haber seleccionado este campo en la sección 1)</b>	
NÚMERO DE DOCUMENTO A MODIFICAR:	
DICE / CONDICIÓN AUTORIZADA	DEBE DECIR / CONDICIÓN SOLICITADA

SI EL ESPACIO ES INSUFICIENTE PODRÁ AMPLIAR EL CAMPO.

<b>3 DATOS DEL PROPIETARIO :</b>			
NOMBRE DEL PROPIETARIO (PERSONA FÍSICA) O RAZÓN SOCIAL (PERSONA MORAL)			R.F.C.
			CURP (DATO OPCIONAL)
CALLE, NÚMERO EXTERIOR Y NÚMERO O LETRA INTERIOR	COLONIA	DELEGACIÓN O MUNICIPIO	
LOCALIDAD	CODIGO POSTAL	ENTIDAD FEDERATIVA	
ENTRE CALLE	Y CALLE	TELÉFONO	FAX

<b>4 DATOS DEL ESTABLECIMIENTO:</b>			
RAZÓN SOCIAL O DENOMINACIÓN DEL ESTABLECIMIENTO			R.F.C.
			DELEGACIÓN O MUNICIPIO
CALLE, NÚMERO EXTERIOR Y NÚMERO O LETRA INTERIOR	COLONIA	ENTIDAD FEDERATIVA	
LOCALIDAD	CODIGO POSTAL	ENTIDAD FEDERATIVA	
ENTRE CALLE	Y CALLE	TELÉFONO	FAX
No. DE LICENCIA SANITARIA O INDIQUE SI PRESENTÓ AVISO DE FUNCIONAMIENTO			R.F.C. DEL RESPONSABLE SANITARIO
CLAVE (SCIAN)	DESCRIPCIÓN DEL SCIAN		

HORARIO:	D	L	M	M	J	V	S	DE		A		FECHA DE INICIO DE OPERACIONES (4)	DIA	MES	AÑO
	D	L	M	M	J	V	S	DE		A					

(4) SOLO PARA EL ALTA DE LICENCIA SANITARIA.

<b>INDIQUE NOMBRE COMPLETO, C.U.R.P. Y CORREO ELECTRÓNICO</b>			
<b>REPRESENTANTE LEGAL</b>			
NOMBRE COMPLETO	C.U.R.P.	(DATO OPCIONAL)	CORREO ELECTRÓNICO
<b>PERSONA AUTORIZADA</b>			
NOMBRE COMPLETO	C.U.R.P.	(DATO OPCIONAL)	CORREO ELECTRÓNICO

5 DATOS DEL PRODUCTO:																																																		
<b>Consultar instructivo de llenado.</b>	<b>PRODUCTO</b>																																																	
1) NOMBRE DE LA CLASIFICACIÓN DEL PRODUCTO O SERVICIO	PRODUCTO																																																	
2) ESPECIFICAR																																																		
3) DENOMINACIÓN ESPECÍFICA DEL PRODUCTO																																																		
4) NOMBRE (MARCA COMERCIAL) O DENOMINACIÓN DISTINTIVA																																																		
5) DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL (DCI) O DENOMINACIÓN GENÉRICA O NOMBRE CIENTÍFICO O IDENTIFICADOR ÚNICO DE LA OCDE																																																		
6) FORMA FARMACÉUTICA O FORMA FÍSICA																																																		
7) TIPO DE PRODUCTO																																																		
8) FRACCIÓN ARANCELARIA																																																		
9) CANTIDAD DE LOTES																																																		
10) UNIDAD DE MEDIDA																																																		
11) CANTIDAD O VOLUMEN TOTAL																																																		
12) NÚMERO DE PIEZAS A FABRICAR																																																		
13) Kg o g POR LOTE																																																		
14) No. DE PERMISO SANITARIO DE IMPORTACIÓN O EXPORTACIÓN O CLAVE ALFANUMÉRICA																																																		
15) No. REGISTRO SANITARIO																																																		
16) No. DE ACTA																																																		
17) PRESENTACIÓN																																																		
18) USO ESPECÍFICO O PROCESO	<table border="1"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td><td>13</td><td>14</td><td>15</td><td>16</td><td>17</td><td>18</td><td>19</td><td>20</td><td>21</td><td>22</td><td>23</td><td>24</td> </tr> <tr> <td>25</td><td>26</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>25</td><td>26</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26											25	26											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24																											
25	26											25	26																																					
19) CLAVE DEL(S) LOTE(S)																																																		

20) INDICACIONES DE USO				
21) CONCENTRACIÓN				
22) INDICACIONES TERAPÉUTICAS				
23) FECHA DE FABRICACIÓN				
24) FECHA DE CADUCIDAD				
25) TEMPERATURA DE ALMACENAMIENTO				
26) TEMPERATURA DE TRANSPORTE				
27) MEDIO DE TRANSPORTE O ADUANA DE ENTRADA				
28) IDENTIFICACIÓN DE CONTENEDORES				
29) ENVASE PRIMARIO				
30) ENVASE SECUNDARIO				
31) TIPO DE EMBALAJE Y N° DE UNIDADES DE EMBALAJE				
32) N° DE PARTIDA				
33) CLAVE DEL CUADRO BÁSICO O CATÁLOGO DEL SECTOR SALUD (0888)				
34) PRESENTACIÓN DESTINADA A	EXPORTACIÓN <input type="checkbox"/> SECTOR SALUD <input type="checkbox"/>	GÉNÉRICO <input type="checkbox"/> VENTA <input type="checkbox"/>	EXPORTACIÓN <input type="checkbox"/> SECTOR SALUD <input type="checkbox"/>	GÉNÉRICO <input type="checkbox"/> VENTA <input type="checkbox"/>
35) FABRICACIÓN DEL PRODUCTO	NACIONAL <input type="checkbox"/>	EXTRANJERO <input type="checkbox"/>	NACIONAL <input type="checkbox"/>	EXTRANJERO <input type="checkbox"/>
36) UNIDAD DE MEDIDA DE AFUJICIÓN DE LA TIGIE (UMT)				
37) CANTIDAD DE UNIDAD DE MEDIDA DE APLICACIÓN DE LA TIGIE				
38) TIPO DE ORGANISMO GENÉTICAMENTE MODIFICADO (OGM) SÓLO UN PRODUCTO POR SOLICITUD				
39) NÚMERO DE PROGRAMA BIMEX (SÓLO PARA EMPRESAS QUE ESTÉN DENTRO DEL PROGRAMA PARA LA INDUSTRIA MANUFACTURERA, REGULADORA Y DE SERVICIOS DE EXPORTACIÓN)				

NOTA: REPRODUCIR ESTE RECUADRO, TANTAS VECES COMO SEA NECESARIO CONFORME A LO ESTABLECIDO EN CADA TIPO DE TRÁMITE.

<b>6 INFORMACIÓN PARA CERTIFICADOS:</b>	
USO DEL CERTIFICADO (PARA EXPORTACIÓN, REGISTRO, PROCURSA Y OTROS)	PAÍS DESTINO
ESPECIFICAR CARACTERÍSTICAS	

<b>7 PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:</b>	
NUOVO <input type="checkbox"/>	MODIFICACIÓN O ENMIENDA <input type="checkbox"/>
TÍTULO DEL PROTOCOLO	
VIA DE ADMINISTRACIÓN (Medicamentos o Dispositivos Médicos)	
NOMBRE DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL	
NOMBRE(S) DE LA(S) INSTITUCIÓN(ES) DONDE SE REALIZARÁ LA INVESTIGACIÓN	

**DATOS DE CON QUIEN EFECTUA LA OPERACIÓN:**

**8A PARA REGISTRO (MAQUILA):**

NOMBRE DEL MAQUILADOR NACIONAL O EXTRANJERO (PERSONA FÍSICA) O RAZÓN SOCIAL (PERSONA MORAL)		R.F.C. (a)
CALLE Y NÚMERO	COLONIA	DELEGACIÓN O MUNICIPIO
LOCALIDAD	CÓDIGO POSTAL	ENTIDAD FEDERATIVA
ETAPA DEL PROCESO DE FABRICACIÓN		Nº. DE LICENCIA SANITARIA O AVISO DE FUNCIONAMIENTO
NOMBRE DEL RESPONSABLE SANITARIO		R.F.C. DEL RESPONSABLE SANITARIO
TELÉFONO Y FAX	CORREO ELECTRÓNICO	

**8B FABRICACIÓN, DISTRIBUCIÓN O ALMACENAMIENTO DE PRODUCTOS IMPORTADOS O NACIONALES:**

NOMBRE DEL FABRICANTE EN EL EXTRANJERO PARA PRODUCTOS DE IMPORTACIÓN (PERSONA FÍSICA) O RAZÓN SOCIAL (PERSONA MORAL)		
CALLE Y NÚMERO	COLONIA O EQUIVALENTE	LOCALIDAD O EQUIVALENTE
PAÍS	CÓDIGO POSTAL	ESTADO
NOMBRE DEL PROVEEDOR O DISTRIBUIDOR (PARA INSUMOS PARA LA SALUD)		R.F.C. (a)
CALLE Y NÚMERO	COLONIA O EQUIVALENTE	DELEGACIÓN O MUNICIPIO (a)
LOCALIDAD O EQUIVALENTE	CÓDIGO POSTAL (a)	ENTIDAD FEDERATIVA (a)
NOMBRE DEL ESTABLECIMIENTO QUE ACONDICIONARÁ O ALMACENARÁ LOS INSUMOS PARA LA SALUD (PERSONA FÍSICA) O RAZÓN SOCIAL (PERSONA MORAL)		R.F.C. (a)
CALLE Y NÚMERO	COLONIA O EQUIVALENTE	DELEGACIÓN O MUNICIPIO (a)
LOCALIDAD O EQUIVALENTE	CÓDIGO POSTAL	ENTIDAD FEDERATIVA (a)

NOTA: EN CASO DE SER MÁS DE UN FABRICANTE O DISTRIBUIDOR, REPRODUCIR EL APARTADO 8 B) EN UNA HOJA ANEXA, CUANTAS VECES SEA NECESARIO.

**8C IMPORTACIÓN / EXPORTACIÓN / REGISTRO:**

REGÍMEN DE IMPORTACIÓN (SÓLO PARA IMPORTACIÓN)	TEMPORAL <input type="checkbox"/>	DEFINITIVA <input type="checkbox"/>	DEPÓSITO FISCAL <input type="checkbox"/>
NOMBRE DEL FABRICANTE		R.F.C. (a)	
CALLE Y NÚMERO	COLONIA	DELEGACIÓN O MUNICIPIO (a)	
LOCALIDAD O EQUIVALENTE	CÓDIGO POSTAL	ENTIDAD FEDERATIVA O PAÍS	
NOMBRE DEL PROVEEDOR O DISTRIBUIDOR		R.F.C. (a)	
CALLE Y NÚMERO	COLONIA O EQUIVALENTE	DELEGACIÓN O MUNICIPIO (a)	
LOCALIDAD O EQUIVALENTE	CÓDIGO POSTAL	ENTIDAD FEDERATIVA O PAÍS	
NOMBRE DEL DESTINATARIO (destino final)		R.F.C.	
CALLE Y NÚMERO	COLONIA O EQUIVALENTE	DELEGACIÓN O MUNICIPIO (a)	
LOCALIDAD O EQUIVALENTE	CÓDIGO POSTAL	ENTIDAD FEDERATIVA O PAÍS	
NOMBRE DEL FACTURADOR (D)		R.F.C.	
CALLE Y NÚMERO	COLONIA O EQUIVALENTE	DELEGACIÓN O MUNICIPIO	
LOCALIDAD O EQUIVALENTE	CÓDIGO POSTAL	ENTIDAD FEDERATIVA O PAÍS	
PAÍS DE ORIGEN	PAÍS DE PROCEDENCIA		
PAÍS DE DESTINO	ADUANA DE ENTRADA O SALIDA (Especifique sólo una)		

(a) SÓLO CUANDO EL ESTABLECIMIENTO SEA NACIONAL

(b) SÓLO PARA INSUMOS PARA LA SALUD

<b>9 AUTORIZACIÓN DE TERCEROS:</b>	
NUEVO <input type="checkbox"/>	PRÓRROGA <input type="checkbox"/>
<b>A) LABORATORIO DE PRUEBA</b>	<b>B) PRUEBAS DE INTERCAMBIABILIDAD PARA MEDICAMENTOS GENERICOS INTERCAMBIABLES</b>
ANÁLISIS DE ALIMENTOS, BEBIDAS Y SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS Y PRODUCTOS DE PERFUMERÍA Y BELLEZA <input type="checkbox"/>	UNIDAD CLÍNICA PARA REALIZAR ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y/O BIOEQUIVALENCIA <input type="checkbox"/>
ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS <input type="checkbox"/>	UNIDAD ANALÍTICA PARA REALIZAR ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y/O BIOEQUIVALENCIA <input type="checkbox"/>
ANÁLISIS DE PLAGUICIDAS, FERTILIZANTES Y NUTRIENTES VEGETALES <input type="checkbox"/>	UNIDAD ANALÍTICA PARA ESTUDIOS DE PERFILES DE DISOLUCIÓN <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> OTRO (ESPECIFIQUE) _____	
<b>C) UNIDADES DE VERIFICACIÓN.</b>	
VERIFICACIÓN DE ESTABLECIMIENTOS <input type="checkbox"/>	OTRO <input type="checkbox"/>
MUESTREO <input type="checkbox"/>	(ESPECIFIQUE) _____

<b>10 DATOS DE LA PERSONA QUE REALIZA TATUAJES, MICROPIGMENTACIÓN Y/O PERFORACIONES:</b>	
NOMBRE DEL PROPIETARIO (PERSONA FÍSICA) O RAZÓN SOCIAL (PERSONA MORAL)	
R.F.C.	
CURP. (DATO OPCIONAL)	
<b>DOMICILIO PARTICULAR</b>	
CALLE, NÚMERO EXTERIOR Y NÚMERO O LETRA INTERIOR	COLONIA
DELEGACIÓN O MUNICIPIO	
LOCALIDAD	CODIGO POSTAL
ENTIDAD FEDERATIVA	
ENTRE CALLE	Y CALLE
TELÉFONO	FAX
PEGAR FOTO	
HORARIO:	DE A
	DE A
SIN CASO DE PRÓRROGA INDICAR EL NÚMERO DE LA TARJETA DE CONTROL SANITARIO	

DECLARO BAJO PROTESTA DECIR VERDAD QUE CUMPLÓ CON LOS REQUISITOS Y NORMATIVIDAD APLICABLE, SIN QUE ME EXIMAN DE QUE LA AUTORIDAD SANITARIA VERIFIQUE SU CUMPLIMIENTO, ESTO SIN PERJUICIO DE LAS SANCIONES EN QUE PUEDO INCURRIR POR FALSIDAD DE DECLARACIONES DADAS A UNA AUTORIDAD. Y ACEPTO QUE LA NOTIFICACIÓN DE ESTE TRÁMITE SE REALICE A TRAVÉS DEL CENTRO INTEGRAL DE SERVICIOS U OFICINAS EN LOS ESTADOS CORRESPONDIENTES AL SISTEMA FEDERAL SANITARIO (Artículo 35 fracción II de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo)

LOS DATOS O ANEXOS PUEDEN CONTENER INFORMACIÓN CONFIDENCIAL, ¿ESTÁ DE ACUERDO EN HACERLOS PÚBLICOS? SI  NO

\_\_\_\_\_  
 NOMBRE Y FIRMA DEL PROPIETARIO, O REPRESENTANTE LEGAL  
 O RESPONSABLE SANITARIO

PARA CUALQUIER ACLARACIÓN, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRÁMITE, SÍRVASE LLAMAR AL CENTRO DE ATENCIÓN TELEFÓNICA DE LA COFEPRIS, EN EL D.F. DE CUALQUIER PARTE DEL PAÍS MARQUE SIN COSTO EL 01-800-033-5050 Y EN CASO DE REQUERIR EL NÚMERO DE INGRESO Y/O SEGUIMIENTO DE SU TRÁMITE ENVIADO AL ÁREA DE TRAMITACIÓN FORÁNEA MARQUE SIN COSTO AL 01-800-420-4224

**ANEXO 3.- PROYECTO DE ETIQUETA**  
LABORATORIOS



S.A de C.V

**Quera-ve**

Chicalote + Ácido láctico

Solución

0.01%

**FÓRMULA:**

Cada mL contiene:

Berberina 0.001 g

Vehículo c.b.p 1 mL

**INDICACIÓN TERAPÉUTICA:**

Quera-ve está indicado para el tratamiento de pacientes con verrugas y diversos tipos de hiperqueratosis.

**DÓSIS Y MODO DE EMPLEO:** Aplicar 1 gota al día hasta que desaparezca completamente la verruga. Antes de aplicar Quera-ve limpiar la zona afectada.

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Tópica.

**REACCIONES ADVERSAS:** Su empleo puede causar irritación, prurito y ardor.

**PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES:** No debe repetirse la aplicación del producto si previamente ha generado irritación. No dejarse al alcance de los niños. Si persisten las molestias consulte a su médico. No ingerible.

**USO EN EMBARAZO Y LACTANCIA:** Durante el embarazo, no se han realizado estudios en humanos. Durante la lactancia, no se ha documentado su efecto en humanos.

**USO PEDIÁTRICO:** No se han realizado estudios en niños.

**CONSERVACIÓN:** Consérvese el frasco bien tapado, a temperatura ambiente no más de 30°C.

**LOTE:** 10121401

**CADUCIDAD:** 10/12/2015

**REGISTRO:** En proceso de tramite

Hecho en México por: LABORATORIOS KHEYPHARMA, S.A. de C.V.

Independencia N°591, Col. Valtierra. Salamanca, Gto. México, C.P. 36881

## ANEXO 4.- ETIQUETA

**Quera-ve** Solución  
Chicalote 0.01%

Vía: Tópica



Frasco con 10 mL

### **FÓRMULA:**

Cada mL contiene:

Berberina..... 0.001 g

Vehículo c.b.p..... 1 mL

### **INDICACIÓN TERAPÉUTICA:**

Quera-ve está indicado para el tratamiento de pacientes con verrugas y diversos tipos de hiperqueratosis. **DOSIS Y MODO DE EMPLEO:** Aplicar 1 gota al día hasta que desaparezca completamente la verruga.

Antes de aplicar Quera-ve limpiar la zona afectada. **VÍA DE ADMINISTRACIÓN:**

Tópica.

**REACCIONES ADVERSAS:** Su empleo puede causar irritación, prurito y ardor.

### **PRECAUCIONES Y**

**CONTRAINDICACIONES:** No debe repetirse la aplicación del producto si previamente ha generado irritación. No dejarse al alcance de los niños. Si persisten las molestias consulte a su médico. No ingerible. **USO EN**

**EMBARAZO Y LACTANCIA:** Durante el embarazo, no se han realizado estudios en humanos. Durante la lactancia, no se ha documentado su efecto en humanos.

**CONSERVACIÓN:** Consérvese el frasco bien tapado a temperatura ambiente a no más de 30°C.

**LOTE:** 10121401

**CADUCIDAD:** 10/12/2015

**REGISTRO:** En proceso de tramite

Hecho en México por: LABORATORIOS  
KHEYPHARMA, S.A. de C.V.

Independencia N°591, Col. Valtierra.  
Salamanca, Gto. México, C.P. 36881

## ANEXO 5.- CERTIFICADO ANALÍTICO DE CALIDAD

LABORATORIO



S.A de C.V

Independencia N°591, Col.  
Valtierrilla. Salamanca,  
Gto. C.P. 36881

### CERTIFICADO ANALÍTICO DE CALIDAD

#### Datos generales:

**Nombre del producto:** Quera-ve

**Presentación:** Solución 10 mL

**Número de lote:** 10121401

**Condiciones de almacenamiento:** Frasco bien tapado y temperatura ambiente a no más de 30 °C.

**Nombre de fabricante o proveedor:** KEIRHAPHARMA

**Fecha de análisis:** 10/12/14

**Fecha de entrega:** 11/12/14

Determinación	Especificaciones	Resultado	Dictamen
Aspecto	Líquido aceitoso, color verde, con partículas visibles.	Líquido aceitoso, color verde, con partículas visibles.	Coincide
pH	3	3	Aceptado
Solubilidad	Soluble en etanol 96° y metanol. Insoluble en agua.	Soluble en etanol 96°.	Coincide
Ensayo de identidad	Cromatografía en capa fina.	Positivo	Aceptado
Punto de fusión	145°C	145°C	Aceptado

**Dictamen del producto:** Producto aprobado

**Bibliografía:** Métodos obtenidos de la FEUM.

**Analista:** Erika Contreras Salgado

Vo. Bo: \_\_\_\_\_

**Q.F.B. LILLIAN BRIBIESCA RODRÍGUEZ**

Vo. Bo: \_\_\_\_\_

**M.C. LORENA CABRERA NAVARRO**

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Artricer "Centro Médico de Enfermedades Reumáticas", (2013) .Octubre, 14, 2014, <http://artricer.org/2013/03/07/20-cosas-que-deberias-saber-sobre-los-fitomedicamentos/>
2. Moreno, M. (2002). Lesiones puntuales. Paidotribo (Ed.) TRATADO DE HOMEOPATÍA. (pp. 343-344). España: Frison-Roche.
3. Discovery DSalud, (2012). Como eliminar verrugas, Octubre, 14, 2014, <http://www.dsalud.com/index.php?pagina=articulo&c=371>
4. Waizel-Bucay, J. (2007). Plantas empleadas popularmente en el tratamiento de verrugas. *Revista de Fitoterapia*, 153–157.
5. Genomma, Lab, (2011). Fitomedicamentos. Octubre, 15, 2014, <http://www.genommalab.com/qg5/es/producto/fitomedicamentos.aspx>
6. Zhang, X. (2014). Medicina tradicional: definiciones. Octubre, 16, 2014 [http://www.who.int/topics/traditional\\_medicine/definitions/es/](http://www.who.int/topics/traditional_medicine/definitions/es/)
7. De Sá, D. (2014). Que son los Fitomedicamentos. Octubre, 15, 2014, <http://salud.uncomo.com/articulo/que-son-los-fitomedicamentos-6093.html>
8. Martínez Ojeda, E. (1982). FLORA DE VERACRUZ (Papaveraceae). FOCICULO 22. Octubre, 16, 2014. <http://www1.inecol.edu.mx/publicaciones/resumenes/FLOVER/22-Martinez.pdf>
9. Martínez y Ojeda, E. (2004). Catálogo de especies vegetales del Polígono de Monte Albán. María Contreras, M (Ed). RECURSOS NATURALES DE LA ZONA ARQUEOLÓGICA DE MONTE ALBAN. (pp 62). México: Plaza y Valdez
10. Salamanca, E. (2011). Plantas Psicoactivas de Nayarit. Octubre, 16, 2014 <http://yerberitos.altervista.org/chicalote.html>
11. Calderón de Rzedowski, G. (1991). FLORA DEL BAJIO Y DE REGIONES ADYACENTES (Papaveraceae). FOCICULO 1. Octubre, 17, 2014. <http://www1.inecol.edu.mx/publicaciones/resumenes/FLOBA/Flora%201.pdf>
12. Cavanilles, A. J. (2010). Argemone. Madrid en la Imprenta Real (Eds), Descripción de las plantas. (pp 482-483).

13. Perez, M. (2012). *Argemone mexicana*. Octubre, 19, 2014. <http://www.botanicayjardines.com/argemone-mexicana>
14. Velázquez Jiménez, C. (2011). ExpoCiencias Nacional 2011. Octubre, 19, 2014. <http://www.pandillascientificasdemexico.org/trabajos/docs/MS-PUE-MS-05.pdf>
15. Germosén – Robineau, I. (2005). *Argemone mexicana*. En M. Delens, M. García – Gonzalez, J. Herrera, F. Morón, D. Sanenz – Campos, P. Solis (Eds), FARMACOPEA VEGETAL CARIBEÑA (pp. 72-73). Santo Domingo:UNAN-León
16. Sharapin, N. (2000). EXTRACCIÓN DE MATERIAS PRIMAS VEGETALES. Roberto Pinzón S. (Ed). Fundamentos de Tecnología de Productos Fitoterapéuticos (pp 42-45). Colombia: Henry Yesid Bernal
17. Solis Bowen. S. B. (2014) Determinación de la actividad antimicrobiana de *Jungia rugosa* Less en extractos de n-hexano y diclorometano. (Tesis de Licenciatura).
18. Alfonso R. G. (2003). Alcaloides; Preformulación. Alberto Alcocer (Ed). Remington Farmacia (pp 487-491, 575, 816). Madrid:España.}
19. Vasquez, M. R. (27 de Abril de 2014). *Scribd*. Obtenido de Scribd.: <https://es.cribd.com/doc/499723/ALCALOIDES-por-Q-F-Marilu-Soto-Vasquez>
20. BONILLA RODRÍGUEZ. J. A. (2013). DETERMINACIÓN DE LA TOXICIDAD, ACTIVIDAD SEDANTE Y ANSIOLÍTICA DEL EXTRACTO ACUOSO DE LAS FLORES DE *Erythrina berteroana* EN RATONES NIH. (Tesis de Licenciatura).
21. De La Cruz Chacón. I. (2012). Biosíntesis de alcaloides bencilisoquilínicos. *Universitas Scientiarum*, 17(2), 189-202.
22. Cargua Quishpi. R. E. (2012). DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE CARRASQUILLA (*Berberis hallii*) MEDIANTE EL TEST DE EDEMA INDUCIDO EN RATAS (*Rattus norvegicus*) Y CONTENIDO DE FLAVONOIDES. (Tesis de Licenciatura).
23. Sharapin. N. (2000). Extracción. Pinzon S. R (Ed). FUNDAMENTOS DE TECNOLOGÍA DE PRODUCTOS FITOTERAPÉUTICOS (p 40). Colombia.
24. Innecc. Hoja de Salud Berberina. Octubre, 21, 2014. <http://www2.inecc.gob.mx/sistemas/plaguicidas/pdf/Berberina.pdf>

25. SECRETARIA DE SALUD. (2004). Cromatografía. FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS (pp 367-376). México: D.F
26. Rodriguez, M. P. Alvarez, G. (2004). FORMULACIÓN Presentación general. Enero, 23, 2014. [http://www.firp.ula.ve/archivos/cuadernos/S011A\\_Formulacion.pdf](http://www.firp.ula.ve/archivos/cuadernos/S011A_Formulacion.pdf)
27. Segovia, A. (2012). Ácido Láctico. Octubre, 21, 2014. [http://www.eis.uva.es/~biopolimeros/alberto/acido\\_lactico.htm](http://www.eis.uva.es/~biopolimeros/alberto/acido_lactico.htm)
28. Serna Cock, L. (2005). PRODUCCIÓN BIOTECNOLÓGICA DE ÁCIDO LÁCTICO. Ciencia y Tecnología Alimentaria, 55.
29. Taylor & Francis, (2009). PRODUCCIÓN BIOTECNOLOGICA DE ACIDO LÁCTICO. Octubre, 20, 2014. <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/11358120509487672>
30. COSMOS, (2014). Información Técnica y Comercial del Ácido láctico (ácido etilidenláctico). Octubre, 21, 2014. <http://www.cosmos.com.mx/wiki/cwv3/acido-lactico-acido-etilidenlactico>
31. ACOFARMA, (2006). Ficha de datos de seguridad. Octubre, 20, 2014. <http://www.acofarma.com/admin/uploads/descarga/1484-eccd9cb63a6416d7d8ce39607058bddb88369da0/main/files/Acido%20Lactico.pdf>
32. Carrasco Salas, P. (2008). EL ÁCIDO LÁCTICO EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS MIOPATÍAS METABÓLICAS. Octubre, 20, 2014. [http://www.hguacr.es/wp-content/uploads/2011/12/sesi%C3%B3n\\_%C3%A1cido\\_l%C3%A1ctico.pdf](http://www.hguacr.es/wp-content/uploads/2011/12/sesi%C3%B3n_%C3%A1cido_l%C3%A1ctico.pdf)
33. SCIENTIFIC, (2008). HOJA DE DATOS DE SEGURIDAD ÁCIDO SALICILICO. Octubre, 20, 2014. <http://www.ctr.com.mx/pdfcert/Acido%20Salicilico.pdf>
34. COSMOS, (2005). Información Técnica y Comercial del Ácido salicílico. Octubre, 20, 2014. <http://www.cosmos.com.mx/wiki/44dv/acido-salicilico>
35. Acofarma, (2007). FICHAS DE INFORMACIÓN TÉCNICA. Octubre, 21, 2014. [http://www.acofarma.com/admin/uploads/descarga/4492-054b0db7578f9d5abc3ded0976a96c5dfa39a921/main/files/Colodi\\_\\_n\\_el\\_\\_stico.pd](http://www.acofarma.com/admin/uploads/descarga/4492-054b0db7578f9d5abc3ded0976a96c5dfa39a921/main/files/Colodi__n_el__stico.pd)

36. CTR, (2006). HOJA DE DATOS DE SEGURIDAD ALCOHOL ETILICO 96°. Octubre, 21, 2014. <http://www.ctr.com.mx/pdfcert/Alcohol%20Et%C3%ADlico%2096.pdf>
37. Acofarma, (2008). FICHAS DE INFORMACIÓN TÉCNICA. Octubre, 21, 2014. [http://www.acofarma.com/admin/uploads/descarga/4565-e30651ba1b9318abd1dbed96c1a111461928eda1/main/files/Alcohol\\_et\\_\\_lico.pdf](http://www.acofarma.com/admin/uploads/descarga/4565-e30651ba1b9318abd1dbed96c1a111461928eda1/main/files/Alcohol_et__lico.pdf)
38. Cofepris, (2014). NORMAS OFICIALES MEXICANAS. Octubre, 21, 2014. <http://www.cofepris.gob.mx/MJ/Paginas/Normas-Oficiales-Mexicanas.aspx>
39. UNAM, (2009). Atlas de las Plantas de la Medicina Tradicional Mexicana. Octubre, 22, 2014. <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/monografia.php?l=3&t=Argemone%20mexicana&id=7515>
40. Carmona A. Juan, G. R. (2008). Descripción taxonómica, morfológica y etnobotánica de 26 hierbas comunes que crecen en la ciudad de Mérida – Venezuela. *Redaly.org*, 116
41. National Center for Biotechnology Information, F. d. (2014). Downregulation of cellular c-Jun N-terminal protein kinase and NF-κB activation by berberine may result in inhibition of herpes simplex virus replication. *National Center for Biotechnology Information*.
42. Deanna M.H (2002). Extracción y aislamiento de alcaloides, Caracas (Ed). Fitoquímica Orgánica (pp 385-388). Venezuela.