



UNIVERSIDAD CATÓLICA LOS ÁNGELES
CHIMBOTE

**FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y
BIOQUÍMICA**

**EFECTO ANALGÉSICO EN GEL A BASE DEL
EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE *T. paronychioides*
(*Phil.*) A.T. Richardson (FLOR DE ARENA)**

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

Autor:

Pareja Villanueva, Ingrid Kristel

ORCID: 0000-0002-3018-4811

Asesor:

Zevallos Escobar, Liz Elva

ORCID: 0000-0003-2547-9831

CHIMBOTE- PERU

2020

**EFECTO ANALGÉSICO EN GEL A BASE DEL
EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE *T. paronychioides*
(*Phil.*) *A.T. Richardson* (FLOR DE ARENA)**

EQUIPO DE TRABAJO

AUTOR

Pareja Villanueva, Ingrid Kristel

ORCID: 0000-0002-3018-4811

Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote, Egresado, Chimbote, Perú

ASESOR

Zevallos Escobar, Liz Elva

ORCID: 0000-0003-2547-9831

Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote, Facultad de Ciencias de La Salud, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, Chimbote, Perú

JURADO

DIAZ ORTEGA, JORGE LUIS

ORCID: 0000-0002-6154-8913

RAMIREZ ROMERO, TEODORO WALTER

ORCID: 0000-0002-2809-709X

RODAS TRUJILLO, KAREM JUSTHIM

ORCID: 0000-0002-8873-8725

JURADO EVALUADOR DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Dr. Jorge Luis Díaz Ortega

Presidente

Mgtr. Teodoro Walter Ramírez Romero

Miembro

Mgtr Rodas Trujillo, Karem Justhim

Mgtr. Liz Elva Zevallos Escobar

Asesor

RESUMEN

Se estima que en el mundo se utilizan unas diez mil especies vegetales con fines medicinales; es por ello que este estudio tiene como objetivo determinar el efecto analgésico de un gel elaborado a base del extracto hidroalcohólico de *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena) al 1% en *Rattus rattus* var. *albinus*; para ello, la metodología consistió en colocar a ratas sobre la placa termoregulada digitalmente a una temperatura de 55°C; se trabajó con 12 ratas distribuidos en tres grupos (n=4), para la administración por vía tópica del gel de Diclofenaco al 1% y del gel a base del extracto hidroalcohólico de *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena) al 1%. Se hicieron las mediciones después de 15, 30 y 45min después de su administración, dicha respuesta determinó el tiempo en la respuesta nociceptiva de las ratas tras ser retiradas de la placa a 55°C al observarse la aparición de signos de dolor como el lamido de ambas extremidades delanteras o salto, el tiempo se registró mediante un cronómetro; con la administración por vía tópica del gel al 1% a base del extracto hidroalcohólico de *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena), su efecto máximo fue a los 30 minutos con un tiempo promedio de 8.78 segundos y con el gel de diclofenaco al 1% a los 15 minutos con un promedio de 6.53 segundos, concluyendo que el gel al 1% a base del extracto hidroalcohólico de *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena) tiene efecto analgésico.

Palabras claves: Analgésico, Diclofenaco, gel, *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson.

ABSTRACT

It is estimated that around ten thousand plant species are used for medicinal purposes in the world; That is why this study aims to determine the analgesic effect of a gel made from the hydroalcoholic extract of *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (sand flower) 1% in *Rattus rattus* var. *albinus*; for this, the methodology consisted of placing rats on the digitally thermoregulated plate at a temperature of 55°C; 12 rats distributed in three groups (n = 4) were used for the topical administration of Diclofenac 1% gel and the gel based on the hydroalcoholic extract of *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (sand flower) 1%. Measurements were made after 15, 30 and 45min after its administration, said response determined the time in the nociceptive response of the rats after being removed from the plate at 55°C when observing the appearance of signs of pain such as licking of both extremities forward or jump, time was recorded by a stopwatch; with the topical administration of the 1% gel based on the hydroalcoholic extract of *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (sand flower), its maximum effect was at 30 minutes with an average time of 8.78 seconds and with the diclofenac gel at 1% at 15 minutes with an average of 6.53 seconds, concluding that the 1% gel at base of the hydroalcoholic extract of *T. paronychioides* (Phil.) AT Richardson (sand flower) has an analgesic effect.

Key words: Analgesic, Diclofenac, gel, *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson.

TABLA DE CONTENIDO

JURADO EVALUADOR DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN	i
RESUMEN	ii
ABSTRACT	iii
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. REVISIÓN DE LITERATURA:.....	6
2.1 ANTECEDENTES:.....	6
2.1.1 Antecedentes nacionales:	6
2.1.2 Antecedentes internacionales:.....	8
2.2 BASES TEÓRICAS DE LA INVESTIGACIÓN	10
2.2.1 Estudio de la especie	10
2.2.2 PIEL	15
2.2.3 Dolor.....	19
2.2.4 Analgésicos:	21
2.2.5 Modelos experimentales para medir el dolor	23
2.2.6 Forma farmacéutica:	24
2.2.7 Geles	25
2.3. CONTROL DE CALIDAD	26
2.3.1 Control De Calidad Del Gel:.....	27
III. HIPÓTESIS:.....	29
IV. METODOLOGÍA.....	30
4.1 Diseño de la investigación.	30
4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA.	31
4.2.1 Recolección del material vegetal.	31
4.2.2 Recolección de la muestra biológica.....	31
4.3 DEFINICIÓN Y OPERACIONES DE VARIABLES.....	32
4.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	32
4.4.1 Obtención y elaboración del extracto hidroalcohólico.....	32
4.4.2 Determinación de metabolitos secundarios	33
4.4.3 Identificación de metabolitos presentes en <i>T. paronychioides</i> (Phil.) <i>A.T. Richardson</i> (flor de arena).....	33
4.4.4 Elaboración del gel:.....	35
4.4.5 Determinación del efecto analgésico:.....	36

4.5 PLAN DE ANÁLISIS.....	37
4.6 MATRIZ DE CONSISTENCIA	38
4.7. PRINCIPIOS ÉTICOS.....	39
V. RESULTADOS:	40
5.1 Resultados de la investigación:	40
5.2 Análisis de resultados:	43
VI. CONCLUSIONES:	46
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
ANEXOS.....	56

I. INTRODUCCIÓN

Los antiguos habitantes de nuestra tierra poseían gran fama de curar con plantas, y las familias transmitían sus culturas a los más jóvenes y así es que desde muy temprana edad sabían cómo encontrar remedio a sus problemas de salud, las lecciones se transmitían de boca en boca y todo estaba al alcance de la gente, es por ello que recuperar esos conocimientos que nos hicieron famosos en tantos lugares, es rescatar una herencia muy rica como una casa de conocimiento, de la que nos podemos sentir orgullosos, por lo tanto; se puede aplicar el término medicina tradicional, ya que esto hace referencia de lo que se conserva vivo desde el pasado ⁽¹⁾.

Actualmente la medicina tradicional es un recurso imprescindible para el bienestar de la humanidad, es por ello que la Organización Mundial de la Salud (OMS) hace referencia que más del 80% de la población mundial utiliza la medicina tradicional para satisfacer sus necesidades de atención primaria de salud y la gran parte de los tratamientos tradicionales implica la utilización de extractos de plantas; estas son accesibles para los pobladores y es la fuente de medicamentos más económica y de mayor disponibilidad para la mayoría de los países ⁽²⁾.

El Perú es considerado el tercer país más diverso del planeta, con un promedio de 25 000 especies de plantas medicinales, una buena parte crece en los valles interandinos, atribuyendo como fuente valiosa de prevención y curación para la comunidad, ya que es una alternativa válida para implementar una política de atención primaria de salud por su bajo costo y su uso tradicional ⁽³⁾.

Lo importante acá es saber las propiedades de las plantas medicinales, y esto dependerá de los metabolitos secundarios que tenga la muestra vegetal, ya que estas se distribuyen

diferencialmente entre grupos taxonómicos, y se caracterizan por sus diferentes usos, y darle una forma farmacéutica es importante, ya que es la forma en la que el producto farmacéutico es presentado por el fabricante para facilitar la administración de medicamentos u otro tipo de compuesto al organismo; los cuales pueden ser: gel, comprimidos, cápsulas, jarabes, inyectables, pomadas, etc.; cabe mencionar que la Real Farmacopea Española define los geles como formas farmacéuticas semisólidas, de aplicación tópica pudiendo ser más o menos consistentes según la cantidad de agente gelificante que se emplee, entre las ventajas que presenta la utilización de geles es que son tolerados y fácilmente lavables produciendo por lo general sensación de frescor ⁽⁴⁻⁶⁾.

Por otro lado; en la búsqueda de nuevos tratamientos para el alivio del dolor se han investigado numerosos compuestos de origen natural, incluyendo los denominados productos naturales botánicos, se requiere del uso de modelos animales, los cuales han permitido que la investigación básica haya generado conocimientos sobre del sistema nociceptivo por lo cual, estos modelos son imprescindibles; en este sentido, un modelo de dolor es el procedimiento por el cual se valora la reacción de un animal ante un estímulo nocivo de naturaleza variada o en una situación patológica inducida.

Los modelos de dolor agudo por aplicación de estímulos intensos de corta duración inducen cambios motores reflejos cuantificables y no requieren de la realización de una lesión previa en el animal. Así mismo, de acuerdo al tipo de estímulo, se clasifican en modelos térmicos, mecánicos y eléctricos. Además, los modelos más empleados basados en el uso de estímulos térmicos son la prueba del plato caliente y la prueba de retirada de la cola, ya que permiten discriminar respuestas reflejas predominantemente

de tipo espinal (sacudida de cola) de aquellas que son predominantemente de tipo supraespinal (plato caliente) ⁽⁷⁾.

La *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena) es una planta que retiene ligeramente la humedad para germinación de semillas. Entre sus propiedades medicinales destaca su poder tranquilizante, elimina el ácido úrico de la sangre, antiinflamatorio, antiviral, contra inflamación de la próstata y antioxidante ⁽⁸⁾.

Es recomendable para los usuarios utilizar la *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena), si presentan algunas de las siguientes enfermedades o molestias, ya que esta planta es utilizada para el tratamiento de purificación, limpieza del cuerpo, indigestión, obesidad, el dolor de la artritis, ciático y reumático; deja el cuerpo libre de las toxinas que provienen principalmente de la carne de res o mariscos, el exceso de especias o de la comida en conservas. Según dichos populares el uso de las hojas de *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena), tiene propiedades curativas para dolores musculares que aún no han sido estudiadas, es por ello que me centraré en el estudio del efecto analgésico ⁽⁹⁾.

Por lo tanto, se plantea el siguiente problema de investigación:

¿Tendrá efecto analgésico el gel a base del extracto de *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena)?

Para la metodología del efecto analgésico necesitaremos de la planta de *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena), se utilizó el modelo de placa

caliente y ratas como experimentación del efecto, separándolos en grupos para hallar los resultados de las pruebas, los resultados fueron dados mediante cuadros y gráficos específicos ⁽¹⁰⁾.

Los metabolitos responsables del efecto fueron los flavonoides, específicamente la hesperidina; es por ello que dentro de los resultados obtenidos se puede confirmar el efecto analgésico de esta planta, ya que el tiempo de latencia en la respuesta nociceptiva de *Rattus rattus* var. *albinus* se vio reflejada en los primeros 15 minutos después de su administración, pero su mayor efecto a los 30 minutos después de transcurrida la administración por vía tópica.

Problema de investigación:

¿Tendrá efecto analgésico el gel a base del extracto de *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena)?

Objetivo general

1. Determinar el efecto analgésico de un gel elaborado a base del extracto hidroalcohólico de *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena) al 1% en *Rattus rattus* var. *albinus*.

Objetivo específico:

1. Determinar los metabolitos secundarios que presenta el extracto hidroalcohólico de *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena).
2. Determinar el control de calidad del gel a base del extracto hidroalcohólico de *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena) al 1%.
3. Determinar el tiempo de latencia en la respuesta nociceptiva de *Rattus rattus* var. *albinus* con la administración por vía tópica del gel de diclofenaco al 1% y del gel a base del extracto hidroalcohólico de *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena) al 1%.

II. REVISIÓN DE LITERATURA:

2.1 ANTECEDENTES:

2.1.1 Antecedentes nacionales:

En Perú, Huamán et al.⁽¹¹⁾ en el año 2013, realizaron un estudio para determinar el efecto antiinflamatorio del extracto acuoso de hojas de *Tiquilia paronychioides* sobre la hiperplasia benigna de próstata inducida por enantato de testosterona, utilizando como material biológico 50 ratas macho de 4 meses, las cuales fueron distribuidas en grupos de 5, los cuales recibieron por vía oral los tratamientos (14 días) Concluyendo finalmente que el extracto acuoso de hojas de *Tiquilia paronychioides* redujo la hiperplasia de próstata.

En Perú, Villar y Villavicencio.⁽¹²⁾ en el año 1992, realizaron un estudio retrospectivo sobre 100 pacientes con asma bronquial tratados con plantas medicinales Se realizó un total de 294 consultas, con un promedio de 3 por paciente, las cuales las plantas más usadas fueron depurativas: *Desmodium mollicum* (manayupa), *Tiquilia paronychioides* (flor de arena), *Berberis vulgaris* (agracejo); y concluyeron que el uso de plantas medicinales, un tratamiento curativo con depuración puede ser una alternativa en el tratamiento del asma bronquial.

En el año 2018, Trujillo A.⁽¹³⁾ En Perú, realizó un estudio que tuvo como objetivo determinar el efecto sobre la diuresis del infuso de las hojas de *Tiquilia paronychioide* (flor de arena) en *Rattus rattus var albinus*, trabajó con 24 especímenes divididos en 4 grupos, los cuales se le indujo diuresis,

administrándoles 25ml de agua /kg de peso. Para la identificación del efecto preparó un infuso y se administró a las dosis de 100mg/kg y 200mg/kg peso, en comparación con los grupos de (furosemida 10mg/kg peso) y (solución salina fisiológica) por sonda orogástrica. Los resultados fueron sometidos a la prueba T- STUDENT y prueba ANOVA. Se concluye que la dosis efectiva de *Tiquilia paronychioide* (flor de arena) de 200mg/kg de peso ejerció un mayor efecto diurético en comparación con la dosis de 100mg/kg.

En el año 2018, Aguirre E. *et al.*⁽¹⁴⁾ En Perú, realizaron un estudio que tuvo como objetivo determinar la temperatura que produce una mejor respuesta nociceptiva sobre la cola de ratones albinos machos de la cepa Balb/c; utilizando agua a 36°C se empezó a sumergir la cola del animal dentro del recipiente. Dicha respuesta se determinó contabilizando el tiempo que el ratón tardó en sacudir su cola retirándola del agua; como resultados, los ratones empezaron a sacudir su cola a los 51°C (6 de los 8 roedores). El total de la muestra retiró su cola del agua a los 54, 55 y 56°C en el tiempo promedio de 8.54, 7.99 y 5.33s, respectivamente. Concluyendo que el tiempo de respuesta fue similar estadísticamente ante las temperaturas de 54, 55 y 56°C.

En Perú, Salinas y Román⁽¹⁵⁾ en el año 2014, realizaron un estudio de investigación que tuvo como objetivo evaluar el efecto del decocto de las hojas frescas de *Sambucus nigra* sobre la analgesia central y periférica en *Rattus rattus* var. *albinus*. Se midió el número de contorsiones inducidas por ácido acético (analgesia periférica) y el tiempo de respuesta nociceptiva inducida por inmersión de la cola en agua caliente (55 °C) y fría (4 °C) a los 30, 45 y 60

minutos (analgesia central). Los resultados fueron que el decocto al 20 y 25% presentó mejor efecto que el ibuprofeno, el decocto al 20% presentó similar efecto que el tramadol y el mismo efecto con el decocto de 20% y 25% en agua de 55°C a los 45 minutos, mientras que el decocto a 25% presentó mejor efecto que el tramadol, en agua a 4°C en el tiempo de 60 minutos. Este efecto antinociceptivo se debería a la presencia de flavonoides y saponinas.

En el año 2015, Rojas A. *et al*⁽¹⁶⁾ En Perú, realizaron un estudio que tuvo como objetivo determinar el probable efecto analgésico del extracto de flores de *Eupatorium arsenei*, empleando un modelo térmico de dolor agudo en ratas hembras Wistar que fueron administradas con 200 mg/kg de extracto disuelto en aceite de sésamo por vía intraperitoneal, el grupo control recibió vehículo. La actividad analgésica fue determinada empleando el modelo de sacudida de cola. El grupo administrado con el extracto mostró efecto analgésico 30 minutos después de la administración, la duración del efecto fue de 6 horas.

2.1.2 Antecedentes internacionales:

En el 2012. García A. *et al*.⁽¹⁷⁾ En Cuba, tuvieron como objetivo evaluar la actividad analgésica y antiinflamatoria preclínica de la decocción de partes aéreas frescas de *Phania matricarioides*, realizando estudios farmacológicos de contorciones inducidas por ácido acético 0,75 %, mediante retirada de cola por inmersión en agua 55 °C en ratones, edema de oreja inducido por aceite de *Croton*, vía oral 0,1 y 1 g/kg; tópica 20 mL/10 g de decocción al 10, 30, y

50 % en ratones y granuloma inducido por algodón en ratas, como resultados la decocción inhibió de forma significativa a dosis dependiente (5 g/kg) la respuesta dolorosa inducida por ácido acético, concluyendo que los resultados permiten realizar la validación preclínica de la actividad analgésica y antiinflamatoria.

En Cuba, Barzaga P. *et al* ⁽¹⁸⁾, realizaron un estudio en el año 2005, el cual el objetivo de este trabajo fue evaluar las propiedades analgésicas en modelos animales con dosis de *O. tenuiflorum* de 250, 500 y 1 000 mg/kg fueron evaluadas en modelos de inducción del dolor por vías química y térmica. Como resultado de este estudio se obtuvo que el extracto acuoso liofilizado de *O. tenuiflorum* mostró efecto analgésico en los modelos del plato caliente a la dosis de 1 000 mg/kg; en el de contorsiones por ácido acético en ratones y ensayo de inmersión de la cola en ratas a las dosis de 250, 500 y 1 000 mg/kg. Los resultados indicaron que el extracto acuoso liofilizado de *O. tenuiflorum* ejerce un efecto antinociceptivo, preferentemente sobre la vía periférica.

2.2 BASES TEÓRICAS DE LA INVESTIGACIÓN

2.2.1 Estudio de la especie

2.2.1.1 Las plantas medicinales

Son especies vegetales que presentan metabolitos secundarios que sirven como principios activos que nos pueden servir para el alivio y curación de síntomas y enfermedades. ⁽¹⁹⁾

2.2.1.2 *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena)

T. paronychioides (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena) es una planta de origen costeño, que también existe en nuestra serranía y es usada en la medicina tradicional para curar enfermedades como gastritis, úlceras, dolencias de hígado, entre otras. Un estudio fitoquímico indicó que esta planta tiene presencia de taninos, terpenos, flavonoides, leucoantocianidinas y alcaloides, el compuesto mayoritario es un Ester TP1. ^(17, 20)

Pertenece a la familia Boraginaceae, el cual esta familia es reconocida en el Perú por presentar 16 géneros y 136 especies, mayormente arbustos y hierbas. Estas especies endémicas ocupan principalmente las regiones Matorral Desértico, Desierto Semicálido Tropical y Mesoandina, entre los 300 y 4000 m de altitud. ⁽²¹⁾

2.2.1.3 Información botánica: (ANEXO 1)

División: Angiospermae

Clase: Dicotyledoneae

Subclase: Archychlamydeae

Orden: Boraginales

Familia: Boraginaceae

Género: Tiquilia

Especie: *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson

2.2.1.4 Familia Boraginaceae

La familia Boraginaceae es reconocida en el Perú por presentar 16 géneros y 136 especies, mayormente arbustos y hierbas (Brako & Zarucchi, 1993). En este trabajo reconocemos 33 especies endémicas en nueve géneros, siendo *Heliotropium* el género más rico en especies endémicas. Estas especies endémicas ocupan principalmente las regiones Matorral Desértico, Desierto Semicálido Tropical y Mesoandina, entre los 300 y 4000 m de altitud. Se aplicaron las categorías y criterios de la Unión Internacional para la Conservación de la Naturaleza (UICN) a nueve taxones. Ninguna de estas especies está representada en el Sistema Nacional de Áreas Naturales Protegidas por el Estado. ⁽²²⁾

2.2.1.5 Tamizaje fitoquímico

- Este estudio químico preliminar es para determinar la presencia o ausencia de los principales grupos de metabolitos de las especies estudiadas, entre ellas se puede determinar: alcaloides, esteroides-triterpenos, flavonoides, quinonas, taninos, cumarinas, saponinas, y glucósidos cardiotónicos.
- Dado que cada uno de estos grupos de compuestos está en cierta forma relacionado con actividades biológicas, los resultados del tamizaje fitoquímico constituyen únicamente en una orientación y debe de interpretarse en conjunto con los resultados del screening farmacológico.
- El tamizaje fitoquímico consiste en la extracción del vegetal con solventes adecuados y la aplicación de reacción de color y precipitación. ⁽²³⁾

2.2.1.6 Metabolitos secundarios de la especie

Las plantas medicinales deben su acción a ciertos componentes que reciben el nombre de principios activos, en algunos casos éstos constituyen únicamente sustancias aparentemente poco importantes en la planta y que en ocasiones se consideran como meros desechos metabólicos. Como regla general en una planta existen unos principios activos "principales" que son los responsables de la acción más importante de la planta y los denominados "secundarios" que pueden actuar como coadyudantes o como moduladores de la acción. También

hay que tener en cuenta que el contenido en principios activos de la planta, tanto desde un punto de vista cualitativo como cuantitativo está sometido a diversos cambios dado que como seres vivos que son las plantas, pueden verse influenciados por los factores medioambientales (24)

- **Alcaloides** Son un conjunto de sustancias orgánicas de origen vegetal muy variadas cuyo punto en común a todas ellas es la presencia de al menos un átomo de nitrógeno, Se extraen mediante el agua, alcohol, con álcalis y con disolventes. Su función es reguladora y protege a la planta contra los insectos y parásitos. En medicina, farmacología y fitoterapia se emplean en estado puro o por quimiosíntesis como drogas vegetales (quinina, morfina). La morfina sobre el sistema nervioso central (S.N.C.) tiene acción analgésica que se manifiesta a dosis bajas produciendo depresión de la percepción dolorosa; paralelamente, desarrolla una sedación seguida de euforia que pasa progresivamente a sueño, el despertar es particularmente desagradable; por lo tanto, es un buen analgésico, pero mal hipnótico (25)

- **Terpenos:** Suelen ser insolubles en agua y derivan todos ellos de la unión de unidades de isopreno. Se sintetizan a partir de metabolitos primarios por dos rutas: la del ácido mevalónico, activa en el citosol, en la que tres moléculas de acetyl-CoA se condensan para formar ácido mevalónico que reacciona hasta formar isopentenil difosfato (IPP), o

bien la ruta del metileritritol fosfato (MEP) que funciona en cloroplastos y genera también IPP.⁽⁴⁾

- **Flavonoides:** son pigmentos naturales presentes en los vegetales y protegen al organismo del daño producido por agentes oxidantes, como los rayos UV, la contaminación ambiental, sustancias químicas presentes en los alimentos, etc. El organismo humano no puede producir estas sustancias químicas protectoras, por lo que deben obtenerse mediante la alimentación o en forma de suplementos, estos están ampliamente distribuidos en plantas, frutas, verduras y en diversas bebidas y representan componentes sustanciales de la parte no energética de la dieta humana, con compuestos de bajo peso molecular que comparten un esqueleto común de difenilpiranos (C6-C3-C6), compuesto por dos anillos de fenilos (A y B) ligados a través de un anillo C de pirano (heterocíclico).⁽²⁶⁾
- **Leucoantocianinas:** Se trata de compuestos flavan y pueden ser referidos como flavan-3, 4-cis-dioles debido a la presencia de un grupo hidroxilo extra en la posición 4 del heterociclo C, en comparación con las catequinas. Las leucoantocianinas están presentes en las plantas y son precursores de las antocianinas, catequinas y taninos. Por ejemplo el compuesto leucocianidina resultó ser precursor en la biosíntesis de flavonoides en las fresas.⁽²⁷⁾
- **Taninos:** Son polímeros polifenólicos solubles en agua, de alto peso molecular, tiene un gran número de grupos hidroxilo fenólicos, que

brinda la capacidad de formar complejos principalmente con las proteínas y en menor medida con iones metal, aminoácidos y polisacáridos. Estas pueden inhibir el crecimiento o la actividad de los metanógenos y protozoarios del rumen por medio de mecanismos bactericidas o bacteriostáticos, asimismo, puede afectar las bacterias celulolíticas y consecuentemente la fermentación de los carbohidratos a ácidos grasos de cadena corta, en especial la producción de acetato, de esta manera se reduce la formación de CO₂ y H₂ necesarios para la metanogénesis; estas en elevadas concentraciones hacen que después del enlace con las proteínas, algunos taninos quedan libres y son estos los que pueden reducir la digestión de la fibra al formar complejos con lignocelulosa previniendo la digestión microbial. ⁽²⁸⁾

2.2.2 PIEL

2.2.2.1 Definiciones:

- Es el envoltorio exterior del cuerpo humano y uno de los órganos de mayor importancia del mismo tanto por su tamaño como por sus funciones.
- Es una cubierta completa sin salidas de continuidad, ya que en las regiones donde se localizan los orificios naturales del organismo, la piel se convierte paulatinamente en una mucosa.
- Es fundamental para el sostenimiento del equilibrio de fluidos corporales actuando como barrera ante la posible pérdida de agua, el mantenimiento del equilibrio térmico y la transferencia de una gran

cantidad de información externa que accede al organismo por el tacto, la presión, temperatura y receptores del dolor.

- La piel sana es una barrera contra ataques mecánicas, químicas, tóxicas, calor, frío, radiaciones ultravioletas y microorganismos patógenos.
- La piel juega un papel muy importante en nuestra función de relación, ya que exteriorizamos nuestro estado emocional por la piel: nos sonrojamos, palidecemos, nuestro pelo se eriza y emanamos olor (feromonas). ⁽²⁹⁾

2.2.2.2 Estructura de la piel

La piel se organiza por tres capas aplicadas de la superficie a la profundidad. forma: la epidermis; la dermis; y, la hipodermis.

- **EPIDERMIS**

Como epitelio de superficie, es un epitelio plano poliestratificado queratinizado con cuatro capas, que con excepción de la capa basal comprenden cada vez más capas de células.

- **DERMIS**

Capa que sirve de sostén a la epidermis, a la que tributa sus nutrientes, y que contiene los anejos y las estructuras vasculonerviosas. Es una fascia superficial de tejido conjuntivo compuesta por células, fibras y sustancia fundamental, que tiene diferente textura según zonas del cuerpo y edad de la persona, variando su grosor desde 1 mm en los párpados hasta los 5 mm en la espalda. Es de 15 a 40 veces más gruesa que la epidermis.

- **HIPODERMIS**

conocida también como tejido celular subcutáneo o panículo adiposo, está constituida por lipocitos o adipocitos que son células encargadas de fabricar y almacenar grasas por lo que, al ir llenándose del material lipídico, van rechazando su núcleo a la periferia adoptando el aspecto de células en anillo de sello. ⁽³⁰⁾

2.2.2.3 Desarrollo de la piel

La piel se desarrolla a partir del ectodermo (Capa externa de la gástrula del embrión de los metazoos) y del mesodermo (una de las tres hojas embrionarias o capas celulares que constituyen el embrión).

En el primer trimestre aparecen la epidermis, la dermis y los anexos cutáneos y se logran reconocer los melanocitos y las células de Langerhans y Merkel.

Durante el segundo trimestre existen indicios de diferenciación (queratinización), se desarrollan los anexos; (lanugo, glándulas sebáceas), el tejido subcutáneo y los vasos de la piel.

En el tercer trimestre reanuda la maduración funcional y el desarrollo progresivo de la piel.

El parto representa para la piel un súbito cambio del medio externo líquido (líquido amniótico) por el aéreo (y la ropa).

Durante la pubertad y la adolescencia se produce el desarrollo de la delgada piel infantil para convertirse en la resistente piel del adulto con los rasgos sexuales secundarios (vellos femenino o masculino). La piel

del anciano muestra signos de atrofia y pérdida definición (glándulas cutáneas).⁽³¹⁾

2.2.2.4 Funciones de la piel

La piel presenta una amplia variedad de funciones, incluyendo la protectora, la termorreguladora, la sensitiva, la secretora, la inmunológica, la producción de vitamina D y la excretora.

- **Protección.** Mediante su especial textura y estructura resguarda a los órganos internos de lesiones mecánicas, físicas y químicas, también impide la pérdida de agua y electrolitos desde el interior.
- **Termorregulación.** Mediante los fenómenos de vasodilatación y vasoconstricción en los plexos vasculares cutáneos se aumenta o reduce la temperatura de la piel y, en condiciones de calor exterior extremo, la secreción sudoral ecrina refresca la superficie cutánea.
- **Sensación.** El tacto, la presión, la vibración, la temperatura, el dolor y prurito son captados por receptores sensoriales libres y corpúsculos sensoriales que los transfieren al cerebro por los cordones medulares dorsales.
- **Secreción.** Las glándulas de secreción pueden ser ecrinas, como sucede con las sudoríparas ecrinas, y en este mismo orden podríamos considerar la citocrinia melánica desde el melanocito; apocrina, glándula mamaria y holocrinas, representadas por las glándulas sebáceas y el propio epitelio epidérmico.

- **Función inmunológica.** Se ha señalado que los queratinocitos interceden de forma activa en el sistema inmune cutáneo o tejido linfoide asociado a la piel, tanto en las interacciones celulares con las células de Langerhans y los linfocitos T epidérmicos, como en la producción de citocinas.
- **Producción de vitamina D.** La piel es el único órgano donde, en condiciones fisiológicas e inducida por la radiación UV, se realiza la evolución completa del 7-dehidrocolesterol en calcitriol, este regula también el crecimiento y la diferenciación de los queratinocitos, por lo que se han incrustado los análogos de la vitamina D en la terapéutica de las dermatosis hiperproliferativas.
- **Excreción.** A través de la piel se eliminan muy pocas sustancias, sin embargo, en determinadas situaciones patológicas, al causar grandes cantidades de capa córnea, se pueden perder elementos constitutivos del epitelio, especialmente azufre y proteínas. ⁽³⁰⁾

2.2.3 Dolor

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) ha propuesto la siguiente definición operativa: el dolor es ‘una experiencia sensitiva y emocional desagradable que se asocia a una lesión tisular real o posible, o que se describe como tal’. La función de alerta del dolor desencadena respuestas protectoras y pretende mantener la lesión tisular al mínimo y cuando la lesión tisular es inevitable, se produce una cascada de cambios en el sistema nervioso

central y periférico responsable de la percepción del dolor. Puede hacerse una distinción entre dolor adaptativo e inadaptativo ⁽³²⁾

2.2.3.1 clasificación del dolor

El Dolor según su duración se clasifica en:

Dolor Agudo: Duración menor de 3 meses, es una lesión tisular acompañante y que lo corrobora, que va disminuyendo conforme va mejorando la causa que lo produce, es producido por un daño tisular importante y su duración depende del lapso estimado como suficiente para que los tejidos sanen y generalmente desaparece cuando la afección que lo origina llega a término. Constituye un mecanismo fisiológico de alarma para limitar el daño e iniciar los procesos de reparación ⁽³³⁾

Dolor crónico: Dolor crónico es aquel que persiste a la causa original y tiene más de 3 meses de duración. La razón por la que es importante el distinguirlos, es porque la fisiopatología del dolor agudo y crónico son muy distintas, y si queremos tratar un dolor crónico como un dolor agudo estamos condenados al fracaso. ⁽³⁴⁾

2.2.3.2 Mecanismo del Dolor

El dolor se lleva a cabo en el receptor del dolor, llamado nociceptor, estas son fibras nerviosas libres que se caracterizan por tener un umbral alto a un estímulo adecuado, como un estímulo de calor, químico, mecánico o frío, viene a ser la terminación periférica de una neurona bipolar cuyo cuerpo neural se encuentra en el ganglio raquídeo de la raíz dorsal debido a que estos receptores no suelen adaptarse al

estímulo; por el contrario, tienden a sensibilizarse, es decir, disminuye el umbral a medida que el estímulo lesivo persiste, lo cual en parte explica el fenómeno de la hiperalgesia, como vemos, la función primordial del nociceptor es la del poder distinguir entre un estímulo inocuo de otro potencialmente dañino; se logra con un umbral alto de estimulación y la capacidad de codificar la intensidad del estímulo de una frecuencia de impulsos, Sin embargo, otros nociceptores son más especializados en su propiedad de respuesta, lo cual explica en parte los diferentes aspectos de la función sensorial nociceptiva, como el picor, el ardor, etc. ⁽³⁵⁾

2.2.4 Analgésicos:

2.2.4.1 Mecanismos de los opioides

La acción más importante de la morfina es la sedación del dolor moderado a severo de carácter agudo o crónico, actuando a nivel del sistema nervioso central, modificando la percepción del dolor; imitando a los pépticos opioides endógenos (endorfinas, encefalinas y dinorfinas), por medio de la interacción con receptores específicos opioides, presenta su acción analgésica en regiones donde el encéfalo presenta péptidos opioides como la met-enkefalina y leu-enkefalina que interactúan con el receptor opioide, encontrándose además un cuarto receptor denominado delta (δ) que hace que los péptidos muestren mayor afinidad que la morfina; las acciones directas se relacionan al cierre del canal del calcio en la región pre sináptica de las neuronas

primarias encargadas de la conducción de señales nociceptivas, disminuyendo la liberación de neurotransmisores, y activación de canales de potasio en la neurona postsináptica de las vías conductoras del dolor, con la consiguiente hiperpolarización, que aparentemente bloquea la transmisión del dolor. ⁽³⁶⁾

2.2.4.2 Mecanismo de los Antiinflamatorios no Esteroideos (AINES)

La acción analgésica de los AINES es preferentemente periférica al inhibir la síntesis de prostaglandinas e impidiendo la sensibilización de los nociceptores aferentes primarios; los AINES tienen un mecanismo de acción común: inhibiendo a la ciclooxigenasa, el efecto analgésico se basa en el bloqueo de la producción periférica y central de prostaglandinas; a nivel central impiden la sensibilización de las neuronas medulares y supramedulares, permitiendo la modulación (inhibición) central del dolor, por otro lado, las acciones centrales de los AINES no se ha dilucidado la función precisa de las prostaglandinas en el funcionamiento central normal y el patológico; sin embargo, se han encontrado receptores de PG, PGD₂ y PGE₂ en numerosas áreas del cerebro en especial en células piramidales del hipocampo, en el cuerpo estriado y en el hipotálamo. ⁽³⁷⁾

2.2.5 Modelos experimentales para medir el dolor

Debido a la complejidad del dolor en el ser humano, es muy difícil elaborar un modelo que pueda valorar sus diferentes aspectos. Por ello, los modelos suelen estudiar aspectos concretos y muy específicos en una gran variedad de condiciones experimentales. Entre ellos tenemos el test de la placa caliente, el de retirada de la cola y el de inmersión de la cola en agua caliente, que usan un estímulo térmico; el test de presión de la pata o de la cola en la rata, que usan un estímulo mecánico; el test de estimulación eléctrica de la cola, que usa un estímulo eléctrico; el test del ácido acético y el test de la formalina, que usan un estímulo químico.⁽³⁸⁾

2.2.5.1 Prueba del plato caliente

Se emplea una parrilla eléctrica Corning Stirrer y un recipiente de cerámica calentado a 40°C para la realización de la prueba. Cuando una rata es sometida a la prueba de plato caliente, las conductas evocadas por el estímulo doloroso (calor) son sacudir o lamer las patas traseras o saltar.⁽¹¹⁾

2.2.5.2 Prueba de retirada de la cola

Para esta prueba los animales son inmovilizados por medio de una caja de restricción de acrílico, la radiación térmica se ajusta a 50 °C, el haz de luz se aplica a 3 cm del inicio de la cola. En este modelo, cuando el animal mueve la cola, al sentir el estímulo doloroso, el haz térmico incide sobre una celda fotoeléctrica y apaga la fuente de radiación,

automáticamente el contador de tiempo se detiene y registra la latencia en segundos⁽¹⁶⁾

2.2.5.3 Ensayo de inmersión de la cola:

La metodología consiste en distribuir aleatoriamente las ratas y en 5 grupos se les trató con fármacos a distintas dosis, al cabo de 30, 60, 90 y 120 min de la administración de cada tratamiento, se sumergió 1/3 de la cola de cada rata en agua caliente, hasta encontrar las temperaturas que produzcan las respuestas nociceptivas; dicha respuesta se determinó contabilizando el tiempo que el ratón tardó en sacudir su cola retirándola del agua.⁽¹⁸⁾

2.2.6 Forma farmacéutica:

Son sustancias que tiene la finalidad de facilitar la administración de medicamentos u otro tipo de compuesto al organismo; pueden ser gel, comprimidos, cápsulas, jarabes, inyectables, pomadas, etc, de esta manera se podrá elegir la más adecuada para cada paciente en función de sus características y de su situación patológica concreta. Se define por la combinación de la forma en la que el producto farmacéutico es presentado por el fabricante y la forma en la que es administrada.⁽³⁹⁾

2.2.7 Geles

2.2.7.1 Definiciones:

- Son sustancias semisólidas, que se forman al tratar líquidos con gelificantes. A la temperatura de la piel disminuye su viscosidad (útil en zonas pilosas) y pierde rápido el agua (efecto evanescente). No contienen lípidos, por lo que están recomendado en pieles grasas. ⁽⁴⁰⁾
- Los geles son formas farmacéuticas de consistencia semirrígida, generalmente no tienen aceites grasos, destinados a aplicarse sobre las membranas mucosas, no tienen poder de penetración, por eso se utilizan para ejercer acción tópica (de superficie) ⁽⁴¹⁾

2.2.7.2 Ventajas y desventajas:

Ventajas:

- Producen frescor
- Son bien tolerados
- Son fácilmente lavable

Desventajas:

- Tendencia a la desecación
- Son incompatibles con números principios activos
- Tienen bajo poder de penetración (indicados para tratamientos superficiales)

2.2.7.3. Clasificación de los tipos de geles:

Los geles están formados por líquidos gelificados con la ayuda de agentes gelificantes apropiados.

- **Geles lipófilos:** Los geles lipófilos (oleogeles) son preparaciones cuyas bases están constituidas habitualmente por parafina líquida con polietileno o por aceites grasos gelificados con sílice coloidal o por jabones de aluminio o zinc.
- **Geles hidrófilos:** Los geles hidrófilos (hidrogeles) son preparaciones cuyas bases generalmente son agua, glicerol y propilenglicol gelificado con la ayuda de agentes gelificantes apropiados tales como almidón, derivados de la celulosa, carbómeros y silicatos de magnesio y aluminio ⁽³⁹⁾

2.3. CONTROL DE CALIDAD

- Al decir calidad puede definirse como un conjunto de esfuerzos efectivos de los diferentes grupos de una organización para la integración del desarrollo, mantenimiento y superación de calidad de un producto, con el fin de hacer posible, fabricaciones y servicios, a satisfacción completa del consumidor y al nivel más económico.
- La calidad de los productos farmacéuticos es lo que el consumidor espera de la calidad de un producto en general, es decir que el producto sirva para lo que él lo adquiere, que sea durable, que tenga seguridad, y que sea aceptable, es decir, que sea una cosa que le agrada tener, y, evidentemente le preocupa el costo que es siempre un aspecto interesante de considerar. ⁽⁴²⁾

2.3.1 Control De Calidad Del Gel:

El control de calidad del producto terminado tiene como propósito determinar si una forma farmacéutica posee los atributos de calidad previamente establecidos. Estos atributos buscan poder conseguir en ultimo termino que el medicamento cumpla el objetivo para el cual fue diseñado de manera segura y eficaz.

- **Determinación organoléptica del gel:**

Olor: Para este paso se utiliza una tira de papel secante y se introduce en un extremo de la muestra, se percibe y se determina las características de olor presente en el producto.

Color: En este paso se toma una pequeña cantidad de muestra se lleva en un vaso de vidrio bien limpio y seco y se observa el color, se informa los resultados.

Aspecto: En el aspecto se determina observando contra luz la presencia de partículas y turbidez, es analizada mediante visualización directa. ⁽⁴³⁾

- **Determinación a la presencia de grumos en el gel**

Tomar una pequeña cantidad de crema con los dedos y aplicar suavemente en el dorso de la mano y observar si hay la presencia y ausencia de grumos.

- **Determinación de untuosidad al tacto del gel**

Tomar una pequeña cantidad de gel con los dedos y aplicar suavemente en el dorso de la mano y observamos si hay presencia de arenosidad.

- **Determinación del pH:**

Se mide en el medidor del pH previamente calibrado con soluciones tampón de pH 4 y 7.

En otro vaso se coloca la muestra (gel) e introducir el electrodo limpio, homogenizar y determinar el pH.

- **Determinación de la extensibilidad del gel**

Bajo la denominación de extensión o extensibilidad de un gel, se entiende su capacidad para ser aplicado y distribuido uniformemente sobre la piel.

Se pesa 0.2- 0.02g de muestra a 25°C se presiona entre dos superficies de vidrio sobre la cual se adiciona una pesa de 100g durante 1 minuto.

El área originada es la variable respuesta(extb)

- **Determinación de la viscosidad del gel**

Tomamos una muestra representativa de gel e introducimos en el viscosímetro, sometemos a temperatura del baño maría a 25°C y tomar el tiempo desde el punto de partida hasta la señal indicada en el viscosímetro. ⁽⁴⁴⁾

III. HIPÓTESIS:

Hipótesis nula:

El gel elaborado a base del extracto hidroalcohólico de *T. paronychioides* (*Phil.*) *A.T. Richardson* (flor de arena) al 1% no tiene efecto analgésico.

Hipótesis alternativa

El gel elaborado a base del extracto hidroalcohólico de *T. paronychioides* (*Phil.*) *A.T. Richardson* (flor de arena) al 1% tiene efecto analgésico.

IV. METODOLOGÍA.

4.1 Diseño de la investigación.

La investigación corresponde a un estudio de enfoque cuantitativo, de tipo básico, con un nivel explicativo, de diseño experimental (grupos: control blanco, control estándar y grupo experimental).

G1 -----X1-----O1

G2 -----X2-----O1

G3 -----X3-----O1

Donde:

G1: Es el Grupo control blanco

G2: Es el grupo control estándar

G3: Es el grupo experimental.

O1: Tiempo de latencia en la respuesta nociceptiva de *Rattus rattus* var. *albinus*.

X1 : Sin tratamiento.

X2: Tratamiento con Diclofenaco al 1% en gel.

X3: Tratamiento con gel elaborado a base del extracto hidroalcohólico de *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena) al 1%.

4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA.

4.2.1 Recolección del material vegetal.

La especie fue identificada en El *Herbarium Truxillense* (HUT), Herbario de la Universidad Nacional de Trujillo, el cual otorgó una constancia de la planta en estudio.

4.2.1.1 Población vegetal.

Estuvo constituida por las plantas de *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena), recolectadas en Urb. El Amauta, distrito de Nuevo Chimbote-Departamento de Áncash.

4.2.1.2 Muestra vegetal.

La muestra vegetal estuvo constituida por las hojas y tallos de *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena),

4.2.2 Recolección de la muestra biológica

4.2.2.1 Población biológica.

Estuvo conformado por *Rattus rattus* var. *albinus*, adquiridos del Bioterio de la Universidad Católica los Ángeles de Chimbote.

4.2.2.2 Muestra biológica.

La muestra biológica fue constituida por 12 especímenes de *Rattus rattus* var. *albinus*, con un peso promedio de 0.100 kg

4.3 DEFINICIÓN Y OPERACIONES DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR
Variable dependiente: Efecto analgésico	Efecto analgésico: se basa en el bloqueo de la producción periférica y central de prostaglandinas, permitiendo la modulación (inhibición) central del dolor. ⁽⁴⁸⁾	Inducción del dolor en las extremidades de <i>Rattus rattus</i> var. <i>albinus</i> , sobre la placa termoregulada digitalmente a 55°C;	Tiempo de latencia en la respuesta nociceptiva (segundos)
Variable independiente : Gel elaborado a base del extracto de hidroalcohólico de <i>T. paronychioides</i> (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena) al 1%	Geles: formas farmacéuticas semisólidas, sin aceites grasos, aplicados sobre las membranas mucosas. ⁽⁴³⁾	Gel elaborado a base del extracto hidroalcohólico de <i>T. paronychioides</i> (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena) al 1%. Control estándar: Diclofenaco al 1%	Gel <i>T. paronychioides</i> (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena) al 1%

4.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

4.4.1 Obtención y elaboración del extracto hidroalcohólico

El estudio se realizó con tallos y hojas de *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena), en óptimo estado de desarrollo vegetativo y fitosanitario. Estas fueron secadas en una estufa de marca Binder FD115, a temperatura de 50°C y pulverizadas en una licuadora marca Oster® hasta obtener partículas finas.

Se preparó el extracto hidroalcohólico con 100 g de tallos y hojas de *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena) en 500 mL de alcohol del laboratorio Alkofarma al 80%. Se dejó macerar durante una semana para luego realizar la filtración, luego pasamos a un rotavapor, obteniéndose un total de 20gr. de extracto hidroalcohólico de *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena). Se almacenó a 4 °C hasta su utilización. ⁽¹⁰⁾

4.4.2 Determinación de metabolitos secundarios

El tamizaje fitoquímico se hizo en el Laboratorio de Química de la facultad de ciencias de la salud de la Universidad católica los Ángeles de Chimbote, se le realizó la determinación de taninos (ensayo de tricloruro férrico), cumarinas (ensayo de Baljet), flavonoides (ensayo de Shinoda), triterpenos (ensayo de Liebermann-Buchard), Alcaloides (Ensayo De Mayer), azúcares reductores (Ensayo de Fehling), Alcaloides (Ensayo De Dragendorff).

4.4.3 Identificación de metabolitos presentes en *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena)

- Compuestos Fenólicos – Ensayo De FeCl₃

Ensayo: Se tomó 1ml de muestra en un tubo de ensayo limpio, luego añadí tres gotas de tricloruro férrico.

Interpretación de resultados: La aparición de coloraciones violeta, verde, o azul se consideró prueba positiva.

- Flavonoides - Ensayo De Shinoda

Ensayo: Se tomó 1ml de muestra en un tubo de ensayo limpio, luego

añadí algunas limaduras de Magnesio y sujeté el tubo con una pinza, después de ello añadí cuidadosamente por la pared del tubo, unas gotas de ácido clorhídrico concentrado al 37%.

Interpretación de resultados: La aparición de coloraciones rojo, naranja, fucsia, o violeta, se consideró prueba positiva.

- **Alcaloides - Ensayo De Dragendorff**

Ensayo: Se tomó 1ml del extracto y se llevó a evaporar en baño maría, después de ello se disolvió el residuo en 1ml de ácido clorhídrico al 1%.

Añadí 3 gotas del reactivo de Dragendorff.

Interpretación de resultados: Opalescencia (+), turbidez definida (++), precipitado, se consideró prueba positiva.

- **Alcaloides - Ensayo De Mayer**

Se tomó 1ml del extracto y se llevó a evaporar en baño maría, después de ello se disolvió el residuo en 1ml de ácido clorhídrico al 1% en agua.

Añadir 3 gotas del reactivo de Mayer.

Interpretación de resultados: Opalescencia (+), turbidez definida (++), precipitado (+++), se consideró prueba positiva.

- **Esteroides - Ensayo de Liebermann-Burchard**

Se tomó 1mL de la muestra problema y se llevó a evaporar en baño maría, después de ello se disolvió el residuo en 1 mL de cloroformo, 0.5 ml de anhídrido acético, 1mL de ácido acético, luego de agregar de 2 a 3 gotas de ácido sulfúrico concentrado, después de ello lo volví a mezclar.

Interpretación de resultados: Coloración verde o rojo (esteroides);

coloración azul (triterpenos), se consideró prueba positiva.

- **Azúcares reductores - Ensayo de Fehling**

Se tomó 1ml del extracto, le añadí 1mL de Fehling A y 1mL de Fehling B y se llevó a baño maría por unos minutos hasta cambio de color.

Interpretación de resultados: Coloración rojo ladrillo, se consideró prueba positiva.

- **Glucósidos cardiotónicos y lactonas- Ensayo de baljet:**

Se tomó 1ml del extracto y se le adicionó 2 o 3 gotas de reactivo (solución A: 1g de ácido pícrico aforado con 100mL de agua; solución B: 10g de hidróxido de sodio aforado a 100 ml con agua).

Interpretación de resultados: Coloración anaranjada o roja oscura se consideró prueba positiva.

4.4.4 Elaboración del gel:

Componentes del gel base:

- Carbopol de la marca Merck
- Trietanolamina de la marca Merck
- Propilenglicol de la marca Solutest
- Metilparabeno de la marca Omnicem
- Propilparabeno de la marca Omnicem
- Glicerina de la marca Merck
- Agua destilada tipo II

Se preparó 50 gramos de gel a base de extracto de hojas de *T. paronychioides* (*Phil.*) *A.T. Richardson* (flor de arena) a una concentración de 1% desarrollando la siguiente formula:

100 g de gel base – – – – – 1 g de extracto

50 g de gel base – – – – – X

$X = 0.5g$ de extracto

Formulación del gel:

- Extracto → 1g
- Gel base c.s.p → 100g

4.4.5 Determinación del efecto analgésico:

Se utilizó un Hot/ Cold Plate 35100 de la marca Ugo Basile para la realización de la prueba.

El método consistió en colocar al *Rattus rattus* sobre un Hot/ Cold Plate 35100 digitalmente a 55°C; se trabajó con 12 especímenes, distribuidos en tres grupos (n=4):

- G1: Control blanco (sin tratamiento)
- G2: Control estándar (tratamiento con gel de diclofenaco al 1%)
- G3: Control experimental (tratamiento con el gel de extracto hidroalcohólico de *T. paronychioides* (*Phil.*) *A.T. Richardson* (flor de arena) al 1% por vía tópica).

Los animales fueron colocados sobre la placa caliente y se midió el tiempo de latencia determinado con un cronómetro; se realizó tres mediciones en intervalos de 15 minutos.

Al G1 Control blanco, no se le administró nada y se midió el tiempo de latencia del blanco para poder diferenciar los tiempos con los otros grupos.

Al G2 y G3 se les midió el tiempo de latencia al igual que el blanco a los 15, 30 y 45 minutos después de su administración tópica en ambas extremidades inferiores y superiores.

Las *Rattus rattus* fueron retiradas del Hot plate digitalmente a 55° C. al observarse la aparición de signos de dolor como el lamido de ambas extremidades delanteras o salto), dichos tiempos se registró mediante un cronómetro. ⁽⁷⁾

4.5 PLAN DE ANÁLISIS.

Esta investigación se realizó con un diseño de tipo aleatorio, para el análisis estadístico se emplearon medidas de tendencia central como la media y la desviación estándar.

4.6 MATRIZ DE CONSISTENCIA

Título de la investigación	Formulación Del Problema	Objetivos	Hipótesis	Variable	Tipo De Investigación	Diseño De Investigación	Población y Muestra
Efecto analgésico en gel a base del extracto de <i>T. paronychioides</i> (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena)	¿El gel a base del extracto de <i>T. paronychioides</i> (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena) tendrá efecto analgésico?	<p>Objetivo general</p> <ul style="list-style-type: none"> Determinar el efecto analgésico en gel a base del extracto hidroalcohólico de <i>T. paronychioides</i> (Phil.) A.T. Richardson (Flor de arena) al 1%. En <i>Rattus rattus</i> var. <i>albinus</i> <p>Objetivo específico</p> <ul style="list-style-type: none"> Determinar los metabolitos secundarios de <i>T. paronychioides</i> (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena) Determinar el control de calidad del gel a base del extracto hidroalcohólico de <i>T. paronychioides</i> (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena) al 1% Determinar el tiempo de latencia en la respuesta nociceptiva de <i>Rattus rattus</i> var. <i>albinus</i> con la administración por vía tópica del gel de diclofenaco al 1% y del gel a base del extracto hidroalcohólico de <i>T. paronychioides</i> (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena) al 1% 	El gel al elaborado a base del extracto hidroalcohólico de <i>T. paronychioides</i> (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena) al 1% tiene efecto analgésico.	<p>Variables dependientes:</p> <p>Inducción del dolor en la pata de la rata sobre la placa termoregulada digitalmente a 55°C;</p> <p>Variable independiente:</p> <p>Gel elaborado a base del extracto hidroalcohólico de <i>T. paronychioides</i> (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena) al 1%</p>	Estudio de tipo experimental	<ol style="list-style-type: none"> Obtención del extracto hidroalcohólico Elaboración del gel Efecto analgésico. 	<p>Población vegetal: Conjunto de tallos y hojas de <i>T. paronychioides</i> (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena)</p> <p>Muestra vegetal: Se emplearán aproximadamente 100g de <i>T. paronychioides</i> (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena).</p> <p>Muestra biológica: 12 <i>Rattus rattus</i> var. <i>albinus</i>.</p>

4.7. PRINCIPIOS ÉTICOS

El Código de Ética tiene como propósito la promoción del conocimiento y bien común expresada en principios y valores éticos que guían la investigación en la universidad.

La aceptabilidad ética de un proyecto de investigación se guía por cinco principios éticos en cuanto se involucre a seres humanos o animales. Estos principios éticos tienen como base legal a nivel Internacional: el Código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki y la Declaración Universal sobre bioética y derechos Humanos de la UNESCO. En el ámbito nacional, se reconoce la legislación peruana para realizar trabajos de investigación.

Teniendo en cuenta la Declaración de Helsinki, se promoverá la recuperación del conocimiento tradicional sobre el uso de las plantas medicinales, no solo para preservar su legado cultural, sino también para registrar información relevante y demostrar científicamente sus efectos terapéuticos que servirán como nuevas fuentes de medicamentos y otros beneficios para la humanidad; las investigaciones deben respetar la dignidad de los animales y el cuidado del medio ambiente incluido las plantas, por encima de los fines científicos; para ello, deben tomar medidas para evitar daños y planificar acciones para disminuir los efectos adversos y maximizar los beneficios.

Las investigaciones que involucran el medio ambiente, plantas y animales, deben tomar medidas para evitar daños ^(45,46).

V. RESULTADOS:

5.1 Resultados de la investigación:

Tabla 1: Metabolitos secundarios del extracto hidroalcohólico de T. paronychioides (Phil.)

A.T. Richardson (flor de arena).

REACTIVO	METABOLITOS SECUNDARIOS	RESULTADO
Ensayo de tricloruro férico	Compuestos fenólicos	+++
Ensayo De Shinoda	Flavonoides	++
Ensayo De Dragendorff	Alcaloides	+
Ensayo De Mayer	Alcaloides	+
Ensayo de Liebermann- Burchard	Esteroides	+++
Ensayo de Fehling	Azúcares reductores	+
Ensayo de baljet	Glucósidos cardiotónicos y lactonas	+

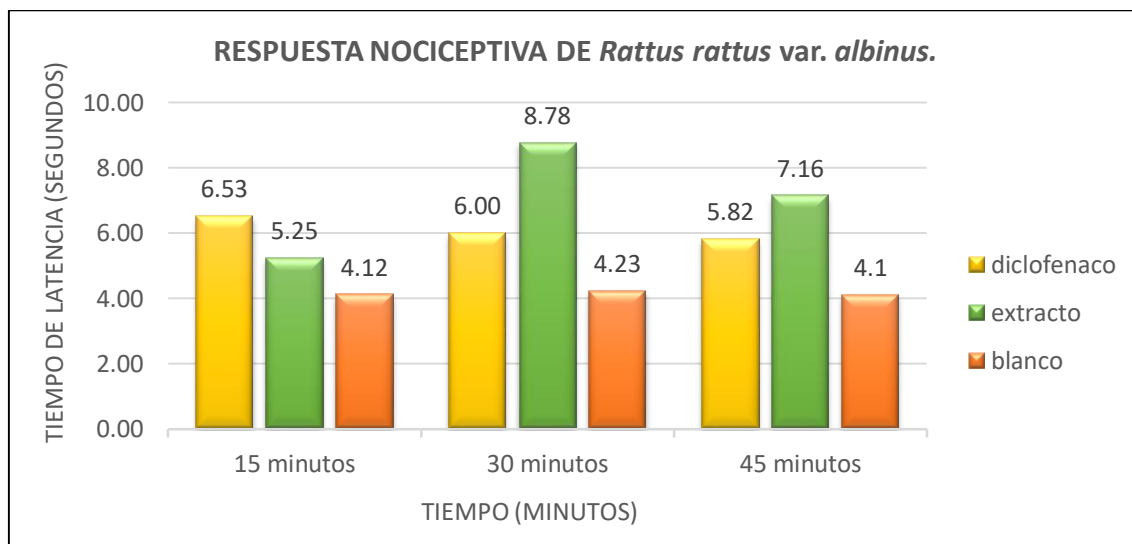
Fuente: Datos propios del autor

LEYENDA	
-	Ausencia
+	presencia leve
++	presencia moderada
+++	Presencia abundante

Tabla 2: Control de calidad del gel a base del extracto hidroalcohólico de *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena) al 1%.

CONTROL DE CALIDAD	
Determinación organoléptica del gel	Olor Característico a la planta
	Color: Verde transparente
	Aspecto Gel
Presencia de grumos en el gel	Ausente de grumos
Untuosidad al tacto del gel	Debe tener adherencia
pH	5.0- 4.58
Extensibilidad del gel	6.125mm ²

Fuente: Datos propios del autor



Fuente: Datos propios de la investigación.

Gráfico 1: Tiempo de latencia en la respuesta nociceptiva de *Rattus rattus* var. *albinus*, con la administración por vía tópica del gel de diclofenaco al 1% y del gel a base del extracto hidroalcohólico de *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena) al 1%.

5.2 Análisis de resultados:

En la Tabla 1 se muestra la identificación de Metabolitos secundarios del extracto hidroalcohólico de *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena) mediante el Ensayo de tricloruro férrico donde se observó presencia abundante de compuestos fenólicos, en el ensayo de Shinoda se observó presencia moderada de Flavonoides, en el Ensayo de Dragendorff y Mayer se observó presencia leve de Alcaloides, en el ensayo de Liebermann-Burchard se observó presencia abundante de esteroides; en el ensayo de Fehling se observó presencia leve de Azúcares reductores y en el Ensayo de baljet, se observó presencia leve de Glucósidos cardiotónicos y lactonas.

En la tabla 2, se describe el control de calidad que se le realizó al gel a base del extracto hidroalcohólico de *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena) al 1%; en donde se le realizó análisis organoléptico y dentro de ellos se le realizó olor que fue característico a la planta, el color fue verde transparente, y de aspecto gelatinoso. También se analizó la presencia de grumos, donde no hubo presencia de ello, a la vez que tiene adherencia a la piel con un pH de 5.0 con las tiras reactivas y de 4.58 con el pHmetro, con una extensibilidad de 6.125mm²

En el gráfico se observa que a los 15 minutos los resultados del gel de diclofenaco al 1% fueron más altas que con el *gel a base del extracto hidroalcohólico de T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena) al 1%. y el blanco, ya que su tiempo promedio fue de 6.53 segundos a comparación del *gel a base del extracto*

hidroalcohólico de T. paronychioides (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena) al 1%.
que fue de 5.25 segundos y blanco 4.12 segundos.

A los 30 minutos el gel a base del extracto hidroalcohólico de *T. paronychioides (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena) al 1%*. ejerce su acción máxima, ya que el tiempo promedio de esta fue de 8.78 segundos a comparación del gel de diclofenaco al 1% que fue de 6 segundos y del blanco 4.23 segundos.

A los 45 minutos siguen aún ejerciendo su efecto el *gel a base del extracto hidroalcohólico de T. paronychioides (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena) al 1%*. con un tiempo promedio de 7.16 segundos y el gel de diclofenaco al 1% con un tiempo promedio de 5.82 segundos a diferencia del blanco que fue de 4.1 segundos.

Observamos que a los 15 minutos tanto el del gel de diclofenaco al 1% como el *gel a base del extracto hidroalcohólico de T. paronychioides (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena) al 1%*. comenzaron a ejercer su acción, pero con mayor efecto a los 30 minutos con el extracto.

No se puede descartar una acción analgésica de los flavonoides presentes, ya que, se ha descrito como ejemplo la hesperidina con dicha propiedad, ya que, en México, Estrada-Reyes, et al. en su estudio de investigación realizado en el año 2012, señaló que el flavonoide que tiene efecto analgésico es la hesperidina. ⁽⁴⁷⁾

En México Martínez-Martínez, et al., En 2013, realizaron un estudio donde analizaron la interacción antinociceptiva entre hesperidina y ketorolaco, el presente estudio demuestra que la administración sistémica del flavonoide hesperidina produce una interacción medicamentosa con el ketorolaco: esta interacción es positiva, presentando dos combinaciones con efectos de potenciación, lo cual establece la importancia de detectar adecuadamente las proporciones óptimas de fármacos a combinar para generar o desarrollar los mejores efectos antinociceptivos. La administración de hesperidina en este estudio no produjo daño gástrico; esto es muy importante ya que se pudo detectar la combinación que genera una interacción de potenciación de efectos antinociceptivos sin aumentar los efectos adversos. ⁽⁴⁸⁾

La hesperidina muestra una potente inhibición de COX-2 en células, lo que sugiere la actividad analgésica y antiinflamatoria de estos compuestos. ⁽⁴⁹⁾

VI. CONCLUSIONES:

1. El gel elaborado a base del extracto hidroalcohólico de *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena) al 1% demostró tener efecto analgésico en *Rattus rattus* var. *albinus*.
2. Los metabolitos secundarios que presenta el extracto hidroalcohólico de *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena) son: Compuestos fenólicos, Flavonoides, Alcaloides, Esteroides, Azúcares reductores, Glucósidos cardiotónicos y lactonas.
3. El control de calidad cumple con los estándares establecidos, dentro de ellos, los parámetros organolépticos, la untuosidad al tacto, el pH y extensibilidad del gel a base del extracto hidroalcohólico de *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena) al 1%.
4. El tiempo de latencia en la respuesta nociceptiva de *Rattus rattus* var. *albinus* con la administración por vía tópica del gel de diclofenaco al 1% fue a los 6.53 seg. y del gel a base del extracto hidroalcohólico de *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena) al 1% fue de 8.78 seg.

RECOMENDACIONES

- ✓ Se recomienda a la población, administrar esta planta tanto por vía tópica y por vía oral ya sea por infusión, o elaboradas en jarabes o capsulas, para aliviar todo tipo de dolor, ya que como se mencionó anteriormente, la "*T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson, inhibe solo las COX-2 lo cual nos indica que no provoca daño gástrico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cáceres M. Machaín M. Manual de uso de hierbas medicinales del Paraguay. [En línea]. 2002. [citado el 15 de mayo del 2019]. Disponible en: http://portal.unesco.org/en/file_download.php/c9010dd7f603adeb359ff68830c3c978hierbasmedicinales.pdf
2. Huarcaya L. Huarcaya N. Actividad analgésica y antiinflamatoria del extracto etanólico de las flores de *Bidens andicola* H.B.K. “quiquo”. [Tesis]. Universidad Wiener. Lima- Perú. [citado el 15 de mayo del 2019]. 2018. Disponible en: <http://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/123456789/1461/TITULO%20-%20Huarcaya%20Huarcaya%2C%20Liliana.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
3. Chilquillo H. Cervantes R. Efecto antiinflamatorio, analgésico y antioxidante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senecio canescens* (Humb. & Bonpl.) Cuatrec. “vira-vira” [Tesis]. Universidad Nacional Mayor De San Marcos. Lima-Perú. [citado el 15 de mayo del 2019]. 2017. Disponible en: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/01/877261/efecto-antiinflamatorio-analgésico-y-antioxidante-del-extracto-rZ20UGB.pdf>
4. Ávalos A. Pérez-Urria., Metabolismo secundario de plantas. [Revista en Internet]. 2 (3): 119-145, [citado el 18 de Mayo del 2019] 2009. Disponible en: https://eprints.ucm.es/9603/1/Metabolismo_secundario_de_plantas.pdf
5. Velásquez Á. Extracción de taninos presentes en el banano verde. Rev. Lasallista de Investigación, [revista en Internet]. 2004; [citado el 18 de Mayo del 2019] 1(2) 17-22. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=69510203>

6. Formulación Magistral. Procedimiento de elaboración de geles. [en línea]. [acceso el 10 de mayo del 2018]. 2017. Disponible en: <http://profesionales.farmaceuticosdesevilla.es/opencms/export/sites/default/Proyecto/proyecto/RICOFS/FormulacionMagistral/PN-L-PE-GELES.pdf>
7. García G. del Río R. Guzmán R. Martínez M. Scior T. Estudios preliminares sobre el efecto analgésico del extracto de hojas de *Ageratina glabrata* en dos modelos térmicos de dolor agudo. [revista] 2011 [acceso el 15 de septiembre del 2018]. 42(1):45-51 Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/rmcf/v42n1/v42n1a5.pdf>
8. Whalery O. Orellana A., tenorio M., Pérez E, Mendoza M. plantas y vegetación de Ica, Perú. [libro electrónico]. 2^{da} ed. Proyecto Darwin Ica; 2009. [citado el 18 de junio del 2017]. Disponible en: https://www.kew.org/science/tropamerica/peru/resources/Plantas_de_Ica_ed2_book_vlr.pdf
9. Tomas G., Angulo J. estudio fitoquímico de la *tiquilia paronychoides* (PHIL) A. Richardson. “flor de arena”. Rev. peruana de química e ingeniería; [revista en la Internet]. 2002; [citado el 18 de junio del 2017] 5(1): 43-46. Disponible en: http://www.academia.edu/25432390/Estudio_Fitoqu%C3%ADmico_De_La_Tiquilia_a_Paronychoides_Phil_A._Richardson_Flor_De_Arena
10. Castañeda B, et al. efecto analgésico del *Lupinus mutabilis* (chocho) comparado con morfina. [tesis]. Facultad de Medicina Humana – USMP. Lima: Perú [Fecha de acceso: 25 de abril de 2018]. 2013. Disponible en: http://www.revistacultura.com.pe/revistas/RCU_27_1_efecto-analgésico-del-lupinus-mutabilis-s-chocho-comparado-con-morfina.pdf

11. Ciencias Básicas. Anales de la Facultad de Medicina, Rev. Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal. 74(1):19-29, [citado el 22 de septiembre de 2018]. 2013, Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/379/37929465003.pdf>
12. Villar M. Villavicencio O. Uso de plantas medicinales en el tratamiento del asma bronquial. [en línea] Instituto Peruano de Investigación Fitoterápica (IPIFA) e integrantes del Área Médica de la Asociación TARPUIY Artes, Ciencias y Letras. [citado el 22 de septiembre de 2018]. 1992, Disponible en: <http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/spmi/v05n4/trabajos%20originales4.htm>
13. Trujillo A. Efecto diurético del infuso de hojas de *Tiquilia paronychoides* (flor de arena) en *Rattus rattus* var. *albinus*. [tesis]. Universidad Católica los Ángeles de Chimbote. Trujillo-Perú. 2018; [citado el 19 de octubre del 2018]. Disponible en: http://repositorio.uladech.edu.pe/bitstream/handle/123456789/5857/DIURESIS_FUROSEMIDA_TRUJILLO_RODRIGUEZ_ANA_MARIA.pdf?sequence=1&isAllowed=y
14. Aguirre E. Figueroa L. Delgado J. Ruiz E. Portilla. Crispín L. Alarcón L. Determinación de la temperatura de respuesta nociceptiva sobre la cola de ratones albinos de la cepa Balb/c.[internet] Lima, Perú. [citado el 22 de septiembre de 2018]. 2018. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-avance-resumen-determinacion-temperatura-respuesta-nociceptiva-sobre-S0213485318301476>
15. Salinas M. Román H. “Efecto del Decocto de las Hojas Frescas de *Sambucus Nigra* Sobre la Analgesia Central y Periférica En *Rattus rattus* var. *albinus*. Perú: Universidad nacional de Trujillo. [citado el 22 de septiembre de 2018]. 2014. disponible en:

<http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/1605/Salinas%20D%C3%A1z%2C%20Michael%20Collins.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

16. Rojas A. Pardo-Novoa, del Río R. Gómez-Hurtado, Limón D. Luna F. Martínez I. Determinación del efecto analgésico del extracto hexánico de flores de *Eupatorium arsenei* en un modelo de dolor agudo en rata. Rev. mex. cienc. Farm; 46 (1). citado el 22 de septiembre de 2018]. 2015. disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952015000100064
17. García A. Victoria M. Morón F. Cabrera H. Frías A. López M. Boucourt E. Morejón Z. Martínez M. Validación preclínica de la actividad analgésica y antiinflamatoria de la decocción de partes aéreas frescas de *Phania matricarioides* (Spreng.) Griseb. Rev cubana Plant; 17(4) [citado el 22 de septiembre de 2018]. 2012. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962012000400009
18. Barzaga P. Núñez Y. Agüero S. Chávez I. González M. Valdés Y. Olivera M. Efecto analgésico del extracto acuoso liofilizado de *Ocimum tenuiflorum* L. Rev Cubana Plant Med; 10(1) [citado el 22 de septiembre de 2018]. 2005. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962005000100002#autor
19. García A. Morón J. Larrea C. Plantas medicinales en revistas científicas de Cuba colonial y neocolonial. Rev cubana Plant Med. 15(4) [citado el 1 de octubre del 2018]; 2010. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962010000400001
20. Chang A. Klinar S. Castillo P. Peralta K. Screening fitoquímico de *Gentianella alborosea*, *Desmodium* sp. y *Tiquilia Paronychioides*. Rev. Científica Fenoica. 4(1).

- [citado el 1 de octubre del 2018]; 2009. Disponible en:
<http://bibliotecafarmaceutica.com/Fitoica/2009/Num%201/Art1.pdf>
21. León B, Pitman N, Roque J. El libro rojo de las plantas endémicas del Perú: Introducción a las plantas endémicas del Perú. Rev. Perú. [revista en la Internet] Facultad de Ciencias Biológicas UNMSM. Perú: Lima. 2006; 13(2): 177s - 181s. disponible en:
<https://www.google.com.pe/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwjT5bikyATVAhUIyyYKHXhjCBYQFgggMAA&url=https%3A%2F%2Fdialnet.unirioja.es%2Fdescarga%2Farticulo%2F2291807.pdf&usg=AFQjCNFk8sF>
F_Pr-9P2rL01MWJGjA8USmg
22. Leon, B. Sanchez, I. Boraginaceae endémicas del Perú . Rev. peru. biol. 13(2): 177 – 181; [citado el 24 de junio del 2019] 2006. Disponible en:
<http://www.scielo.org.pe/pdf/rpb/v13n2/v13n02a021.pdf>
23. Beltrán C. Díaz F. Gómez H. Tamizaje fitoquímico preliminar de especies de plantas promisorias de la costa atlántica colombiana. Rev Cubana Plant Med 18(4) [citado el 24 de junio del 2019]; 2013. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962013000400013
24. Abrego A. Sorto U. Comprobación de la actividad antifúngica del extracto de La Especie *Pereskia Autumnalis* (Matial) En El Hongo *Aspergillus Niger*. [Tesis]. Universidad De El Salvador. 2007. Disponible En:
<http://ri.ues.edu.sv/3139/1/16100002.pdf>
25. Editorial CEP. Manual plantas medicinales: formación para el empleo. [libro electrónico]. Ed. CEP, S.L. 2010. [citado el 18 de junio del 2017]. Disponible en:
<http://site.ebrary.com/lib/bibliocauladechsp/reader.action?docID=10646026>

26. Martínez-Flórez. González-Gallego. Culebras. Tuñón M. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. [revista] 17 (6) 271-278. [citado el 1 de octubre del 2018] 2002. Disponible en: <http://www.nutricionhospitalaria.com/pdf/3338.pdf>
27. Peñarrieta M. Tejada L. Mollinedo P. Vila J. Bravo J. Compuestos fenólicos y su presencia en alimentos. Rev. Boliviana de Química 31(2): 68-81 [citado el 1 de octubre del 2018]; 2014. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/4263/426339682006.pdf>
28. Vélez-Terranova. Campos R. Sánchez-Guerrero. Uso de Metabolitos secundarios de las Plantas para reducir la Metanogénesis Ruminal. [revista] México 17: 489 – 499 [citado el 20 de septiembre del 2018]. 2014. Disponible en: <http://www.redalyc.org/html/939/93935728004/>
29. Merino J. Noriega M. Fisiología general. [En línea]. 2011. [citado el 23 de junio de 2019]. Disponible en: <https://ocw.unican.es/pluginfile.php/879/course/section/967/Tema%252011-Bloque%2520II-La%2520Piel.%2520Estructura%2520y%2520Funciones.pdf>
30. Buendía A. Mazuecos J. Camacho F. Anatomía y fisiología de la piel. [internet] 2018. [citado el 23 de junio del 2019] (1): 2-27. Disponible en: http://media.axon.es/pdf/119730_1.pdf
31. Palomino M. Fisiología de la piel. Rev. Peruana de Dermatología 2011. [citado el 23 de Junio de 2019] 11(2). Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/dermatologia/v11_n2/fisio_piel.htm
32. Bader P, et al. Guía clínica sobre el tratamiento del dolor. [libro electrónico]. Ed European Association of Urology. 2010. Disponible en: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/16-GUIA-CLINICA-TRATAMIENTO-DOLOR1.pdf>

33. Márquez B, Ramón F. Dolor, tipos de dolor, cefaleas. [libro electrónico]. Córdoba, AR: El Cid Editor. 2009; [citado el 18 de junio del 2017]. Disponible en: <http://site.ebrary.com/lib/bibliocauladechsp/reader.action?docID=10311265>
34. García-Andreu. Manejo básico del dolor agudo y crónico[Revista] 29(1) 77-8. [citado el 1 de octubre del 2018]. 2017. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/am/v29s1/2448-8771-am-29-00077.pdf>
35. Arbaiza D. neurofisiología del dolor [en línea] 14: 14-40[citado el 1 de octubre del 2018]; 2005. Disponible en: https://www.ached.cl/upfiles/revistas/documentos/43a966dc5270f_03_neurofisiologia_dolor.pdf
36. Escalante N. Fernández L. Analgésicos Opioides Fenantrenicos. Rev. de Actualización Clínica. 26: 1265-1268. [citado el 1 de octubre del 2018]; 2012 Disponible en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/pdf/raci/v26/v26_a05.pdf
37. Rivera-Ordóñez. AINES: Su mecanismo de acción en el sistema nervioso central. Rev. Mexicana de Anestesiología. 29(1): 36-40 [citado el 1 de octubre del 2018]; 2006. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2006/cma061h.pdf>
38. Micó J. Ortega-Álvaro. Modelos animales de dolor. [Revista] 2(1) S2-4. [citado el 1 de octubre del 2018] 2006. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/sdfe/pdf/download/eid/1-s2.0-S1699258X06730741/first-page-pdf>
39. Guevara T. “Elaboración Y Determinación De Eficacia In Vivo De Un Gel Para El Acné A Base De Calaguala (Campyloneurum Amphostenon)”. [Tesis]. Escuela Superior Politécnica De Chimborazo. 2011. [citado el 14 de julio del 2018]

Disponible

En:

<http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/1993/1/56T00301.pdf>

40. López B. Ortonobes S. García C. Ungüentos, pomadas, cremas, geles y pastas: ¿es todo lo mismo?. [Revista en línea] 2015; 8(4):183-7. [citado el 24 de junio del 2019] Disponible en: http://archivos.fapap.es/files/639-1294-RUTA/FAPAP_4_2015_Unguentos_pomadas.pdf
41. Castillo A. Formas farmacéuticas semisólidas. [en línea] 2009. [citado el 24 de junio del 2019] Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/EURacMed/TrabSalud/ReuTec/RTM_Marzo_2009/3_SEMISOLIDOS.pdf
42. Aquiles A Calidad Biofarmacéutica. Estudios in vitro e in vivo. [en línea] 10 (2): 123-33 [citado el 14 de julio del 2018] 1991. Disponible En: http://www.latamjpharm.org/trabajos/10/2/LAJOP_10_2_5_2_9P0K824C4F.pdf
43. Méndez E. “Elaboración, Control De Calidad Y Evaluación “In Vivo” De La Actividad Antibacteriana De Un Gel Obtenido Del Extracto Alcaloidal Del Chocho”. [Tesis]. Escuela Superior Politécnica De Chimborazo. 2008. [citado el 14 de julio del 2018]. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/208/1/56T00180.pdf>
44. Cruz P. elaboración y control de calidad del gel antimicótico de manzanilla (matricaria chamomilla), matico (aristiguetia glutinosa) y marco (ambrosia arborescens) para neo- fármaco. [tesis]. Escuela superior politécnica de Chimborazo, Riobamba- ecuacor. 2009; [citado el 14 de julio del 2018]. Disponible En: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/218/1/56T00192.pdf>

45. C. Universitario, «INVESTIGACIÓN», pp. 1-6, 2016. [En línea]. Disponible en:
<http://repositorio.uladech.edu.pe/bitstream/handle/123456789/7455/codigo-de-etica-para-la-investigacion-v001.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
46. Estrada-Reyes. Ubaldo-Suárez. Araujo-Escalona. Los flavonoides y el Sistema Nervioso Central. [artículo en línea]. 2012; [citado el 9 de Julio de 2019]; 35(5):375-384. Disponible en:
http://www.scielo.org.mx/pdf/sm/v35n5/v35n5a4.pdf?fbclid=IwAR303V9z3_cradlLoEmOZk919ETHyQzD7-RneThey41A8n08KxTO4LL7Pm0
47. Martínez-Martínez. González-Trujano. López-Muñoz. Análisis de la interacción antinociceptiva entre hesperidina y ketorolaco por medio de la exploración de superficie de interacción sinérgica. Revista Mexicana de Anestesiología. 2013; [citado el 9 de Julio de 2019]; 36(4): 249-256. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2013/cma134b.pdf>
48. Hirata. Murakami. Shoji. Kadoma. Fujisawa. Cinética de la actividad de barrido radical de Hesperetin y Hesperidina y su actividad inhibitoria en la expresión de COX-2. [artículo en línea]. 2005; [citado el 9 de Julio de 2019]; 25: 3367-3374. Disponible en:
<https://pdfs.semanticscholar.org/29c3/c5afa8a24d34bf3e90ab2f0aecb2e4e93f34.pdf>
49. Valdivieso A. Dolor agudo, analgesia y sedación en el niño (II): Farmacocinética y farmacodinamia de los analgésicos no opioides [En línea] 48(2):183-194. [citado el 27 de septiembre del 2019]. 2019 <https://www.aeped.es/sites/default/files/anales/48-2-19.pdf>

Anexos

ANEXO 1:

Certificado de planta



Herbarium Truxillense (HUT)

Universidad Nacional de Trujillo
Facultad de Ciencias Biológicas
Jr. San Martín 392, Trujillo - Perú



Constancia N 67 – 2017- HUT

EL DIRECTOR DEL HERBARIUM TRUXILLENSE (HUT) DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO.

Da Constancia de la determinación taxonómica de un (01) espécimen vegetal:


División : Angiospermae
Clase : Dicotyledoneae
Subclase : Archychlamydeae
Orden : Boraginales
Familia : Boraginaceae
Género : **Tiquilia**
Especie : **T. paronychioides** (Phil.) A.T. Richardson

Muestra alcanzada a este despacho por **INGRID KRISTEL PAREJA VILLANUEVA**, identificada con DNI N° 72535252, con domicilio legal Upis Belén Mz. G- 26- Nuevo Chimbote; estudiante procedente de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Católica los Angeles de Chimbote, cuya determinación taxonómica servirá para la para la realización del proyecto para optar el grado de Bachiller, el mismo que lleva por título: "Efecto analgésico de las hojas de **Tiquilia paronychioides** "flor de arena" .

Se expide la presente Constancia a solicitud de la parte interesada para los fines que hubiera lugar.

Trujillo, 20 de Julio del 2017




Dr. JOSÉ MOSTACERO LEÓN
Director del Herbario HUT

cc. Herbario HUT

E- mail: herbariumtruxillensehut@yahoo.com

ANEXO 2:**TIEMPO DE LATENCIA DEL GRUPO BLANCO**

BLANCO	Basal	15 min	30 min	45 min
RATA 1	4.3	4.32	4.39	4.29
RATA 2	3.99	4.05	4.43	3.98
RATA 3	4.56	4.12	4.07	3.79
RATA 4	4.11	3.99	4.03	4.32
Promedio	4.24	4.12	4.23	4.10
Desv. Est	0.30	0.07	0.22	0.27

Fuente: Datos propios del autor

ANEXO 3:

TIEMPO DE LATENCIA DE LAS RATAS CON LA ADMINISTRACIÓN POR VÍA TÓPICA DEL GEL DE DICLOFENACO AL 1%

Diclofenaco	Basal	15 min	30 min	45 min
RATA 1	3.71	5.51	5.72	5.3
RATA 2	3.45	6.9	6.22	6.22
RATA 3	4.1	6.8	5.16	4.96
RATA 4	4.11	6.9	6.9	6.8
Promedio	3.84	6.53	6.00	5.82
Desv. Est	0.38	0.06	0.88	0.94

Fuente: Datos propios del autor

ANEXO 4:

TIEMPO DE LATENCIA DE LAS RATAS CON LA ADMINISTRACIÓN POR VÍA
TÓPICA DEL GEL DE EXTRACTO DE “*T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson
“FLOR DE ARENA” AL 1%

EXTRACTO	Basal	15 min	30 min	45 min
RATA 1	3.71	4.37	8.51	8.92
RATA 2	3.45	4.57	7.43	6.01
RATA 3	4.1	5.94	9.92	7.73
RATA 4	4.11	6.11	9.25	5.96
Promedio	3.84	5.25	8.78	7.16
Desv. Est	0.38	0.84	1.29	1.01

Fuente: Datos propios del autor

ANEXO 5:

EVIDENCIAS DE LA EJECUCIÓN

**Recolección de la *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena) en su
habitat natural**



Lavado y secado de la *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena) a 50° C.



Maceración de la muestra *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena)






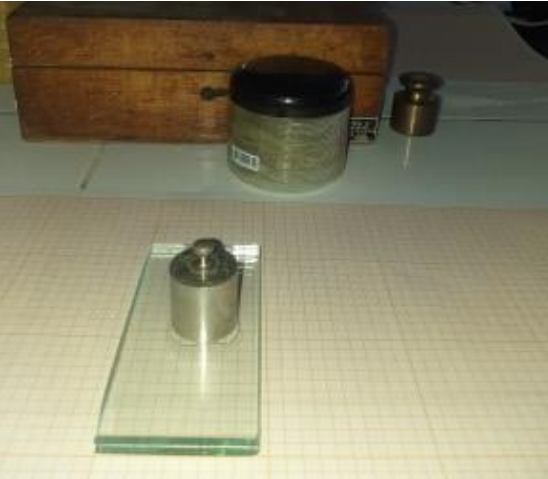
Determinación de metabolitos secundarios de *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena)



**Elaboracion de un gel a base del extracto hidroalcoholico de *T. paronychioides* (Phil.)
A.T. Richardson (flor de arena)**



Control de calidad del gel a base del extracto hidroalcohólico de *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena)

	
<p align="center">Determinación del pH del gel a base del extracto hidroalcohólico de <i>T. paronychioides</i> (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena)</p>	<p align="center">Determinación untuosidad del gel a base del extracto hidroalcohólico de <i>T. paronychioides</i> (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena)</p>
	
<p align="center">Determinación a la presencia de grumos en el gel</p>	<p align="center">Determinación de la extensibilidad del gel</p>

Determinación del efecto analgésico de *T. paronychioides* (Phil.) A.T. Richardson (flor de arena)



Efecto analgésico del Diclofenaco en crema al 1%

