



## ARTÍCULO ORIGINAL CUANTITATIVO

### **ESTANDARIZACIÓN DE PARÁMETROS PARA EL CONTROL DE LA CALIDAD DEL EXTRACTO BLANDO DE CALÉNDULA OFICINALIS L.**

### **STANDARDIZATION OF PARAMETERS FOR THE CONTROL OF THE QUALITY OF THE SOFT EXTRACT OF CALÉNDULA OFICINALIS L.**

*Autores:* Alfredo Cañada Rodríguez,<sup>1</sup> José Antúnez Coca,<sup>2</sup> Julio Cesar Escalona Arranz<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Licenciado en Tecnología de la Salud perfil Servicios Farmacéuticos. Profesor Asistente del departamento de Tecnología. Facultad de Enfermería Tecnología. Universidad de Ciencias Médicas Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: [bryan@fts.scu.sld.cu](mailto:bryan@fts.scu.sld.cu)

<sup>2</sup> Licenciado en Educación Especialidad Química. Doctor en Ciencias Pedagógicas. Profesor Titular del Departamento de Informática. Facultad de Enfermería Tecnología. Universidad de Ciencias Médicas Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: [jose.antunez@infomed.scu.sld.cu](mailto:jose.antunez@infomed.scu.sld.cu)

<sup>3</sup> Licenciado en Ciencias Farmacéuticas. Doctor en Ciencias Farmacéuticas. Profesor Titular del Departamento de Farmacia. Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: [jcea@uo.edu.cu](mailto:jcea@uo.edu.cu)

#### **RESUMEN**

*Introducción:* La Caléndula officinalis L., o flor de muerto, como se le conoce comúnmente, es una planta medicinal aprobada por el Ministerio de Salud Pública por su actividad biológica demostrada y a pesar de que tiene indicaciones en diferentes afecciones de la cavidad bucal, no existe en Cuba una forma farmacéutica específica con este fin, por lo que existe la necesidad de buscar formas farmacéuticas con principios activos naturales que garanticen la adherencia al tratamiento por el paciente y evoluciones clínicas satisfactorias en el tratamiento estomatológico, con una calidad farmacéutica aceptable. *Objetivo:* establecer de forma preliminar los parámetros de control de calidad en el extracto blando de las flores de Caléndula Officinalis L. para uso estomatológico. *Métodos:* Se realizó un estudio experimental, de corte longitudinal y toma de datos prospectivo con el fin de elaborar un extracto blando y establecer sus parámetros de calidad según las normas establecidas. *Resultados:* los parámetros propuestos fueron: sólidos totales 34,4 – 35,2 %; densidad relativa 1,080 -1,106 g/mL; pH 4,84-5,03; cenizas totales 1,28 -1.30%, entre otros. *Conclusiones:* los resultados obtenidos constituyen parámetros preliminares para realizar los controles de calidad y estandarizar a este nuevo extracto natural para su utilización como ingrediente activo en preparaciones farmacéuticas de uso estomatológico.



## ARTÍCULO ORIGINAL CUANTITATIVO

**Palabras claves:** extracto blando, jalea, flores de Caléndula officinalis L., Estomatología, parámetros de calidad

### ABSTRACT

*Introduction:* Calendula officinalis L., or flower of the dead, as it is commonly known, is a medicinal plant approved by the Ministry of Public Health for its proven biological activity and although it has indications in different conditions of the oral cavity does not exist in our country a specific pharmaceutical form for this purpose, so there is a need to look for pharmaceutical forms with natural active ingredients that guarantee adherence to treatment by the patient and satisfactory clinical developments in stomatological treatment, with an acceptable pharmaceutical quality. *Objective:* to establish preliminary form the parameters of quality control in the soft extract of the flowers of Calendula officinalis L. for stomatological use. *Methods:* An experimental study of longitudinal cut and prospective data collection was carried out in order to elaborate a soft extract and establish its quality parameters according to the established norms. *Results:* the proposed parameters were: total solids 34.4 - 35.2%; relative density 1.080 -1.106 g / mL; pH 4.84-5.03; total ashes 1.28 -1.30%, among others. *Conclusions:* the results obtained are preliminary parameters to perform quality controls and standardize this new natural extract for use as an active ingredient in pharmaceutical preparations for stomatological use.

**Key words:** soft extract, jelly, flowers of Calendula officinalis L., stomatology, quality parameters

### INTRODUCCIÓN

La medicina natural es el pilar principal de la prestación de servicios de salud, o su complemento en varios países del mundo. De hecho, la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde hace algunas décadas ha recomendado incluir en los programas de salud la medicina tradicional y natural (MTN), al aprovechar los recursos locales, como medicamentos sobre la base de las plantas medicinales.<sup>1,2</sup>

La fitoterapia es aquella modalidad terapéutica que se basa en el empleo de plantas medicinales para la solución de problemas de salud. Heredera del conocimiento popular, ha servido para el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades, incluidas las bucodentales.<sup>2-4</sup>

La *Caléndula Officinalis L.* es una de las especies vegetales utilizadas en el tratamiento de estas afecciones bucales con grandes perspectivas desde el punto de vista terapéutico.<sup>5,6</sup> Es una planta nativa de Europa que en la actualidad se cultiva en todo el mundo, utilizada en la preparación de productos terminados en las industrias farmacéuticas. Es una hierba anual que crece adecuadamente en condiciones de cultivo y sus flores cumplen con los requisitos establecidos por las farmacopeas internacionales para su uso como planta medicinal. Desde un punto de vista químico, se ha descrito la presencia de saponinas triterpénicas derivadas del ácido oleanólico y alcoholes triterpénicos, además contiene aceites esenciales flavonoides, esteroides libres, esterificados y glucosilados, carotenos y xantofilas, ácidos fenólicos, mucílagos, taninos, cumarinas, polisacáridos solubles en agua, sustancias pépticas y hemicelulosas.<sup>7-11</sup>

En Cuba, la *Caléndula Officinalis L.* es una de las plantas medicinales aprobadas por el Ministerio de Salud Pública (MINSAP) desde la década del 90 y reportada en el Formulario Nacional de Fitofármacos y Apifármacos.<sup>7</sup> Su estudio como planta medicinal ha demostrado su actividad biológica a través de sus propiedades analgésicas, antiinflamatoria<sup>12,13</sup> cicatrizante,<sup>14-17</sup> astringente,<sup>18</sup> fungicida,<sup>19</sup> antibacteriana,<sup>20-22</sup> antiemética, antiviral,<sup>23</sup> antipirética, afrodisiaca,



## ARTÍCULO ORIGINAL CUANTITATIVO

antigenotóxica<sup>24</sup> antihipertensiva y antiespasmódica. Otras propiedades informadas<sup>25</sup> son colagogo, colerética, hipolipemiente, inmuno estimulante, antigripal, antihemorrágica y antitumoral.<sup>26,27</sup>

Considerando las propiedades cicatrizantes, analgésicas y antibacterianas referidas para la especie y las bondades que presenta esta planta; en Cuba suele emplearse el extracto fluido o tintura de *Caléndula Officinalis* L. como colutorio disuelto en agua para el tratamiento de enfermedades ulcerativas e infecciosas de las mucosas humanas, en particular de la mucosa bucal.<sup>9,28,29</sup> Este procedimiento genera varios inconvenientes como son: no uniformidad de dosis (debido a los grados de dilución a que conlleva su preparación); rápida eliminación del medicamento de las zonas afectadas (al ser una solución que carece de la viscosidad suficiente para que se adhiera a la mucosa bucal y ejerza adecuadamente la acción farmacológica); composición etanólica (induce un aumento del pH bucal, provocando irritación local y propiciando el crecimiento de bacterias que dañan el esmalte de los dientes y a su vez provoca halitosis.<sup>30</sup>

Estas limitaciones de las formulaciones a base de etanol disponibles en la práctica estomatológica en Cuba, muestra la necesidad de desarrollar nuevas formulaciones farmacéuticas cuyos principios activos sean de origen natural como la caléndula para el tratamiento de las enfermedades y urgencias estomatológicas, dentro de estas se encuentran las jaleas farmacéuticas, formulaciones de amplia utilización para aplicaciones sobre mucosas. Las que cuentan con gran aceptación por los pacientes producto de las mejoras del sabor y compatibilidad con los tejidos, permiten un mayor ajuste y uniformidad de dosis, tiempo de permanencia en la zona de aplicación y con ello garantía de mejor efecto farmacológico, así como resultan más estables desde el punto de vista químico.<sup>31-34</sup>

La mayoría de las formas farmacéuticas pueden ser preparadas a partir de extractos y existe una gran variedad de formas farmacéuticas en la literatura científica a partir de productos naturales. Los extractos son materias primas que contienen cantidades variables, pero siempre pequeñas, de principios activos y grandes cantidades de material secundario los que de manera significativa pueden afectar la tecnología de fabricación y/o estabilidad de las formas farmacéuticas con productos naturales.<sup>35</sup>

En el diseño de la formulación de productos fitoterapéuticos se deben considerar no solo la biodisponibilidad y estabilidad de los principios activos, sino también las características de los componentes secundarios del extracto y los factores externos que puedan influir en la preparación relacionado con su conservación y calidad, para poder emplear un extracto de óptima calidad, se debe estandarizar el extracto ya que es muy difícil usar un extracto que tiene una composición variable o no estándar. Esto perjudicaría la formulación del producto final elaborado.<sup>36</sup>

En tal sentido el objetivo de este estudio es establecer de forma preliminar los parámetros de control de calidad en el extracto blando de las flores de *Caléndula officinalis* L; como un nuevo ingrediente activo (libre de etanol), para la preparación de jalea como forma farmacéutica semi sólida, de uso estomatológico.

### MÉTODO

Se realizó un estudio experimental, de corte longitudinal y toma de datos prospectivo con la finalidad de obtener un extracto blando de *Caléndula officinalis* y estandarizar sus parámetros de calidad para emplearlo como principio activo en la elaboración de una forma farmacéutica semisólida para tratar la mucosa bucal.



## ARTÍCULO ORIGINAL CUANTITATIVO

Para la obtención del extracto blando (EB) de *Caléndula officinalis* L, se procedió primeramente a la preparación del extracto fluido por el método de reperlación con 4 extracciones descrito en la Norma Ramal de Salud Pública 311/1992(NRSP 311/1992),<sup>37</sup> empleando etanol al 70% como menstruo a partir de las flores recolectadas en tres meses diferentes de su floración entregadas y certificadas, por el laboratorio de control de calidad de la dirección provincial de salud con especificaciones de calidad acorde a la NRSP 323/1992<sup>38</sup> y así obtener un lote de extracto fluido por cada uno de los meses de recolectada ( enero, febrero y marzo 2016).

A los tres lotes de extracto fluido obtenidos se le realizó el control de calidad según los Métodos de Ensayos establecidos en la NRSP 312/1992<sup>39</sup> y se compararon con las especificaciones de calidad establecidos en la NRSP 320/1992,<sup>40</sup> requisitos indispensables que deben cumplir estos lotes para poder proceder con la elaboración del EB. El EB de cada uno de los lotes se obtuvo por el método de concentración a vacío del extracto fluido, en un rotoevaporador (IKA WERKE GMBH & Co., Alemania) con capacidad de 1000 ml. Se colocaron 500 mL del extracto fluido, se ajustó el baño de agua del equipo a  $42 \pm 2^{\circ}\text{C}$ , y se aplicó un vacío de aproximadamente -101 kPa.

Se concentró el extracto hasta aproximadamente un cuarto del volumen inicial, los extractos así obtenidos, fueron unidos, medidos y concentrados hasta lograr una proporción de un mililitro de extracto, por cada dos gramos de droga seca, según lo establece la NRSP311/ 1992. Se evaluaron las propiedades organolépticas, (mediante inspección por los sentidos, color, la apariencia, el olor y el sabor) y propiedades físico químicas específicas para estos preparados densidad relativa, sólidos totales, y cenizas totales, según lo establece NRSP312 /1992 y pH según Norma Cubana 90-13-13.<sup>41</sup>

Se consideraron criterios cualitativos expresados en su composición química, a través de los ensayos descritos en la técnica de tamizaje fitoquímico, según la siguiente guía.<sup>42</sup>

METABOLITOS	ENSAYOS
<b>Alcaloides</b>	Dragendorff
	Mayer
	Wagner
<b>Triterpenos y esteroides</b>	Solkowski
	Lieberman burchard
	Rosemheim
<b>Quinonas</b>	Borntrager
	Variante con benceno
<b>Cumarina</b>	Baljet
<b>Saponinas</b>	Espuma
<b>Resinas</b>	Resinas
<b>Aceites esenciales y sustancias grasas</b>	Sudan II
	Papel en blanco
<b>Azucares reductores</b>	Benedict
	Fehling
<b>Taninos y fenoles</b>	Cloruro férrico
<b>Aminoácidos libres y aminas en general</b>	Ninhidrina
<b>Carbohidratos</b>	Molisch



## ARTÍCULO ORIGINAL CUANTITATIVO

<b>Glucósidos</b>	Kedde
<b>Flavonoides</b>	Ácido sulfúrico (conc), Shinoda, Álcalis, Rosenheim
<b>Aceites esenciales y sustancias grasas</b>	Sudan II  Papel en blanco
<b>Azúcares reductores</b>	Benedict Fehling
<b>Taninos y fenoles</b>	Cloruro férrico
<b>Aminoácidos libres y aminas en general</b>	Ninhidrina
<b>Carbohidratos</b>	Molisch
<b>Glucósidos</b>	Kedde
<b>Flavonoides</b>	Ácido sulfúrico (conc), Shinoda, Álcalis, Rosenheim

En todos los casos, se comprobó la normalidad de los datos para confirmar la validez de análisis estadístico.

### RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran los resultados del control de calidad realizado al extracto fluido de *Caléndula Officinalis L.* para posterior obtención del extracto blando.

Tabla 1. Resultado de los parámetros Físico químico del Extracto fluido de *Caléndula Officinalis L.*

Lotes	Replicas	Características organolépticas	Densidad relativa (g/mL)	Índice de refracción	pH	Sólidos totales (%)
1	1	Apariencia de un líquido oscuro, color ámbar, olor característico y sabor amargo.	0.975	1,380	5,4	15,2
	2		0.975	1,380	5,3	15,8
	3		0.975	1,380	5,3	15,4
2	1	Apariencia de un líquido oscuro, color ámbar, olor característico y sabor amargo.	0.980	1.382	5,1	15,4
	2		0.980	1.382	5,1	15,2
	3		0.980	1.382	5,1	15,2
3	1	Apariencia de un	0.978	1.380	4,9	15,8

## ARTÍCULO ORIGINAL CUANTITATIVO

	2	líquido oscuro, color ámbar, olor característico y sabor amargo.	0.979	1.380	4,9	15,6
	3		0.980	1.381	4,9	15,7

Fuente: Hoja de Análisis de Laboratorio

En los resultados obtenidos de las características organolépticas del extracto blando de Caléndula Officinalis L., se aprecia que los 3 lotes se presentan como una masa semisólida, con aspecto viscoso y resinoso al tacto, de color ámbar oscuro, con sabor ligeramente amargo y olor característico a la planta estudiada.

Otros parámetros físico-químicos estudiados según los valores máximos y mínimos promediados se presentan en la tabla 2.

Tabla 2. Parámetros físico-químicos del extracto blando de caléndula Officinalis L. (datos no reportados)

Lotes	Replicas	Sólidos totales (%)	Densidad relativa g/mL	pH	Cenizas totales (%)
1	1	34.4	1.080	4,84	1.28
	2	35.2	1.080	4,84	1.29
	3	35.2	1.081	4,83	1.29
2	1	34.4	1.106	4.99	1.30
	2	34.6	1.096	4.99	1.30
	3	34.4	1.098	4.98	1.29
3	1	35.0	1.087	5.01	1.29
	2	34.6	1.087	5.03	1.28
	3	34.4	1.086	5.03	1.28

Fuente: Resultados de experimentación

En la tabla 3 se describen los parámetros de control de calidad organolépticos y físico-químicos del extracto blando de la Caléndula officinalis L. que se proponen como valores preliminares para implementar el procedimiento de control de calidad, para este tipo de preparación estos son los siguientes: sólidos totales 34.4- 35.2%; Densidad relativa 1.080 -1.106 g / mL; pH 4,83 – 5.03; Cenizas totales 1,28 – 1.30%.

Tabla 3. Valores del extracto blando de caléndula Officinalis L.

Parámetros de calidad	Promedio	Mínimo	Máximo
Color	Ámbar		
Olor	Característico a la planta		
Sabor	Amargo		
Al tacto	Viscosa		
pH	4.93±0.1	4.83	5.03
Sólidos totales (%)	34.8±0.4	34.4	35.2
Densidad relativa. (g/mL)	1.093±0.013	1.080	1.106
Cenizas totales (%)	1.69 ± 0.41	1.28	1.30

Fuente: Resultados de experimentación



## ARTÍCULO ORIGINAL CUANTITATIVO

A continuación, se muestran los resultados del tamizaje fitoquímico realizado al EB de Caléndula Officinalis L. en la tabla 4. Se mantiene inalterable la presencia de metabolitos secundarios reportados de manera coincidente en la literatura.

Tabla 4.- Resultado de tamizaje fitoquímico del extracto blando de Caléndula officinalis L.

Metabolitos	Ensayos	Lote1			Lote2			Lote3		
		R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Alcaloides	Dragendorff	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Mayer	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Wagner	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Triterpenos y esteroides	Solkowski	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Lieberman Burchard	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Rosemheim	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Quinonas	Borntrager									
	Variante con benceno	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cumarina	Baljet	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Saponinas	Espuma	+++	+++	+++	++	++	++	+++	+++	+++
Resinas	Resinas	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Aceites esenciales y sustancias grasas	Sudan II	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Papel en blanco	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Azúcares reductores	Benedict	++	++	++	++	++	++	++	++	++
	Fehling	++	++	++	++	++	++	++	++	++
Taninos y fenoles	Cloruro férrico	++	++	++	++	++	++	++	++	++
Aminoácidos libres y aminas en general	Ninhidrina	++	++	++	++	++	++	++	++	++
Glucósidos	Kedde	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Flavonoides	Ácido sulfúrico (conc),	++	++	++	++	++	++	++	++	++
	Shinoda,	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -
	Álcalis,	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -
	Rosenheim	++	++	++	++	++	++	++	++	++

Fuente: Resultados de experimentación

### DISCUSIÓN

La optimización en el proceso de obtención del extracto fluido a partir de una droga de calidad certificada son la base de la calidad del extracto blando que se pretenda emplear como materia prima en la preparación de cualquier forma farmacéutica con productos naturales, por esta razón en esta investigación se garantizó el cumplimiento de las buenas prácticas y el cumplimiento de las normas establecidas en los procesos tecnológicos para optimizar el proceso de obtención del



## ARTÍCULO ORIGINAL CUANTITATIVO

extracto fluido de *Caléndula Officinalis* L., de manera tal que cumpliera con los parámetros de calidad normalizados, los que se ajustan a las normas establecidas, por lo que las variabilidades existentes están dentro de los rangos establecidos para este producto, al cumplir con la NRSP 320 y otras investigaciones realizadas al respecto,<sup>43</sup> por lo que se reconoce la aptitud de este producto para la elaboración del EB.

Como se puede apreciar, no existen diferencias significativas en los resultados de cada una de las réplicas del experimento al igual que en cada uno de los lotes existiendo homogeneidad, independientemente del periodo de floración y otras características agro técnicas relacionadas con esta la planta del que procede la materia prima (flores de caléndula ) esto respalda lo que plantean algunos autores como, Lastra y Piquet y Acosta, Rodríguez y Sánchez, quienes refieren que la fecha de plantación y el tipo de secado no influyen en la concentración del principio activo, por lo que inferimos que los diferentes momentos de floración tampoco repercuten en dichos parámetros, máxime si las flores se recolectaron acorde a lo reportado en la literatura consultada de la caléndula cultivada en Cuba.<sup>9,44,45,46</sup>

Las características organolépticas se corresponden con el extracto fluido y los componentes reportados de la planta, color ámbar similar al extracto fluido (E.F), sabor amargo que le otorga la calendina (una saponina), aspecto viscoso y resinoso que le confiere un principio gomoso insípido llamado la calendulina .<sup>43</sup>

El pH se mantiene ácido muy similar a los valores que plantea la norma para los extractos fluidos de esta planta (no mayor de 5,5) esto respalda que mantiene el principio activo mayoritario que reporta la literatura (saponinas triterpénicas,<sup>7,8,9,47</sup>) y otros componentes como ácidos orgánicos y compuestos fenólicos que le confiere este pH al extracto y algunas de las principales actividades biológicas demostradas de esta planta muy importante para los objetivos de la forma farmacéutica que se elaborara porque además se ajusta al pH de la mucosa bucal.<sup>4,6,28</sup>

El resultado observado para los sólidos totales no presenta una variabilidad significativa debido a la materia prima utilizada, las condiciones experimentales para la realización de los diferentes ensayos cumplieron con las normas de Buena Práctica de Laboratorio, lo que garantizo la eficiencia en el proceso de extracción y de una manera general una influencia positiva en la concentración de metabolitos presentes en el extracto.

La variabilidad de los sólidos totales obtenidos en los tres lotes del EB, están en el rango que se propone, cuyo promedio es 34.8% con la variabilidad de  $\pm 0.4$  coincidiendo con el máximo y mínimo obtenido en las 9 réplicas Lo que respalda la calidad de la materia prima utilizada y el cumplimiento de buenas practica de manufactura, existiendo correspondencia con los sólidos totales obtenidos del extracto fluido base que le dio origen. Para la densidad relativa, los resultados observados son coherentes con el sólido total contenido en extracto blando de la Caléndula, observándose una relación estadística entre ellos.

El contenido de cenizas totales es una medida de la presencia de elementos metálicos en el extracto. Su presencia se incrementa en la medida que disminuye el contenido alcohólico del mensturo utilizado en la preparación del extracto fluido. Los valores de cenizas totales obtenidos demuestran la pobre presencia de materias extrañas, encontrándose en un rango permisible, esta concentración además permite descartar la no presencia de metales pesados y arsénico ya que muchos autores plantean que los valores superiores al 5% pueden dar indicios de la presencia de estos,<sup>46,48</sup> por ende la no contaminación de la droga utilizada, lo que confirma la calidad de la misma la que se realiza de forma agroecológica como se requiere con plantas medicinales.<sup>44</sup>

## ARTÍCULO ORIGINAL CUANTITATIVO

La gran riqueza de metabolitos secundarios que posee este nuevo Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) de origen natural, lo convierte en un principio activo con una gran potencialidad sobre la cavidad bucal. La composición química cualitativa para los 3 extractos mostró la presencia de: flavonoides, fenoles y taninos, saponinas, triterpénicas y esteroides, cumarinas, quinonas, alcaloides, aceites esenciales, azúcares reductores y aminoácidos, lo que demuestra la diversidad de propiedades de esta planta desde el punto de vista terapéutico y que no existen modificaciones de los metabolitos en el proceso de obtención del extracto blando en relación a la composición química cualitativa que le dio origen al mismo.

Es importante resaltar las propiedades antiinflamatorias antisépticas y cicatrizante que le confieren los flavonoides y la saponina triterpénicas fundamentalmente el efecto antibacteriano y antifúngico que le confiere los taninos, alcoholes triterpénicos y la calendina y unido a estas propiedades reportadas por la literatura se suma el efecto antioxidante de los flavonoides y carotenos y los compuestos fenólicos lo que lo convierte en un principio activo de gran potencialidad.

### CONCLUSIONES

La estandarización del extracto blando obtenido del extracto fluido de *Caléndula Officinalis* L. permitió establecer los límites de calidad a escala de laboratorio en cuanto a sus propiedades organolépticas, físico química y los principales metabolitos con actividad sobre la cavidad bucal.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodríguez Morón F. Las plantas medicinales, la medicina y los sistemas de salud. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*. 2012; 17(3): 210-212
2. Organización Mundial de la Salud (OMS). Estrategias de la OMS sobre MTN para 2014-2023. Ginebra, 2013.
3. Gálvez Muñoz I, Gabriel Lobos Díaz, J. Peralta Muñoz J. Plantas medicinales. Principios básicos de Fitoterapia.s.l:s.n;2014: 2-3
4. FDI. El desafío de las enfermedades bucodentales - Una llamada a la acción global. Atlas de Salud Bucodental. Federación Dental Internacional: Ed. Myriad Editions Brighton, RU; 2015: 2
5. Suárez SR, Ramos RMG. La medicina natural y tradicional como alternativa de tratamiento en consulta urgencias estomatológicas. *Revista de Ciencias Médicas*. 2013; 19(3):370-378
6. Mercado L, Herrera A, Díaz A. Enjuagues de *Caléndula officinalis* como alternativa de los antisépticos orales. *Revista Cubana de Estomatología*. 2013; 50(4):1-8.
7. Formulario Nacional de Fitofármacos y Apifármacos. 2da edición, Ed. ECIMED. Ciudad de la Habana, 2017: 39
8. Arora D, Rani A, Sharma A. A review on phytochemistry and ethnopharmacological aspects of genus *Calendula*. *Pharmacognosy Reviews*. 2013;7(14):179-187
9. Fitomed II. Plantas medicinales. Caléndula. 145:21-3. fechas de acceso en enero-mayo 2016]. Disponible en: [https:// www.sld.cu/fitomed/pm.html](https://www.sld.cu/fitomed/pm.html)
10. Roig JT. Plantas medicinales, aromáticas o venenosas de Cuba. Editorial Científico Técnica. La Habana; 1991: 267-69. Acceso: 3 Mayo 2017.Disponible: <https://scielo.sld.cu/scieloOrg/php/reference.php?pid=S1028-47962004000100007>
11. Shikov A, Pozharitskaya O, Makarov VG, Wagner H, Verpoorte R, Heinrich M. Medicinal Plants of the Russian Pharmacopoeia; their history and applications. *Journal of Ethnopharmacology*.2014;154(3): 481-536
12. Dawid-Pač R. Medicinal plants used in treatment of inflammatory skin diseases. *Advances in Dermatology and Allergology*. 2013;30(3):170-177.

## ARTÍCULO ORIGINAL CUANTITATIVO

13. Parente LML, Lino Júnior R de S, Tresvenzol LMF, Vinaud MC, de Paula JR, Paulo NM. Wound Healing and Anti-Inflammatory Effect in Animal Models of *Calendula officinalis* L. Growing in Brazil. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine: eCAM. 2012;2012:375671. doi:10.1155/2012/375671.
14. Wyganowska-Swiatkowska M, Urbaniak P, Szkaradkiewicz A, Jankun J, Kotwicka M. Effects of chlorhexidine, essential oils and herbal medicines (Salvia, Chamomile, Calendula) on human fibroblast in vitro. *Central-European Journal of Immunology*. 2016;41(2):125-13
15. Dinda M, Dasgupta U, Singh N, Bhattacharyya D, Karmakar P. PI3K-Mediated Proliferation of Fibroblasts by Calendula officinalis Tincture: Implication in Wound Healing. *Phytotherapy Research*. 2015, 29(4): 607–616
16. Buzzi M, Freitas F, Winter MB. Pressure ulcer healing with Plenusdermax® Calendula officinalis L. extract. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 2016, 69(2):230-236
17. Sengupta R. Combined wound healing activity of Calendula officinalis and Basil leaves. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* 2017; 6(1): 173-176
18. Nasri H, Bahmani M, Shahinfard N, Moradi Nafchi A, Saberianpour S, Rafieian Kopaei M. Medicinal Plants for the Treatment of Acne Vulgaris: A Review of Recent Evidences. *Jundishapur Journal of Microbiology*. 2015;8(11):1-9.
19. Gazim ZC, Rezende CM, Fraga SR, Svidzinski TIE, Cortez DAG. Antifungal activity of the essential oil from *Calendula officinalis* L. (asteraceae) growing in Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2008;39(1):61-63
20. Chaleshtori SH, Kachoie MA, Pirbalouti AG. Phytochemical analysis and antibacterial effects of Calendula officinalis essential oil. *Biosciences and Biotechnology Research Communication*. 2016 9(3): 517-522
21. Pratibha SJ, Manita WT. Antibacterial and Synergistic activity of Calendula officinalis Methanolic Petal Extract on Klebsiella pneumoniae Co-producing ESBL and AmpC Beta Lactamase. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*. 2015, 4(4): 107-117
22. Herman A. Comparison of Antimicrobial Activity of Essential Oils, Plant Extracts and Methylparaben in Cosmetic Emulsions: 2 Months Study. *Indian Journal of Microbiology*. 2014;54(3):361-364.
23. Barbour EK, Sagherian V, Talhouk S, Talhouk R, Farran MT, Sleiman FT, et al. Evaluation of homeopathy in broiler chickens exposed to live viral vaccines and administered *Calendula officinalis* extract. *Medical Science Monitor* 2004;10: 281-28564
24. Frankic T, Salobir K, Salobir J. The comparison of in vivo antigenotoxic and antioxidative capacity of two propylene glycol extracts of *Calendula officinalis* (marigold) and vitamin E in young growing pigs. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* (Berl) 2009;93:688-94.
25. Mullaicharam AR, Amaresh N, Balasubramania H. Phytochemistry and Pleiotropic Pharmacological Properties of *Calendula officinalis* - A Review. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 2014, 2(4):13-18
26. Chandran PK, Kutton R. Effect of Calendula officinalis flower extract on acute phase proteins, antioxidant defense mechanism and granuloma formation during thermal burns. *Journal of Clinical Biochemistry Nutrition* 2008;43:58-
27. Neda B, Dariush M, Mohammad K, Fatemeh V, Yasaman M, Ali B, et al. Antioxidant capacity of *Calendula officinalis* flowers extract and prevention of radiation induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: A randomized controlled clinical study. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* 2013; 21:18.
28. González Naya G. y Montero del Castillo ME. *Estomatología general integral*. Ed. Ciencias Médicas. Habana 2013:17. ISBN: 978-959-212.826-2
29. Cuba. MINSAP. *Guías prácticas de Estomatología*. Ed. Ciencias Médicas. Habana.2003: 195-226
30. Nieminen N, Salaspuro M. Local Acetaldehyde—An Essential Role in Alcohol-Related Upper Gastrointestinal Tract Carcinogenesis. *Cancers* 2018, 10, 11; doi:10.3390/cancers10010011

## ARTÍCULO ORIGINAL CUANTITATIVO

31. Doolaanea AA, Bahari AZBS. Advantages of Jelly over Liquid Formulations for Pediatrics. Journal of Formulation Science & Bioavailability 2017, 1: 102-103
32. Formas medicamentosas. Seminario de Farmacología 3er curso. Acceso: 3 Mayo 2017. Disponible en: <https://www.farma.uma.es>.
33. Ugarte R. Tecnología de la producción de preparados farmacéuticos semisólidos. La Habana. Editorial Científico - técnica. Citado: Julio 2014:1, 5, 6,19-23, 52, 55,129 -135. Ubicado en: [https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-7515200800010001034](https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-7515200800010001034)
34. Ugarte R. Un estudio sobre ungüentos y jaleas .Revista cubana de farmacia.1969, 2: 65-81. Citado Julio 2015. Ubicado en: [https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75151999000100001](https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75151999000100001)
35. Sharapin N, Machado L, Souza E, de Albuquerque E, Valverde E, López JM. Fundamentos de tecnología de productos fitoterapéuticos. Santa Fe de Bogotá. Colombia: Ed. Convenio Andrés Bello y Red Iberoamericana de Productos Fitofarmacéuticos (RIPROFITO) del Subprograma X de CYTED. ID=XF2015010816. Fecha de acceso en enero-mayo 2016]. Disponible en [https:// agris.fao.org/agris-search](https://agris.fao.org/agris-search/search.do?record) Fecha de acceso en enero-mayo 2016]. Disponible en: <https:// agris.fao.org/agris-search>
36. Farnsworth N, Morris RW. Higher plants-the sleeping giant of drug development. Am J Pharm. Acceso: 3 Mayo 2017. Disponible en: <https://books.google.es/books?isbn=9586980014>
37. Cuba. MINSAP .NRSP 311/1992. Tintura y extractos procesos tecnológicos
38. Cuba. MINSAP .NRSP 323/1992. Medicamentos de origen vegetal. Flores de Caléndula. Especificaciones
39. Cuba. MINSAP .NRSP 312/1992. Tintura y extractos. Métodos de ensayos
40. Cuba. MINSAP .NRSP 320/1992. Medicamentos de origen vegetal. Extracto Fluido de Caléndula. Especificaciones
41. Cuba. NC 90-13-13. Aseguramiento metrológico. Medidores de pH. Reglas generales para efectuar mediciones de pH.
42. Domínguez JA. Métodos de Investigación Fitoquímico. Editorial Limusa, pp. 91-22. Citado: Julio 2015. Ubicado en: [biblotecasibe.ecosur.mx/sibe/book/000007956](http://biblotecasibe.ecosur.mx/sibe/book/000007956)
43. Makauskas J, Soler B, Glez R, Fdez B L. Estudio de los preparados galénicos IV. Caléndula officinalis. Rev Cub Farm ; 115(1):78-82. fechas de acceso en enero-mayo 2016]. Disponible en: <https://biblat.unam.mx>
44. Acosta L, Rodríguez C, Sánchez E. Instructivo técnico de Caléndula *officinalis* L. Estación experimental de plantas medicinales. Rev. Cubana Plant Med., 2001. 1 (23). p. 23-27.
45. Lastra Valdés H, Piquet García R. Caléndula officinalis. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos [citado 25 de julio 2017].Ubicado en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid)
46. Caléndula: propiedades medicinales y su cultivo ecológico .[citado 25 de julio 2017].Ubicado en:<https://www.ecoagricultor.com/plantas-medicinales-cultivo-y-usos-de-la-calendula/>
47. Domínguez Marín LE. Efecto de la aplicación del extracto hidroalcohólico de flores de caléndula (*caléndula officinalis*) en la estabilización del color y vida útil en pulpa de frutas. Universidad Nacional de Colombia. Tesis de grado presentado como requisito parcial para optar al título de Magíster en Ciencia y Tecnología de Alimentos. Bogota, Colombia 2012
48. Miranda Martínez M, Cuéllar Cuellar A. Farmacognosia y Química de los Productos Naturales. La Habana. Editorial Félix Varela. 2da Edición. 2012; 127-30. 10. Ubicado en: <https://www.revplantasmedicinales.sld.cu/index.php/pla/rt/prnterFriendly/476/202>



## ARTÍCULO ORIGINAL CUANTITATIVO

Contribución como autoría	Nombre de los Autores
Contribuciones sustanciales para la concepción o el diseño del trabajo.	Todos los autores
Adquisición, análisis o interpretación de datos.	Todos los autores
Creación de nuevo software utilizado en el trabajo.	Todos los autores
Ha redactado el trabajo o ha realizado una revisión sustancial.	Todos los autores
Aprobó el envío de la versión presentada (y cualquier versión sustancialmente modificada que implica la contribución del autor para el estudio).	Todos los autores
Otras contribuciones (Cuál)	
Están de acuerdo con ser personalmente responsable de las propias contribuciones y las de los autores y garantizar que las cuestiones relacionadas con la precisión o integridad de cualquier parte del trabajo, incluso en las cuales el autor no estuvo personalmente involucrado, fueron adecuadamente investigadas, resueltas y la resolución fue documentada en la literatura.	Todos los autores
Están de acuerdo con la versión final de la publicación.	Todos los autores
Garantizan el cumplimiento de los aspectos éticos de la investigación y publicación científica y de la bioética.	Todos los autores
Existe <b>conflicto de interés</b> entre los autores: Si <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>	
<b>Novedad científica, aporte a la ciencia</b> , que se hace con esta publicación: Establecer de forma preliminar los parámetros de control de calidad en el extracto blando de las flores de Caléndula Officinalis L; como un nuevo ingrediente activo (libre de etanol), para la preparación de jalea como forma farmacéutica semi sólida, de uso estomatológico.	
<b>Fecha de recibido:</b> 23 de febrero de 2018 <b>Fecha de aprobado:</b> 19 de junio de 2018	
 <p>Este obra está bajo una <a href="https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/">licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional</a>.</p>	