

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONIO GUILLERMO URRELO



Facultad de Ciencias de la Salud

“DR. WILMAN RUÍZ VIGO”

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

**EVALUACIÓN DE CALIDAD DE LAS CÁPSULAS ELABORADAS A
BASE DE LA HARINA DE *Cyclanthera pedata* “CAIGUA” PARA
REDUCIR LA HIPERCOLESTEROLEMIA**

María Magdalena Díaz Chuquiruna

María Elena Paredes Atachao

Asesor:

Mg. Q.F. Alex Silva Araujo

Cajamarca – Perú

Setiembre – 2021

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONIO GUILLERMO URRELO



Facultad de Ciencias de la Salud

“DR. WILMAN RUÍZ VIGO”

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

**EVALUACIÓN DE CALIDAD DE LAS CÁPSULAS ELABORADAS A
BASE DE LA HARINA DE *Cyclanthera pedata* “CAIGUA” PARA
REDUCIR LA HIPERCOLESTEROLEMIA**

Tesis presentada en cumplimiento parcial de los requerimientos para optar el
Título Profesional de Químico Farmacéutico

Bach. María Magdalena Díaz Chuquiruna

Bach. María Elena Paredes Atachao

Asesor: Mg. Q.F. Alex Silva Araujo

Cajamarca – Perú

Setiembre – 2021

COPYRIGHT © 2021 by

MARÍA MAGDALENA DIAZ CHUQUIRUNA

MARÍA ELENA PAREDES ATACHAO

Todos los derechos reservados

PRESENTACIÓN

SEÑORES MIEMBROS DEL JURADO DICTAMINADOR:

Dando cumplimiento a lo establecido por el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad Privada Antonio Guillermo Urrelo, sometemos a vuestra consideración y elevado criterio profesional el presente trabajo de investigación intitulado: **“Evaluación de calidad de las cápsulas elaboradas a base de la harina de *Cyclanthera pedata* “caigua” para reducir la hipercolesterolemia”**, con la finalidad de obtener el Título Profesional de Químico Farmacéutico.

Es propicia la oportunidad para expresar un cordial agradecimiento a nuestra Alma máter la “Universidad Privada Antonio Guillermo Urrelo”, y a sus docentes por su gran profesionalismo demostrado durante nuestra formación universitaria.

Señores miembros del Jurado, dejamos a su disposición la presente tesis para su evaluación y posibles sugerencias.

Cajamarca, setiembre del 2021

MARÍA MAGDALENA DÍAZ CHUQUIRUNA
BACH. EN FARMACIA Y BIOQUÍMICA

MARÍA ELENA PAREDES ATACHAO
BACH. EN FARMACIA Y BIOQUÍMICA

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONIO GUILLERMO URRELO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

“DR. WILMAN RUÍZ VIGO”

ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

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

**Evaluación de calidad de las cápsulas elaboradas a base de la harina de
Cyclanthera pedata “caigua” para reducir la hipercolesterolemia**

JURADO EVALUADOR

Mg. Q.F. Patricia Ivonne Minchán Herrera

(PRESIDENTE)

Mg. Q.F. Patricia Roxana Burga Chávez

(SECRETARIO)

Mg. Q.F. Alex Silva Araujo

(VOCAL)

DEDICATORIA

A Dios, por permitirme concluir una etapa maravillosa de mi vida, lo cual no fue fácil pero tampoco imposible, mis padres, hermanos, mi hija; Bryana que son mi apoyo y fortaleza, a mis guías y docentes de la Universidad “Antonio Guillermo Urrelo”, quienes de una manera desinteresada han hecho posible la culminación de mi carrera profesional.

María Magdalena

DEDICATORIA

A Dios, por darme la oportunidad de vivir; a mis progenitores, por enseñarme a ser una mujer decidida y tenaz; mis hijos: Matías, Bárbara y Alessio, que son el motor de mi vida.

A mi esposo Roider, por estar siempre a mi lado ayudándome a enfrentar las pruebas de la vida.

María Elena

AGRADECIMIENTOS

A Dios sobre todas las cosas, por su infinita misericordia.

A la Universidad Privada Antonio Guillermo Urrelo, y en especial a la plana docente de la Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica por los aprendizajes recibidos para mi formación profesional con altos valores éticos y morales.

A nuestros asesores, Dra. Q.F. Martha Adriana Sánchez Uceda y al Mg. Q.F. Alex Silva Araujo, que con su calidad profesional apoyaron de manera desinteresada aportando sus conocimientos y enseñanzas, y a la vez permitiendo la culminación de este trabajo de investigación.

A nuestros parientes más cercanos que han contribuido para llevar a cabo la presente investigación.

Magdalena y María Elena

RESUMEN

La presente investigación tuvo por objetivo evaluar la calidad de las cápsulas elaboradas a base de la harina de *Cyclanthera pedata* “caigua” para reducir la hipercolesterolemia; el estudio fue de tipo descriptivo y de corte transversal, la unidad de análisis estuvo conformada por las cápsulas elaboradas a base de harina de *Cyclanthera pedata* “caigua”. La muestra representativa fue 72 cápsulas obtenido a través de la fórmula para poblaciones infinitas. En las técnicas de investigación se determinó las propiedades organolépticas, uniformidad de peso, densidad, número de cápsulas, uniformidad de contenido, tiempo de desintegración, además de la marcha fitoquímica para compuestos fenólicos, flavonoides, alcaloides, saponinas, aminoácidos, glúcidos, quinonas, triterpenos, carbohidratos y mucílagos. Como resultado se obtuvo en las características organolépticas cápsulas limpias y bien cerradas, tamaño cero; peso promedio de 500,11 mg con una desviación porcentual de 100,02 %, el cual se encuentra dentro del valor de aceptación: $98,5 \% \leq X \leq 101,5 \%$. El tiempo de desintegración fue de cinco minutos en promedio del total de seis cápsulas evaluadas, calificándolas como “excelente” según el criterio de evaluación establecido para la presente investigación. También, se determinó el contenido de las cápsulas de *Cyclanthera pedata* “caigua” a través de reacciones de caracterización química de coloración y precipitación; dando positivo para compuestos fenólicos, alcaloides, flavonoides, saponinas, lactonas y cumarinas, carbohidratos, esteroides y triterpenos. Para el análisis de los resultados se tuvo en cuenta los parámetros de control de calidad establecidos por la USP 30 NF 25. U.S. Pharmacopeia National Formulary United States⁵⁵, Farmacopea española y la Farmacopea Brasileña. En conclusión, las

cápsulas elaboradas a base de la harina de *Cyclanthera pedata* “caigua” para reducir la hipercolesterolemia, cumplen con los parámetros de control de calidad establecidos por las farmacopeas.

Palabras clave: Control de calidad, harina de *Cyclanthera pedata*, hipercolesterolemia.

ABSTRACT

The objective of this research was to evaluate the quality of capsules made from *Cyclanthera pedata* "caigua" flour to reduce hypercholesterolemia; the method used was descriptive of cross-section, the unit of analysis was made up of capsules made from *Cyclanthera pedata* "caigua" flour. The representative sample was 72 capsules obtained through the formula for infinite populations. In the research techniques, the organoleptic properties, uniformity of weight, density, number of capsules, uniformity of content, disintegration time, in addition to the phytochemical progress for phenolic compounds, flavonoids, alkaloids, saponins, amino acids, carbohydrates, quinones, were determined. triterpenes, carbohydrates and mucilages. As a result, it was obtained in the organoleptic characteristics (clean and well closed capsules), size zero; average weight of 500,11 mg with a percentage deviation of 100,02%, which is within the acceptance value: $98,5\% \leq X \leq 101,5\%$. The disintegration time was five minutes on average of the total of six capsules evaluated, qualifying them as "excellent" according to the evaluation criteria established for the present investigation. Also, the content of *Cyclanthera pedata* "caigua" capsules was determined through chemical characterization reactions of coloration and precipitation; testing positive for phenolic compounds, alkaloids, flavonoids, saponins, lactones and coumarins, carbohydrates, steroids and triterpenes. For the analysis of the results, the quality control parameters established by USP 30 NF 25 were taken into account. Pharmacopeia National Formulary United States⁵⁵, Spanish Pharmacopoeia and Brazilian Pharmacopoeia. In conclusion, the capsules made from the flour of *Cyclanthera pedata* "caigua" to

reduce hypercholesterolemia, comply with the quality control parameters established by the pharmacopoeias.

Keywords: Quality control, *Cyclanthera pedate*, flour, hypercholesterolemia.

ÍNDICE

PRESENTACIÓN.....	iii
DEDICATORIA.....	v
AGRADECIMIENTOS.....	vii
RESUMEN.....	viii
ABSTRACT.....	x
ÍNDICE.....	xii
LISTA DE FIGURAS.....	xvi
LISTA DE TABLAS.....	xvii
LISTA DE ABREVIACIONES.....	xviii
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. MARCO TEÓRICO.....	5
2.1. Teorías que sustentan la investigación	5
2.2. Bases Teóricas.....	12
2.2.1. <i>Cyclanthera pedata</i> “caigua”	12
2.2.1.1. Clasificación taxonómica.....	12
2.2.1.2. Descripción botánica.....	12
2.2.1.3. Origen y distribución	14
2.2.1.4. Cultivo	14
2.2.1.5. Usos medicinales	14

2.2.1.6.	Principios activos.....	15
2.2.1.7.	Propiedades farmacológicas	16
2.2.2.	Fitoesteroles y fitoestanoles	17
2.2.2.1.	Mecanismo de acción.....	19
2.2.2.2.	Toxicidad	20
2.2.3.	Hipercolesterolemia	20
2.2.4.	Colesterol	21
2.2.4.1.	Fuentes de colesterol.....	22
2.2.4.2.	Funciones del colesterol.....	23
2.2.4.3.	Absorción del colesterol	23
2.2.4.4.	Biosíntesis del colesterol	24
2.2.4.5.	Transporte del colesterol.....	26
2.2.4.6.	Control del colesterol.....	27
2.2.4.7.	Excreción del colesterol.....	28
2.2.4.8.	Cantidad de colesterol recomendado por día.....	28
2.2.4.9.	Clasificación de las mediciones de colesterol.....	28
2.2.4.10.	Clasificación de las mediciones de LDL	28
2.2.4.11.	Clasificación de las mediciones de HDL.....	29
2.2.5.	Cápsulas	29
2.2.5.1.	Protección de las cápsulas.....	29
2.2.5.2.	Control de calidad de las cápsulas	30

2.2.6.	Molienda	31
2.2.7.	Tamiz.....	32
III. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....		33
3.1.	Unidad de análisis, universo y muestra	33
3.1.1.	Unidad de análisis	33
3.1.2.	Universo	33
3.1.3.	Muestra.....	33
3.2.	Metodología de la investigación.....	34
3.2.1.	De acuerdo al fin que se persigue	34
3.2.2.	De acuerdo al objeto de estudio	34
3.3.	Técnicas de investigación.....	35
3.3.1.	Obtención de la harina de <i>Cyclanthera pedata</i> “caigua”	35
3.3.2.	Determinación de la densidad y del número de cápsulas.....	36
3.3.2.1.	Determinación de la densidad.....	36
3.3.2.2.	Determinación del número de cápsula.....	36
3.3.3.	Llenado de las cápsulas	37
3.3.4.	Propiedades organolépticas de cápsulas.....	37
3.3.5.	Uniformidad de peso de las cápsulas	38
3.3.6.	Determinación del contenido de las cápsulas.....	38
3.3.6.1.	Obtención del extracto de <i>Cyclanthera pedata</i>	38

3.3.6.2. Marcha fitoquímica.....	39
3.3.7. Tiempo de desintegración de las cápsulas	45
3.4. Técnicas para el procesamiento y análisis de datos.....	46
3.5. Instrumentos, equipos, reactivos y materiales.....	46
3.5.1. Instrumento	46
3.5.2. Equipos.....	46
3.5.3. Reactivos	47
3.5.4. Materiales.....	47
IV. RESULTADOS.....	49
V. DISCUSIÓN.....	53
VI. CONCLUSIONES.....	60
VII. RECOMENDACIONES.....	61
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	62
ANEXOS.....	73
GLOSARIO.....	81

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Ilustración botánica de <i>Cyclanthera pedata</i>	13
Figura 2.	Estructuras de glucósidos flavonoides de frutos de <i>Cyclanthera pedata</i>	15
Figura 3.	Estructura química de fitoesteroles y fitostanoles.	19
Figura 4.	Biosíntesis del colesterol	24
Figura 5.	Reacción de identificación de fenoles.	40
Figura 6.	Reacción de identificación de flavonoides.	40
Figura 7.	Reacción de identificación de alcaloides.	41
Figura 8.	Reacción de identificación de saponinas.	42
Figura 9.	Reacción de identificación de glúcidos	43
Figura 10.	Reacción de identificación de triterpenos.	44
Figura 11.	Reacción de identificación de carbohidratos.	45

LISTA DE TABLAS

Tabla 1.	Clasificación de las partículas según el número de tamiz empleado.	31
Tabla 2.	Capacidad teórica de las cápsulas de gelatina dura, en mililitros de acuerdo al tamaño.....	37
Tabla 3.	Límite de desviación porcentual según el peso de las cápsulas	38
Tabla 4.	Propiedades organolépticas de las cápsulas elaboradas a base de la harina de <i>Cyclanthera pedata</i> “caigua” para reducir la hipercolesterolemia.	49
Tabla 5.	Uniformidad de peso de las cápsulas elaboradas a base de la harina de <i>Cyclanthera pedata</i> “caigua” para reducir la hipercolesterolemia, mediante el cálculo de la desviación porcentual.....	49
Tabla 6.	Marcha fitoquímica de las cápsulas elaboradas a base de la harina de <i>Cyclanthera pedata</i> “caigua” para reducir la hipercolesterolemia.	51
Tabla 7.	Tiempo de desintegración de las cápsulas elaboradas a base de la harina de <i>Cyclanthera pedata</i> “caigua” para reducir la hipercolesterolemia.	52

LISTA DE ABREVIACIONES

LDL	: Lipoproteínas de baja densidad.
HDL	: Lipoproteínas de alta densidad.
VLDL	: Lipoproteínas de muy baja densidad.
FDA	: Administración de Medicamentos y Alimentos.
TGO	: Transaminasa oxalacética.
TGP	: Transaminasa pirúvica.
ALP	: Fosfatasa alcalina.
ACAT	: Colesterol Aciltransferasa.
HMG-CoA	: Hidroximetilglutaril-coenzima A.
OMS	: Organización Mundial de la Salud.
ATP	: Adenosín trifosfato.
HMG-CoA	: Hidroximetilglutaril coenzima A reductasa.
mL	: Mililitros.
mg	: Miligramos.
dL	: Decilitro.
g	: Gramos.
v/v	: Volumen/volumen.
Rx.	: Reacción.

I. INTRODUCCIÓN

La población a nivel mundial viene experimentando, desde hace algunos años, un aumento en los niveles de colesterol (39 %); como consecuencia de un desorden alimentario, según un reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS)^{1,2}.

Dentro de este contexto, se mencionan algunos países, en los que sus poblaciones presentan altos porcentajes de hipercolesterolemia, tal es el caso de Islandia, en donde el 70 % de la población presenta este problema de salud, le sigue Luxemburgo con el 66,9 % y Andorra con el 67,1 %, entre otros³.

La American Heart Association en el 2017, reportó que gran parte de la población de los Estados Unidos de Norte América, presenta altos índices de colesterol, pues un aproximado de 28,5 millones de adultos tienen un colesterol total de 240 mg/dL, que representa el 11,9 % del total de la población⁴.

Las poblaciones de los países europeos, también muestran altos índices de hipercolesterolemia; por ejemplo, en España cerca del 50 % de su población presenta problemas de hipercolesterolemia. Estas cifras son iguales o superiores a 250 m/dL, entre españoles con edades comprendidas entre los 35 y los 64 años de edad⁵.

Los países latinoamericanos no son ajenos a este problema de salud; tal es el caso de Perú, en donde la hipercolesterolemia afecta a un 20 % de la población peruana que está sobre los 20 años de edad; en tanto que, la hipertrigliceridemia y altos niveles LDL, alcanzan un aproximado de 15 % y 13 % respectivamente, según los reportes de los análisis clínicos realizados a la población. Por consiguiente; los datos estadísticos citados anteriormente son relevantes, porque el incremento de LDL elevado, generalmente, conduce a una isquemia cardíaca, la cual se vuelve más peligrosa en edades avanzadas, de la misma manera en mujeres en periodo de menopausia^{5,6}

Además, al realizar una revisión de los fármacos que se recetan para disminuir valores elevados de colesterol, se halló que el grupo farmacológico que más se prescribe es el de las estatinas, por evidenciar mejor actividad terapéutica; no obstante, su uso prolongado ha provocado efectos desfavorables en los pacientes sometidos a este tratamiento. Con respecto a este tema, FDA recomienda sobre el peligro que encierra el uso de las estatinas, puesto que, se ha reportado información sobre las reacciones adversas de este medicamento, tales como: amnesia, deterioro del hígado en algunas ocasiones, posibilidad de lesiones a nivel muscular e inclusive peligro para diabetes⁷.

La actividad hipolipemiente de *Cyclanthera pedata* “caigua”, se ha comprobado mediante una serie de estudios clínicos, en personas y animales; llegando a la conclusión, que reduce el colesterol hemático y el colesterol

LDL e incrementa el colesterol HDL; en consecuencia, este fruto se convierte en un poderoso aliado para mantener niveles adecuados de colesterol en la sangre⁸.

En nuestro país existen cápsulas a base de la harina liofilizada de *Cyclanthera pedata* “caigua”; sin embargo, no hay reportes de estudios de control de calidad de estas formas farmacéuticas. Por esta razón, para brindar mayor confiabilidad de estas formas farmacéuticas y garantizar la salud de los pacientes, es necesario realizar el control de calidad de las cápsulas elaboradas a base de la harina de *Cyclanthera pedata* “caigua” para reducir la hipercolesterolemia.

Por lo ya mencionado, se formuló el siguiente problema de investigación.

¿Cumplen con los parámetros de calidad las cápsulas elaboradas a base de la harina de *Cyclanthera pedata* “caigua para reducir la hipercolesterolemia?

Objetivo general:

Evaluar la calidad de las cápsulas elaboradas a base de la harina de *Cyclanthera pedata* “caigua” para reducir la hipercolesterolemia.

Objetivos específicos:

- Describir el aspecto y tamaño de las cápsulas elaboradas a base de la harina de *Cyclanthera pedata* “caigua” para reducir la hipercolesterolemia.

- Establecer el peso promedio y su variación en las cápsulas elaboradas a base de la harina de la *Cyclanthera pedata* “caigua” para reducir la hipercolesterolemia.

- Determinar el contenido de las cápsulas elaboradas a base de la harina de *Cyclanthera pedata* “caigua” para reducir la hipercolesterolemia.

- Determinar el tiempo de desintegración de las cápsulas elaboradas a base de la harina de *Cyclanthera pedata* “caigua” para reducir la hipercolesterolemia.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Teorías que sustentan la investigación

Dipak P (2019)⁹, realizó un trabajo denominado “Marcha fitoquímica y estudio de las actividades antioxidantes, antimicrobianas, antidiabéticas, antiinflamatorias y analgésicas de *Cyclanthera pedata*”. Su objetivo fue: evaluar los componentes fitoquímicos y estudiar las actividades antioxidantes, antimicrobianas, antidiabéticas, antiinflamatorias y analgésicas. Extractos de etanol, acetona y alcohol se sometieron a cribado fitoquímico y análisis de actividades biológicas desde agosto de 2015 hasta enero de 2016. Como resultado obtuvieron que: Los resultados del estudio revelaron que *Cyclanthera pedata* es una fuente de varios fitoconstituyentes como alcaloides, glucósidos, saponinas, taninos, proteínas, carbohidratos, glucósidos cardíacos, flavonoides y terpenoides. En conclusión, este estudio sentó antecedentes suficientes para futuras investigaciones para la identificación, posterior purificación y aislamiento de compuestos que tienen actividades antibacterianas, antidiabéticas, antiinflamatorias y analgésicas.

Chavam H (2018)¹⁰, realizó una investigación sobre “Estudio comparativo de pruebas de control de calidad de productos en proceso y acabados para comprimidos y cápsulas según farmacopeas”. Su objetivo fue: Comparar de la prueba de control de calidad en proceso de la Farmacopea de la India, Farmacopea Británica y Farmacopea de los

Estados Unidos. Las pruebas de control de calidad en proceso se realizan antes de que se complete el proceso de fabricación. La función de los controles en proceso es monitorear y, si es necesario, adaptar el proceso de fabricación para lograr la especificación requerida. Esto también puede incorporar el control del equipo y el medio ambiente. Los materiales en proceso deben probarse para determinar sus parámetros físicos y sus atributos de calidad, que luego son aprobados o rechazados por el departamento de control de calidad. La razón del control de calidad en proceso es entregar un producto terminado acumulativo evitando o eliminando errores en cada etapa de la producción. En conclusión, a partir de varios estudios se observó que las pruebas de control de calidad para tabletas y cápsulas enumeradas en diferentes farmacopeas tienen leves similitudes y diferencias.

Tolonen A (2018)¹¹, realizó un estudio denominado “Método de marcha fitoquímica para el análisis del contenido total de flavonoides en *Cyclanthera pedata* mediante cromatografía líquida de alto rendimiento / espectrometría de masas de tiempo de vuelo de ionización por electropulverización con cambio de polaridad”. Desarrolló un método de cromatografía líquida y espectrometría de masas de ionización por electropulverización (LC y ESI-MS) basado en MS de tiempo de vuelo (TOF) con cambio de polaridad y medición continua de masa exacta utilizando una fuente de iones LockSpray para una evaluación rápida del contenido total de flavonoides en plantas y alimentos. No se necesitó una

preparación complicada de la muestra, solo una dilución de los extractos. Se utilizó una elución de gradiente genérico rápida y una adquisición de amplio rango de masas con buena sensibilidad. El tiempo total de análisis fue de solo 23 min. Los cromatogramas de iones para los compuestos flavonoides se extrajeron automáticamente y los patrones de fragmentación obtenidos utilizando el modo de iones positivos y los datos de masa exactos para ambas polaridades se utilizaron para la identificación tentativa de los compuestos. Encontró flavonoides y sus glucósidos; quercetina, quercitrina, rutina y kuromanina. Los límites de detección variaron de 0,01 – 0,04 $\mu\text{g/mL}$, mientras que los rangos de cuantificación obtenidos fueron 0,2 - 10 $\mu\text{g/mL}$ para las antocianinas y 0,2 - 4 $\mu\text{g/mL}$ para los otros flavonoides. Las precisiones dentro de estos rangos variaron entre 80-120% y la precisión estuvo en el rango de 0-14% (desviación estándar relativa).

Tommasi N (2018)¹², realizó un estudio denominado “Estudios sobre los constituyentes *Cyclanthera pedata*: Aislamiento y elucidación de la estructura de nuevas saponinas triterpenoides. El aislamiento de nueve saponinas triterpenoides (1 - 9), entre ellos seis nuevos compuestos naturales (1 - 6, a partir del extracto MeOH de los frutos de) *Cyclanthera pedata*. Todas las estructuras fueron determinadas por métodos espectroscópicos, incluyendo la aplicación concertada de uno dimensional- ^1H - ^1H espectroscopia de correlación total de ^1H , ^1H - ^1H espectroscopía de efecto Overhauser nuclear ^1H , y ^{13}C - ^{13}C DEPT-NMR

y técnicas de RMN bidimensional (espectroscopia correlacionada con filtrado cuántico doble, espectroscopia de mejora Overhauser de marco rotatorio, coherencia cuántica simple heteronuclear y correlación de enlace múltiple heteronuclear). En conclusión, las estructuras encontradas fueron: estructura 17R-hidroxi-20 (S) protopanaxatriol-6-O- β -D-xilopiranosil-20-O- β -D-glucopiranosil - [(1 β 2) - β -D-glucopiranosil] - (1 β 6) -R-Lrhamnopiranosil.

Carbone V (2017)¹³, realizó un estudio denominado “Análisis de flavonoides de frutos de *Cyclanthera pedata* por cromatografía líquida / espectrometría de masas por electrospray”. Desarrolló un método basado en cromatografía líquida y espectrometría de masas (LC, MS) para la caracterización de *Cyclanthera pedata* Scrabs (Caigua), una planta alimenticia y medicinal peruana. Este método se basa en la separación de los glucósidos flavonoides mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) seguida de detección con espectrometría de masas de ionización por electropulverización (ESI/MS). La separación cromatográfica de los analitos de interés se logró en una columna Symmetry C-18 con detección en modo de iones positivos. En conclusión, el contenido de flavonoides en *C. pedata* por LC/ MS utilizando estándar externo e interno son tres derivados de malonilo de 6-C-fucosil-crisina, un 6-C-gentobiosil-crisina y un glucopiranosil-acetina. Con este enfoque analítico se ha podido revelar la presencia de malonatos de glucósidos flavonoides en especies de *Cyclanthera*.

Macchia M (2017)¹⁴, realizó un estudio sobre “Caracterización fitoquímica de *Cyclanthera pedata* Schrad cultivado en el centro de Italia”. Los objetivos de este estudio fueron proporcionar una caracterización fitoquímica de *Cyclanthera pedata* Schrad. (Familia de las cucurbitáceas). Realizó análisis químicos cuantitativos de glucósidos de flavón O-y C- crisina y apigenina, por HPLC (líquido de alto rendimiento cromatografía) junto con ESI-ITMS (espectrometría de masas con trampa de iones por electropulverización. Como resultado encontró concentraciones de Glucósido Chrisin-6-C-fucósido7-O, Chrisin-6C-glucósido, Apigenina-6C-fucósido, Chrisin-7-O-gentiobiósido, Chrisina-6-C-fucósido, Isovitexina, Chrisin-7-O-hesperidoside, Apigenina 6C- malonil fucósido, Apigenina 6C-malonil fucósido, Chrisin-6C-fucósido7-O malonil glucósido, Chrisin-6-C- malonil fucósido y Chrisin-6-C- malonil fucósido, todos con potencial terapéutico.

Raggi M (2016)¹⁵, realizó un estudio sobre “Métodos analíticos para el control de calidad de las cápsulas a base de plantas”. Su objetivo fue: Determinar dos procedimientos espectrofotométricos y dos cromatográficos para la determinación de control de calidad en cápsulas. Los métodos espectrofotométricos directos y derivados son simples y confiables; el método derivado proporciona una mejor recuperación y reduce la interferencia. Ambos métodos muestran linealidad en el rango de 5-30 $\mu\text{g/mL}$ (-1) del rango de concentración. Ambos métodos de HPLC (detección espectrofotométrica y espectrofluorimétrica) utilizan una

mezcla de tampón de perclorato de tetrametilamonio y acetonitrilo como fase móvil y una columna de fase inversa C8. La detección UV se realiza a 226 nm, mientras que la detección fluorimétrica se realiza excitando a 230 nm y revelando la emisión a 290 nm, en conclusión, estos métodos, permiten determinar y cuantificar flavonoides, saponinas, taninos, alcaloides, saponinas y terpenoides en formas farmacéuticas a base de plantas medicinales.

Vu N (2016)¹⁶, realizó un estudio sobre “Métodos analíticos de control de calidad: consideraciones al preparar formas farmacéuticas sólidas perorales”. Los farmacéuticos que se dedican a la formulación de fármacos tienen pautas y estándares específicos que se describen en el Formulario nacional de la Farmacopea de los Estados Unidos. De las muchas formas de dosificación que están disponibles para el mezclador, las cápsulas y comprimidos (sólidos perorales) representan las formulaciones más estables y convenientes para combinaciones de fármacos. Las unidades de dosificación deben permanecer consistentes y la uniformidad de las unidades de dosificación debe ser demostrable. Los estándares específicos para la uniformidad de las unidades de dosificación se describen en el Capítulo 905 de la Farmacopea de los Estados Unidos, que fue desarrollado específicamente para la industria farmacéutica. La uniformidad de las unidades de dosificación se puede demostrar mediante dos métodos, uniformidad de contenido o variación de peso. Las actividades de pesaje y mezcla son críticas en la composición.

Ciavarella A (2016)¹⁷, realizó un estudio sobre “Uniformidad de dosis de tabletas puntuadas y no puntuadas: aplicación de la guía de puntuación de tabletas de la FDA para la industria”. Su objetivo fue: Determinar el impacto de la división de tabletas, el efecto de las divisiones de tabletas y la presencia de una puntuación de tableta en la uniformidad de dosis de dos medicamentos modelo. Utilizó el método de variación de peso de la USP para las tabletas partidas de gabapentina según la recomendación de la guía. Todos los comprimidos completos cumplieron con los criterios de aceptación de la USP para la uniformidad de las unidades de dosificación. La variación en el contenido de la tableta entera osciló entre 0,5 y 2,1 desviación estándar (DE) del porcentaje indicado en la etiqueta. La división de los comprimidos de amlodipino sin puntuación dio como resultado un aumento significativo en la variabilidad de la dosis de 6,5 a 25,4 DE en comparación con los comprimidos enteros. Las tabletas divididas de todos los productos farmacéuticos de amlodipino no cumplieron con los criterios de aceptación de la USP para la uniformidad del contenido. La variación en el peso de los comprimidos divididos de gabapentina fue mayor que el de los comprimidos enteros, oscilando entre 1,3 y 9,3 DE. Todos los productos de gabapentina con calificación completa cumplieron con los criterios de aceptación de la USP para la variación de peso. En conclusión, el tamaño, la forma y la presencia o ausencia de una puntuación de la tableta pueden afectar la uniformidad del contenido y la variación de peso de las tabletas. La división de comprimidos produjo una mayor variabilidad.

2.2. Bases Teóricas

2.2.1. *Cyclanthera pedata* “caigua”

2.2.1.1. Clasificación taxonómica

Clasificado por el Sistema Integrado de Información Taxonómica (ITIS) se la siguiente manera¹⁹:

Reino	: Plantae
Subreino	: Tracheobionta
División	: Magnoliophyta
Clase	: Magnoliopsida
Orden	: Cucurbitales
Familia	: <i>Cucurbitaceae</i>
Género	: <i>Cyclanthera</i>
Especie	: <i>Cyclanthera pedata</i> (L.) Schrad.

2.2.1.2. Descripción botánica

La caigua es una planta herbácea trepadora que pertenece a familia de las *Curcubitaceas*. Las flores son pedúnculos bisexuales, verdosos y fructíferos (2-5 cm) de largo. En la etapa joven, la flor es de color amarillo y luego es blanca. Los frutos son de color levemente verde, carnosos y de forma bilobulada en el ápice. Sus semillas pueden ser lisas o rugosas que se encuentran dentro del fruto.

También posee zarcillos trífidos que le sirven para fijar su tallo y poder trepar. Sus hojas son palmadas que semejan a dedos.

El mesocarpio es estrecho y jugoso, normalmente de 3 a 4 mm de espesor, constituye la porción nutritiva. El endocarpio es blanquecino y blando²⁰.

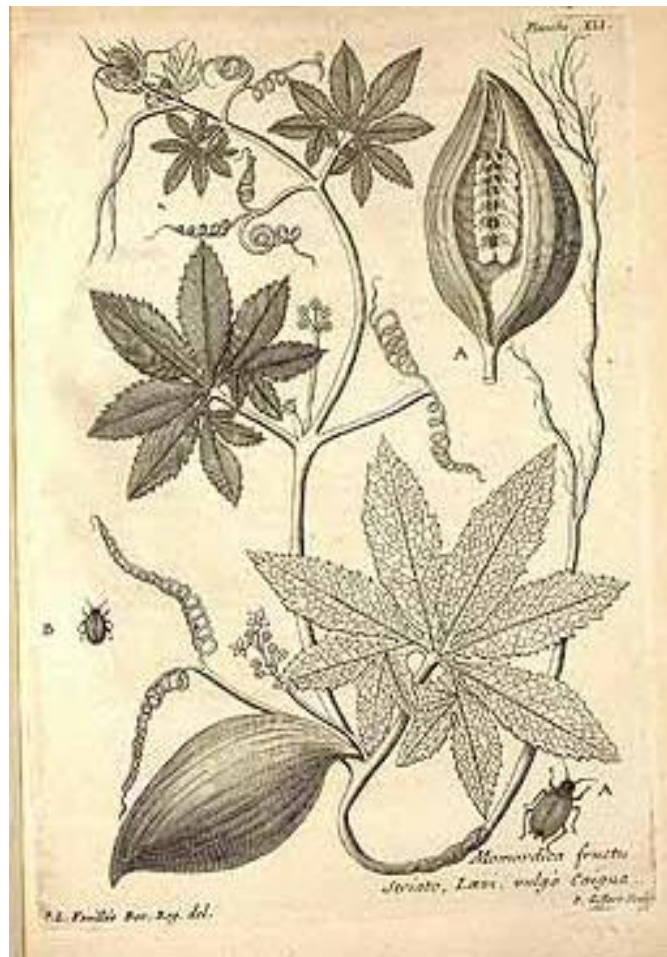


Figura 1. Ilustración botánica de *Cyclanthera pedata*.

Fuente: Silva V. Ilustración botánica de *Cyclanthera pedata*. Biol Trace Elem Res. 2011; 143 (2): 1149-58²¹.

2.2.1.3. Origen y distribución

La caigua ha sido domesticada en los Andes peruanos, por lo que se le considera originaria de Perú. Su cultivo se extiende por diferentes territorios, como la costa, la sierra y zonas selváticas de nuestro país; así como también, otros países de América y el hemisferio norte tropical²¹.

2.2.1.4. Cultivo

La caigua es una herbácea que puede ser cultivada casi durante todo el año, necesitando algunas horas de sol y ambientes cálidos y con mucha humedad. Las semillas se siembran de forma directa. Cuando son pequeñas, se les presta apoyo para que puedan aferrarse con sus zarcillos y pueda trepar fácilmente. La cosecha de los frutos se realiza aproximadamente a los cien días después de la siembra. El periodo de producción de planta es de un aproximado de 150 días²².

2.2.1.5. Usos medicinales

En el sistema de medicina tradicional, se utiliza como astringente, diarrea, refrigerante, histeria, cicatrización de heridas y úlceras.²³

2.2.1.6. Principios activos

El fruto maduro, contiene sustancias con efecto farmacológico, entre las que destacan, la picrina, compuestos que presentan el grupo fenol, sustancias lipoprotéicas, un monosacárido de 6 átomos de carbono denominado ácido D-galacturónico; flavonas, alcaloides, carbohidratos, isoprenoides y el más interesante de todos con un efecto anticolesterol y antiglicémico, el dihidroestigmasterol 3 beta - D glucósido. Además, contiene sustancias químicas como vitaminas: B₁, C y E; y un compuesto fosfórico^{24,25}.

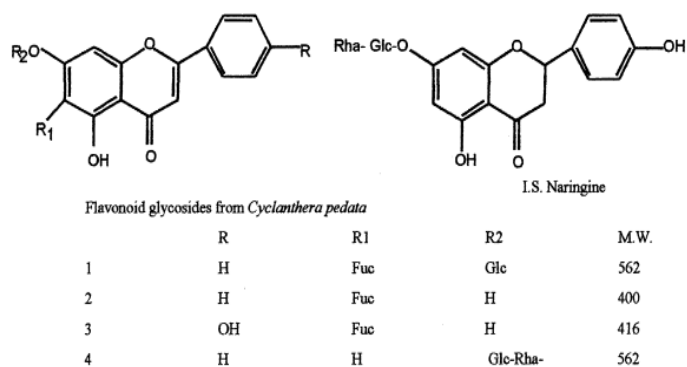


Figura 2. Estructuras de glucósidos flavonoides de frutos de *Cyclanthera pedata*.

Fuente: Carbone V. Análisis de flavonoides de frutos de *Cyclanthera pedata* mediante cromatografía líquida / espectrometría de masas por electrospray. Revista de análisis farmacéutico y biomédico. 2014; 34 (2): 295-304²⁵.

2.2.1.7. Propiedades farmacológicas

La caigua contiene un sin número de compuestos químicos; pero los más importantes son los alcaloides y triterpenos, a los que se debe su efecto farmacológico hipolipemiante. Al respecto, existen numerosos estudios tanto en animales como en personas, en donde se ha demostrado que *Cyclanthera pedata* “caigua”, es capaz de controlar los niveles séricos de colesterol, triglicéridos y glucosa. Pero, se debe tener precaución al momento de su prescripción, ya que no se cuentan estudios clínicos controlados, en lo que se refiere a la dosis, tiempo de administración, efectos adversos e interacciones con otros medicamentos. Sin embargo, en algunos estudios que se han realizado en humanos, se ha reportado reacciones adversas de corta duración como cefaleas, náuseas y visión borrosa²⁶.

En otro estudio, los frutos de *C. pedata* han mostrado una alta actividad antioxidante y actividades inhibitoras relevantes de la enzima convertidora de angiotensina I (ECA), lo que indica una potencial actividad antihipertensiva²⁷.

De manera más específica, en lo que se refiere a su efecto hipolipemiente, la caigua acelera el metabolismo de los compuestos lipoprotéicos, reduciendo las LDL y aumentando, al mismo tiempo, las HDL; jugando un papel muy importante en la prevención de la arterioesclerosis²⁸.

2.2.2. Fitoesteroles y fitostanoles

Los fitoesteroles y fitostanoles son componentes bioactivos normales en las plantas y en diferentes alimentos de origen vegetal. Tienen funciones similares en las plantas a las del colesterol en los seres humanos. Los fitoesteroles se diferencian del colesterol por tener una estructura diferente en su cadena lateral, mientras que los fitoesteroles son derivados de los fitoesteroles saturados en 5α . Estos cambios estructurales, aunque menores, hacen que el colesterol, los fitoesteroles y los fitostanoles se diferencien funcional y metabólicamente entre sí. Los fitoesteroles y fitostanoles no se sintetizan en el cuerpo humano, por lo que se derivan completamente de fuentes dietéticas. Los fitoesteroles y fitostanoles están presentes en los alimentos vegetales, especialmente en los aceites vegetales (aceite de maíz, aceite de colza (canola), aceite de soja y aceite de girasol), nueces, semillas y cereales^{29,30}.

Las principales fuentes alimentarias de fitoesteroles son los aceites vegetales, las grasas vegetales para untar y las margarinas, las nueces, los cereales y los productos derivados de los cereales (pan) y las verduras. Las principales fuentes alimenticias de fitostanoles son los cereales, especialmente el trigo y el centeno. Los fitoesteroles y fitostanoles más abundantes en la dieta humana son el sitosterol, el campesterol, el sitostanol y el campestanol³⁰.

Uno de los principios activos que se encuentra en la caigua, es el dihidroestigmasterol 3 beta-D glucósido, al cual se le atribuye el efecto hipolipémico, según algunos estudios realizados en animales y seres humanos³¹.

La estructura química de los esteroides vegetales tiene gran similitud con la del colesterol a diferencia de la cadena hidrocarbonada lateral. Esta diferencia estructural es la que produce efectos hipocolesterolémicos; ya que interfiere tanto con el colesterol que se consume en la dieta como con el colesterol de origen biliar, aumentando el colesterol que se elimina por las heces. Algunos estudios han reportado, que los esteroides tienen un efecto citoprotector; es decir, previenen la formación de tumores en las glándulas mamarias, colon y próstata^{32,33}.

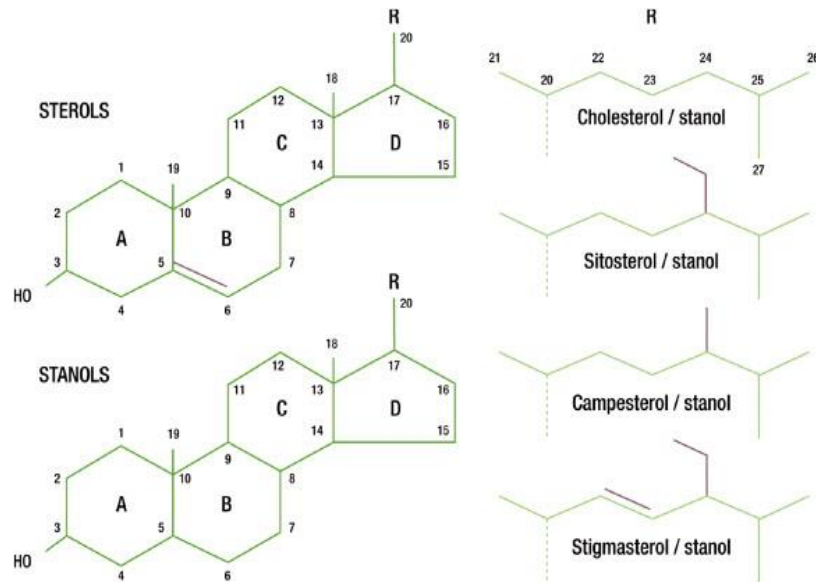


Figura 3. Estructura química de fitoesteroles y fitostanoles.

Fuente: Gylling H. Esteroles y estanoles vegetales en el tratamiento de la dislipidemia y la prevención de enfermedades cardiovasculares. *Atherosclerosis*. 2014; 232 (2): 346-360³³.

2.2.2.1. Mecanismo de acción

Los esteroles vegetales inhiben la hipercolesterolemia a través de tres mecanismos: atrapan el colesterol e impiden que se incorporen a las micelas mixtas a nivel del intestino delgado, luego son eliminados junto con heces; bloquean la acción de la ACAT responsable de la esterificación del colesterol; es decir impide la transferencia de un grupo acilo de la posición beta de la fosfatidilcolina a la posición 3- β -hidroxilo del colesterol libre, y; por último, aumentan la actividad y la expresión de un transportador de tipo ABC, el cual

estimula a las células del intestino para liberar colesterol hacia la luz intestinal^{33,34}.

2.2.2.2. Toxicidad

La administración de altas dosis de fitoesteroles (más de 20 g/día) en seres humanos, ha llegado a producir diarrea. Estudios realizados en ratas, ha demostrado que la administración subcutánea en dosis superiores a los 5 mg/kg de peso, por día, producen una menor producción de semen y disminución del peso de los testículos. Por lo que se presume, que estos compuestos de origen vegetal, pueden causar los mismos efectos en seres humanos. También, se ha reportado que su consumo por periodos prolongados, ocasiona visión borrosa. Además, la no existencia de estudios clínicos no controlados, implica que se debe tener cuidado con el consumo excesivo de estos metabolitos secundarios, por las razones expuestas anteriormente³⁵.

2.2.3. Hipercolesterolemia

La hipercolesterolemia se presenta cuando en la sangre existen niveles elevados de colesterol (más de 200 mg/dL). No es considerado una patología si no un desajuste metabólico causado por la ingesta de grandes cantidades de alimentos ricos

en grasa y azúcar. También, puede ser producto de factores genéticos y el padecimiento de algunas enfermedades como diabetes y una tiroides con baja actividad³⁶.

Las consecuencias de niveles elevados de colesterol, en la mayoría de los casos, son funestas, en el sentido que forman placas en las arterias e impiden que la sangre circule libremente. Muchas de las veces, estas placas de ateroma, se rompen y la matriz lipídica al entrar en contacto con la sangre produce la trombosis y la oclusión de la luz arterial. Si este fenómeno se produce en arterias coronarias, se produce infarto agudo de miocardio³⁷.

2.2.4. Colesterol

El colesterol es un compuesto indispensable para la vida; puesto que, es el precursor de todos los esteroides corporales, tales como corticoesteroides, hormonas, ácidos biliares y otras sustancias. Sin embargo, niveles elevados de colesterol en sangre conduce a la formación de placas de ateroma que disminuyen la luz arterial³⁸.

Químicamente, el colesterol es un derivado del ciclo-pentano-perhidrofenantreno, constituido por cuatro carbociclos condensados o fusionados, denominados A, B, C y D, que

presentan varias sustituciones: dos radicales metilo en las posiciones C₁₀ y C₁₃; una cadena alifática ramificada de 8 carbonos en la posición C₁₇, un grupo hidroxilo en la posición C₃ y una insaturación entre los carbonos C₅ y C₆³⁸.

El colesterol juega un papel preponderante en la génesis de la arterioesclerosis de las arterias vitales, causando enfermedades cerebrovasculares, coronarias y vasculares periféricas; por lo que, la arterioesclerosis coronaria se correlaciona con un índice elevado de LDL³⁹.

Gran parte del colesterol se origina por síntesis, y el resto se lo obtiene de los alimentos. En los seres humanos, el hígado contribuye con un 10 % de la síntesis total, el intestino con otro 10%. Esta síntesis se produce en el retículo endoplásmico y en el citoplasma de la célula⁴⁰.

2.2.4.1. Fuentes de colesterol

La génesis del colesterol tiene dos vías: la exógena y endógena. Para la fuente exógena contribuyen los alimentos de origen animal como la yema del huevo, carne, hígado y sesos. La vía endógena aporta cerca de 700 mg/dL de colesterol al organismo⁴⁰.

2.2.4.2. Funciones del colesterol

El colesterol desempeña un papel imprescindible en el organismo, puesto que, es el precursor de hormonas sexuales (progesterona, estrógenos y testosterona); también tienen función estructural, ya que se encuentra conformando las membranas celulares; es un precursor de las sales biliares e impulsor de la vitamina D⁴¹.

2.2.4.3. Absorción del colesterol

El colesterol que llega a nivel intestinal proviene de la dieta y de la bilis en proporciones similares, aunque a veces el aporte biliar puede superar al de la ingesta. Una vez que llega al lumen intestinal, el colesterol se solubiliza por acción de las micelas y luego se absorbe por el ribete estriado epitelial, debido a fenómenos mediados por proteínas. El colesterol que se absorbe se une con el colesterol que sintetiza el epitelio como acetato y forma el pool de colesterol, que se incorpora en su mayor parte a los quilomicrones, aunque una fracción importante se resecretora hacia el lumen intestinal y se elimina con las heces. Este fenómeno también es mediado por proteínas y es un factor regulador importante de la absorción de colesterol^{42,43}.

2.2.4.4. Biosíntesis del colesterol

En el adulto el colesterol plasmático procede de dos fuentes: la exógena es aportada por los alimentos de origen animal como la yema del huevo, carne, hígado y sesos, y la endógena a partir del acetato⁴⁴.

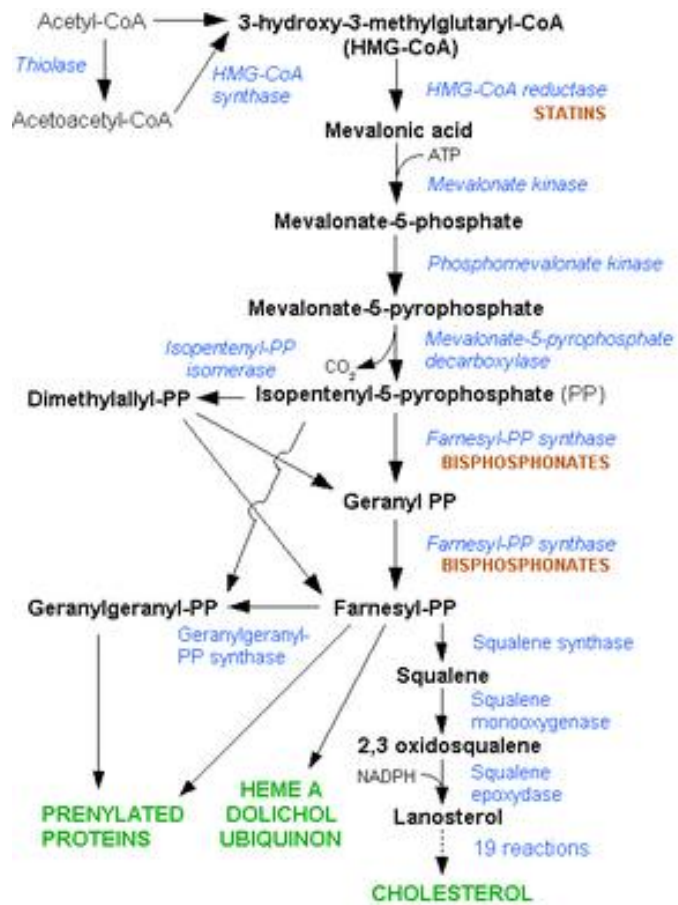


Figura 4. Biosíntesis del colesterol.

Fuente: Russell D. Biosíntesis y metabolismo del colesterol. Cardiovasc Drugs Ther. 2019; 6 (2): 103-104⁴⁴.

El paso siguiente es la formación del mevalonato, proceso que está regulado por una enzima HMG-CoA reductasa, que cataliza dicho paso y controla la velocidad de biosíntesis del colesterol⁴⁴.

El mevalonato se fosforila mediante el ATP para formar unidades isoprenoides activas, como el difosfato de isopentenilo que se forma mediante descarboxilación. Luego, la condensación de dos moléculas de difosfato de isopentenilo da lugar al difosfato de farnesilo. Dos moléculas de fosfato de farnesilo se condensan por el extremo difosfato mediante una reacción que comprende primero la eliminación del pirofosfato orgánico para formar difosfato de preescualeno, seguida por una reducción de NADPH con eliminación del radical de pirofosfato inorgánico restante. El compuesto resultante es el escualeno⁴⁵.

Antes que tenga lugar el cierre del anillo, el escualeno se convierte, en el retículo endoplasmático, a escualeno 2,3 epóxido mediante una oxidasa de función mixta, el escualeno ciclasa, el grupo metilo en C₁₄ se transfiere a C₁₃, y el grupo metilo localizado en C₈ se transfiere a

C₁₄, dando como resultado al lanosterol. Este compuesto se convierte en colesterol en las membranas del retículo endoplasmático. Donde, el grupo metilo en C₁₄ se oxida a CO₂, para formar 14-desmetilo lanosterol. De igual manera se eliminan dos grupos metilo adicional en C₄ para producir cimosterol. Seguidamente se forma el desmosterol que por acción de una reductasa da origen al colesterol⁴⁵.

2.2.4.5. Transporte del colesterol

El colesterol se transporta entre los tejidos en las proteínas plasmáticas y la más alta proporción se encuentra en las LDL. Sin embargo, en condiciones en las que predominan cuantitativamente las VLDL una mayor proporción de colesterol reside en esta fracción. Los esteres del colesterilo dietéticos se hidrolizan a colesterol, el cual se mezcla con otros lípidos antes de su absorción intestinal. Este colesterol se mezcla con el sintetizado en el intestino y se incorpora los quilomicrones. Al reaccionar los quilomicrones con la lipoproteína lipasa para formar los quilomicrones remanentes, sólo se pierde cerca del 5 % de los esteres de colesterilo; el resto se captura por el hígado al reaccionar los quilomicrones remanentes con los

receptores de LDL o de remanentes y se hidroliza a colesterol. Las VLDL formadas en el hígado transportan el colesterol en el plasma. En las VLDL remanentes (IDL) se retiene la mayor parte del colesterol de las VLDL, y las primeras se capturan por el hígado o se convierten en LDL; estas últimas a su vez, se capturan a través de receptor de LDL en el hígado y en los tejidos extrahepáticos⁴⁶.

2.2.4.6. Control del colesterol

El control del colesterol se produce a través de la regulación de Hidroximetilglutaril CoA reductasa (HMGR), primera enzima de la cadena de síntesis de colesterol. Esta regulación se lleva a cabo mediante retroalimentación, en donde el producto interacciona con la primera enzima de la cadena inhibiendo su actividad. Sin embargo, el control negativo endógeno mencionado anteriormente, no es del todo eficaz, pues no puede detener por completo el proceso, y necesita un mecanismo adicional. Este segundo mecanismo viene dado por el colesterol de la dieta y es mucho más eficiente, ya que es capaz controlar el 100 % del proceso de producción de colesterol. En realidad, si se quita el colesterol de la dieta la síntesis de colesterol

continúa descontrolada y se sigue produciendo colesterol hasta niveles altos, mientras que si la dieta tiene suficiente colesterol (0,5% de su composición total) su síntesis se detiene totalmente⁴⁷.

2.2.4.7. Excreción del colesterol

La excreción de colesterol se realiza sobre todo por las heces, por medio de la bilis que contiene un derivado, el coprosterol, encontrado en el intestino grueso⁴⁸.

2.2.4.8. Cantidad de colesterol recomendado por día

El consumo diario de colesterol puede ser de unos 450 a 600 mg; sin embargo, se recomienda que la dieta sea baja en colesterol y que contenga menos de 300 mg⁴⁹.

2.2.4.9. Clasificación de las mediciones de colesterol

Menos de 200 mg/dL: normal⁴⁹.

Entre 200 y 239 mg/dL: límite superior del rango normal⁴⁹.

240 mg/dL o más: alto⁴⁹.

2.2.4.10. Clasificación de las mediciones de LDL

Menos de 100 mg/dL: óptimo⁵⁰.

Entre 130 y 159 mg/dL: límite superior del rango normal⁵⁰.

Entre 160 y 189 mg/dL: alto⁵⁰.

De 190 o más: muy alto⁵⁰.

2.2.4.11. Clasificación de las mediciones de HDL

Varones: > 45 mg/dL⁵⁰.

Mujeres: > 65 mg/dL⁵⁰.

2.2.5. Cápsulas

Las cápsulas son envases fabricados a base de gelatina, que sirven para llenar preparados que contiene el principio activo y su finalidad es ser administrada por vía oral. Su tamaño es variable y cuya medida va desde tres ceros hasta el número cinco⁵¹.

2.2.5.1. Protección de las cápsulas

Las cápsulas deben ser protegidas de la humedad, por lo deben ser guardadas en frascos bien cerrados o en blísteres de aluminio o plástico⁵¹.

2.2.5.2. Control de calidad de las cápsulas

- **Propiedades organolépticas:** Son todas aquellas descripciones de las características físicas, tales como: textura, aspecto, dimensiones, forma, color, grabados, impresiones, entre otros⁵².
- **Determinación de la densidad:** Para determinar la densidad, se divide la masa de la sustancia entre el volumen⁵³.
- **Uniformidad de peso:** Para determinar la uniformidad de peso se pesan cada una de las cápsulas anotando cada uno de los pesos, para luego sumarlos y sacar el promedio, que resulta de dividir el peso total entre el número total de capsulas pesadas⁵³.
- **Tiempo de desintegración:** Para realizar esta prueba de control de calidad, se toma una probeta graduada de 50 mL con tapa plástica, se le agrega 40 mL de agua destilada previamente calentada a 38°C. Luego, se coloca una cápsula con harina de caigua y se hace rotar la probeta a intervalos de 10 segundos. El tiempo de desintegración queda

determinado en el momento que la capsula libera su contenido⁵³.

2.2.6. Molienda

La operación de molienda se realiza con la finalidad convertir la droga vegetal en partículas muy pequeñas, para facilitar la extracción de metabolitos secundarios con las sustancias indicadas. Además, se puede utilizar un tamiz para separar las partículas grandes de las pequeñas⁵³.

Tabla 1. Clasificación de las partículas según el número de tamiz empleado.

Clases de partículas	N° de Tamiz (Pasa en su totalidad)	Especificación
Grueso	10	Un 40 % pasa por el tamiz N° 44
Medianamente grueso	22	Un 40 % pasa por el tamiz N° 60
Semifino	44	Un 40 % pasa por el tamiz N° 85
Fino	85	---
Finísimo	120	---

Fuente: Farmacopea Brasileña. 5a ed. Brasilia: ANVISA; 2010⁵⁴.

2.2.7. Tamiz

El tamiz es un instrumento que se utiliza para separar las partes finas de las gruesas de algunas cosas y que está formado por una tela metálica o rejilla tupida que está sujeta a un aro, también es conocido por cedazo o criba. Se los define por cuatro parámetros, tales como tamaño de malla, diámetro, altura y material en qué está construido^{54,55}.

III. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1. Unidad de análisis, universo y muestra

3.1.1. Unidad de análisis

Cápsulas elaboradas a base de la harina de *Cyclanthera pedata* “caigua”, que se venden en Cajamarca.

3.1.2. Universo

Todas las Cápsulas elaboradas a base de la harina de *Cyclanthera pedata* “caigua”, que se venden en Cajamarca.

3.1.3. Muestra

La muestra estuvo constituida por 72 cápsulas de harina de *Cyclanthera pedata* “caigua”, obtenido a través de la fórmula para poblaciones infinitas.

$$n = \frac{Z^2(p * q)}{d^2}$$

Donde:

Z = nivel de confianza (1,96)

p = proporción de éxito o proporción esperada (0,05)

q = proporción de fracaso (1 - p = 0,95)

d = precisión (0,05)

$$n = \frac{(1,96^2)(0,05 * 0,95)}{0,05^2}$$

n=72

Criterios de inclusión

- Cápsulas de gelatina dura N° 0.
- Cápsulas en estado de conservación adecuada.
- Cápsulas a base de harina de caigua, a una concentración de 500 miligramos.

Criterios de exclusión

- Cápsulas a base de otras plantas medicinales.
- Cápsulas de concentraciones menores de 500 mg.
- Cápsulas en estado de conservación inadecuadas.

3.2. Metodología de la investigación

3.2.1. De acuerdo al fin que se persigue

Básica, ya que estuvo enfocada a desarrollar el conocimiento científico sobre las cápsulas elaboradas a base de la harina de *Cyclanthera pedata* “caigua”; haciendo énfasis, en lo que se refiere a sus efectos farmacológicos; examinando más y nuevas hipótesis para innovar las ya existentes.

3.2.2. De acuerdo al objeto de estudio

Descriptiva, porque buscó especificar los criterios de control de calidad de las cápsulas elaboradas a base de la harina de

Cyclanthera pedata “caigua”, teniendo como base lo establecido por las farmacopeas^{52, 54, 55}.

Transversal, porque se llevó acabo el control de calidad de las cápsulas en un determinado tiempo.

3.3. Técnicas de investigación

3.3.1. Obtención de la harina de *Cyclanthera pedata* “caigua”

Para la preparación de la harina de caigua, se realizaron una serie de procedimientos que empezó desde la compra de 4 kilogramos de caiguas frescas, procedentes de la provincia de Cajabamba. Luego, se procedió a la selección de las mismas y desinfección con hipoclorito de sodio al 1 % v/v. Se les quitó las semillas y se despedazó en porciones muy pequeñas para facilitar el secado a estufa a una temperatura de 40 °C. Finalmente, se realizó la molienda y tamizado (tamiz N° 12), con la finalidad de homogenizar el producto. El polvo semifino obtenido se conservó en frascos de boca ancha estériles, bien cerrados y a una temperatura entre 28°C - 30°C, para evitar que la humedad deteriore el producto.

3.3.2. Determinación de la densidad y del número de cápsulas

3.3.2.1. Determinación de la densidad

Se determinó el peso de una probeta vacía y en seguida se lo llenó con harina de caigua, se verificó el volumen ocupado y se lo pesó. Después, se restó el peso de la probeta con harina menos el peso de la probeta vacía. Este resultado se dividió entre el volumen ocupado por la harina de caigua en la probeta.

Se empleó la siguiente fórmula:

$$D = \frac{(\text{peso de la probeta} + \text{muestra}) - \text{peso probeta vacía}}{\text{volumen de la probeta}}$$

3.3.2.2. Determinación del número de cápsula

El número de cápsula se determinó colocando 50 gramos de caigua en una probeta graduada, se hizo la lectura del volumen ocupado y en seguida se determinó el número de cápsula correspondiente en la tabla de capacidades⁵².

Tabla 2. Capacidad teórica de las cápsulas de gelatina dura, en mililitros de acuerdo al tamaño.

Tamaño de cápsula según número	Capacidad teórica (en mL para productos sólidos)
00	0,91
0	0,67
1	0,48
2	0,37
3	0,30
4	0,21

Fuente: USP 30 NF 25. U.S. Pharmacopeia. National Formulary United States. 2007⁵².

3.3.3. Llenado de las cápsulas

En un encapsulador número cero, se colocó los cuerpos de las cápsulas, en donde se llenó la harina de caigua. Se las tapó y se las extrajo del encapsulador. Se limpió el polvo impregnado en ellas. Se los sometió a control de calidad y finalmente se los guardó en un frasco estéril con su respectiva etiqueta.

3.3.4. Propiedades organolépticas de cápsulas

Se revisó los caracteres externos de las cápsulas a base de harina de caigua, teniendo como parámetro: cápsulas limpias, bien cerradas y con buen aspecto.

3.3.5. Uniformidad de peso de las cápsulas

Se determinó el peso de veinte cápsulas de forma individual y se sacó el promedio, con el cual calculó la desviación porcentual. Finalmente, se realizó la verificación del peso de la totalidad de cápsulas que se encuentren dentro del intervalo de desviación establecido. Considerando que el porcentaje promedio de desviación porcentual para 20 cápsulas debe estar dentro del valor de aceptación: 98,5 % $\leq X \leq 101,5$ % ($X =$ media de los contenidos individuales en %); es decir, que ningún peso debe ser menor del 98,5 % ni mayor del 101,5 %.

Tabla 3. Límite de desviación porcentual según el peso de las cápsulas

Peso de la cápsula	Desviación máxima para 20 cápsulas
500 mg	$98,5\% \leq X \leq 101,5\%$

Fuente: USP 30 NF 25. U.S. Pharmacopeia National Formulary United States. 2007⁵⁶.

3.3.6. Determinación del contenido de las cápsulas

3.3.6.1. Obtención del extracto de *Cyclanthera pedata*.

Para la preparación del extracto hidroalcohólico se mezcló el contenido de 45 cápsulas elaboradas a base de la harina de *Cyclanthera pedata* “caigua” con 30 mL de alcohol 70°, en un recipiente de

medio litro de capacidad. Después de diez días de maceración, se realizó el filtrado.

3.3.6.2. Marcha fitoquímica

Se utilizó el extracto obtenido con alcohol de 70^o23.

- **Determinación de compuestos fenólicos:** Se vertió 10 gotas de extracto de *Cyclanthera pedata* “caigua” en un tubo de ensayo, inmediatamente se agregó 2 gotas de tricloruro férrico (FeCl₃). Se consideró positivo, porque en el producto de la reacción se observó una coloración marrón. Los fenoles, forman complejos con el ion Fe⁺³ en una solución neutra, intensamente coloreados (marrón, violeta, verde o azul). La coloración se debe a la formación de enlaces cristalinos entre el hierro (III) y los pares de electrónicos libres en los fenoles. Tal como se observa en la siguiente reacción química:

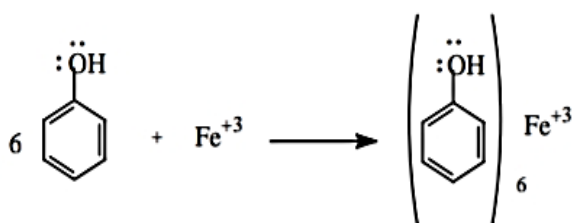


Figura 5. Reacción de identificación de fenoles.

Fuente: Suleria H. Cribado y caracterización de compuestos fenólicos. *Foods*. 2020; 9(9): 1206⁵⁷.

- **Determinación de flavonoides:** Se colocó 1mL de muestra en un tubo de ensayo, agregando reactivo Shinoda y pequeñas limaduras de magnesio; luego, se añadió tres gotas ácido clorhídrico concentrado (HCL cc.). El resultado se consideró positivo, porque en la reacción se observó una coloración rojo intenso, producto de la oxidación del magnesio. La reacción química se muestra a continuación:

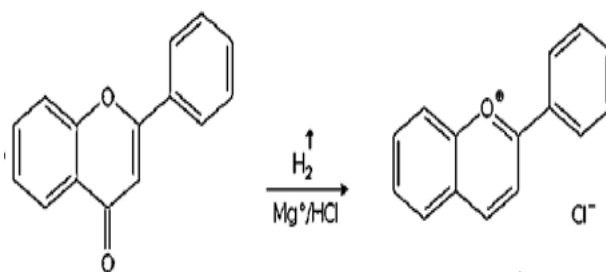


Figura 6. Reacción de identificación de flavonoides.

Fuente: Hossain M. Estudio del contenido total de fenol, flavonoides y cribado fitoquímico. *Asia Pac J Trop Biomed*. 2013; 3 (9): 705–710⁵⁸.

- **Determinación de alcaloides:** Se evaporó el alcohol 70° del extracto de caigua empleando baño maría y se disolvió al sobrante empleando 1 mL de HCL al 10 % en agua. Luego, Se añadió una pequeña cantidad de NaCl en polvo, se agitó y filtró. Enseguida se agregó 3 gotas del reactivo de Mayer. El resultado fue positivo, porque se observó un precipitado amarillento; producto de a siguiente reacción química:

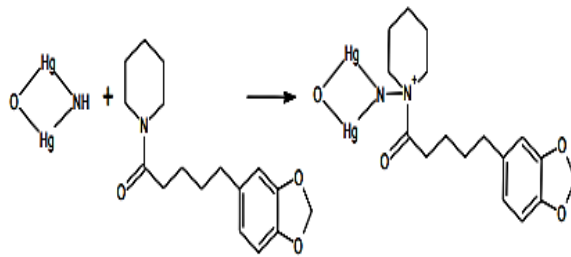


Figura 7. Reacción de identificación de alcaloides.

Fuente: Avula B. Determinación cuantitativa de alcaloides de raíces. J AOAC Int. 2012; 95 (5): 1398-405⁵⁹.

- **Identificación de saponinas (ensayo de la espuma):** Se diluyó 1 mL de extracto de caigua en 5 mL de agua y se agitó la mezcla por un tiempo de diez minutos. Se consideró positivo, por la presencia de espuma superior a 2 mm de altura y con una duración de dos minutos.

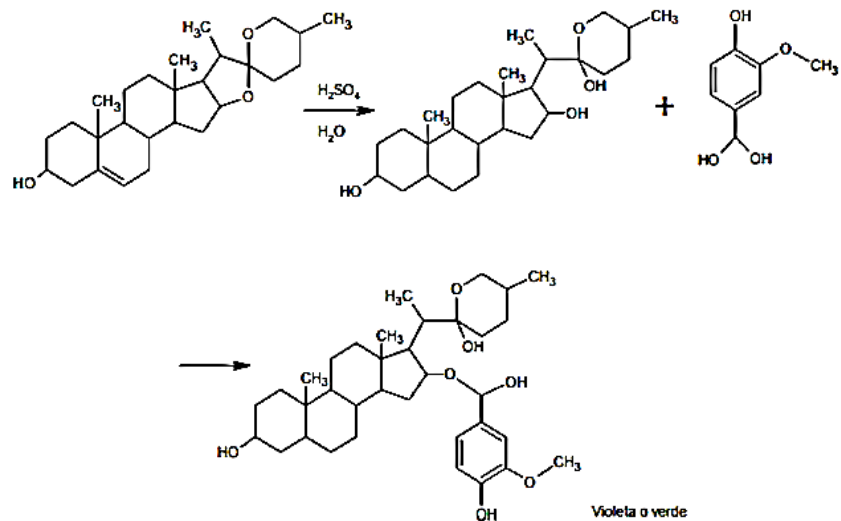


Figura 8. Reacción de identificación de saponinas.

Fuente: Bach T. Identificación y determinación de saponinas. *Isoprenoid Synthesis in Plants and Microorganisms*. 2012; 22: 405–424⁶⁰.

- **Determinación de aminoácidos:** Para la determinación de aminoácidos, se empleó 10 gotas de extracto y dos gotas de Ninhidrina. Se calentó en un tubo de ensayo por un periodo de diez minutos. Se consideró negativo, porque no se observó la coloración azul violáceo.
- **Determinación de glicósidos:** En un tubo de ensayo se adicionó diez gotas de extracto de caigua más dos gotas de Reactivo de Baljet. El resultado fue positivo, por la presencia de un color anaranjado en la reacción. La reacción química se muestra a continuación:

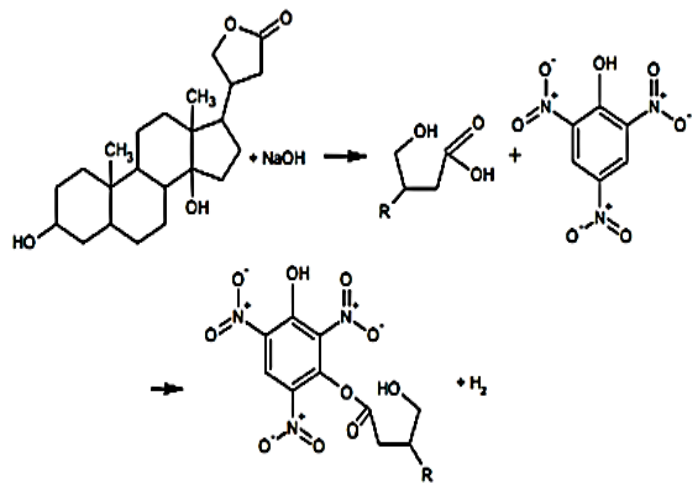


Figura 9. Reacción de identificación de glúcidos

Fuente: Yemm E. Determinación de carbohidratos en extractos de plantas por antrona. *Biochem J.* 2014; 57 (3): 508–514⁶¹.

- **Determinación de quinonas:** Ensayo de Bornträger (2 mL). Se disolvió el extracto de caigua en un mililitro de cloroformo, adicionando un mililitro de hidróxido de sodio e hidróxido de potasio al 5 % en agua. Se agitó y se lo dejó en reposo. La reacción se consideró negativa porque no se observó la coloración rosada o roja.
- **Determinación de triterpenos – esteroide:** Para determinar estos compuestos, se realizó a través del ensayo de Liebermann-Burchard. En un tubo de ensayo se mezcló un mililitro de anhídrido acético con un mililitro de extracto de caigua.

Luego, se agregó tres gotas de ácido sulfúrico concentrado (H_2SO_4 cc.); pero sin agitar. La reacción se consideró positiva, porque se observó un cambio rápido de coloración, de rosado a azul.

La reacción se muestra a continuación:

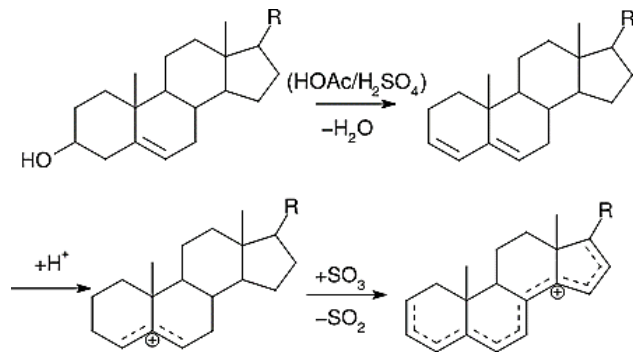


Figura 10. Reacción de identificación de triterpenos

Fuente: Navarrete A. Determinación cuantitativa de triterpenos. J AOAC Int. 2016; 89 (1): 1-7⁶².

- **Determinación de carbohidratos:** Para identificar los carbohidratos, se mezcló un mililitro de extracto de caigua con dos mililitros Reactivo de Fehling y se lo calentó durante cinco minutos. Se consideró positivo, por la presencia de un color azul violáceo, producto de la siguiente reacción química:

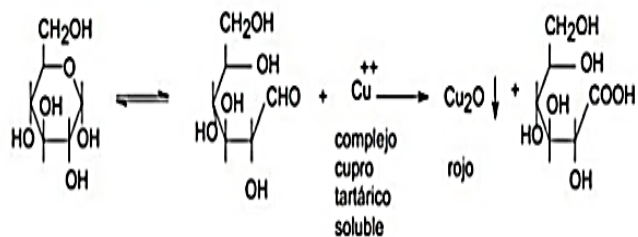


Figura 11. Reacción de identificación de carbohidratos.

Fuente: Usman H. Detección fitoquímica cualitativa de carbohidratos. Afr J Tradit Complement Altern Med. 2019; 6(3): 289–295⁶³.

- **Determinación de mucílagos:** Reactivo de baja temperatura en agua (2 mL). Se mezcló una pequeña cantidad de extracto de caigua con dos mililitros de reactivo. Luego, se lo calentó durante cinco minutos. Se consideró negativo, porque no se observó ninguna coloración.

3.3.7. Tiempo de desintegración de las cápsulas

Para realizar de esta prueba de control de calidad, se empleó una probeta graduada de 50 mL con tapa plástica, se le agregó 40 mL de agua destilada previamente calentada a 38°C. Luego, se colocó una cápsula con harina de caigua y se hace rotar la probeta a intervalos de 10 segundos. El tiempo de desintegración queda determinado en el momento que la cápsula libera su contenido. Se realizaron movimientos rotatorios cada 10 segundos (una inversión de

180° realizada con la mano, sin ninguna agitación adicional) y se tomó el tiempo cuando la cápsula se abrió liberando su contenido. Este procedimiento se realizó con 6 cápsulas. El resultado obtenido de tiempo de desintegración fue de cinco minutos en promedio y se lo valoró como “excelente”, según farmacopea estadounidense⁵².

3.4. Técnicas para el procesamiento y análisis de datos

Para el análisis de los resultados se tuvo en cuenta los parámetros de control de calidad establecidos por la USP 30 NF 25. U.S. Pharmacopeia National Formulary United States⁵⁵, Farmacopea española y la Farmacopea Brasileña. Así como también, algunos estudios relacionados con la presente investigación.

3.5. Instrumentos, equipos, reactivos y materiales

3.5.1. Instrumento

- Ficha de observación

3.5.2. Equipos

- Balanza analítica Marca LX 220.
- Termómetro de mercurio Marca TP.
- Timer Marca Numak.
- Estufa Marca Dalvo, modelo TDE/70.

3.5.3. Reactivos

- Reactivo Ninhidrina al 0,2 %.
- Reactivo de Baljet (2 gotas).
- Hidróxido de sodio al 5 %.
- Hidróxido de potasio al 5 %.
- Bicarbonato de sodio 20 %.
- Solución salina fisiológica al 0,9 %.
- Reactivo Fehling (2 mL).
- Alcohol de 70° (1 L).
- Tricloruro férrico al 5 %.
- Limaduras de magnesio.
- Ácido clorhídrico al 10 %.
- Reactivo de Dragendorff (3 gotas).
- Reactivo de Mayer (10 mL).
- Reactivo de Wagner (5 mL).

3.5.4. Materiales

- Probeta Marca Pyrex.
- Papel filtro.
- Etiquetas.
- Cápsulas duras de gelatina.
- Harina de caigua.
- Papel filtro.
- Beakers de 100 mL, 250 mL y 1000 mL.

- Pipeta Volumétrica de 1 mL, 2 mL, 3mL, Clase A.
- Agitador de vidrio.
- Embudos de vidrio.
- Guantes.
- Guardapolvo.
- Gorro.
- Mascarilla.

IV. RESULTADOS

Tabla 4. Propiedades organolépticas de las cápsulas elaboradas a base de la harina de *Cyclanthera pedata* “caigua” para reducir la hipercolesterolemia.

CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS	
Aspecto	Bueno
Cierre	Bien cerrada
Apariencia	Limpias

Fuente: Elaborado por las tesisistas.

Tabla 5. Uniformidad de peso de las cápsulas elaboradas a base de la harina de *Cyclanthera pedata* “caigua” para reducir la hipercolesterolemia, mediante el cálculo de la desviación porcentual.

Cantidad	Peso de la cápsula llena (mg)	Desviación %
1	500,10	100,01
2	500,00	100,02
3	500,20	100,02
4	500,30	100,04
5	500,00	100,02
6	500,00	100,02
7	500,30	100,04

8	500,00	100,02
9	500,10	100,01
10	500,10	100,01
11	500,20	100,02
12	500,30	100,04
13	500,00	100,02
14	500,10	100,01
15	500,10	100,01
16	500,00	100,02
17	500,20	100,02
18	500,00	100,02
19	500,10	100,01
20	500,00	100,02
Promedio	500,11	100,02

Fuente: Elaborado por las tesis.

Interpretación: En la tabla 5, se muestra el resultado del peso de cada una de las veinte cápsulas elaboradas a base de la harina de *Cyclanthera pedata* “caigua” para reducir la hipercolesterolemia, con un promedio de 500,11 mg y una desviación porcentual de 100,02 %. Este resultado indica que la uniformidad de peso está dentro del valor de aceptación: $98,5 \% \leq X \leq 101,5\%$ (X = media de los contenidos individuales en %); es decir, que ningún peso es menor del 98,5 % ni mayor del 101,5 %.

Tabla 6. Marcha fitoquímica de las cápsulas elaboradas a base de la harina de *Cyclanthera pedata* “caigua” para reducir la hipercolesterolemia.

Compuesto químico	Reacción	Resultado
Compuestos fenólicos	Rx. FeCl ₃	+
Flavonoides	Rx. Shinoda	+
Quinonas	Bornträger	-
Saponinas	Rx. Espuma	+
Aminoácidos	Rx. Ninhidrina	-
Lactonas y cumarinas	Rx. Baljet	+
Carbohidratos	Rx. Fehling	+
Alcaloides	Rx. Mayer	+
Mucílagos	Rx. Baja temperatura	-
Esteroides y triterpenos	Rx. Lieberman -Burchard	+

Fuente: Elaborado por las tesisistas.

Interpretación: En la tabla 6, se aprecia los resultados del contenido de las cápsulas elaboradas a base de la harina de *Cyclanthera pedata* “caigua” para reducir la hipercolesterolemia, obtenidos a través de reacciones de coloración y precipitación, dando positivo para: compuestos fenólicos, flavonoides, saponinas, lactonas y cumarinas, carbohidratos, alcaloides, esteroides y triterpenos, y negativo para antraquinonas, aminoácidos y mucílagos.

Tabla 7. Tiempo de desintegración de las cápsulas elaboradas a base de la harina de *Cyclanthera pedata* “caigua” para reducir la hipercolesterolemia.

Total	Tiempo de desintegración (minutos)
Cápsula 1	5
Cápsula 2	4
Cápsula 3	5
Cápsula 4	5
Cápsula 5	5

Fuente: Elaborado por las tésistas.

Interpretación: En la tabla 7, se observa que el tiempo de desintegración de las 6 cápsulas elaboradas a base de la harina de *Cyclanthera pedata* “caigua” para reducir la hipercolesterolemia, fue de 5 minutos en promedio; valorando este resultado como “excelente” según a farmacopea estadounidense⁵².

V. DISCUSIÓN

El control de calidad es una operación esencial de la industria farmacéutica, los medicamentos deben comercializarse como formulaciones seguras y terapéuticamente activas cuyo rendimiento sea constante y predecible, por ello, en este estudio se planteó evaluar la calidad de las cápsulas elaboradas a base de la harina de *Cyclanthera pedata* “caigua” para reducir la hipercolesterolemia.

El Control de Calidad en la Industria Farmacéutica es una de las etapas más importantes para tener productos con calidad, seguros y eficaces. La cadena productiva de un medicamento, comienza desde la recepción y aprobación de materia primas hasta la liberación del producto terminado. En la tabla 4, se aprecia las propiedades organolépticas de las cápsulas a base de harina de *Cyclanthera pedata* “caigua”, presenta aspecto bueno, apariencia limpia y cierre perfecto, estos resultados coinciden con el estudio realizado en el 2016 por **Salas A**⁶⁴, quien demostró que las cápsulas cumplen con las propiedades organolépticas de color, sabor, diámetro, espesor, aspecto y apariencia de acuerdo a lo establecido por las farmacopeas. Es importante mencionar que la apariencia de la cápsula debe ser uniforme. La evidencia de inestabilidad física se demuestra por cambios graves en la apariencia, que incluyen endurecimiento o ablandamiento, agrietamiento, hinchazón, moteado, error de impresión o decoloración de la cáscara. Las cápsulas defectuosas deben rechazarse.

La uniformidad de peso es importante porque asegura la distribución uniforme de los ingredientes en el fármaco. La distribución desigual puede alterar la dosis en cada fármaco individual y, por lo tanto, causa muchos problemas, como no poder alcanzar el rango terapéutico o exceder el rango terapéutico y alcanzar el rango tóxico. En la tabla 5, se aprecia que el resultado del peso de cada una de las veinte cápsulas elaboradas a base de la harina de *Cyclanthera pedata* “caigua” para reducir la hipercolesterolemia, con un promedio de 500,11 mg y una desviación porcentual de 100,02 %. Este resultado indica que la uniformidad de peso está dentro del valor de aceptación: $98,5 \% \leq X \leq 101,5\%$ (X = media de los contenidos individuales en %). El estudio realizado en el 2017 por **Naser A⁶⁵**, demostró que la uniformidad de peso de las cápsulas fue de 99% en lo que se refiere a la desviación porcentual, lo que corrobora los parámetros usados y resultados del estudio en mención. Por lo tanto, para garantizar la consistencia de las unidades de dosificación, cada unidad de un lote determinado debe contener el fármaco activo dentro de un rango estrecho alrededor de la etiqueta, se debe realizar el control de calidad de uniformidad del contenido o el peso.

En este apartado es necesario mencionar que las cápsulas cumplen con la prueba si no más de uno de los valores individuales así obtenidos está fuera de los límites del 85 al 115 % del valor promedio y ninguno está fuera de los límites del 75 al 125 %. Las cápsulas no cumplen con la prueba si más de 3 contenidos individuales están fuera de los límites del 85 al 115 % del

contenido promedio o si uno o más contenidos individuales están fuera de los límites del 75 al 125 % del contenido promedio. Si 2 o 3 valores individuales están fuera de los límites del 85 al 115 % de los valores promedio, repita la determinación usando otras 20 cápsulas. Las cápsulas cumplen con la prueba si en la muestra total de 30 cápsulas no más de 3 valores individuales están fuera de los límites 85 a 115 % y ninguno está fuera de límites 75 a 125 % del valor promedio, los resultados del presente estudio cumplen con estos criterios descritos⁵⁶.

Es necesario precisar que las cápsulas duras se fabrican en una variedad de tamaños, la gama industrial estándar de tamaño de cápsula es de 000 (la más grande, 1,40 mL a 5 (la más pequeña, 0,13 mL) están disponibles comercialmente. Las cápsulas de gel blando están disponibles en una variedad de formas, como esféricas (0,05-5 mL), ovoides (0,05-7 mL), cilíndricas (0,15-25 mL), tubos (0,5-0 mL), pera (0,3-5 mL), lo cual es importante para elegir el tamaño adecuado dependiendo de la cantidad del ingrediente farmacéutico activo y los excipientes⁶⁰.

En la tabla 6, se aprecia la marcha fitoquímica realizada a las cápsulas elaboradas a base de la harina de *Cyclanthera pedata* “caigua” para reducir la hipercolesterolemia, obtenidos a través de reacciones de coloración y precipitación, dando positivo para: compuestos fenólicos, flavonoides, saponinas, lactonas y cumarinas, carbohidratos, alcaloides, esteroides y triterpenos, y negativo para antraquinonas, aminoácidos y mucílagos. Con

esto se puede afirmar que el efecto hipocolesterolémico se debe a la presencia de fitoesteroles (esteroides y triterpenos) identificados como positivos con el reactivo de Lieberman y Burchard, a los cuales se les atribuye el efecto farmacológico hipolipemiante. **Dipak P**¹⁰ en el 2019, encontró en su estudio sobre el cribado fitoquímico de *Cyclanthera pedata*, alcaloides, glucósidos, saponinas, taninos, proteínas, carbohidratos, glucósidos cardíacos, flavonoides y terpenoides. Además, **Tolonen A**¹¹ en el 2018, en su estudio encontró flavonoides y sus glucósidos; quercetina, quercitrina, rutina y kuromanina en *Cyclanthera pedata*, lo que permite afirmar, que la especie vegetal en estudio es una fuente importante de metabolitos secundarios con actividad terapéutica. También, **Macchia M**¹⁷ en el 2017, encontró concentraciones de Glucósido Chrisin-6-C-fucósido7-O, Chrisin-6C-glucósido, Apigenina-6C-fucósido, Chrisin-7-O-gentiobiósido, Chrisina-6-C-fucósido, Isovitexina, Chrisin-7-O-hesperidoside, Apigenina 6C- malonil fucósido, Apigenina 6C-malonil fucósido, Chrisin-6C-fucósido7-O malonil glucósido, Chrisin-6-C- malonil fucósido y Chrisin-6-C- malonil fucósido, todos con potencial terapéutico, en la especie vegetal *Cyclanthera pedata*, La presencia de fitoesteroles (esteroides y triterpenos) identificados como positivos con el reactivo de Lieberman y Burchard, son los fitoconstituyente a los que se les atribuye el efecto farmacológico hipolipemiante.

La estructura química de los esteroides vegetales tiene gran similitud con la del colesterol a diferencia de la cadena hidrocarbonada lateral. Esta

diferencia estructural es la que produce efectos hipocolesterolémicos; ya que interfiere tanto con el colesterol que se consume en la dieta como con el colesterol de origen biliar, aumentando el colesterol que se elimina por las heces³².

Los esteroides vegetales inhiben la hipercolesterolemia a través de tres mecanismos: atrapan el colesterol e impiden que se incorporen a las micelas mixtas a nivel del intestino delgado, luego son eliminados junto con heces; bloquean la acción de la ACAT responsable de la esterificación del colesterol; es decir impide la transferencia de un grupo acilo de la posición beta de la fosfatidilcolina a la posición 3- β -hidroxilo del colesterol libre, y; por último, aumentan la actividad y la expresión de un transportador de tipo ABC, el cual estimula a las células del intestino para liberar colesterol hacia la luz intestinal³³.

La determinación de la densidad permitió establecer el número de cápsula dura de gelatina (número 0), en la que se hizo el llenado de la harina de caigua siguiendo los procedimientos establecidos por la farmacopea de los USP 30 NF 25. U.S. Pharmacopeia National Formulary United States⁵². Este procedimiento es de gran importancia en el control de calidad de los productos farmacéuticos; así como lo son la evaluación de las propiedades organolépticas, que permiten garantizar la calidad del producto terminado.

La prueba de desintegración se utiliza para mostrar la rapidez con la que la tableta se descompone en partículas más pequeñas, lo que permite una mayor superficie y disponibilidad del medicamento cuando lo toma un paciente. Sin embargo, las pruebas de desintegración son útiles para evaluar la importancia potencial de las variables de formulación y proceso sobre las propiedades biofarmacéuticas de la cápsula, y como procedimiento de control para evaluar la reproducibilidad de la calidad. Además, la evaluación de tiempo de desintegración de los productos farmacéuticos, asegura que éstos se disuelvan en el tracto digestivo dentro de los tiempos establecidos por las farmacopeas (<10 minutos: excelente, 10 a 30 minutos: aceptable)^{52,55}, para producir su efecto farmacológico. En el caso de la evaluación del tiempo de desintegración de las cápsulas elaboradas a base de la harina de *Cyclanthera pedata* “caigua” para reducir la hipercolesterolemia, fue de cinco minutos en promedio (Tabla 7), siendo valorado este resultado como “excelente”, según los criterios de evaluación establecidos en la presente investigación⁵². Esto es un indicador que garantiza la biodisponibilidad de las cápsulas evaluadas.

Por lo tanto, este estudio presenta antecedentes suficientes para futuras investigaciones para la identificación, posterior purificación y aislamiento de compuestos que tienen actividades hipolipemiantes, de *Cyclanthera pedata*. Así mismo, esta investigación permite confirmar que el control de calidad es de mucha importancia en el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas a partir de plantas medicinales.

De acuerdo con la Norma Internacional de Organización (ISO), el control de calidad son las técnicas y actividades operativas que se utilizan para cumplir con los requisitos de calidad. Con la ayuda del control de calidad en proceso, el productor puede seguir todos los cambios que ocurren durante los productores tecnológicos aplicados. Debido al control de calidad en proceso para todos los productos, el productor cumple con todos los requisitos. Entre ellos, el requisito principal es que el producto sea seguro⁶⁰.

Con los resultados de este estudio se logró corroborar el control de calidad de las cápsulas *Cyclanthera pedata* “caigua” siguiendo las pautas de las farmacopeas internacionales para cumplir las buenas prácticas de manufactura.

Esta investigación consolidó la información basada en evidencia sobre los beneficios de los fitoesteroles encontrados en la *Cyclanthera pedata* “caigua” para prevenir y combatir las dislipidemias en pacientes con obesidad. Así mismo, éste estudio abre las puertas hacia un estudio detallado de las plantas medicinales con propiedades terapéuticas de la región de Cajamarca. El aislamiento del metabolito principal y la formulación de una forma farmacéutica para convertirlo en medicamento es la nueva brecha de investigación abierta para nuevos estudios.

VI. CONCLUSIONES

- El aspecto y tamaño de las cápsulas elaboradas a base de la harina de *Cyclanthera pedata* “caigua” para reducir la hipercolesterolemia, se ajustaron a los parámetros de control de calidad, tales como: cápsulas limpias, bien cerradas y con buen aspecto.
- El peso promedio de las cápsulas elaboradas a base de la harina de *Cyclanthera pedata* “caigua” para reducir la hipercolesterolemia fue de 500,11 mg, con una variación porcentual de 100,02 %, encontrándose dentro del valor de aceptación establecido: $98,5 \% \leq X \leq 101,5\%$; en consecuencia, cumplen con el parámetro de control de calidad.
- A través de reacciones de coloración se identificó en la harina de *Cyclanthera pedata* “caigua” de las cápsulas presencia de fenoles, flavonoides, alcaloides, saponinas, glicósidos, triterpenos y carbohidratos. Fitoconstituyentes que ayudarían a la disminución del colesterol sérico, principalmente la presencia del compuesto esteroidal dihidroestigmasterol 3 beta - D glucósido.
- El tiempo de desintegración de las cápsulas elaboradas a base de la harina de *Cyclanthera pedata* “caigua” para reducir la hipercolesterolemia, fue de cinco minutos en promedio, siendo valorado como “excelente”, según la farmacopea estadounidense⁵².

VII. RECOMENDACIONES

- Realizar estudios de actividad hipolipemiente en animales de experimentación para determinar seguridad y eficacia.
- Realizar ensayos preclínicos para determinar la dosis efectiva y dosis tóxica de las cápsulas de *Cyclanthera pedata* caigua”
- Realizar estudios cualitativos y cuantitativos a través de espectrofotometría de masas para determinar el principio activo con actividad hipolipemiente.
- Aislar el fitocostituyente con actividad terapéutica, para formular un nuevo medicamento y someter a los ensayos clínicos para su aprobación por la FDA.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gidding S. Colesterol y enfermedad cardiovascular aterosclerótica: un problema de por vida. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8 (11): 2924.
2. Robinson J. Erradicar la carga de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica al reducir las lipoproteínas de apolipoproteína B en una etapa más temprana de la vida. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7: 9778
3. Ference B. Las lipoproteínas de baja densidad causan enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Una declaración de consenso del Panel 2de Consenso de la Sociedad Europea de Aterosclerosis. *Eur Heart J.* 2017; 38: 2459–2472.
4. American Heart Association. Estados unidos: BBB; 2017 [citado10 de abril de 2019]. Resumen de estadísticas de 2017. Disponible en: https://www.heart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@smd/documents/downloadable/ucm_491392.pdf.
5. Paredes J. Asociación entre la participación en programas de asistencia alimentaria y patrones del perfil lipídico en Perú. *Sociedad Chilena de Nutrición, Bromatología y Toxicología.* 2018; 45(2): 2 – 4.

6. Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI). Condiciones de Riesgo Cardiovasculares en el Perú. 2017 [citado 11 de marzo del 2019]. Disponible en: <https://www.inei.gob.tesis.cabrera.delgado-canto.atalaya.pdf> fechado del 2019-02-07.
7. Aliaga J, Tuesta L. Glucosa Colesterol y triglicéridos en adultos del distrito de Jesús María. [Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico]. Perú: UNW; 2014.
8. Gómez G. Tarqui C. Prevalencia de sobrepeso, obesidad y dislipidemia en trabajadores de salud del nivel primario. [revista en internet]. 2016 [citado 10 de abril 2019]; 14(2): 141-118. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21676/2389783x.1972>.
9. Dipak P. Cribado fitoquímico y estudio de las actividades antioxidantes, antimicrobianas, antidiabéticas, antiinflamatorias y analgésicas de *Cyclanthera pedata*. J Intercult Ethnopharmacol. 2019; 6 (2): 170-176.
10. Chavam H. Comparative study of In-process and finished products quality control test for tablet and capsules according to pharmacopoeias. Asian Journal of Pharmaceutical Research and Developmen. 2018; 49 (11): 5156-60.

11. Tolonen A. Método de cribado rápido para el análisis del contenido total de flavonoides en *Cyclanthera pedata* mediante cromatografía líquida de alto rendimiento / espectrometría de masas de tiempo de vuelo de ionización por electropulverización con cambio de polaridad. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2018; 18 (24): 3113-22.
12. Tommasi N. Estudios sobre los constituyentes *Cyclanthera pedata*: Aislamiento y elucidación de la estructura de nuevas saponinas triterpenoides. *J. Agric. Food Chem.* 2018; 47 (11): 4517.
13. Carbone V. Análisis de flavonoides de frutos de *Cyclanthera pedata* por cromatografía líquida / espectrometría de masas por electrospray. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* 2017; 34: 295–304
14. Macchia M. Caracterización fitoquímica de *Cyclanthera pedata* Schrad. cultivado en el centro de Italia. *African Journal of Microbiology Research.* 2017; 3 (8): 434-438.
15. Macchia M. Caracterización fitoquímica de *Cyclanthera pedata* Schrad. cultivado en el centro de Italia. *J Pharm Biomed Anal.* 2016; 18 (4-5): 699-706.

16. Vu M. Métodos analíticos de control de calidad: consideraciones al preparar formas farmacéuticas sólidas perorales. *Int J Pharm Compd.* 2016; 11 (2): 143-6.
17. Ciavarella A. Uniformidad de dosis de tabletas puntuadas y no puntuadas: aplicación de la guía de puntuación de tabletas de la FDA para la industria. *PDA J Pharm Sci Technol.* 2016; 70 (6): 523-532.
18. Campos M. Tratamiento con ensalada de caigua (*Cyclanthera pedata*) a mujeres adultas con hipertrigliceridemia en el caserío Santa Rosa, distrito de Lurín. [Tesis para optar al Título Profesional de Químico Farmacéutico y Bioquímico]. Perú: UW; 2 011.
19. Integrated Taxonomic Information System (ITIS). *Cyclanthera pedata*. 2021 (citado el 17 de marzo del 2021). Disponible en: https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=506800#null.
20. Datta S. Botánica sistemática. 4ª ed. Nueva Delhi: New Age International Publishers; 2003.
21. Silva V. Ilustración botánica de *Cyclanthera pedata*. *Biol Trace Elem Res.* 2011; 143 (2): 1149-58.

22. Caires A. Determination of the mineral composition of Caigua (*Cyclanthera pedata*) and evaluation using multivariate analysis. Food Chem. 2014; 152 :619-23.
23. Sekar T. Usos tradicionales de plantas de *Cyclanthera pedata*. Pac J Trop Biomed. 2011: 20-25.
24. Peter M. Estudios fitoquímicos y GC-MS sobre *Cyclanthera pedata* L. Science.org mundial. 2012; 2: 84–90.
25. Carbone V. Análisis de flavonoides de frutos de *Cyclanthera pedata* mediante cromatografía líquida / espectrometría de masas por electrospray. Revista de análisis farmacéutico y biomédico. 2014; 34 (2): 295-304.
26. Rivas M. Propiedades nutricionales, antioxidantes y antiinflamatorias de *Cyclanthera pedata*, una fruta andina y productos derivados de ella. Food and Nutrition Sciences. 2013; 4 (8):55-61.
27. Montoro P. Studies on the Constituents of *Cyclanthera pedata* Fruits: Isolation and Structure Elucidation of New Flavonoid Glycosides and Their Antioxidant Activity. Journal of Agriculture and Food Chemistry. 2012; 49 (11): 5156-5161.

28. Tommasi N. Studies on the Constituents of *Cyclanthera pedata* Fruits: Isolation and Structure Elucidation of New Triterpenoid Saponins. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*. 2019; 47 (11): 4512-4519.

29. Valsta L. Estimación de la ingesta de esteroles vegetal y colesterol en Finlandia: calidad de los nuevos valores y su efecto sobre la ingesta. *Br J Nutr*. 2014; 92 (4): 671-8.

30. Phillips K. Contenido de fitoesteroles de dietas experimentales que difieren en la composición de ácidos grasos. *Food Chem*. 2019; 64: 415–422.

31. Ostlund R. Absorción gastrointestinal y cinética plasmática de los delta fitosteroles y fitostanoles de soja en humanos. *J Physiol Endocrinol Metab*. 2012; 282 (4): 911-6.

32. Gylling H. Revisión de los esteroides y estanoles vegetales en el manejo de la dislipidemia y la prevención de enfermedades cardiovasculares. *Atherosclerosis*. 2014; 232 (2): 346-60.

33. Gylling H. Esteroides y estanoles vegetales en el tratamiento de la dislipidemia y la prevención de enfermedades cardiovasculares. *Atherosclerosis*. 2014; 232 (2): 346-360.

34. Racette S. Efectos de dosis de los fitoesteroles en la dieta sobre el metabolismo del colesterol: un estudio de alimentación controlada. *Soy. J. Clin. Nutr.* 2010; 91: 32–38.
35. Allison L. La alimentación con fitosterol causa toxicidad en ratones knockout ABCG5 / G8. *Am J Pathol.* 2013; 182(4): 1131–1138.
36. Zawacki A. En la hipercolesterolemia familiar, la lipoproteína (a) es más predictiva que el LDL-C para la aparición temprana de enfermedades cardiovasculares en los miembros de la familia. *J Clin Lipidol.* 2018; 12 (6): 1445-1451.
37. Mytilinaiou M, Kyrou I, Khan M, Grammatopoulos D, Randevas S. Hipercolesterolemia familiar: nuevos horizontes para el diagnóstico y el tratamiento eficaz. *Front Pharmacol.* 2018; 9: 707.
38. Wang H. El metabolismo del colesterol y las lipoproteínas y la aterosclerosis: avances recientes en el transporte inverso del colesterol. *Ann Hepatol.* 2017; 16 (1.): 27-42.
39. Yeagle P. Modulación de la función de la membrana por el colesterol. *Biochimie.* 2019; 73 (10): 1303-10.
40. Javitt N. Síntesis de ácidos biliares a partir del colesterol: vías reguladoras y auxiliares. *FASEB J.* 2014; 8 (15): 1308-11.

41. Berge K. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science*. 2020; 290: 1771–1775.
42. Denke M. Variación individual del colesterol en respuesta a una dieta a base de margarina o mantequilla: un estudio en familias. *JAMA*. 2020; 284 (21): 2740-7.
43. Meeusen J, Snozek C, Baumann N, Jaffe A, Saenger A. Fiabilidad del colesterol de lipoproteínas de baja densidad calculado. *Soy J Cardiol*. 2015; 116 (4): 538-40.
44. Russell D. Biosíntesis y metabolismo del colesterol. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019; 6 (2): 103-10.
45. Martin S. Comparación de un método novedoso frente a la ecuación de Friedewald para estimar los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad a partir del perfil lipídico estándar. *JAMA*. 2013; 310 (19): 2061-8.
46. Brown M, Goldstein J. Cómo influyen los receptores de LDL en el colesterol y la aterosclerosis. *Sci Am*. 2014; 251: 57–66.
47. Conferencia de Consenso de los Institutos Nacionales de Salud. Reducir el colesterol en sangre para prevenir enfermedades cardíacas. *JAMA*. 2015; 253: 2080.

48. Hu Y, Zheng L, Wang Q. Regulación de la homeostasis del colesterol por los receptores X del hígado. *Clin. Chim. Acta.* 2010; 411: 617–625.
49. Lin E, Fernandez L, McNamara D. El tipo de grasa de la dieta y la cantidad de colesterol interactúan para afectar el metabolismo del colesterol en cobayas. *J. Nutr.* 2012; 122: 2019–2029.
50. Jones P. El colesterol dietético y el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes: una revisión del Harvard Egg Study y otros datos. *En t. J. Clin. Pract.* 2019; 6: 1–8.
51. Von J. Búsqueda de razones tecnológicas para desarrollar una formulación en cápsula o tableta con respecto a la humectabilidad y disolución. *Int J Pharm.* 2014; 287 (1-2): 135-45.
52. Farmacopea Brasileña. 5a ed. Brasilia: ANVISA; 2010.
53. Calvo B, Esquisabel A, Hernández R, Igartua M. Tecnología Farmacéutica: Formas Farmacéuticas, ensayos de comprimidos. Guatemala: OCV; 2015. [citado 10 octubre 2019]. Disponible en: <https://docplayer.es/48398825-Calvo-b-esquisabel-a-hernandez-r-igartua-m-tecnologia-farmaceutica-formas-farmaceuticas-ocw-2015.html>
54. Farmacopea Brasileña. 5a ed. Brasilia: ANVISA; 2010.

55. USP 30 NF 25. U.S. Pharmacopeia National Formulary United States. 2007.
56. USP 30 NF 25. U.S. Pharmacopeia National Formulary United States. 2012.
57. Suleria H. Cribado y caracterización de compuestos fenólicos. *Foods*. 2020; 9(9): 1206.
58. Hossain M. Estudio del contenido total de fenol, flavonoides y cribado fitoquímico. *Asia Pac J Trop Biomed*. 2013; 3 (9): 705–710.
59. Avula B. Determinación cuantitativa de alcaloides de raíces. *J AOAC Int*. 2012; 95 (5): 1398-405.
60. Bach T. Identificación y determinación de saponinas. *Isoprenoid Synthesis in Plants and Microorganisms*. 2012; 22: 405–424.
61. Yemm E. Determinación de carbohidratos en extractos de plantas por antrona. *Biochem J*. 2014; 57 (3): 508–514.
62. Navarrete A. Determinación cuantitativa de triterpenos. *J AOAC Int*. 2016; 89 (1): 1-7.
63. Usman H. Detección fitoquímica cualitativa de carbohidratos. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2019; 6(3): 289–295.

64. Salas A. Desarrollo, control de calidad y estabilidad de una nueva formulación sildenafil citrato 50 mg en cápsulas blandas. [Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico]. Perú; Universidad Católica de Santa María; 2016.

65. Naser A. Weight and content uniformity of lorazepam half-tablets: A study of correlation of a low drug content product. Saudi Pharm J. 2017; 21(1): 71–75.

ANEXOS

ANEXO 1

CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Dimensiones	Codificación de Indicadores
Calidad	La calidad significa cumplir con los requisitos legales declarados por cada empresa y con los parámetros que deben cumplir los productos farmacéuticos, según lo indicado en las especificaciones.	Propiedades organolépticas	Aspecto Tamaño
		Uniformidad de peso	Límite de tolerancia: 98,5 % a 101,5 %.
		Contenido	Determinación de: <ul style="list-style-type: none"> - Fenoles - Flavonoides - Alcaloides - Saponinas - Aminoácidos - Glicósidos - Quinonas - Triterpenos - Carbohidratos
		Tiempo de desintegración	<10 minutos: Excelente, 10 – 30 minutos: Aceptable, > 30 minutos: No aceptable.

ANEXO 2
GALERÍA FOTOGRÁFICA



Fotografía 1 y 2. Lavado y desinfección de los frutos de caigua.



Fotografía 3. Retiro de las semillas y despedazado de los frutos de caigua.



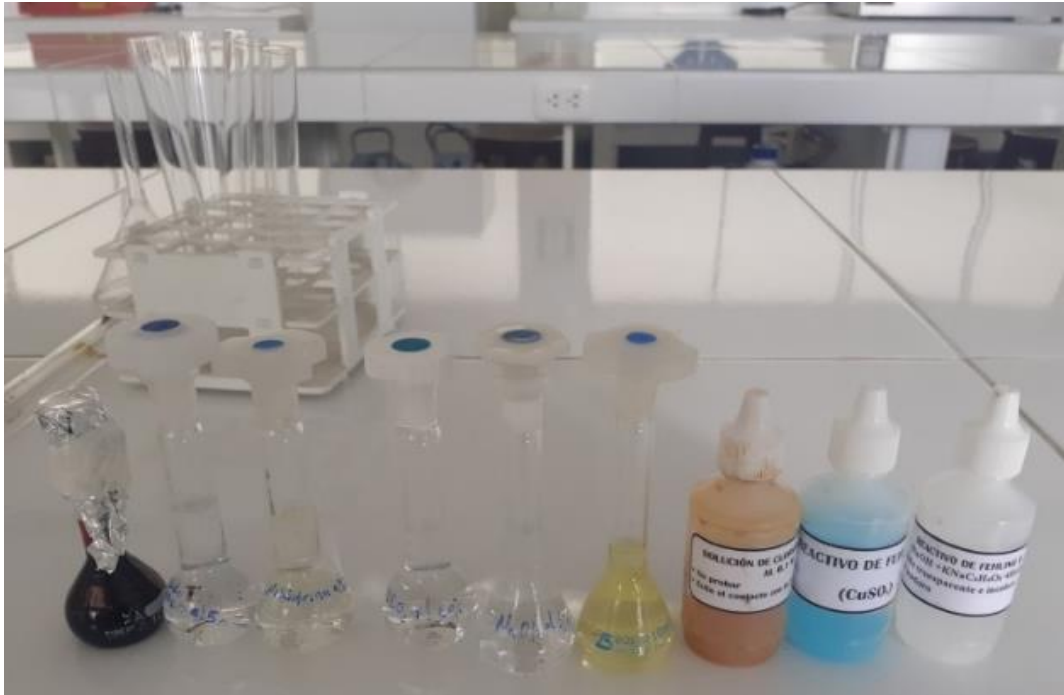
Fotografía 4. Molienda y tamizado de la caigua deshidratada



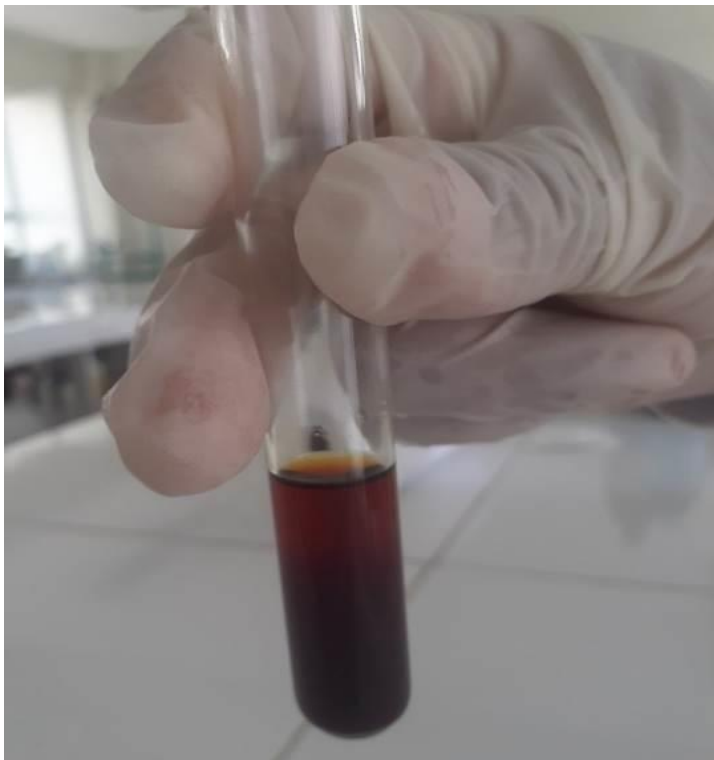
Fotografía 5 y 6. Encapsulado de la harina de caigua y verificación del peso de cada cápsula.



Fotografía 8. Filtrado del extracto hidroalcohólico.



Fotografía 9. Preparación de los reactivos para la identificación de metabolitos secundarios presentes en la harina deshidrata de los frutos de caigua



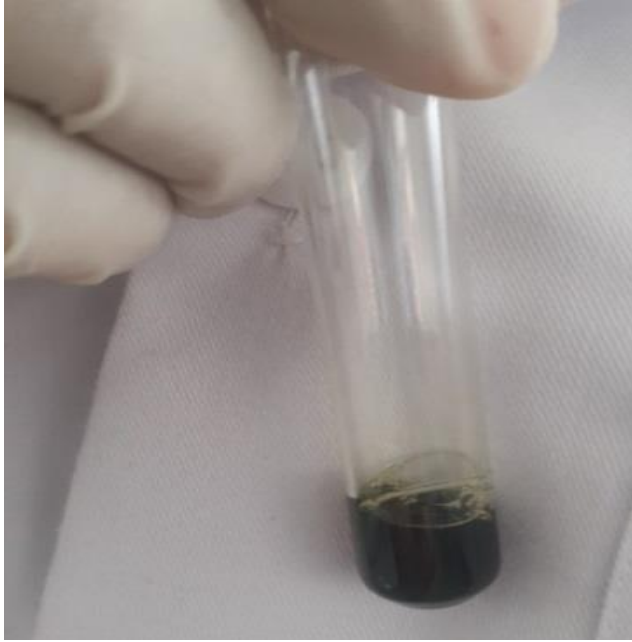
Fotografía 10. Identificación de estructuras químicas que presentan el grupo fenol.



Fotografía 11 y 12: Determinación de flavonoides y Alcaloides.



Fotografía 13 y 14: Identificación de saponinas y quinonas.



Fotografía 15: Determinación de Catequinas.



Fotografía 16: Determinación de Carbohidratos.

GLOSARIO

1. **Eficaz:** Que produce el efecto esperado o que va bien para una determinada cosa.
2. **Hipolipemiante:** Sustancia capaz de disminuir las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos.
3. **Obesidad:** Trastorno caracterizado por niveles excesivos de grasa corporal.
4. **Perfil lipídico:** Determinación de las concentraciones de sustancias lipídicas en la sangre: Colesterol total, HDL, LDL, VLDL y Triglicéridos.
5. **Principio activo:** Sustancia con actividad farmacológica.
6. **Sobre peso:** Peso por encima de la masa corporal normal o saludable.
7. **Tamiz:** Cedazo que sirve para separar partículas grandes de las pequeñas.
8. **Tamizado:** Método empleado para separar partículas grandes de las pequeñas.