

## Formulación de un fitomedicamento con actividad gastroprotectora a partir de extractos de llantén (*Plantago major*)

### Formation of a phytomedicine from llanten (*Plantago major*) extract with gastroprotective activities

Vanesa Andrea Sabag Asfura, Jenny Pinto Dávalos, Silvia Zabalaga Vía, Marco Camacho Aramayo

Instituto de Investigaciones Bioquímico Farmacéuticas, Facultad de Bioquímica y Farmacia, Universidad Mayor de San Simón. Cochabamba, Bolivia

Dirección para correspondencia: Vanesa Andrea Sabag Asfura. Facultad de Bioquímica y Farmacia, Universidad Mayor de San Simón. Av. Aniceto Arce s/n. Cochabamba, Bolivia.  
E mail: vanesabag@gmail.com

Recibido para publicación en 10/08/10  
Aceptado en 15/12/10

#### RESUMEN

El *Plantago major* es una hierba anual que en Bolivia encontramos en lugares de clima semihúmedo, templado, con una temperatura media anual de 18 °C correspondiente por lo tanto a los valles semihúmedos. Tradicionalmente se utilizan las hojas como infusión para las úlceras disminuyendo la inflamación glandular. En el presente trabajo se formuló un fitomedicamento gastroprotector a partir de extracto de llantén, donde previamente se evaluó la actividad de extractos etanólico, acuoso, metanólico y hexánico a través de la prueba de inducción de úlcera gástrica aguda por etanol absoluto. Los resultados han sido sometidos a un análisis estadístico, para lo cual se aplicó el programa estadístico SPSS versión 6.1 con un intervalo de confianza del 95%, encontrando que el extracto etanólico presenta mayor porcentaje de actividad y eficacia respecto a los demás extractos. Caracterizando los metabolitos secundarios por medio de la marcha fitoquímica preliminar y del screening fitoquímico por fraccionamiento, se deduce que los componentes responsables de la actividad gastroprotectora son los taninos y flavonoides. El fitomedicamento formulado con el extracto etanólico de *Plantago major*, bajo la forma farmacéutica de gel, estadísticamente presentó la misma actividad gastroprotectora que el extracto puro. Así también se encontró que las condiciones de calidad fisicoquímica están dentro lo aceptable y el análisis microbiológico mostró ausencia de bacterias patógenas. Se realizó un análisis estadístico para la valoración de la actividad cicatrizante del fitomedicamento formulado y del extracto etanólico frente al medicamento patrón donde no presentaron diferencia significativa.

**Palabras Clave:** *Plantago major*, úlcera gástrica, actividad gastroprotectora, taninos y flavonoides.

#### ABSTRACT

The *Plantago major* is an annual herb found in Bolivia in temperate, semi-humid, climate locations with an average annual temperature of 18° C, thus corresponding to semi-humid valleys. The leaves of this plant are traditionally used for ulcers reducing glandular inflammation. In this study a gastroprotective phytomedicine was formulated from 'llantén' extract, having previously evaluated the activity of ethanolic, aqueous, metanol and hexane extracts through the induction test of acute gastric ulcer by absolute ethanol. The results have been subjected to a statistical analysis, for which the SPSS statistical program was applied with a confidence interval of 95%, having found that the ethanolic extract presents greater percentage of activity and efficiency compared to the other extracts and in relation to the control drug, therefore they presented significant differences. Characterizing the secondary metabolites through the preliminary phytochemical march and phytochemical screening by partition, it is inferred that the components responsible for the gastroprotective activity are the tanines and flavonoids. The phytomedicine, formulated with the ethanolic extract of the *Plantago major*, in the pharmaceutical form of gel, statistically presented the same gastroprotective activity as the pure extract. It was also found that the physicochemical conditions were acceptable as they were compared to sucralfate gel, and the microbiological analysis showed an absence of pathogenic bacteria. A statistical analysis was carried out to assess the formulated phytomedicine's healing

activity and the ethanolic extract in relation to the control drug, in which they did not present any significant difference.

**Key Words:** *Plantago major*, gastric ulcer, activity gastroprotective, tanines and flavonoids.

## INTRODUCCIÓN

Bolivia presenta una gran biodiversidad de plantas medicinales. Las plantas medicinales contribuyen al fortalecimiento de los programas de salud y también a la economía del país; lo que proporciona una serie de desafíos y oportunidades para la realización de trabajos de investigación acerca de la flora boliviana. De este modo se permite dar a conocer el potencial de plantas medicinales; proporcionando así al país un desarrollo cultural, económico y farmacéutico.<sup>1</sup>

En Bolivia existe un gran número de especies vegetales utilizadas con fines medicinales, sobre las que se encuentra el llantén (*Plantago major*) utilizado desde la antigüedad como cicatrizante y gastroprotector. No obstante para su amplio uso en la medicina tradicional, se han realizado pocos estudios tendentes a comprobar las actividades farmacológicas atribuidas, y en consecuencia, que orienten a una adecuada utilización con fines terapéuticos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) realizó un catastro de las plantas que aparecen indicadas en la farmacopea de 73 países donde el llantén figura citado en nueve de ellas.<sup>2</sup> Esto ha determinado que también sea una de las especies más estudiadas, tanto desde el punto de vista bioquímico como farmacológico. Este gran interés está dado también por sus cualidades medicinales, dentro de las cuales se ha señalado un efecto anticancerígeno.<sup>2</sup> Debido a estos antecedentes es necesario realizar un estudio de evaluación de la actividad gastroprotectora de los extractos del llantén para la posterior formulación de un fitomedicamento de acuerdo a normas de calidad.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Para formular un fitomedicamento con actividad gastroprotectora a partir de extractos de *Plantago major*, primeramente se evaluó la actividad de los extractos: acuoso, etanólico, metanólico y hexánico.

**Tipo de Estudio.** Por su enfoque este trabajo es de carácter y experimental porque se procedió a la manipulación activa y sistemática de las variables independientes: Número y grado de lesión. Para este estudio se trabajó con material biológico procedentes del bioterio del Programa de Alimentos de la Facultad de Ciencias y Tecnología de la UMSS en condiciones similares y constantes. Es así que el estudio es también de carácter longitudinal.

**Material Vegetal.** Se utilizaron hojas de llantén (*Plantago major*), recolectados al azar de diferentes lugares del Valle Bajo de Cochabamba.

**Cosecha.** El material vegetal se recolectó de la zona de Colcapirhua, seleccionando el material sano y cosechando solo la parte que interesa, o sea las hojas.

**Lavado y Secado.** El lavado de las hojas se realizó con abundante agua, procediendo a una desinfección con hipoclorito de sodio a una concentración de 80 ppm<sup>3</sup>.

Para el secado se procedió a extender papel madera en un sitio plano, a temperatura ambiente y protegida del sol, donde se depositaron las hojas y diariamente se procedió a dar la vuelta las mismas hasta el secado completo. Una vez secas se efectuó la molienda con la ayuda de un pilón en un mortero metálico y se tamizó a través de un tamiz N° 44.

Posteriormente se prepararon los extractos; el extracto etanólico por maceración con etanol:agua (7:3) y el extracto acuoso utilizando como solvente agua destilada. Luego con la ayuda de un papel filtro y un embudo se realizó la filtración de los extractos obtenidos en la etapa anterior. Este filtrado constituye la solución del extracto que se rotaevaporó a presión reducida y controlando que el baño maría se encuentre a una temperatura menor o igual a 60°C, hasta lograr un extracto de consistencia blanda que se conservó refrigerado. Posteriormente los extractos metanólico y acuoso se prepararon a partir de un fraccionamiento bio guiado del extracto etanólico. Se partió del extracto etanólico concentrado: Se tomó 10g del extracto, se disolvió con 250 ml de diclorometano en un embudo decantador, para mejorar la disolución se agregó 50 ml de agua destilada. Una vez lograda la disolución, se realizó una extracción líquido – líquido, se agregó 150 ml de agua, se agitó varias veces y una vez que se forman las dos fases, se separaron. Para la segunda extracción se agregó 100 ml de agua y se procedió de la misma forma.

El extracto o fase diclorometanólica se concentró en el rota evaporador a una temperatura de 30 ° C hasta sequedad. Este concentrado se disolvió con 200 ml de metanol – agua (9:1) y se traspasó a un embudo decantador. Para realizar la extracción líquido – líquido, al extracto metanólico se agregó 100 ml de hexano, se agitó varias veces y una vez que se forman las dos fases, se separaron. Para la segunda extracción se utilizó el mismo volumen de hexano. La fase metanólica se concentró en un rota evaporador a una temperatura de 40 °C. El extracto metanólico concentrado se trasvasó y se secó en otro recipiente.

La fase hexánica se concentró en el rota evaporador a una temperatura de 40 °C hasta sequedad. El extracto metanólico y hexánico se reconstituyeron en Bacto – Agar + gotas de DMSO para obtener una mejor disolución.

**Evaluación de Actividad Gastroprotectora.** Para la determinación de la actividad gastroprotectora se siguió el método recomendado por el CYTED.<sup>4</sup>

**Úlcera gástrica aguda inducida por etanol absoluto**

**Material Biológico.** Se utilizaron 3 lotes de ratas Wistar, cepa *Novergicus rattus* de 175 – 200 g de peso; donde cada lote esta compuesto por 6 animales.

Los animales se mantuvieron en ayunas durante 24 horas antes de comenzar la experiencia, dejándolos únicamente con agua ad libitum.

**Criterios de inclusión.** Para el ensayo se emplearon ratas de la misma cepa, mismo sexo, peso aproximado y edad comprendida dentro el mismo rango.

**Criterios de exclusión.** No se tomaron en cuenta para el ensayo aquellos animales que ya fueron empleados en un ensayo anterior. Así también se descartó el ensayo con hembras debido a que la mayor parte de la camada eran machos.

**Agente ulcerogénico.** Para la producción de úlceras se utilizó etanol absoluto a la dosis de 1 ml por animal.

**Preparación del patrón.** Se disolvió en agua destilada la cantidad necesaria de omeprazol para administrar una dosis de 20 mg /kg.

**Descripción de la técnica.** El material biológico se distribuyó en tres lotes de 6 animales cada uno, de la siguiente forma:

Lote 1 (control): 6 animales, tratados únicamente con el vehículo, agua destilada.

Lote 2 (patrón): 6 animales, tratados con el medicamento, omeprazol.

Lote 3 (problema): 6 animales, tratados con el extracto de la planta objeto de estudio, extracto de llantén concentrado a punto miel, a una concentración de 50 mg/kg peso.

Los productos se administraron vía oral media hora antes de la administración del agente ulcerogénico, en una proporción de 1 ml/ 200 g de peso de animal, tal como reporta la fase de estandarización.

Transcurrida una hora de la administración del etanol, los animales fueron sacrificados por asfixia con cloroformo, e inmediatamente se les efectuó la laparotomía en el tercio anterior de la línea media abdominal, extrayéndose el estómago que fue abierto por la curvatura mayor. Se lavó cuidadosamente con una corriente suave de agua. Se extendieron los estómagos sobre una tabla de plastoformo mediante alfileres. La severidad de las lesiones gástricas se analizó por observación al microscopio estereoscopio, procediéndose a su valoración, midiendo el tamaño de las lesiones en milímetros; así como contando el número de los mismos en cada caso.

El porcentaje de actividad se obtuvo con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Actividad} = \frac{\text{N}^{\circ} \text{ Lesión blanco} - \text{N}^{\circ} \text{ Lesión problema} \times 100}{\text{N}^{\circ} \text{ Lesión blanco}}$$

Se calculó del porcentaje de eficacia con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Eficacia} = \frac{\% \text{ Actividad problema} \times 100}{\% \text{ Actividad control}}$$

Se obtuvo el número de lesiones contando las mismas y el grado de lesión se obtuvo sumado el tamaño en milímetros de todas las lesiones.

Una vez realizada la prueba de actividad gastroprotectora se continuó los estudios con el extracto que presentó mejores resultados respecto a los demás, frente al medicamento control.

**Determinación de Sólidos Totales y Humedad.** Para la determinación del porcentaje de sólidos totales se procedió de la siguiente manera:

Se pesó la cápsula seca, vacía y limpia.

Se pesó la cápsula con 2 - 3 gramos del extracto.

Se llevó a la estufa a 80°C por 5 horas.

Se sacó de la estufa y se colocó en un desecador.

Se pesó cada media hora hasta peso constante.

Finalmente se calculó sólidos totales y humedad con las siguientes formulas:

$$\text{S.T.} = \frac{P_{\text{muestra seca}} - P_{\text{cvacia}}}{P_{\text{muestra inicial}}} \times 100$$

Es decir:

$$\text{HUMEDAD} = 100 - \text{SÓLIDOS TOTALES}$$

Donde:

$$P_c = \text{Peso cápsula}$$

**Evaluación fitoquímica.** Para determinar la presencia de metabolitos secundarios en los extractos utilizados se siguió el método recomendado por Olga de Lock.<sup>3</sup>

**Formulación de un fitomedicamento.**

Se formuló un gel bebible de administración oral, para lo cual se experimentó diferentes concentraciones del extracto para determinar la dosis óptima.

La técnica para la preparación del gel de llantén fue la siguiente:

1. En un vaso de precipitado, se colocó 50 ml de agua destilada, se añadió 0.80 g

de gelatina y se puso a fuego para disolver totalmente la gelatina. (# 1)

2. En otro vaso de precipitado, se colocó 50 ml de agua destilada y disolvió el benzoato de sodio, stevia, y el aromatizante. (# 2)

3. En un tubo de ensayo se pesó el extracto y con ayuda del etanol 70 % se disolvió completamente para que no queden residuos.

4. Una vez disuelto el extracto, se trasvasó al vaso # 1.

5. Se trasvasó el vaso # 2 al vaso # 1.

6. Finalmente se enrasó en una probeta a 100 ml con agua destilada.

### **Control de calidad del gel**

#### **a) Características Físicoquímicas**

Se realizó controles de calidad tomando en cuenta:

##### ➤ PH

El PH se determinó con ayuda del PH metro.

##### ➤ Densidad

La densidad se determinó por el método gravimétrico del picnómetro.

##### ➤ Estabilidad en escala de centrifugación

Se determinó la velocidad máxima en rpm en el que el fitomedicamento mantiene una buena estabilidad.

#### **b) Características Microbiológicas**

El análisis microbiológico se realizó en el laboratorio LAN (Laboratorio de alimentos y nutrición) de la Facultad de Bioquímica y Farmacia.

### **Evaluación de la actividad gastroprotectora del fitomedicamento.**

Se procedió de la misma forma que para el extracto puro, se siguió el método descrito por el CYTED (1981).<sup>4</sup>

**Prueba cicatrizante.** En la prueba cicatrizante se comparó el porcentaje de actividad y eficacia del medicamento omeprazol y el extracto seleccionado con mejor actividad, en este caso el etanólico; la prueba se realizó durante el lapso de una semana. Se utilizó el mismo material biológico que se distribuyeron en lotes de la siguiente forma:

Lote 1 (control): tratado únicamente con el vehículo, agua destilada.

Lote 2 (patrón): tratado con el medicamento, omeprazol.

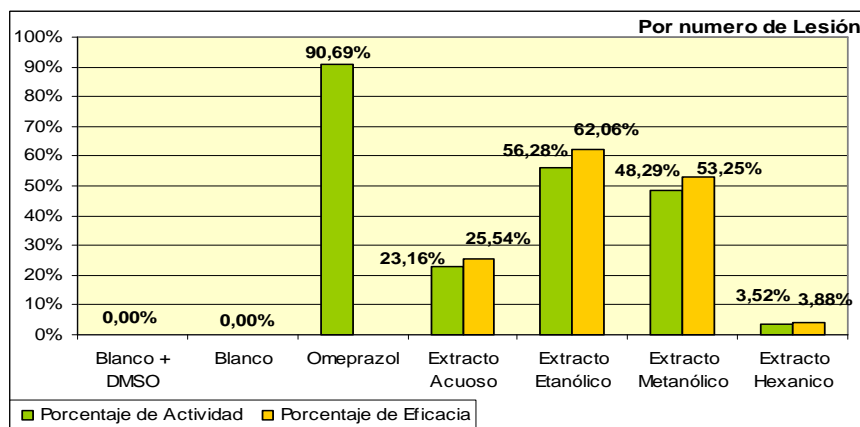
Lote 3 (problema): tratado con el extracto etanólico de llantén concentrado a punto miel, a una concentración de 50 mg/kg peso.

El primer día se produjo úlceras en las ratas Wistar, inducidas por etanol absoluto, en una proporción de 1 ml/ 200 g de peso de animal, posteriormente se esperó una hora y se les administró el control, el patrón y el extracto etanólico de llantén y media hora después se administró su alimentación, el resto de la semana solamente se les administró los tratamientos media hora antes de su alimentación normal que fue de dos veces al día. Al transcurso de la semana los animales fueron sacrificados por asfixia con cloroformo, e inmediatamente se les efectuó la laparotomía en el tercio anterior de la línea media abdominal, para luego extraer el estómago que fue abierto por la curvatura mayor, lavándose cuidadosamente con una corriente suave de agua. Se extendieron los estómagos sobre una tabla de plastroformo mediante alfileres. La severidad de las lesiones gástricas se analizó por observación al estereomicroscopio, procediéndose a su valoración, midiendo el tamaño de las lesiones en milímetros y contando el número de los mismos en cada caso.

**Análisis estadístico.** Todos los datos se evaluaron estadísticamente empleando la media  $\pm$  DS. Además los resultados fueron sometidos a un programa estadístico SPSS versión 6.1. (SPSS 1994) con un intervalo de confianza del 95 % por el nivel de significancia que representa, se realizó el test de ANOVA para las pruebas no paramétricas de Kruskal Wallis y para las no paramétricas el test de Mann – Whiney<sup>5</sup>.

## **RESULTADOS**

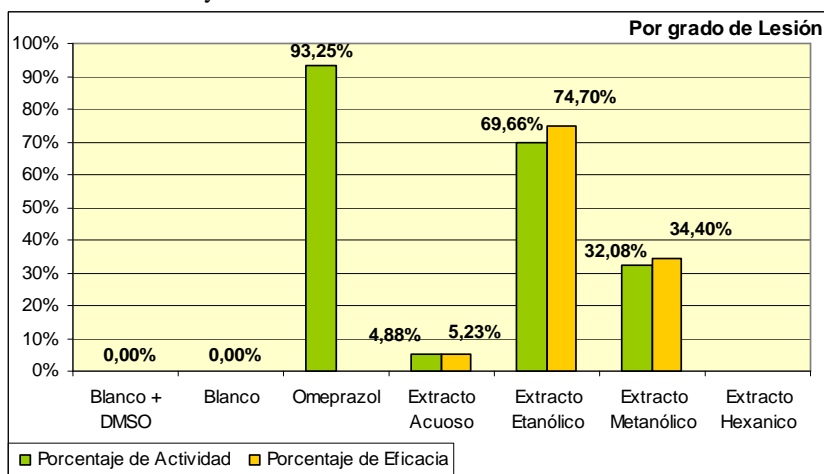
Los resultados del porcentaje de actividad gastroprotectora para el extracto acuoso de llantén en relación al número de lesiones producidas por el agente ulcerogénico es de 21.16 % y el porcentaje de efectividad es de 25.54 %, el porcentaje de actividad gastroprotectora para el extracto etanólico de las mismas es de 56.28 % y el porcentaje de efectividad es de 62.06 %, el porcentaje de actividad para el extracto metanólico y hexánico, es de 48.29 % y 3.52 % respectivamente y de efectividad 53.25 % y 3.88% respectivamente. (Ver Gráfico 1).



**Gráfico 1. Porcentaje de actividad y eficacia en relación al tratamiento por número de lesión**

Con respecto al grado de lesiones el porcentaje de actividad para el extracto acuoso es de 4.88 % y de efectividad es de 5.23 %, para el extracto etanólico el porcentaje de actividad es de 69.66 % y de efectividad

es 74.70 %, para el extracto metanólico el porcentaje de actividad es de 32.08 % y de efectividad es de 34.40 %.(Ver Gráfico 2).



**Gráfico 2. Porcentaje de actividad y eficacia en relación al tratamiento por grado de lesión**

Los resultados evidencian que el omeprazol y el extracto etanólico presentan estadísticamente similar porcentaje de actividad y efectividad respecto a los otros extractos.

La marcha fitoquímica preliminar, así como el screening fitoquímico por fraccionamiento; evidenció la presencia, en las hojas de llantén, los taninos, flavonoides en una concentración moderada, saponinas y alcaloides en una concentración leve.

**Tabla 1. Resultados de la marcha fitoquímica preliminar**

METABOLITO	REACCIÓN	RESULTADO
FLAVONOIDES	SHINODA	++
	GELATINA	++
TANINOS	CLORURO FÉRRICO	++
SAPONINAS	INDICE DE ESPUMA	+
	MAYER	+
ALCALOIDES	DRAGUENDORF	+

**Formulación de un fitomedicamento.** Primero se calculó la cantidad óptima de extracto para la formulación:

Cantidad de extracto para formular el gel al 5 %:

$$\begin{array}{r} 1.74 \text{ g ext. Hum.} \text{ ----- } 1.08 \text{ g ext. Seco} \\ x \text{ ----- } 5.00 \text{ g ext. Seco} \\ x = 8.05 \text{ g ext. Hum.} \end{array}$$

La dosificación del extracto es de 50 mg p.a/ 1000 g peso rata, por tanto:

$$\begin{array}{r} 8.05 \text{ g ext. Hum.} \text{ ----- } 100 \text{ ml gel} \\ 0.05 \text{ g} \text{ ----- } x \\ X = 0.62 \text{ ml gel} \text{ ----- } 1000 \text{ g rata} \\ X \text{ ----- } 200 \text{ g rata} \\ X = 0.124 \text{ ml gel} \end{array}$$

La cantidad del gel para dosificar es mínima, muy complicado de dosificar y por tanto se descartó la opción al 5 %.

Cantidad de extracto para formular el gel al 2 %:

$$\begin{array}{r} 1.74 \text{ g. ext. Hum.} \text{ ----- } 1.08 \text{ g ext. seco} \\ x \text{ ----- } 2.00 \text{ g ext. seco} \end{array}$$

$$\begin{array}{r} x = 3.22 \text{ g ext. Hum.} \\ 3.22 \text{ g ext. Hum.} \text{ ----- } 100 \text{ ml gel} \\ 0.05 \text{ g} \text{ ----- } x \\ X = 1.55 \text{ ml gel} \text{ ----- } 1000 \text{ g rata} \\ X \text{ ----- } 200 \text{ g rata} \\ X = 0.31 \text{ ml gel} \end{array}$$

La cantidad del gel para dosificar sigue siendo poca y complicado de dosificar y por tanto se descartó la opción al 2 %.

Cantidad de extracto para formular el gel al 1 %:

$$\begin{array}{r} 1.74 \text{ g ext. Hum.} \text{ ----- } 1.08 \text{ g ext.seco} \\ X \text{ ----- } 1.00 \text{ g ext. Seco} \\ X = 1.61 \text{ g ext. Hum.} \end{array}$$

$$\begin{array}{r} 1.61 \text{ g ext. Hum.} \text{ ----- } 100 \text{ ml gel} \\ 0.05 \text{ g} \text{ ----- } x \\ X = 3.1 \text{ ml gel} \text{ ----- } 1000 \text{ g rata} \\ X \text{ ----- } 200 \text{ g rata} \\ X = 0.62 \text{ ml gel} \end{array}$$

La cantidad del gel para dosificar es considerable, fácilmente dosificable con ayuda de una jeringa de 1 cc y por tanto se utilizó la opción al 1 %.

**Tabla 2. Diferentes formulaciones del fitomedicamento**

FORMULACION	# 1	# 2	# 3	# 4
<b>Extracto 1%</b>	1.61 g	1.61 g	1.61 g	1.61 g
<b>Gelatina</b>	1.00 g	1.00 g	1.00 g	0.80 g
<b>CMC</b>	0.50 g	0.30 g	0.20 g	-----
<b>Benzoato de sodio</b>	0.50 g	0.50 g	0.50 g	0.50 g
<b>Stevia</b>	0.02 g	0.02 g	0.05 g	0.20 g
<b>Aromatizante</b>	0.01 ml	0.01 ml	0.01 ml	0.50 ml
<b>Alcohol</b>	1.00 ml	1.00 ml	1.00 ml	1.00 ml
<b>Agua dest. csp.</b>	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml

Formulación # 1: Tiene buena consistencia y aspecto, pero en la boca formó una capa melosa de difícil disolución, lo cual se debe al carboxi metil celulosa, casi no se siente el edulcorante.

Formulación # 2: La consistencia y el aspecto siguen siendo buenos, pero en la boca continua la formación de la capa melosa, le faltó edulcorante.

Formulación # 3: En la boca continua la sensación melosa por la mínima cantidad de CMC, muy poco edulcorante.

Formulación # 4: El aspecto y consistencia son adecuadas, al descartar el uso del CMC.

**Control de calidad del fitomedicamento formulado.**

Respecto a las condiciones de calidad los resultados fueron los siguientes:

**a) Características fisicoquímicas:**

- Densidad: 1.01816 g/ml (T° 20 ° C)
- PH: 5.4
- Estabilidad en escalas de centrifugación: 2500 rpm

**b) Análisis microbiológico:**

El análisis microbiológico realizado en la Facultad de Bioquímica y Farmacia en el laboratorio de LAN dio como resultado: Ausencia de bacterias patógenas.

**Evaluación de la actividad gastroprotectora del fitomedicamento.**

**Tabla 3. Promedio del número de lesiones y grado de lesión del fitomedicamento y el extracto etanólico**

Tipo de Muestra	Numero de Lesiones Producidas	Grado de Lesión [mm]
Extracto Etanólico	2	16,9
Fitomedicamento	2	4,4

El test de normalidad dio un valor de p-value < 0,05 por lo que no se acepta la normalidad de los datos.

Se realizó la comparación de los datos obteniéndose un valor de p-value = 1, 0000 por lo que se acepta la hipótesis, es decir que el extracto etanólico presenta

estadísticamente los mismos resultados que el fitomedicamento formulado, no existe diferencia significativa.

**Prueba cicatrizante.**

**Tabla 4. Número y grado de lesiones producidas en el lote de ratas tratadas con blanco**

LOTE DE ANIMALES	TAMAÑO DE ULCERAS (mm)	TOTAL NÚMERO DE LESIONES	TOTAL GRADO DE LESION (mm)
1	4, 5, 4, 5, 2	5	20
2	2, 11	2	13
3	4, 3, 1, 2	4	10
4	7, 4, 5, 3, 5	5	24
5	3, 7, 8	3	18
6	8, 6	2	14
<b>PROMEDIO (x)</b>		3.5	16.5

**Tabla 5. Número y grado de lesiones producidas en el lote de ratas tratadas con fitomedicamento**

LOTE DE ANIMALES	TAMAÑO DE ULCERAS (mm)	TOTAL NÚMERO DE LESIONES	TOTAL GRADO DE LESION (mm)
1	0	0	0
2	0	0	0
3	2	1	2
4	0	0	0
5	2	1	2
6	0	0	0
<b>PROMEDIO (x)</b>		0.33	0.67

**Tabla 6. Número y grado de lesiones producidas en el lote de ratas tratadas con extracto etanólico**

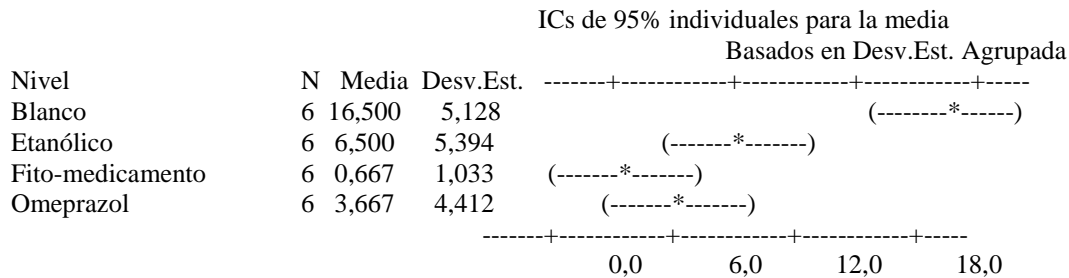
LOTE DE ANIMALES	TAMAÑO DE ULCERAS (mm)	TOTAL NÚMERO DE LESIONES	TOTAL GRADO DE LESION (mm)
1	5, 4, 2, 2	4	13
2	0	0	0
3	5, 2	2	7
4	4, 3, 3	3	10
5	2, 1, 6	3	9
6	0	0	0
<b>PROMEDIO (x)</b>		2	6.5

**Tabla 7. Número y grado de lesiones producidas en el lote de ratas tratadas con omeprazol**

LOTE DE ANIMALES	TAMAÑO DE ULCERAS (mm)	TOTAL NÚMERO DE LESIONES	TOTAL GRADO DE LESION (mm)
1	0	0	0
2	10, 2	2	12
3	0	0	0
4	2, 1	2	3
5	4	1	4
6	3	1	3
<b>PROMEDIO (x)</b>		1	3.67

**Tabla 8. El test de ANOVA con un factor: GRADO DE LESION (mm) vs. Tratamiento**

Fuente	GL	SC	MC	F	P-value
Tratamiento	3	849,7	283,2	14,92	0,000
Error	20	379,7	19,0		
Total	23	1229,3			



Según los resultados, se puede asegurar con un nivel de confianza del 95%, que los promedios del grado de lesión que se observan en los cuatro diferentes tratamientos tienen diferencias significativas, ya que el valor de P-value < 0,05. Ello significa que el blanco ha demostrado un promedio de lesión muy por encima de los demás, obteniéndose resultados parecidos entre el extracto etanólico, del fitomedicamento y el omeprazol, siendo el valor promedio del fitomedicamento el que más se acerca al resultado promedio del omeprazol.

**DISCUSIÓN**

La gran complejidad en Bolivia sobre los medicamentos gastroprotectores respecto a su uso y costo, orienta a utilizar como alternativa la fitoterapia, en el presente

trabajo se plantea la formulación de un fitomedicamento con actividad gastroprotectora a partir de extractos de llantén (*Plantago major*).

Algunos estudios realizados indican que los extractos acuosos, etanólicos y metanólicos de hojas de llantén tienen marcada actividad antiulcerogénica, en la úlcera inducida por estrés de inmersión en ratas. También los estudios indican que la infusión de hojas, tallos y semillas adquiridas en 20 centros naturistas de Guatemala inhiben la inflamación por carragenina en rata. Ensayos clínicos con extractos acuosos de hojas desecadas y granuladas se han utilizado exitosamente en el tratamiento de úlceras gástricas. La aplicación local del extracto produjo mejoría en 77 % de casos de úlceras de los miembros inferiores.<sup>6</sup>



En la piodermia experimental por *Staphylococcus aureus* en ratas, se demostró que las lesiones tratadas con una pomada a base de la tintura de dos especies de llantén: *P. major* y *P. lanceolata*, sanan más rápidamente que los controles sin tratamiento, evitando la infección y reduciendo el tiempo de cicatrización.<sup>6</sup>

Estudios farmacológicos demuestran que la administración acumulativa del extracto de hojas ( 80, 160, 320, 640 mg/kg) por vía intra gástrica produjo un ligero descenso de la presión arterial; por vía intravenosa (10, 20, 40, 80 mg/kg), produjo hipotensión arterial bloqueada por difenilhidramina; en la traquea de cobayo produjo relajación de la musculatura lisa aún en presencia de serotonina, histamina o acetilcolina y en conejos no tuvo efecto protector contra el choque anafiláctico inducido por albúmina de huevo.<sup>6</sup>

Ensayos experimentales donde se utilizaron plantas con un evidente efecto antiulcerogénico, demuestran que el *Plantago major* tiene efecto de realzar las propiedades protectoras del moco gástrico en estómagos de perros.<sup>6</sup>

En la presente investigación se comparó la actividad gastroprotectora de los diferentes extractos de *Plantago major* observándose que el extracto etanólico presenta mayor porcentaje de actividad y de efectividad respecto a los extractos acuoso, metanólico y hexánico. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Pinto, 2006<sup>7</sup>, en el que se muestran mayor eficacia para el extracto etanólico frente al extracto acuoso.

Continuando con los estudios en el extracto etanólico, se evidencia, por medio de la marcha fitoquímica preliminar y screening fitoquímico por fraccionamiento, una significativa concentración de flavonoides y taninos. Datos corroborados con la investigación de Pinto, 2006<sup>7</sup>. En base a estos datos se podría deducir que la actividad gastroprotectora del extracto de *Plantago major*, en parte es gracias a que en su composición contiene los flavonoides y taninos. Los taninos gracias a la propiedad astringente por su capacidad de unión a proteínas, actúa como cicatrizante, al unirse a la piel forma una capa protectora que permite que los tejidos subyacentes se regeneren.<sup>8</sup>

El fitomedicamento formulado con extracto etanólico de *Plantago major* presenta estadísticamente la misma actividad gastroprotectora que el extracto puro y las condiciones de calidad fisicoquímicas están dentro lo aceptable. El análisis microbiológico mostró ausencia de bacterias patógenas. Dentro la prueba cicatrizante que se realizó, el fitomedicamento formulado presenta estadísticamente la misma actividad cicatrizante que el medicamento control (omeprazol).

## AGRADECIMIENTOS

Al Programa de Fármacos, Alimentos y Cosméticos de la Facultad de Bioquímica y Farmacia de la Universidad Mayor de San Simón por el apoyo técnico recibido

durante el desarrollo del presente trabajo. Y a la Cooperación Sueca ASDI/SAREC por el financiamiento recibido.

## REFERENCIAS

1. Kosman T. Salud y Plantas Medicinales. Nuestra Capacidad de Estar Sanos por Naturaleza. Buenos Aires: Planeta; 1992.
2. Plantas medicinales: Llantén. En: Revista Mundo Nuevo. Edición 75: Chile; 2010. Disponible en: [www.mundonuevo.cl/](http://www.mundonuevo.cl/)
3. Bustamante Z. Texto de Farmacognosia. Facultad de Bioquímica y Farmacia. Universidad Mayor de San Simón. Cochabamba: Universitaria; 1988.
4. CYTED. Estado de la industria fitofarmacéutica en Bolivia. Reunión de coordinación Inetrnacional: Subprograma X. Química Fitofarmacéutica; 1981.
5. Johnson DE. Métodos multivariados aplicados al análisis de datos. Mexico: Paraninfo; 2000.
6. Steven A. Experimental study of the effect of the phytomixture made of leaves of *Plantago major* and *Achillea millenfolium* on the secretion activity of the stomach in dogs. Disponible en: [www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)
7. Pinto Davalos J. Evaluación de la actividad gastroprotectora de los extractos de llantén (*Plantago major*) [Tesis de Maestría]. La Paz: Universidad Mayor de San Andrés; 2006.
8. Sagazata J. La medicina está en nuestras manos. Tiraque: Proyectos de Salud; 1996.