

" LA FITOFARMACOPEA PERUANA: Avances de un trabajo aún no concluido"

Artemio Chang C.

En mayo del 2004 fui designado como Director de Medicina Tradicional, en el Ministerio de Salud. El origen de tal designación fue la Audiencia Pública: "**Farmacopea de las plantas medicinales de uso en Salud en el Perú**" realizada por el Congreso de la República el 23 de Junio del 2003, a la que fui invitado como ponente y al final de la misma, designado como Presidente de la Comisión encargada de elaborar el proyecto de la Fitofarmacopea Peruana.

Algunos meses después y ante nuestra insistencia por recibir apoyo del Congreso para cumplir nuestra función, fui propuesto para el cargo mencionado dado que la Ley establecía que el INMETRA (ahora reconvertido en la Dirección de Medicina Tradicional del CENSI-INS-MINSA) tenía el encargo de elaborar la Farmacopea Herbolaria del Perú, con el apoyo de la Universidades y de instituciones afines.

Es la razón por la que, en el desempeño de tal cargo, priorice la actividades relacionadas con la Fitofarmacopea Peruana, tales como el Herbario Nacional, fortalecimiento del Jardín Botánico en el MINSA, I Convención de la Fitofarmacopea Peruana y finalmente el Borrador de la **Fitofarmacopea Peruana** que significa el esfuerzo de numerosos investigadores del País y que aún no se ha concluido con su revisión y posterior publicación.

A continuación les presento, parcialmente, el mencionado borrador.

I FITOFARMACOPEA PERUANA

INDICE

Prologo

Antecedentes

Presentación

1.- Normas y Recomendaciones Generales

2.- MONOGRAFIAS:

Aloe zumo concentrado y desecado de las hojas de *Aloe barbadensis* Miller.

Boldo hojas

Caigua fruto

Chamico hojas

Chancapiedra Partes aéreas.

Chuchuhuasi Corteza y hojas

Eucalipto hojas

Eucalipto aceite esencial

Hercampuri Partes aéreas.

Hinojo fruto

Hinojo aceite esencial

Linaza semillas

Maca raíz

Malva flores

Manzanilla flores

Menta hojas

Menta Aceite esencial

Paico Partes aéreas.

Paico Aceite esencial

Quina Corteza

Romero Hoja entera

Salvia partes aéreas

Sangre de Grado Resina

Sen hojas

Valeriana raíz

Uña de Gato Corteza

3.- ASPECTOS FARMACOGNOSICOS DE LAS DROGAS VEGETALES

PLANTAS MEDICINALES

DEFINICIÓN

PRODUCCIÓN

IDENTIFICACIÓN

ENSAYOS

VALORACIÓN

CONSERVACIÓN

CULTIVO DE PLANTAS MEDICINALES

RECOLECCION

PROCESAMIENTO POS-COSECHA

ALMACENAMIENTO

4.- MÉTODOS DE FARMACOGNOSIA

1.- CENIZAS INSOLUBLES EN ÁCIDO CLORHÍDRICO

2.- ELEMENTOS EXTRAÑOS

3.- ESTOMAS E ÍNDICE ESTOMÁTICO

4.- ÍNDICE DE HINCHAMIENTO

5.- DETERMINACIÓN DE TANINOS EN DROGAS VEGETALES

6.- ÍNDICE DE AMARGOR

7.- RESIDUO SECO DE EXTRACTOS

8.- PÉRDIDA POR DESECACIÓN DE EXTRACTOS

9.- ACEITES ESENCIALES

10.- RESIDUOS DE PESTICIDAS

5.- EXTRACTOS Y TECNICAS DE EXTRACCION

EXTRACTOS

DEFINICIÓN

PRODUCCIÓN

Obtención por percolación.

Obtención por maceración.

EXTRACTOS FLUIDOS

EXTRACTOS BLANDOS

EXTRACTOS SECOS

TINTURAS

6.- REPORTES TECNICOS DE LAS PLANTAS NATIVAS QUE SE INCORPORAN A LA FITOFARMACOEPA

CAIGUA *Cyclanthera pedata* L. Schrad.

CHANCAPIEDRA *Phyllanthus niruri*.

CHUCHUHUASI *Maytenus macrocarpa* (r&p)Briq.

HERCAMPURI *Gentianella alborosea* (Gilg) Fabris.

MACA *Lepidium meyenii* Walp;

PAICO *Chenopodium ambrosioides* L.

QUINA *Cinchona officinalis*

SANGRE DE GRADO *Croton lechleri* Muell.Arg.

UÑA DE GATO *Uncaria tomentosa*

PROLOGO

Dr. Fernando Cabieses Molina

Antecedentes

En 1985, en el marco del XIV Congreso Peruano de Química, se plantea la necesidad de formular la Farmacopea Natural del Perú o Fitofarmacopea Peruana; propuesta reiterada y acordada en los subsiguientes eventos académicos científicos, que consideraban el tema de Plantas Medicinales. En 1994, en el marco del I Encuentro Nacional de Filiales de INMETRA, realizado en la ciudad de Ica, el Instituto Nacional de Medicina Tradicional acoge la propuesta de los anfitriones e inicia una serie de actividades con la finalidad de llevar a cabo la formulación de la Fitofarmacopea Peruana, sin embargo dicho propósito no se cumple.

En el año 2000, en la [Ley Nº 23700 De aprovechamiento sostenible de Plantas Medicinales](#), se establece la responsabilidad de INMETRA para la elaboración y aprobación de la Farmacopea Herbolaria del Perú (Fitofarmacopea Peruana). En el año 2002, el INMETRA se convierte en el CENTRO NACIONAL DE SALUD INTERCULTURAL (CENSI) del Instituto Nacional de Salud, correpondiéndole ejecutar lo establecido en la [Ley 23700](#), a través de su Dirección Ejecutiva de Medicina Tradicional.

En ese marco, se organiza la I Convención de la Fitofarmacopea Peruana, en la ciudad de Ica, los días 21,22 y 23 de Octubre del 2004 con la finalidad de establecer el mecanismo y elaborar el plan de trabajo para formular la I Fitofarmacopea Peruana. Posteriormente se realizaron reuniones técnicas que permitieron establecer el diseño de la I Fitofarmacopea Peruana, de la siguiente manera:

La Fitofarmacopea Peruana, constará de 03 Documentos:

Fitofarmacopea. Documento técnico, que incluye las monografías de plantas medicinales, validadas mediante la investigación científica. Las técnicas de recolección, conservación y almacenamiento del material vegetal y las técnicas de extracción.

Periodicidad: Anual en las tres primeras ediciones. Luego bianual.

Catálogo de Plantas Medicinales Peruanas. Documento que incluye la relación de las plantas que se utilizan en la medicina tradicional peruana.

Periodicidad: bianual.

Fitofarmacopea Tradicional. Documento que incluye monografías descriptivas de las plantas que se utilizan en la medicina tradicional peruana.

Participaron Académicos, Investigadores y representantes de la Industria: Fernando Cabieses Molina, Silvia Klinar Barbuza, Lucy Ibáñez Vasquez, Fritz Choquesillo Peña, Katia Peralta Hinojosa, Abundio Sagástegui Alva, Carmela Ferreyra Paredes, Elsa Rengifo Salgado, Rosa Urrunaga Soria, Eduardo Ferré Cornejo, Carmen Castillo Galvez, Jessica Huarcaya Rojas, Luis Moreno Exebio, Hugo Malaspina Miñano, Rocío Córdova Mejía, Percy Rojas Puente, Tania Palomino Jurado, Teodosia Mori de Bernal, Berly Quispe Portillo, Claudia Maurtua de la Puente, José Luis Silva, Rita Jahuirá Huarcaya, Liliana Llamosas, Zoila Sánchez de Van Ordt. Coordinador General: Artemio Chang Canales

Inmediatamente se designaron como consultores a: Zoila Sánchez de Van Ordt, Silvia Klinar Barbuza, Lucy Ibáñez Vásquez, Fritz Choquesillo Peña y Katia Peralta Hinojosa, como consultores para formular la I Fitofarmacopea, con la Presidencia del Director Ejecutivo de Medicina Tradicional, Artemio Chang Canales.

La presentación de la I Fitofarmacopea Peruana es el primer paso, que debe complementarse con la elaboración del Catálogo de Plantas Medicinales Peruanas y la Fitofarmacopea Tradicional.

PRESENTACION

Dra. Zoila Sánchez Bazalar de Van Ordt

1

NORMAS Y RECOMENDACIONES GENERALES

GENERALIDADES

Salvo excepciones que se indiquen en las Normas Generales o en las monografías, las especificaciones de las monografías constituyen exigencias de obligado cumplimiento.

El uso del título o el subtítulo de una monografía supone que la sustancia, preparación o artículo así designado satisface los requisitos de la monografía correspondiente.

Los productos objeto de una monografía deben cumplir los requisitos durante todo su período de uso. El período de validez que se asigna a un artículo dado y la fecha a partir de la cual debe calcularse dicho período son decididos por la Autoridad competente, vistos los resultados experimentales de estudios de estabilidad.

Sólo son de calidad «Fitofarmacopea» cuando satisfacen todas las exigencias descritas en la monografía.

Los ensayos y valoraciones descritos son los métodos oficiales sobre los cuales se fundamentan las normas de la Fitofarmacopea. Con el acuerdo de la Autoridad competente, pueden utilizarse métodos alternativos de análisis para el control, con la condición de que dichos métodos permitan juzgar de modo inequívoco que se cumplirían los requisitos de las monografías en caso de emplear los métodos oficiales. En caso de duda o discrepancia, los métodos de análisis de la Fitofarmacopea son los únicos autorizados.

Los métodos de ensayo para la determinación de una o más de estas propiedades críticas pueden incluirse asimismo con fines informativos y de orientación.

Monografías.

Las monografías generales se aplican a todas las sustancias y preparaciones. Los requisitos no son necesariamente exhaustivos y es posible que la Autoridad competente establezca requisitos adicionales a los prescritos en la monografía.

Términos y usos convencionales.

La expresión «Autoridad competente» designa un organismo o entidad nacional, supranacional o internacional investido de autoridad para tomar decisiones relativas al tema en cuestión. Puede ser, por ejemplo, una autoridad de farmacopea nacional, una autoridad de registro o un

laboratorio oficial de control.

El contenido de las expresiones que se presentan con la forma condicional del verbo («debería») se ofrece a título de información o de sugerencia.

OTRAS DISPOSICIONES REFERENTES A LAS MONOGRAFÍAS

Cantidades. En los ensayos que impliquen límites numéricos y en las valoraciones, la cantidad de muestra a tomar que se indica es aproximada. La cantidad realmente utilizada, medida o pesada exactamente, no difiere en más de un 10 por ciento de la masa o del volumen prescrito y el resultado se calcula a partir de esta cantidad exacta. En los ensayos en los que el límite no es numérico, pero que depende normalmente de la comparación con una sustancia de referencia ensayada en las mismas condiciones, debe respetarse la cantidad prescrita. Los reactivos se utilizan en las cantidades prescritas. Las cantidades se pesan o miden con la exactitud correspondiente al grado indicado de precisión. En el caso de pesadas, la precisión debe ser de más o menos 5 unidades después de la última cifra indicada (por ejemplo, 0,25 g se interpreta como 0,245 g a 0,255 g). Para las medidas de volúmenes, si la parte decimal es un cero o termina en un cero (por ejemplo, 10,0 ml ó 0,50 ml), el volumen se mide con una pipeta, un matraz aforado o una bureta, según convenga; cuando no sea así, se puede usar una probeta o una pipeta graduada. Los volúmenes indicados en microlitros se miden con una micropipeta o una microjeringa.

Baño de agua. La expresión «baño de agua» significa un baño de agua a ebullición, salvo que se indique una temperatura distinta. Pueden utilizarse otros métodos de calentamiento a condición de que la temperatura sea próxima a 100 °C o a la prescrita, pero no superior.

Desecación y calcinación hasta masa constante. Las expresiones «desecado hasta masa constante» y «calcinado hasta masa constante» significan que dos pesadas consecutivas no difieren en más de 0,5 mg, efectuándose la segunda pesada después de un período adicional de desecación o de calcinación, respectivamente, adaptado a la naturaleza y cantidad del residuo.

REACTIVOS

La correcta realización de los procedimientos analíticos descritos en la Fitofarmacopea y la fiabilidad de los resultados dependen, en parte, de la calidad de los reactivos utilizados. Se da por supuesto que se emplean reactivos de calidad analítica; en las especificaciones de algunos reactivos se incluyen valoraciones para determinar la idoneidad.

DISOLVENTES

Cuando no se menciona explícitamente el disolvente, el término «disolución» indica una disolución en agua.

La expresión «agua destilada» designa el agua purificada preparada por destilación.

El término «etanol», sin otra precisión, designa el etanol anhidro. El término «alcohol», sin otro calificativo, designa el etanol (96 por ciento V/V). Otras diluciones del etanol se designan mediante el término «alcohol» seguido de la indicación del porcentaje en volumen de etanol (C_2H_6O) que se requiere.

EXPRESIÓN DE LAS CONCENTRACIONES

Para definir las concentraciones se emplea la expresión «por ciento», con uno de los dos significados siguientes, según las circunstancias:

- por ciento *m/m* (porcentaje de masa en masa) expresa el número de gramos de sustancia en 100 gramos de producto final,
- por ciento *m/v* (porcentaje de masa en volumen) expresa el número de gramos de sustancia en 100 mililitros de producto final,
- por ciento *V/V* (porcentaje de volumen en volumen) expresa el número de mililitros de sustancia en 100 mililitros de producto final.

La expresión «partes por millón (ppm)», sin otra precisión, se refiere a masa con respecto a masa.

TEMPERATURA

Cuando en un procedimiento analítico se menciona la temperatura sin una indicación numérica, los términos generales que se utilizan tienen el significado siguiente:

Congelado o en un congelador: temperatura inferior a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$

Refrigerado o en un refrigerador: de $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $8\text{ }^{\circ}\text{C}$

Fresco: de $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $15\text{ }^{\circ}\text{C}$

Temperatura ambiente: de $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$

DEFINICIÓN

El texto expuesto bajo el encabezamiento «Definición» constituye una definición oficial de la sustancia, preparación u otro artículo objeto de la monografía.

Límites de contenido. Cuando se prescriban límites de contenido, éstos son los determinados por el método descrito bajo el epígrafe Valoración.

CARACTERÍSTICAS

La información que se incluye bajo el epígrafe «Características» no debe interpretarse de modo estricto y no es una parte obligatoria de la monografía.

Solubilidad. Las indicaciones de solubilidad que figuran bajo el epígrafe «Características» se expresan en unos términos cuyo significado, referido a una temperatura entre 15 °C y 25 °C, es el siguiente:

Volúmenes aproximados Términos descriptivos de disolvente en mililitros por gramo de soluto

Muy soluble		inferior	a	1
Fácilmente soluble	de	1	a	10
Soluble	de	10	a	30
Bastante soluble	de	30	a	100
Poco soluble	de	00	a	1000
Muy poco soluble	de	1000	a	10.000
Prácticamente insoluble		mayor que		10.000

La expresión «parcialmente soluble» se utiliza en el caso de una mezcla en la que sólo se disuelve una parte de sus componentes.

El término «miscible» se utiliza para describir un líquido que es miscible en todas las proporciones con el disolvente indicado.

IDENTIFICACIÓN

Los ensayos dados en la sección «Identificación» no están destinados a proporcionar una confirmación completa de la estructura química o composición del producto; su objeto es confirmar, con un grado de seguridad aceptable, que el artículo se ajusta a la descripción dada en la etiqueta.

CONSERVACIÓN

La información y recomendaciones dadas bajo el epígrafe «Conservación» no constituyen una exigencia de la Farmacopea, pero la Autoridad competente puede imponer condiciones especiales de conservación.

Los artículos descritos en la Fitofarmacopea se conservan en condiciones que permitan evitar todo tipo de contaminación y, en la medida de lo posible, toda alteración.

ADVERTENCIAS

Las drogas vegetales descritas en las monografías pueden ser nocivos para la salud, a menos que se tomen precauciones adecuadas. Deben observarse en todo momento los principios de las buenas prácticas en el laboratorio de control de calidad y cualquier disposición pertinente.

2

MONOGRAFIAS FITOFARMACOPEICAS

Aloe

DEFINICIÓN

El aloe consiste en el zumo concentrado y desecado de las hojas de Aloe barbadensis Miller. Contiene al menos el 28,0 por ciento de derivados hidroxiantracénicos, expresados en barbaloina ($C_{21}H_{22}O_9$) y calculados respecto a la droga desecada.

CARACTERÍSTICAS

Masas pardo oscuras, ligeramente brillantes u opacas, con fractura concoidea, o bien polvo pardo, soluble en alcohol caliente, parcialmente soluble en agua a ebullición y prácticamente insoluble en éter.

IDENTIFICACIÓN

A. Examinar por cromatografía en capa fina, utilizando *gel de sílice G*.

Disolución problema. Calentar en un baño de agua hasta ebullición 0,25 g de la droga pulverizada con 20 ml de metanol. Agitar durante algunos minutos, decantar la disolución y mantenerla aproximadamente a 4 °C; esta disolución debe utilizarse en las 24 h siguientes.

Disolución de referencia. Disolver 25 mg de barbaloina en metanol y diluir hasta 10 ml con el mismo disolvente. Depositar por separado en la placa 10 µl de cada disolución, en bandas como máximo de 20 mm por 3 mm. Proceder a un desarrollo de 10 cm con una mezcla de 13 volúmenes de agua, 17 volúmenes de metanol y 100 volúmenes de acetato de etilo. Dejar secar la placa al aire. Pulverizar una disolución de hidróxido de potasio a 100 g/l en metanol. Examinar la placa en luz ultravioleta a 365 nm. El cromatograma obtenido con la disolución problema presenta en su centro una banda de fluorescencia amarilla (barbaloina) semejante, en cuanto a su posición, a la banda correspondiente a la barbaloina en el cromatograma obtenido con la disolución de referencia. El cromatograma obtenido con la disolución problema presenta en su parte inferior una banda de fluorescencia azul claro (aloesina). Calentar la placa

a 110 °C durante 5 min. En el cromatograma obtenido con la disolución problema aparece una banda de fluorescencia violeta situada inmediatamente debajo de la banda correspondiente a la barbaloina.

B. Agitar 1 g de droga pulverizada con 100 ml de *agua* a ebullición. Enfriar, añadir 1 g de *talco* y filtrar. A 10 ml del filtrado añadir 0,25 g de *tetraborato de disodio* y calentar hasta disolver. Verter 2 ml de esta disolución sobre 20 ml de *agua*. Aparece fluorescencia verde amarillenta, particularmente más marcada con luz ultravioleta a 365 nm.

C. A 5 ml del filtrado obtenido en el ensayo de identificación B añadir 1 ml de *agua de bromo* recién preparada. Se forma un precipitado amarillo parduzco y el líquido sobrenadante es violeta.

ENSAYOS

Pérdida por desecación. No más del 12,0 por ciento, determinada en 1,000 g de droga pulverizada por desecación en estufa a 100-105 °C.

Cenizas totales. No más del 4,0 por ciento.

VALORACIÓN

Realizar la valoración protegido de la luz intensa.

Introducir 0,300 g de droga pulverizada (180) en un matraz cónico de 250 ml. Humedecer con 2 ml de metanol, añadir 5 ml de agua calentada a unos 60 °C, mezclar, añadir 75 ml más de agua calentada a la misma temperatura y agitar durante 30 min. Enfriar, filtrar a un matraz aforado, lavar el matraz cónico y el filtro con 20 ml de agua, añadir los líquidos de lavado al matraz aforado y diluir hasta 1.000,0 ml con agua. Llevar 10,0 ml de esta disolución a un matraz de fondo redondo de 100 ml que contenga 1 ml de una disolución de cloruro de hierro (III) de 600 g/l y 6 ml de ácido clorhídrico. Calentar a reflujo en un baño de agua durante 4h, con el nivel del agua por encima del nivel del líquido del matraz. Dejar enfriar, poner la disolución en una ampolla de decantación, lavar el matraz sucesivamente con 4 ml de agua, 4 ml de hidróxido de sodio 1 M y 4 ml de agua y añadir los líquidos de lavado al contenido de la ampolla. Agitar el contenido de la ampolla de decantación tres veces con 20 ml de éter cada vez. Lavar las capas etéreas juntas dos veces con 10 ml de agua cada vez. Eliminar los líquidos de lavado y diluir la fase orgánica hasta 100,0 ml con éter. Evaporar 20,0 ml con precaución a sequedad en un baño de agua y disolver el residuo en 10,0 ml de una disolución de acetato de magnesio de 5 g/l en metanol. Medir la absorbancia a 512 nm utilizando metanol como líquido de compensación.

Calcular el contenido en tanto por ciento de derivados hidroxiantracénicos, en barbaloina, según la expresión:

$$\frac{A \times 19,6}{m}$$

tomando 255 como valor de la absorbancia específica de la barbaloina.

A = absorbancia a 512 nm,

m = masa de la muestra en gramos.

CONSERVACIÓN

En envase hermético, protegido de la luz.

Boldo

DEFINICIÓN

Consiste en la hoja desecada, entera o fragmentada, de *Peumus boldus* Molina. La droga entera contiene no menos de 20,0 ml/kg y no más de 40,0 ml/kg, y la droga fragmentada no menos de 15,0 ml/kg de aceite esencial. Contiene no menos del 0,1 por ciento de alcaloides totales, expresado como boldina ($C_{19}H_{21}NO_4$), calculado respecto a la droga anhidra.

CARACTERÍSTICAS

La hoja de boldo tiene olor aromático, especialmente cuando se frota. Presenta las características macroscópicas y microscópicas descritas en los ensayos de identificación A y B.

IDENTIFICACIÓN

A. La hoja es oval o elíptica, generalmente de 5 cm de largo, con un corto peciolo, un ápice obtuso o ligeramente emarginado o mucronado y una base simétrica y redondeada; el borde es entero y ligeramente ondulado, y los extremos engrosados están más o menos vueltos. El limbo es verde-grisáceo, grueso, duro y quebradizo. La cara superior es rugosa, con un elevado número de marcadas protuberancias pequeñas y una nervadura deprimida. La cara inferior es finamente pubescente, presenta protuberancias menos marcadas y una nervadura pinnada y prominente.

B. Reducir a polvo. El polvo es verde-grisáceo. Examinar al microscopio, utilizando disolución *de hidrato de cloral*. El polvo muestra fragmentos de la epidermis superior y de la subsiguiente hipodermis, con paredes engrosadas y onduladas, rectas o ligeramente sinuosas; fragmentos de la epidermis inferior con numerosos estomas rodeados por cuatro a siete células auxiliares; pelos tectores unicelulares, solitarios, bifurcados o agrupados en forma de estrella, de paredes lignificadas y más o menos engrosadas; fragmentos del limbo que muestran una bicapa en empalizada; restos del mesófilo lagunar, incluyendo un elevado número de grandes células redondeadas con aceite y parénquima que presenta finos cristales aciculares; fibras de pared engrosada y células parenquimatosas lignificadas y punteadas asociadas a tejido vascular procedente de la nervadura.

C. Examinar por cromatografía en capa fina, utilizando una *placa de gel de sílice para CCF*.

Disolución problema. Añadir a 0,5 g de droga pulverizada una mezcla de 1 ml de *ácido clorhídrico diluido* y 20 ml de *agua* y calentar en un baño de agua a reflujo durante 10 min. Enfriar y filtrar.

Añadir al filtrado 2 ml de *amoníaco diluido* y extraer dos veces con 20 ml de *éter* cada vez, evitando que forme emulsión. Reunir las capas orgánicas y evaporar el disolvente en un baño de agua. Disolver el residuo en 1,0 ml de *metanol*.

Disolución de referencia. Disolver 2 mg de *boldina* en 5 ml de *metanol*.

Aplicar a la placa, en bandas, 20 µl de la disolución problema y 10 µl de la disolución de referencia. Desarrollar hasta una distancia de 15 cm, utilizando una mezcla de 10 volúmenes de *metanol*, 10 volúmenes de *dietilamina* y 80 volúmenes de *tolueno*. Dejar secar la placa al aire. Pulverizar la placa con *disolución de iodobismutato de potasio*. Dejar secar la placa al aire durante 5 min y después pulverizarla con *disolución de nitrito de sodio*. Examinar la placa a la luz del día. Los cromatogramas muestran en el tercio inferior la mancha de color pardo a pardo-rojizo de la *boldina*. El cromatograma obtenido con la disolución problema muestra varias manchas parduscas por encima y por debajo de la mancha correspondiente a la *boldina*.

ENSAYOS

Elementos extraños. No más del 4 por ciento de ramitas y del 2 por ciento de otros elementos extraños.

Agua. No más del 10,0 por ciento, determinado por destilación de 20,0 g de la droga pulverizada.

Cenizas totales. No más del 13,0 por ciento.

VALORACIÓN

Aceite esencial. Realizar la determinación de aceites esenciales en drogas vegetales. Utilizar 10,0 g de droga recién triturada, un matraz de 1.000 ml y 300 ml de *agua* como líquido de destilación. Destilar a una velocidad de 2 ml/min a 3 ml/min durante 3 h.

Alcaloides. Examinar por cromatografía de líquidos.

Disolución problema. A 1,000 g (*m1*) de la droga pulverizada, añadir 50 ml de *ácido clorhídrico diluido*. Agitar en un baño de agua a 80 °C durante 30 min. Filtrar y tomar el residuo con 50 ml de *ácido clorhídrico diluido* y agitar en un baño de agua a 80 °C durante 30 min. Filtrar y repetir la operación una vez sobre el residuo obtenido. Filtrar. Reunir los filtrados ya fríos y agitar con 100 ml de una mezcla de volúmenes iguales de *acetato de etilo* y *hexano*. Alcalinizar la fase acuosa con *amoníaco diluido* hasta alcanzar pH 9,5. Agitar, sucesivamente, con 100 ml, 50 ml y 50 ml de *cloruro de metileno* y reunir las capas superiores y evaporar a sequedad, a presión reducida. En un matraz aforado de 10,0 ml diluir el residuo hasta 10,0 ml con la fase móvil.

Disolución de referencia. En un matraz aforado de 100,0 ml, disolver 12 mg (*m2*) de *boldina* en 100,0 ml de la fase móvil. Diluir 1,0 ml de esta disolución hasta 10,0 ml con la fase móvil.

La cromatografía se puede llevar a cabo utilizando:

- una columna de acero inoxidable de 0,25 m de longitud y 4,6 mm de diámetro interno, rellena de *gel de sílice octadecilsililado para cromatografía* (5 µm),
- como fase móvil, a un caudal de 1,5 ml/min, una mezcla de 16 volúmenes de la disolución A y 84 volúmenes de la disolución B,

Disolución A. Mezclar 99,8 ml de *acetonitrilo* y 0,2 ml de *dietilamina*,

Disolución B. Mezclar 99,8 ml de *agua* y 0,2 ml de *dietilamina*, ajustado a pH 3, utilizando *ácido fórmico*,

- como detector, un espectrofotómetro ajustado a 304 nm.

Injectar 20 µl de cada disolución. Cuando los cromatogramas se registran en las condiciones descritas, los tiempos de retención con respecto a la boldina son: isoboldina, unos 0,9 min; *N*-óxido de isocoridina, unos 1,8 min; laurotetanina, unos 2,2 min; isocoridina, unos 2,8 min, y *N*-metillaurotetanina, unos 3,2 min. Pueden aparecer otros picos adicionales.

Calcular el contenido, en tanto por ciento, de alcaloides totales expresado como boldina a partir de la expresión:

$$\frac{\sum A_1 \times m_2}{A_2 \times m_1}$$

m_1 = masa de la sustancia a examinar, en gramos,

m_2 = masa de *boldina*, en gramos,

$\sum A_1$ = suma de las áreas de los picos debidos a los 6 alcaloides identificados en el cromatograma obtenido con la disolución problema,

A_2 = área del pico debido a boldina en el cromatograma obtenido con la disolución de referencia.

CONSERVACIÓN

Protegida de la luz.

Aceite esencial de Eucalipto

DROGA VEGETAL.

Aceite esencial de eucalipto.

El aceite esencial de eucalipto se obtiene por destilación con vapor de agua y rectificación sucesiva de las hojas frescas o de los tallos terminales frescos de varias especies de eucalipto, ricas en 1,8-cineol. Las especies principalmente utilizadas son: *Eucalyptus globulus* Labill., *Eucalyptus fruticetorum* F. von Mueller (*Eucalyptus polybractea* R.T. Baker) y *Eucalyptus smithii* R.T. Baker.

Titulo: Debe contener no menos de 70,0 % de 1,8-cineol ($C_{10}H_{18}O$).

CARACTERÍSTICAS

Líquido incoloro o amarillopálido, de olor aromático y alcanforado y de sabor picante y alcanforado.

IDENTIFICACIÓN

A. Examinar la sustancia por cromatografía en capa fina, utilizando una placa de gel de sílice para cromatografía en capa fina.

Disolución problema. Disolver 0,1 g de la sustancia a examinar en tolueno y diluir hasta 10 ml con el mismo disolvente.

Disolución de referencia. Disolver 50 µl de cineol en tolueno y diluir hasta 5 ml con el mismo disolvente.

Aplicar a la placa, en bandas, 10 µl de cada disolución. Desarrollar hasta una distancia de 15 cm utilizando una mezcla de 10 volúmenes de acetato de etilo y 90 volúmenes de tolueno. Dejar secar la placa al aire y pulverizar con una disolución de aldehído anísico y examinar a la luz del día mientras que se calienta entre 100°C y 105°C durante 5 min a 10 min. El cromatograma obtenido con la disolución de referencia muestra en el centro una zona debida al cineol. El cromatograma obtenido con la disolución problema muestra una zona principal similar en posición y color a la zona en el cromatograma obtenido con la disolución de referencia debida al cineol. Muestra también una zona de color violeta intenso (hidrocarburos) próxima al frente del disolvente. Pueden estar presentes otras zonas más débiles.

B. Examinar los cromatogramas obtenidos en el ensayo Perfil cromatográfico. El cromatograma obtenido con la disolución problema muestra cinco picos similares en tiempo de retención a los cinco picos del cromatograma obtenido con la disolución de referencia.

ENSAYOS

Densidad relativa: de 0,906 a 0,925.

Índice de refracción: de 1,458 a 1,470.

Rotación óptica. El ángulo de rotación óptica está entre 0° y $+10^\circ$.

Solubilidad en alcohol. Es soluble en 5 volúmenes de alcohol (70 por ciento V/V).

Aldehídos. Poner 10 ml de la sustancia a examinar en un tubo de vidrio, con tapón esmerilado, de 25 mm de diámetro y de 150 mm de longitud y añadir 5 ml de tolueno y 4 ml de disolución alcohólica de hidroxilamina. Agitar enérgicamente y valorar inmediatamente con hidróxido de potasio 0,5 M en alcohol (60 por ciento V/V) hasta que el color vire de rojo a amarillo.

Continuar la valoración sin dejar de agitar; el punto final se alcanza cuando la coloración del indicador sea permanentemente amarilla en la capa inferior tras agitar enérgicamente durante 2 min y dejando que la separación tenga lugar. La reacción se completa a los 15 min aproximadamente. Repetir la valoración utilizando otros 10 ml de sustancia a examinar y, como disolución de referencia para el punto final, el líquido valorado en la primera determinación al que se le han añadido 0,5 ml de hidróxido de potasio 0,5 M en alcohol (60 por ciento V/V). No se requieren más de 2,0 ml de hidróxido de potasio 0,5 M en alcohol (60 por ciento V/V) en la segunda valoración.

CONSERVACIÓN

En envase hermético, completamente lleno y protegido del calor y la luz.

3

ASPECTOS FARMACOGNOSICOS

DROGAS VEGETALES

PLANTAS MEDICINALES

DEFINICIÓN

Las drogas vegetales son principalmente plantas, partes de plantas, algas, hongos o líquenes, enteros, fragmentados o cortados, sin procesar, generalmente desecados, aunque también a veces en estado fresco. También se consideran drogas vegetales ciertos exudados que no han sido sometidos a un tratamiento específico. Las drogas vegetales se definen precisamente por el nombre científico botánico de acuerdo al sistema binominal (género, especie, variedad y autor).

PRODUCCIÓN

Las drogas vegetales se obtienen a partir de plantas cultivadas o silvestres. Las condiciones adecuadas de selección, cultivo, cosecha, desecación, fragmentación y conservación son esenciales para garantizar la calidad de las drogas vegetales.

Las drogas vegetales, en la medida que sea posible, están libres de impurezas tales como tierra, polvo, suciedad y otros contaminantes como hongos, insectos y otros contaminantes de origen animal. No deben estar podridas.

Si se someten a un tratamiento descontaminante, es necesario demostrar que los constituyentes de la planta no se ven afectados y que no quedan residuos nocivos. La utilización de óxido de etileno para la descontaminación de drogas vegetales está prohibida.

IDENTIFICACIÓN

Las drogas vegetales se identifican utilizando sus descripciones macroscópicas y microscópicas y cualquier otro ensayo que pueda ser necesario (por ejemplo, cromatografía en capa fina).

ENSAYOS

Se realiza un ensayo de elementos extraños, a menos que se prescriba de otra manera en las monografías individuales.

Se puede aplicar un ensayo específico apropiado a las drogas vegetales que puedan ser falsificadas.

Si es apropiado, las drogas vegetales satisfacen otros ensayos, por ejemplo: cenizas totales, cenizas insolubles en ácido clorhídrico, materia extraíble, índice de hinchamiento e índice de

amargor. El ensayo de pérdida por desecación se realiza en las drogas vegetales, a menos que se prescriba de otra manera en las monografías individuales. Se realiza la determinación de agua en las drogas vegetales que tengan un elevado contenido en aceite esencial.

Las drogas vegetales satisfacen los requerimientos del ensayo de residuos de pesticidas. Los requerimientos tienen en cuenta la naturaleza de la planta, la preparación en la que la planta pueda ser utilizada, si es necesario, y, donde esté disponible, la información sobre el registro completo del tratamiento del lote de la planta.

El riesgo de contaminación de las drogas vegetales por metales pesados debe ser considerado. Si en una monografía individual no se prescriben límites para metales pesados o elementos específicos, dichos límites pueden ser requeridos si son justificados.

Se debe tener en cuenta las recomendaciones para la calidad microbiológica de productos compuestos por una o más drogas vegetales.

Si es necesario, pueden ser requeridos límites para aflatoxinas.

En algunas circunstancias específicas, el riesgo de contaminación radioactiva debe ser considerado.

VALORACIÓN

Las drogas vegetales se valoran por un método apropiado, a menos que se justifique y autorice de otra manera.

CONSERVACIÓN

En envase bien cerrado, protegido de la luz.

4

MÉTODOS DE FARMACOGNOSIA

1.- CENIZAS INSOLUBLES EN ÁCIDO CLORHÍDRICO

Las cenizas insolubles en ácido clorhídrico están formadas por el residuo obtenido tras extracción de las cenizas sulfúricas o de las cenizas totales con ácido clorhídrico, y se expresan con respecto a 100 g de droga.

En el crisol, añadir al residuo obtenido en la determinación de cenizas sulfúricas o totales 15 ml de *agua* y 10 ml de *ácido clorhídrico*. Cubrir con un vidrio de reloj, hervir suavemente durante 10 min y dejar enfriar. Filtrar el residuo con un filtro sin cenizas y lavar con *agua* caliente hasta que el filtrado sea neutro. Desecar, calcinar al rojo oscuro, dejar enfriar en el desecador y pesar. Repetir la calcinación hasta que la diferencia entre dos pesadas sucesivas no sea superior a 1 mg.

2.- ELEMENTOS EXTRAÑOS

Las drogas vegetales deben estar exentas de enmohecimiento, de insectos y de otras contaminaciones de origen animal.

Salvo indicación contraria, el nivel de elementos extraños no es superior al 2 por ciento *m/m*.

Los elementos extraños están constituidos, en su totalidad o en parte, por:

1. *partes extrañas*: todo elemento que procede de la planta originaria pero no constituye la droga,
2. *materias extrañas*: todo elemento ajeno a la planta de origen, de procedencia vegetal o mineral.

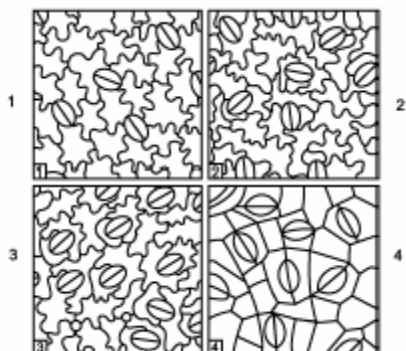
DETERMINACIÓN DE LOS ELEMENTOS EXTRAÑOS

Pesar de 100 a 500 g de la muestra, o la cantidad mínima indicada en la monografía, y extenderla en una capa delgada.

Los elementos extraños se detectan por inspección a simple vista o con ayuda de una lupa ($\times 6$). Separar los elementos extraños, pesarlos y calcular el porcentaje que representan.

3.- ESTOMAS E ÍNDICE ESTOMÁTICO

ESTOMAS.- Entre los tipos de estomas, que se distinguen por la forma y la disposición de las células que los rodean (véase Figura), pueden encontrarse:



Figura

- (1) El tipo *anomocítico* (células irregulares); los estomas están rodeados de un número variable de células que no difieren en ningún aspecto de las células de la epidermis en general,
- (2) el tipo *anisocítico* (células desiguales); los estomas suelen estar rodeados por 3 células anejas de las que una es claramente más pequeña que las restantes,
- (3) el tipo *diacítico* (células transversales); los estomas están acompañados de 2 células anejas cuyas paredes comunes forman un ángulo recto con las células de guarda del estoma,
- (4) el tipo *paracítico* (células paralelas); los estomas presentan una o más células anejas a cada lado, paralelas al eje longitudinal del ostiolo y de las células de guarda del estoma.

ÍNDICE ESTOMÁTICO

$$\text{Índice estomático} = 100 \times S / E + S$$

S = el número de estomas en un área dada de la hoja,

E = el número de células epidérmicas (incluyendo los tricomas) para esta misma superficie.

Para cada muestra de hojas, calcular la media de 10 determinaciones como mínimo.

4.- ÍNDICE DE HINCHAMIENTO

El índice de hinchamiento es el volumen en mililitros ocupado por 1 gramo de la droga, incluyendo cualquier mucílago adherido a la misma, después de sometida a un proceso de hinchamiento en un líquido acuoso durante 4 h.

En una probeta graduada de 25 mL con tapón esmerilado, cuya graduación, dividida en 0,5 mL, cubre una altura de 125 ± 5 mm, introducir 1,0 g de la droga entera o en el estado de división prescrito en la monografía. Salvo indicación contraria, humedecer la droga con 1,0 mL de *alcohol* y añadir 25 mL de *agua*. Tapar la probeta. Agitar enérgicamente cada 10 min durante un periodo de 1 h. Dejar en reposo durante 3 h. 90 min después del inicio del ensayo, eliminar por rotación alrededor del eje vertical la mayor parte posible del líquido retenido al nivel de la droga y las partículas de la misma que flotan en la superficie del líquido. Medir el volumen ocupado por la droga, incluyendo el mucílago que pueda estar adherido a la misma. Efectuar 3 ensayos simultáneos.

5.- DETERMINACIÓN DE TANINOS EN DROGAS VEGETALES

Realizar todas las operaciones de extracción y dilución protegidas de la luz.

En el caso de droga vegetal o extracto seco, introducir la cantidad prescrita de droga pulverizada (180) o del extracto en un matraz de fondo redondo de 250 mL y añadir 150 mL de *agua*. Calentar en un baño de agua durante 30 min. Enfriar en agua corriente y transferir cuantitativamente a un matraz aforado de 250 mL. Lavar el matraz de fondo redondo y reunir los líquidos de lavado en el matraz aforado, luego diluir hasta 250 mL con *agua*. Dejar decantar los sólidos y filtrar el líquido a través de un filtro de papel de 125 mm de diámetro. Desechar los primeros 50 mL del filtrado.

En el caso de extracto líquido o tintura, diluir la cantidad prescrita del extracto líquido o tintura hasta 250,0 mL con *agua*. Filtrar la mezcla por un filtro de papel de 125 mm de diámetro. Desechar los primeros 50 mL del filtrado.

Polifenoles totales. Diluir 5,0 mL del filtrado hasta 25,0 mL con *agua*. Mezclar 2,0 mL de esta disolución con 1,0 mL de *reactivo fosfomolibdowolfrámico* y 10,0 mL de *agua* y diluir hasta 25,0 mL con una disolución de 290 g/l de *carbonato de sodio*. Dejar transcurrir 30 min y medir la absorbancia a 760 nm (A_1), utilizando *agua* como líquido de compensación.

Polifenoles no adsorbidos sobre polvo de piel. A 10,0 mL del filtrado, añadir 0,10 g de *polvo de piel SQR* y agitar fuertemente durante 60 min. Filtrar y diluir 5,0 mL del filtrado hasta 25,0 mL con *agua*. Mezclar 2,0 mL de esta disolución con 1,0 mL de *reactivo fosfomolibdowolfrámico* y 10,0 mL de *agua* y diluir hasta 25,0 mL con una disolución de 290 g/l de *carbonato de sodio*. Dejar transcurrir 30 min y medir la absorbancia a 760 nm (A_2), utilizando *agua* como líquido de compensación.

Referencia. Disolver inmediatamente antes del uso 50,0 mg de *pirogalol* en *agua* y diluir hasta 100,0 mL con el mismo disolvente. Diluir 5,0 ml de la disolución hasta 100,0 mL con *agua*. Mezclar 2,0 ml de esta disolución con 1,0 mL de *reactivo fosfomolibdowolfrámico* y 10,0 mL de *agua* y diluir hasta 25,0 mL con una disolución de 290 g/l de *carbonato de sodio*. Dejar transcurrir 30 min y medir la absorbancia a 760 nm (A_3), utilizando *agua* como líquido de compensación. Calcular el contenido en porcentaje de taninos expresado como pirogalol utilizando la expresión:

$$\frac{62.5(A_1 - A_2)m_2}{A_3 \times m_1}$$

m_1 = masa de la muestra a examinar, en gramos,

m_2 = masa de pirogalol, en gramos.

6.- ÍNDICE DE AMARGOR

El índice de amargor de un compuesto, un líquido o un extracto es el valor inverso de la dilución de dicho compuesto, líquido o extracto que todavía conserva un sabor amargo. Se determina por comparación con el hidrocloreuro de quinina, cuyo índice de amargor se fija en 200.000.

Determinación del factor de corrección

Se recomienda la utilización de un panel de expertos en sabor constituido por al menos 6 personas. Deben enjuagarse la boca con *agua R* antes del ensayo. Para corregir las diferencias individuales en la percepción del amargor entre los miembros del panel es necesario determinar un factor de corrección para cada miembro.

Disolución madre. Disolver 0,100 g de *hidrocloreuro de quinina* en *agua* y diluir hasta 100,0 ml con el mismo disolvente. Diluir 1,0 ml de esta disolución hasta 100,0 ml con *agua*.

Disoluciones de referencia. Preparar una serie de diluciones colocando en un primer tubo 3,6 ml de la disolución madre y aumentando progresivamente el volumen 0,2 ml en cada tubo siguiente hasta un total de 5,8 ml; diluir el contenido de cada tubo hasta 10,0 ml con *agua*.

Determinar como sigue la dilución correspondiente a la menor concentración que todavía conserve un sabor amargo. Introducir en la boca 10,0 ml de la disolución más diluida y durante 30 s hacerla pasar de un lado a otro sobre la lengua. Si se encuentra que la disolución no es amarga desecharla y esperar 1 min. Enjuagar la boca con *agua*. Después de 10 min, utilizar la siguiente dilución en orden de concentración creciente.

Calcular el factor de corrección k para cada miembro del panel a partir de la expresión:

$$k = n / 5,00$$

n = número de mililitros de la disolución madre contenidos en la dilución con menor concentración calificada como amarga.

Las personas que no perciban un sabor amargo cuando se utiliza la disolución de referencia preparada a partir de 5,8 mL de disolución madre han de ser excluidas del panel.

Preparación de la muestra

Si es necesario, reducir la muestra a polvo. A 1,0 g de la muestra añadir 100 ml de *agua* hirviendo. Calentar sobre un baño de agua durante 30 min agitando continuamente.

Dejar enfriar y diluir hasta 100 ml con *agua*. Agitar enérgicamente y filtrar, desechando los primeros 2 ml del filtrado. El filtrado se etiqueta C-1 y tiene un factor de dilución (FD) de 100.

Si la sustancia a examinar es un líquido, se diluye 1 ml de dicho líquido con un disolvente adecuado hasta 100 ml y se denomina C-1.

Determinación del índice de amargor

Disoluciones problemas:

10,0 mL de C-1 se diluyen con *agua* (DF = 1000) hasta 100 mL: C-2

10,0 mL de C-2 se diluyen con *agua* (DF = 10.000) hasta 100 mL: C-3

20,0 mL de C-3 se diluyen con *agua* (DF = 50.000) hasta 100 mL: C-3A

10,0 ml de C-3 se diluyen con *agua* (DF = 100.000) hasta 100 mL: C-4

Comenzando con la dilución C-4 cada miembro del panel determina la dilución que conserva todavía un sabor amargo. Esta disolución se denomina D. Denominar Y al FD de la disolución D.

Comenzando con la disolución D preparar las siguientes secuencias de diluciones:

Disolución D (mL)	1,2	1,5	2,0	3,0	6,0	8,0
<i>agua</i> (mL)	8,8	8,5	8,0	7,0	4,0	2,0

Determinar el número de mililitros de la disolución D que, cuando se diluye hasta 10,0 ml con *agua*, todavía conserva un sabor amargo (X).

Calcular el índice de amargor para cada miembro del panel por la expresión:

$$Y \times k / X \times 0,1$$

Calcular el índice de amargor de la muestra a examinar como el valor medio de todos los miembros del panel.

7.- RESIDUO SECO DE EXTRACTOS

En una cápsula de fondo plano de aproximadamente 50 mm de diámetro y aproximadamente 30 mm de altura, introducir rápidamente 2,00 g o 2,0 ml del extracto a examinar. Evaporar hasta

sequedad sobre un baño de agua y secar en una estufa a 100-105 °C durante 3 h. Dejar enfriar en un desecador sobre *pentóxido de difósforo* o *gel de sílice anhidra* y pesar. Calcular el resultado como porcentaje *m/m* o en gramos por litro.

8.- PÉRDIDA POR DESECACIÓN DE EXTRACTOS

En una cápsula de fondo plano de aproximadamente 50 mm de diámetro y aproximadamente 30 mm de altura, pesar rápidamente 0,50 g del extracto a examinar, finamente pulverizado.

Desecar en una estufa a 100-105 °C durante 3 h.

Dejar enfriar en un desecador sobre *pentóxido de difósforo* o *gel de sílice anhidra* y pesar. Calcular el resultado como un porcentaje *m/m*.

9.- ACEITES ESENCIALES

AGUA EN LOS ACEITES ESENCIALES

Mezclar 10 gotas de aceite esencial con 1 mL de *sulfuro de carbono*. La disolución, mantenida en reposo, permanece límpida.

ÉSTERES EXTRAÑOS EN LOS ACEITES ESENCIALES

Calentar en un baño de agua durante 2 min una mezcla de 1 mL de aceite esencial y 3,0 mL de una disolución extemporánea de *hidróxido de potasio* de 100 g/l en *alcohol*. No se forman cristales en los 30 minutos siguientes, incluso tras enfriar.

ACEITES GRASOS Y ACEITES ESENCIALES RESINIFICADOS EN LOS ACEITES ESENCIALES

Dejar caer una gota de aceite esencial sobre un papel de filtro; la gota se evapora por completo en 24 h, sin dejar una mancha translúcida o de grasa.

OLOR Y SABOR DE LOS ACEITES ESENCIALES

Mezclar 3 gotas de aceite esencial con 5 mL de *alcohol del 90 por ciento V/V* y agitar con 10 g de *sacarosa* pulverizada.

El olor y el sabor son semejantes a los de la planta o las partes de la misma a partir de la que se ha obtenido el aceite esencial.

RESIDUO DE EVAPORACIÓN DE LOS ACEITES ESENCIALES

El residuo de evaporación de un aceite esencial es el porcentaje en masa del mismo que queda después de evaporar en un baño de agua, en las condiciones indicadas a continuación.

Equipo (ver figura 1). Está formado por:

— un baño de agua cuya tapa presenta perforaciones de 70 mm de diámetro,

- una cápsula de evaporación de vidrio resistente al calor, inerte frente al contenido,
- un desecador.

Procedimiento. Pesar la cápsula de evaporación tras haberla calentado en un baño de agua durante 1 h y haberla dejado enfriar en el desecador. Introducir en la cápsula 5,00 g de aceite esencial, salvo que se indique otra cantidad. Evaporar en un baño de agua hirviendo, protegido de las corrientes de aire, durante el tiempo prescrito. Dejar enfriar en el desecador y pesar.

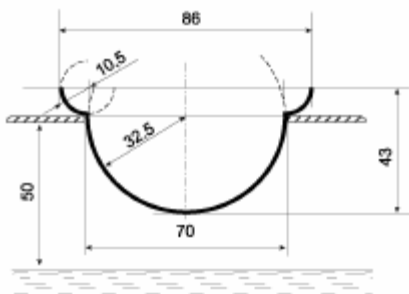


Figura 1

Dimensiones en milímetros

Durante el ensayo, el nivel del agua en el baño debe permanecer constante, a unos 50 mm por debajo del nivel de la tapa.

SOLUBILIDAD DE LOS ACEITES ESENCIALES EN ALCOHOL

En una probeta con tapón esmerilado, de 25 mL a 30 mL, introducir 1,0 mL del aceite esencial a examinar. Situar en un calefactor termostatzado a $20 \pm 0,2$ °C. Mediante una bureta de al menos 20 ml, añadir el alcohol cuya graduación se prescribe en la monografía, en fracciones de 0,1 mL, hasta disolución completa. Proseguir la adición del disolvente, en fracciones de 0,5 mL, hasta un total de 20 ml, agitando enérgicamente y con frecuencia. Anotar el volumen de alcohol consumido para lograr una disolución transparente y, si la disolución se enturbia o se torna opalescente antes de que el volumen añadido alcance los 20 mL, anotar asimismo el volumen consumido en el momento de la aparición de la turbidez u opalescencia y, en caso de que ocurra, en el momento en que esta turbidez u opalescencia vuelve a desaparecer.

Si no se obtiene una disolución límpida tras la adición de 20 mL de alcohol de la graduación prescrita, repetir el ensayo empleando alcohol de graduación más elevada.

Se dice que un aceite esencial es *soluble en n volúmenes o más de alcohol de una graduación g dada* si la disolución límpida en *n* volúmenes permanece transparente, comparada con el aceite

esencial no diluido, después de la adición progresiva de más alcohol de la misma graduación, hasta alcanzar los 20 volúmenes de alcohol.

Se dice que un aceite esencial es *soluble en n volúmenes de alcohol de una graduación g dada, enturbiándose al diluir* si la disolución límpida en n volúmenes se vuelve turbia en $n1$ volúmenes ($n1$ inferior a 20) y permanece así después de la adición progresiva de más alcohol de la misma graduación, hasta alcanzar los 20 volúmenes de alcohol.

Se dice que un aceite esencial es *soluble en n volúmenes de alcohol de una graduación g dada, con enturbiamiento entre $n1$ y $n2$ volúmenes*, si la disolución límpida en n volúmenes se vuelve turbia en $n1$ volúmenes ($n1$ inferior a 20) y permanece así después de la adición progresiva de más alcohol de la misma graduación, hasta alcanzar los $n2$ volúmenes de alcohol, en que la disolución vuelve a ser límpida ($n2$ inferior a 20).

Se dice que un aceite esencial es *soluble con opalescencia* si la disolución alcohólica presenta el mismo tono azulado que una disolución opalescente preparada extemporáneamente del modo siguiente: mezclar 0,5 mL de *disolución de nitrato de plata* con 0,05 mL de *ácido nítrico*. Añadir 50 mL de una disolución de *cloruro de sodio* de 12 mg/l. Mezclar y dejar en reposo, protegida de la luz, durante 5 min.

VALORACIÓN DEL 1,8-CINEOL EN LOS ACEITES ESENCIALES

En un tubo bien seco, pesar 3,00 g de aceite esencial desecado recientemente sobre *sulfato de sodio anhidro*. Añadir 2,10 g de *cresol* fundido. Disponer el tubo en un aparato para la determinación del punto de solidificación y dejar que la mezcla cristalice, enfriando y removiendo mediante el agitador. Cuando tiene lugar la cristalización, se produce un ligero aumento de la temperatura.

Anotar el valor máximo $t1$ obtenido. Fundir de nuevo la mezcla en un baño de agua, calentando a una temperatura que no rebase $t1$ en más de 5 °C. Situar el tubo en el aparato y mantener la temperatura 5 °C por encima del valor $t1$. Cuando la cristalización comienza o cuando la temperatura de la mezcla ha descendido hasta 3 °C por encima del valor $t1$, remover la mezcla mediante el agitador. Anotar la temperatura máxima $t2$ a la que la mezcla cristaliza. Repetir la operación hasta que los dos valores máximos obtenidos para $t2$ no difieran en más de 0,2 °C. En caso de que ocurra una sobrefusión, cebar la cristalización por adición de un pequeño cristal del complejo formado por 3,00 g de *cineol* y 2,10 g de *cresol* fundido. Si el valor $t2$ es inferior a 27,4 °C, repetir la valoración tras haber añadido 5,10 g del complejo.

En la Tabla 2.8.11.-1 se indica el contenido en cineol que corresponde a la temperatura máxima t_2 observada. Si se han añadido los 5,10 g del complejo, calcular el contenido en cineol de una muestra, expresada en porcentaje m/m , con ayuda de la relación:

$$2 (A - 50)$$

en la que A es el valor indicado en la Tabla .

Si es necesario, el contenido en cineol que corresponde a la temperatura t_2 observada se puede obtener por interpolación.

Tabla

t_2 °C	%de cineol <i>m/m</i>	t_2 °C	%de cineol <i>m/m</i>	t_2 °C	%de cineol <i>m/m</i>	t_2 °C	%de cineol <i>m/m</i>
24	45,5	32	56,0	40	67,0	48	82,0
25	47,0	33	57,0	41	68,5	49	84,0
26	48,5	34	58,5	42	70,0	50	86,0
27	49,5	35	60,0	43	72,5	51	88,5
28	50,5	36	61,0	44	74,0	52	91,0
29	52,0	37	62,5	45	76,0	53	93,5
30	53,5	38	63,5	46	78,0	55	99,0

DETERMINACIÓN DE ACEITES ESENCIALES EN DROGAS VEGETALES

La determinación de aceites esenciales en las drogas vegetales se realiza por arrastre con vapor de agua, en un aparato especial y en las condiciones que se especifican a continuación.

El destilado se recoge en el tubo graduado, en presencia de xileno para fijar el aceite esencial, mientras que la fracción acuosa vuelve automáticamente al matraz que genera el vapor.

Equipo. El equipo comprende:

- (a) un matraz esférico apropiado, de cuello corto y provisto de un esmerilado de diámetro interior aproximadamente 29 mm en su parte más ancha;
- (b) un condensador (ver figura) que se adapta exactamente al matraz y que comprende varias partes soldadas de vidrio de baja dilatación:

- el tapón (*K'*) está perforado y la tubuladura (*K*), de 10 mm de diámetro interior en la parte más ancha del tubo esmerilado, está provista de un orificio que se corresponde, de un diámetro aproximado de 1 mm,
 - una dilatación en forma de peonza (*J*) de 3 mL,
 - el tubo graduado (*JL*) dividido en 0,01 mL,
 - la dilatación (*L*) de forma esférica y de unos 2 mL,
 - la llave de 3 vías (*M*),
 - la junta (*B*) situada 20 mm por encima de la parte superior de la graduación;
- (c) un dispositivo de calefacción apropiado, capaz de una regulación precisa;
- (d) un soporte vertical con un anillo horizontal cubierto con material aislante.

Procedimiento. Utilizar un aparato perfectamente limpio. Proceder a la valoración según la naturaleza de la droga a examinar. En el matraz, introducir el volumen del líquido prescrito para el arrastre de vapor y algunos fragmentos de porcelana porosa. Adaptar el condensador al matraz. Verter *agua R* por el tubo de llenado (*N*) hasta que rebose en (*B*).

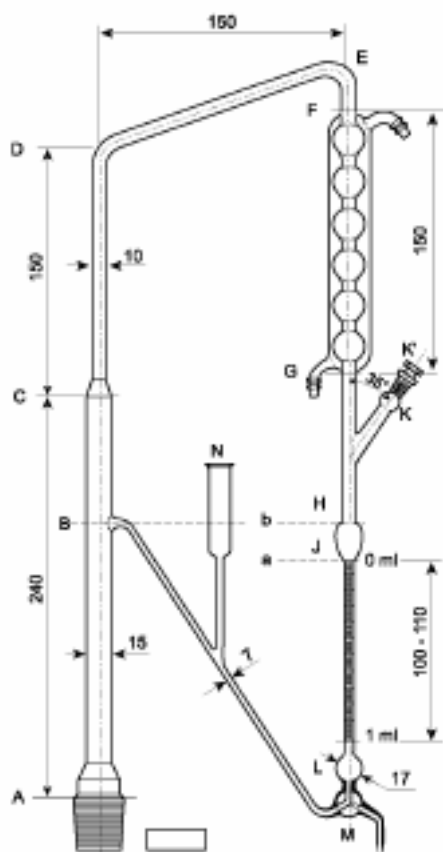
Retirar el tapón (*K'*) e introducir la cantidad prescrita de *xileno R* con una pipeta, apoyando la punta sobre el fondo de la tubuladura (*K*). Tapar de nuevo con el tapón (*K'*), cuidando de que los dos orificios coincidan. Calentar el líquido del matraz hasta que se inicie la ebullición y destilar a una velocidad de 2 ml a 3 ml por minuto, salvo indicación contraria.

Para determinar la velocidad de destilación, durante la misma y por medio de la llave de 3 vías hacer que descienda el nivel del agua, de modo que el menisco se sitúe en el enrase inferior (a) (ver figura 2.8.12.-2). Cerrar la llave y cronometrar el tiempo necesario para que el tubo se llene hasta el enrase superior (b). Abrir la llave y proseguir la destilación.

Modificar la intensidad de calefacción para regular la velocidad de destilación. Destilar durante 30 min. Detener la calefacción, dejar transcurrir al menos 10 min y leer el volumen de xileno en el tubo graduado.

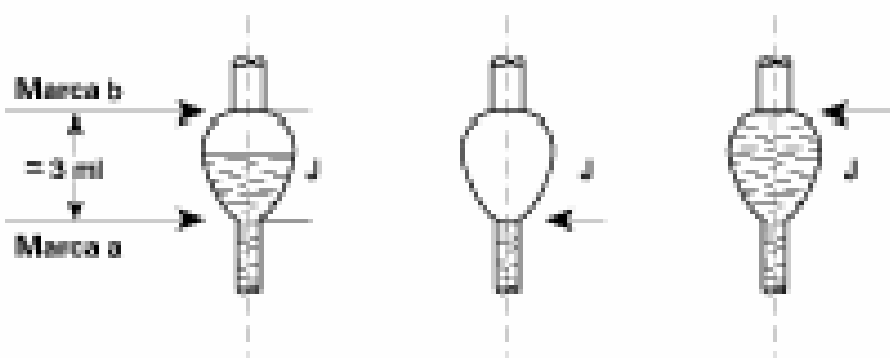
En el matraz, introducir la cantidad de droga prescrita y proceder al arrastre de vapor, como se ha prescrito anteriormente, durante el tiempo y a la velocidad indicadas. Detener la calefacción y, después de 10 min, leer el volumen de líquido recogido en el tubo graduado. Restar del volumen total el volumen de xileno determinado anteriormente. La diferencia representa la cantidad de aceite esencial en la muestra.

Calcular el resultado en mililitros por kilogramo de droga.



Figura

Fig. Aparato para la determinación de aceites esenciales en las drogas vegetales
Dimensiones en mm



Figura

Cuando el aceite esencial vaya a destinarse a otras operaciones analíticas, la mezcla del mismo con xileno, libre de agua, puede recuperarse del modo siguiente: retirar el tapón(K') e introducir

0,1 mL de una disolución de *fluoresceinato de sodio R* de 1 g/l y 0,5 mL de *agua R*. Reducir el nivel de la mezcla xileno-aceite esencial en el engrosamiento (L), mediante la llave de 3 vías. Dejar en reposo durante 5 min y seguidamente dejar que la mezcla fluya lentamente, justo hasta el nivel de la llave (M). Abrir dicha llave en sentido inverso a las agujas del reloj, de modo que el agua pueda fluir del tubo de comunicación (BM). Enjuagar este último con *acetona R* y luego con un poco de *tolueno R*, vertidos por el tubo de llenado (N). Girar de nuevo la llave de tres vías, en el mismo sentido, para recoger la mezcla xileno-aceite esencial en un envase adecuado.

10.- RESIDUOS DE PESTICIDAS

Definición. Para los fines de la Farmacopea, se considera un pesticida toda sustancia o asociación de sustancias que se destine a rechazar, destruir o combatir las plagas y las especies no deseadas de plantas y de animales, que causan daños o resultan perjudiciales para la producción, la transformación, el almacenaje, el transporte o la comercialización de las sustancias medicinales de origen vegetal. El término incluye las sustancias destinadas a la regulación del crecimiento de las plantas, los agentes defoliantes, los agentes desecantes y los productos aplicados a los cultivos, sea antes o después de la cosecha, para proteger los productos frente al deterioro durante el almacenaje y el transporte.

Límites. Salvo indicación contraria en la monografía, la droga a examinar satisface como mínimo los límites indicados en la Tabla 2.8.13.-1. Los límites aplicables a los pesticidas que no figuran en la Tabla 2.8.13.-1 y cuya presencia puede sospecharse por algún motivo se establecen a partir de los límites fijados por las directivas de las Comunidades europeas 76/895 y 90/642, incluyendo sus anexos y las actualizaciones sucesivas. Los límites que se aplican a los pesticidas que no figuran ni en la Tabla 2.8.13.-1 ni en las directivas comunitarias europeas se calculan mediante la expresión:

$$\frac{DDA \times M}{MDD \times 100}$$

DDA = dosis diaria admisible de la FAO/OMS, en miligramos por kilogramo de masa corporal,

M = masa corporal en kilogramos (60 kg),

MDD = consumo diario de la droga, en kilogramos.

Cuando la droga se destine a la preparación de extractos, tinturas u otras formas farmacéuticas cuyo modo de preparación puede modificar el contenido en pesticidas del producto acabado, los límites se calculan mediante la expresión:

5

EXTRACTOS Y TECNICAS DE EXTRACCION

EXTRACTOS

DEFINICIÓN

Los extractos son preparaciones concentradas de consistencia líquida, sólida o intermedia, obtenidos normalmente a partir de materia vegetal o animal desecada. Para algunas preparaciones, la materia a extraer puede requerir un tratamiento previo, como por ejemplo, inactivación de enzimas, trituración o desengrasado.

Los extractos se preparan por maceración, percolación o por otros métodos validados adecuados que utilizan etanol u otro disolvente adecuado. Después de la extracción, si es necesario, se eliminan las sustancias no deseadas.

PRODUCCIÓN

Obtención por percolación. Si es necesario, reducir la materia a extraer a fragmentos de tamaño adecuado. Mezclar a fondo con una parte del disolvente extractivo prescrito y dejar en reposo durante un tiempo adecuado. Llevar a um percolador y dejar fluir lentamente el percolado asegurando que la materia a extraer esté siempre cubierta por el resto del disolvente extractivo. El residuo puede prensarse y el líquido exprimido se reúne con el percolado.

Obtención por maceración. Salvo indicación contraria, reducir la materia a extraer a fragmentos de tamaño adecuado, mezclar a fondo con el disolvente extractivo prescrito y dejar en reposo en envase cerrado durante un tiempo apropiado. Separar el residuo del líquido extractivo y, si es necesario, exprimir. En este caso, reunir los dos líquidos obtenidos.

La concentración hasta obtener la consistencia deseada se realiza utilizando métodos adecuados, generalmente a baja presión y a una temperatura a la cual la degradación de

los constituyentes sea mínima. Los disolventes residuales en el extracto no exceden los límites prescritos.

Los extractos valorados se ajustan al contenido definido de los constituyentes utilizando sustancias inertes adecuadas o por medio de otro extracto de la materia vegetal o animal utilizada para la preparación.

EXTRACTOS FLUIDOS

DEFINICIÓN

Los extractos fluidos son preparaciones líquidas, en las que, en general, una parte por masa o volumen es equivalente a una parte por masa de la droga original desecada. Si es necesario, estas preparaciones se ajustan de forma que satisfagan los requerimientos en cuanto a contenido en disolventes, en constituyentes o en residuo seco.

Los extractos fluidos pueden prepararse por los métodos descritos anteriormente utilizando únicamente etanol de concentración adecuada o agua o por disolución de un extracto seco o blando en uno de estos disolventes y, si es necesario, filtrando; independientemente de su método de preparación, los extractos obtenidos tienen una composición comparable. En reposo, pueden formar un ligero sedimento, siendo aceptable siempre que su composición no varíe significativamente.

Los extractos fluidos pueden contener conservantes antimicrobianos adecuados.

ENSAYOS

Densidad relativa. Cuando proceda, el extracto fluido satisface los límites prescritos en la monografía.

Contenido en etanol. Para los extractos fluidos alcohólicos, realizar la determinación del contenido en etanol. Dicho contenido satisface el prescrito.

Metanol y 2-propanol. Para los extractos fluidos alcohólicos, no más del 0,05 por ciento V/V de metanol y no más del 0,05 por ciento V/V de 2-propanol, salvo indicación contraria.

Residuo seco. Cuando proceda, el extracto fluido satisface los límites prescritos en la monografía. En una cápsula de aproximadamente 50 mm de diámetro y 30 mm de altura, introducir rápidamente 2,00 g ó 2,0 ml del extracto a examinar. Evaporar a sequedad a baño maría y desecar en estufa a 100-105 °C durante 3 h. Dejar enfriar en un desecador sobre *entóxido de difósforo* y pesar. Calcular el resultado como porcentaje *m/m* o en gramos por litro.

CONSERVACIÓN

En envase bien cerrado y protegido de la luz.

ETIQUETADO

La etiqueta indica:

- la materia vegetal utilizada,
- cuando proceda, que se ha utilizado materia vegetal fresca,
- el nombre y el contenido en etanol en porcentaje V/V del disolvente utilizado para la preparación,
- cuando proceda, el contenido en etanol en porcentaje /V en el extracto final,
- el contenido en principio activo y/o la relación entre la materia inicial y el extracto fluido final,
- el nombre y concentración de cualquier conservante antimicrobiano adicionado.

EXTRACTOS BLANDOS

DEFINICIÓN

Los extractos blandos son preparaciones de consistencia intermedia entre los extractos fluidos y los extractos secos. Se obtienen mediante evaporación parcial del disolvente utilizado para su elaboración. Solamente se utiliza etanol de concentración adecuada o agua. Generalmente, los extractos blandos presentan un residuo seco no inferior al 70 por ciento en masa. Pueden contener conservantes antimicrobianos adecuados.

ENSAYOS

Residuo seco. Cuando proceda, los extractos blandos satisfacen los límites prescritos en la monografía. En una cápsula de unos 50 mm de diámetro y unos 30 mm de altura, pesar rápidamente 2,00 g del extracto a examinar. Calentar a sequedad a baño maría y desecar en estufa a 100-105 °C durante 3 h. Dejar enfriar en un desecador sobre *entóxido de difósforo* y pesar. Calcular el resultado como porcentaje en masa.

CONSERVACIÓN

En envase bien cerrado y protegido de la luz.

ETIQUETADO

La etiqueta indica:

- la materia vegetal utilizada,
- cuando proceda, que se ha utilizado materia vegetal fresca,
- el nombre y el contenido en etanol en porcentaje V/V del disolvente utilizado para la preparación,
- cuando proceda, el contenido en etanol en porcentaje /V en el extracto final,
- el contenido en principio activo y/o la relación entre la materia inicial y el extracto fluido final,
- el nombre y concentración de cualquier conservante antimicrobiano adicionado.

EXTRACTOS SECOS

DEFINICIÓN

Los extractos secos son preparaciones de consistencia sólida, obtenidos por evaporación del disolvente utilizado para su elaboración. En general, los extractos secos tienen un residuo seco no inferior al 95 por ciento en masa. Pueden añadirse sustancias inertes adecuadas.

Los extractos secos valorados se ajustan al contenido definido en constituyentes, utilizando sustancias inertes adecuadas o por medio de otros extractos secos de la materia vegetal o animal utilizada para la preparación. Cuando proceda, la monografía de un extracto seco prescribe un ensayo límite para el disolvente utilizado en la extracción.

ENSAYOS

Pérdida por desecación. Cuando proceda, el extracto seco satisface los límites prescritos en la monografía.

En una cápsula de aproximadamente 50 mm de diámetro y 30 mm de altura, pesar rápidamente 0,50 g del extracto seco a examinar, finamente pulverizado. Secar en estufa a 100-105 °C durante 3 h. Dejar enfriar en un desecador sobre *pentóxido de difósforo* y pesar. Calcular el resultado como porcentaje en masa.

CONSERVACIÓN

En envase hermético y protegido de la luz.

ETIQUETADO

La etiqueta indica:

- el nombre y la cantidad de cualquier sustancia inerte utilizada,
- la materia vegetal utilizada,
- cuando proceda, que se ha utilizado materia vegetal fresca,

- el nombre y el contenido en etanol en porcentaje V/V del disolvente utilizado para la preparación,
- el contenido en principio activo y/o la relación entre la materia inicial y el extracto seco final.

TINTURAS

DEFINICIÓN

Las tinturas son preparaciones líquidas obtenidas generalmente a partir de materias primas vegetales o animales desecadas.

En ciertos casos, las materias a extraer pueden requerir un tratamiento previo, como inactivación de enzimas, molturación o desengrasado.

Las tinturas se obtienen por maceración, percolación u otros procedimientos apropiados y validados, utilizando alcohol de graduación adecuada. Las tinturas se pueden preparar igualmente por disolución o dilución de un extracto en etanol de concentración adecuada.

Las tinturas se obtienen generalmente utilizando 1 parte de droga y 10 partes de disolvente de extracción o 1 parte de droga y 5 partes de disolvente de extracción. Las tinturas suelen ser transparentes. En reposo, pueden formar un ligero sedimento, siempre que la composición de la tintura no se modifique de modo significativo.

PRODUCCIÓN

Obtención por percolación. Si es necesario, reducir la droga a fragmentos del tamaño adecuado. Mezclar uniformemente con una parte del disolvente de extracción y dejar en reposo durante el tiempo adecuado. Introducir la mezcla en un percolador y dejar que el percolado fluya lentamente, procurando que la droga esté siempre cubierta por el resto de disolvente de extracción. El residuo de droga puede prensarse, reuniendo el líquido de prensado con el percolado.

Obtención por maceración. Salvo indicación en contra, reducir la droga a fragmentos del tamaño adecuado, mezclar uniformemente con el disolvente de extracción y dejar en reposo la mezcla en un envase cerrado durante un tiempo adecuado. Separar la droga residual del líquido de extracción y, si procede, prensarla. En este último caso, reunir los dos líquidos obtenidos.

Obtención a partir de extractos. Preparar la tintura disolviendo o diluyendo un extracto en etanol de concentración adecuada. El contenido en etanol y en constituyentes, o cuando

proceda, el contenido en etanol y el residuo seco, corresponde al de las tinturas obtenidas por maceración o por percolación.

Ajuste de los constituyentes. Si es necesario, el ajuste de la cantidad de constituyentes puede efectuarse añadiendo disolvente de extracción de graduación adecuada o bien añadiendo otra tintura obtenida a partir de la materia vegetal o animal utilizada para la preparación.

ENSAYOS

Densidad relativa. Cuando proceda, la tintura satisface los límites prescritos en la monografía.

Metanol y 2-propanol. Salvo indicación en contra, las tinturas no contienen más del 0,05 por ciento V/V de metanol o de 2-propanol.

Residuo seco. Cuando proceda, la tintura satisface los límites prescritos en la monografía. Introducir rápidamente 2,00 g o 2,0 ml de la tintura en una cápsula de fondo plano de aproximadamente 50 mm de diámetro y de una altura aproximada de 30 mm. Evaporar hasta sequedad en un baño de agua y desecar el residuo en estufa a 100-105 °C durante 3 h. Dejar enfriar en un desecador, en presencia de *pentóxido de difósforo*, y pesar. Expresar el resultado en porcentaje de masa, o bien en gramos por litro.

CONSERVACIÓN

En envase bien cerrado y protegido de la luz.

ETIQUETADO

La etiqueta indica:

- la materia prima vegetal utilizada,
- cuando proceda, que se ha utilizado una materia prima vegetal fresca,
- la concentración de alcohol utilizada para la preparación,
- la concentración de alcohol en la tintura final,
- el contenido de principio activo y/o la relación entre la materia prima y el líquido de extracción y entre la materia prima y la tintura final.

6

REPORTES TECNICOS DE LAS PLANTAS NATIVAS QUE SE INCORPORAN A LA FITOFARMACOPEA