

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO
FACULTAD DE QUÍMICA

Determinación de la dosis efectiva mínima del extracto
etanólico de la raíz de *Heliopsis longipes* que produce un efecto
antihipertensivo y obtención de un sistema lipídico de
administración oral

TESIS

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de
Maestría en Ciencias Químico Biológicas

Presenta
Q.F.B. Dora Isabel González Santos

Dirigida por
DR. César Ibarra Alvarado

Querétaro, Qro Noviembre 2025

La presente obra está bajo la licencia:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



CC BY-NC-ND 4.0 DEED

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

Usted es libre de:

Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

Bajo los siguientes términos:



Atribución — Usted debe dar [crédito de manera adecuada](#), brindar un enlace a la licencia, e [indicar si se han realizado cambios](#). Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante.



NoComercial — Usted no puede hacer uso del material con [propósitos comerciales](#).



SinDerivadas — Si [remezcla, transforma o crea a partir](#) del material, no podrá distribuir el material modificado.

No hay restricciones adicionales — No puede aplicar términos legales ni [medidas tecnológicas](#) que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una [excepción o limitación](#) aplicable.

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como [publicidad, privacidad, o derechos morales](#) pueden limitar la forma en que utilice el material.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO
FACULTAD DE QUÍMICA
MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS

Determinación de la dosis efectiva mínima del extracto etanólico de la raíz de *Heliopsis longipes* que produce un efecto antihipertensivo y obtención de un sistema lipídico de administración oral

TESIS

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de
Maestría en Ciencias Químico Biológicas

PRESENTA:

Q.F.B. DORA ISABEL GONZÁLEZ SANTOS

DIRIGIDA POR:

DR. CÉSAR IBARRA ALVARADO

Dr. CÉSAR IBARRA ALVARADO
Presidente

Dra. DAILENYS MARRERO MORFA
Secretario

Dr. CARLOS TOMÁS QUIRINO BARREDA
Vocal

Dra. JUANA ISELA ROJAS MOLINA
Suplente

Dra. MARÍA ALEJANDRA ROJAS MOLINA
Suplente

Centro Universitario, Querétaro, Qro.
Noviembre 2025
México

DEDICATORIA

El mundo pertenece a quienes creen en sus sueños y se atreven a perseguirlos, incluso en los momentos de mayor incertidumbre.

La realización de esta tesis representa mucho más que un logro académico; es el reflejo de un camino personal y profesional construido con esfuerzo y aprendizaje.

A mi mamá, mi mayor apoyo y ejemplo de fortaleza. Su empatía, amor y defensa incondicional han sido pilares esenciales en mi vida. Gracias por creer en mí en todo momento, por tu presencia constante y por enseñarme, con el ejemplo, a caminar con sensibilidad y determinación.

A mi hermanito, a quien quiero profundamente y admiro por su vocación y calidad humana. Estoy convencida de que será un médico excepcional, no solo por su preparación, sino por el corazón con el que ha decidido servir a los demás.

A mi papá, quien me acompaña desde el corazón. Aunque su presencia no es física, su amor se manifestó de manera especial incluso en los momentos más difíciles de este camino, brindándome fuerza y consuelo cuando más lo necesitaba.

A la familia que he elegido: mis comadres Rebeca y Gabriela. Gracias por demostrarme que los lazos genuinos trascienden el tiempo y la distancia. Es un privilegio verlas cumplir sus sueños y compartir, de distintas formas, este recorrido de vida.

A mis mejores amigos y colegas QFB, Amairani y Guillermo. Agradezco profundamente lo mucho que han sumado a mi vida, tanto en lo personal como en lo profesional. Valoro nuestras conversaciones, las risas compartidas, los aprendizajes y los consejos sinceros que siempre han nacido del corazón.

A mis socias y maestras en ciencias: Karla, Raymundo y Dennise. Gracias por la confianza, la guía y la amistad. Su apoyo hizo de este proceso una experiencia más llevadera y enriquecedora. Las llevo conmigo junto a cada reunión, cada plática y cada momento compartido.

Reconozco que soy la suma de todas las personas que me han acompañado en la búsqueda del por qué y el para qué de la vida.

DORIBEL, este trabajo es para ti. Para recordarte que incluso en los momentos de duda fuiste capaz de continuar y que nunca caminaste sola. La vida, a su manera, te mostró el amor que te rodea y la importancia de permitirte ser acompañada.

Hoy abrazo a la mujer, hija, hermana, amiga y científica que has llegado a ser; a quien eligió crecer, aprender y servir con sensibilidad y compromiso. Que este logro sea también un recordatorio de tu propósito y de la fortaleza que nace cuando el conocimiento se une al corazón.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación por otorgarme la beca nacional por estudios de posgrado 2023-2 durante mi permanencia en la maestría.

A la Universidad Autónoma de Querétaro el lugar donde inicie mi camino desde 2017 durante la licenciatura y en 2023 por recibirme como una alumna del programa de la Maestría en Ciencias Químico Biológicas.

Mis sinodales los doctores César Ibarra, Alejandra Rojas, Dailenys Marrero e Isela Rojas les agradezco sus enseñanzas e intervenciones oportunas. A el Dr Carlos Quirino le agradezco su paciencia, escucha y consejos.

Llevaré en mis más gratos recuerdos a los doctores: Lupita, Moustapha y Laurita que gracias a estos últimos años pude tener un acercamiento más real y conocer esa parte humana. A mis chicos y chicas (doctores y maestros en formación) del laboratorio con quienes espero seguir en contacto: Pablito, Dianita Fitz, Juanjo y Gaby, con quienes no faltaron las buenas pláticas y apoyo.

A los doctores y equipos de trabajo que me abrieron sus puertas para continuar con mis experimentos: al Laboratorio de fisiología y bioquímica de frutas y hortalizas UAQ del Dr. Edmundo Mercado en especial al Dr. Ramón Flores por su apoyo y amistad; al bioterio del Instituto de Neurobiología de la UNAM, el MVZ Martín y las doctoras María y Alejandra por ayudarme a retomar el manejo de animales de experimentación y su acompañamiento durante mi ensayo pasando nuestra navidad y año nuevo trabajando con las ratitas. Al laboratorio de polímeros del Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada UNAM por su acompañamiento durante mis mediciones.

A todos ellos sumo a los docentes con los que he coincidido, siendo mis referentes para la forma en la que espero algún día ser profesionalmente.

Agradezco a mi familia y amigos que me siguen acompañando en esta etapa, que han escuchado más de una vez mis historias, que me dejaron llorar y sentir frustración, pero sobre todo me rescataron cuando pensé que ya no podía más. De esta gran aventura rescato mi crecimiento personal, espiritual y profesional.

I. ÍNDICE GENERAL

	Página
I. ÍNDICE GENERAL	5
II. ÍNDICE DE TABLAS.....	8
III. ÍNDICE DE FIGURAS	9
IV. RESUMEN.....	11
V. ABSTRACT.....	12
1. INTRODUCCIÓN.....	14
2. ANTECEDENTES.....	16
2.1 Enfermedades cardiovasculares	16
2.2 Hipertensión arterial	16
2.2.1 Antecedentes y problemática de la hipertensión arterial en México.....	17
2.2.2 Etiología de la hipertensión arterial	17
2.2.3 Tratamientos actuales para la hipertensión arterial	18
2.3 Medicina tradicional mexicana	22
2.3.1 Uso de plantas medicinales para el tratamiento de la hipertensión arterial....	23
2.4 Familia Asteraceae.....	27
2.5 <i>Heliopsis longipes</i>	27
2.5.1 Efectos farmacológicos	28
2.6 Metabolitos secundarios presentes en <i>Heliopsis longipes</i>	29
2.6.1 Alcamidas.....	29
2.7 Medicamentos herbolarios.....	31
2.7.1 Medicamentos y remedios herbolarios para el tratamiento de la HTA	33
2.7.2 Medicamentos herbolarios en México.....	34
2.8 Sistemas automicroemulsificables (SMEDDS).....	38
2.8.1 Etapas de preformulación de sistemas SMEDDS.....	40
3. JUSTIFICACIÓN.....	43
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	45
5. HIPÓTESIS	45
6. OBJETIVOS	46
6.1 Objetivo General	46
6.2 Objetivos específicos	46
7. MATERIALES Y MÉTODOS.....	47

7.1	Reactivos y disolventes	47
7.2	Animales de experimentación.....	47
7.3	Cuantificación de afinina en el extracto etanólico de la raíz de <i>H. longipes</i> (EEH) ..	48
7.4	Caracterización de propiedades organolépticas del EEH cuantificado	48
7.4.1	Determinación de color.....	48
7.5	Determinación del índice de refracción del EEH cuantificado	49
7.6	Determinación de la dosis efectiva mínima del efecto antihipertensivo inducido por el EEH.....	49
7.7	Formulación de un sistema lipídico óptimo del EEH	50
7.8	Caracterización de sistema lipídico óptimo	50
7.8.1	Determinación del tamaño de gota, índice de polidispersidad y potencial zeta.	50
7.8.2	Índice de refracción.....	50
7.8.3	Determinación del color.....	50
7.8.4	Determinación del pH	51
7.8.5	Punto de enturbiamiento	51
7.9	Estudios de estabilidad de la formulación SMEDDS	51
7.9.1	Estabilidad física y química.....	51
7.9.2	Estabilidad termodinámica	52
7.10	Determinación del efecto antihipertensivo de la formulación óptima SMEDDS cargada con la dosis efectiva mínima del EEH	52
7.11	Análisis estadístico	53
8.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	54
8.1	Extracto etanólico cuantificado	54
8.2	Caracterización del EEH cuantificado.....	55
8.3	Determinación de la dosis efectiva mínima del efecto antihipertensivo inducido por el EEH cuantificado	56
8.4	Estabilidad física y química del sistema lipídico	60
8.4.1	Estabilidad física	60
8.4.2	Estabilidad química.....	63
8.5	Estabilidad termodinámica del sistema lipídico.....	65
8.5	Efecto antihipertensivo producido por el sistema lipídico de administración oral	65
9	CONCLUSIONES	68
10	REFERENCIAS.....	70

Anexos	86
--------------	----

II. ÍNDICE DE TABLAS

Página

Tabla 1 Fármacos representativos de cada generación de β -bloqueadores.	21
Tabla 2 Estructura química del taxol, artemisinina y arteméter.....	24
Tabla 3 Plantas medicinales de uso común para el tratamiento de HTA (Verma <i>et al.</i> , 2021).	25
Tabla 4 Requisitos requeridos por COFEPRIS para el registro de medicamentos y remedios herbolarios. Recuperado de la Revista Ciencia COFEPRIS, 2022.	37
Tabla 5 Ejemplos de sistemas SMEDDS formulados con compuestos puros o extractos de plantas medicinales.	40
Tabla 6 Grupos de trabajo e indicación de tratamientos administrados para la determinación de DEM que produce efecto antihipertensivo.....	49
Tabla 7 Grupos de trabajo e indicación de tratamientos administrados para la evaluar el efecto antihipertensivo producido por el sistema SMEDDS.....	52
Tabla 8 Concentraciones de afinina en cada frasco del lote del EEH de <i>H. longipes</i>	54
Tabla 9 Parámetros coloidales determinados en pruebas de estabilidad termodinámica. 65	

III. ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1 Mecanismo de acción de inhibidores de la ECA, ARB, bloqueadores de canales de calcio y diuréticos tiazida. Recuperado de Brouwers <i>et al.</i> , 2021.....	20
Figura 2 Estructuras de las principales alcanidas sintetizadas en <i>H. longipes</i> : A) Estructura general de las alcanidas (cadena de acilo α -insaturada C8-C18). B) Afinina. C) N-2-metilbutil-2E,6Z,8E-decatrienamida (alcanida menor). D) N-isobutil-2E-8,10-diinundecanamida (alcanida menor). Recuperado de Buitimea-Cantúa <i>et al.</i> , 2020.....	30
Figura 3 Curva de calibración del estándar afinina.....	54
Figura 4 Muestra del extracto etanólico cuantificado e ilustración del parámetro Hue° para indicar el área de color.	56
Figura 5 Los datos representan las mediciones realizadas durante 4 semanas y la administración de captopril (CAP) y EEH:(E) 3.16, 10 y 31.6 mg/kg en los últimos 4 días del experimento. n=4-6. ^a p<0.0001 vs. L-NAME; ^b p<0.0001 vs E3.16.....	57
Figura 6 Muestra de SMEDDS-DEM e ilustración del área de color Hue°	58
Figura 7 Formación de la microemulsión.....	59
Figura 8 Distribución de tamaño de las gotas de microemulsión en el FG simulado.	60
Figura 9 Distribución de tamaño de las gotas de microemulsión en el FI simulado.	62
Figura 10 Cromatogramas de afinina durante la prueba de estabilidad química, fluido gástrico simulado (FG).	63
Figura 11 Cromatogramas de afinina durante la prueba de estabilidad química, fluido intestinal simulado (FI).....	64
Figura 12 Los datos representan las mediciones realizadas en la semana 4 después de la administración de captopril (CAP), extracto etanólico de <i>H. longipes</i> (E) 10 mg/kg, excipientes (Exc) en los últimos 4 días del experimento. n=4-6. ^a p<0.0001 vs L=NAME, ^b p<0.0001 vs E10.....	66

ACRÓNIMOS

HTA	Hipertensión arterial
HI	<i>Heliopsis longipes</i>
SMEDDS	Sistema automicroemulsificable
PA	Presión arterial
ECV	Enfermedades cardiovasculares
GI	Gastrointestinal
NO	Óxido nítrico
IECA	Inhibidores de la ECA
ECA	Enzima convertidora de angiotensina
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
IR	Índice de refracción
SMEDDS-DEM	Sistema automicroemulsificable cargado con la dosis efectiva mínima del extracto etanólico de <i>H. longipes</i>
FG	Fluido gástrico simulado
FI	Fluido intestinal simulado
EEH	Extracto etanólico de <i>H. longipes</i>

IV. RESUMEN

La hipertensión arterial (HTA) es el principal factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV), además, es la primera causa de muerte en México y en el mundo. Aunque existen diversos fármacos antihipertensivos, su uso prolongado puede asociarse con efectos adversos, lo que promueve recurrir a la medicina tradicional en busca de alternativas terapéuticas basadas en compuestos naturales. En este contexto, *Heliopsis longipes* (Asteraceae) constituye una planta de interés debido a su contenido de afinina, un metabolito secundario con efecto antihipertensivo demostrado recientemente. El objetivo de este estudio fue determinar la dosis efectiva mínima (DEM) del extracto etanólico de la raíz de *H. longipes* y desarrollar un sistema automicroemulsificable (SMEDDS-DEM) para mejorar la solubilidad y estabilidad de la afinina. Se cuantificó afinina y se caracterizó el extracto etanólico mediante técnicas fisicoquímicas. En un modelo murino de hipertensión inducida por L-NAME, se estableció que la DEM corresponde a 10 mg/kg, dosis capaz de reducir significativamente la presión arterial sistólica. Posteriormente, se obtuvo un SMEDDS cargado con la DEM, cuyas gotas de microemulsión presentaron tamaño nanométrico, índice de polidispersidad y potencial zeta adecuados para un sistema automicroemulsificable. El sistema mostró estabilidad física, química y termodinámica. Finalmente, la administración oral del SMEDDS-DEM produjo una mejora significativa del efecto antihipertensivo respecto al extracto crudo, relacionado a un incremento en la biodisponibilidad de la afinina. Estos resultados posicionan al SMEDDS-DEM formulado como una estrategia prometedora para el desarrollo de un medicamento herbolario para el tratamiento de la HTA.

Palabras clave: *Heliopsis longipes*, SMEDDS, hipertensión, dosis mínima efectiva, extracto estandarizado

V. ABSTRACT

Hypertension (HT) is the main risk factor for the development of cardiovascular diseases (CVDs) and is the leading cause of death in Mexico and worldwide. Although various antihypertensive drugs exist, their prolonged use can be associated with adverse effects, leading to a reliance on traditional medicine in search of therapeutic alternatives based on natural compounds. In this context, *Heliopsis longipes* (Asteraceae) is a plant of interest due to its affinin content, a secondary metabolite with a recently demonstrated antihypertensive effect. The objective of this study was to determine the minimum effective dose (MED) of the ethanolic extract of *H. longipes* root and to develop an automicroemulsifiable system (SMEDDS-MED) to improve the solubility and stability of affinin. Affinin was quantified, and the ethanolic extract was characterized using physicochemical techniques. In a murine model of L-NAME-induced hypertension, the optimal microemulsion was determined to be 10 mg/kg, a dose capable of significantly reducing systolic blood pressure. Subsequently, a SMEDDS-MED formulation was obtained, whose microemulsion droplets exhibited nanometric size, polydispersity index, and zeta potential suitable for a self-microemulsifying system. The system demonstrated physical, chemical, and thermodynamic stability. Finally, oral administration of the SMEDDS-MED formulation resulted in a significant improvement in the antihypertensive effect compared to the crude extract, related to an increase in affinin bioavailability. These results position the formulated SMEDDS-MED formulation as a promising strategy for developing an herbal medicine for the treatment of HT.

Keywords: *Heliopsis longipes*, SMEDDS, hypertension, minimum effective dose, standardized extract

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD DE ESTUDIANTES:

Declaro que los datos propios obtenidos en esta investigación fueron generados durante el desarrollo de mi trabajo de tesis de forma ética y que reporto detalles necesarios para que los resultados de esta tesis sean reproducibles en eventuales investigaciones futuras.

Finalmente, este manuscrito de tesis es un trabajo original en el cual se declaró y dio reconocimiento a cualquier colaboración o cita textual presentadas en el documento.

Dora Isabel González Santos

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la primera causa de muerte en el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), 17.5 millones de personas mueren por año a causa de una ECV, lo que representa el 31 % del total de muertes a nivel mundial. La hipertensión arterial (HTA), la desnutrición y la obesidad son algunos de los factores de riesgo para desarrollar una ECV (Sharifi-Rad *et al.*, 2020). La HTA sistémica sigue siendo la principal causa de muerte y disminución de años de calidad de vida por discapacidad (derivada de alguna complicación) a nivel mundial. La HTA es asintomática, por lo que la detección temprana es de suma importancia para individuos de alto riesgo (Silva *et al.*, 2022). Aunque existen numerosos medicamentos para el tratamiento de HTA estos suelen acompañarse de efectos secundarios no deseables e incluso efectos adversos graves. Por lo tanto, recurrir a tratamientos alternativos como lo son el uso de plantas medicinales que sintetizan compuestos activos con propiedades farmacológicas y profilácticas resultan útil para el tratamiento de la hipertensión (Kamyab *et al.*, 2020).

La flora mexicana se compone por 31 000 especies de las cuales aproximadamente 4000 especies son medicinales. La medicina tradicional mexicana comprende la visión holística y de curación de las civilizaciones antiguas y la adaptación de estos conocimientos a la medicina actual. Por más de 100 años se han explorado las plantas medicinales en México, aun así, solo se cuenta con información de alrededor del 5 % de las especies (Rojas *et al.*, 2022; Mata *et al.*, 2019). *Heliopsis longipes*, perteneciente a la familia Asteraceae, se caracteriza por la síntesis de la afinina (alcamida), que es el compuesto mayoritario al que se atribuye los efectos farmacológicos: antinociceptivo, antibacteriano, citotóxico, analgésico, antifúngico, antiinflamatorio, genotóxico, espermicida, antiarrítmico, vasodilatador y antimutagénico (Cilia-López *et al.*, 2021). Castro-Ruiz y colaboradores (2017) han demostraron que los extractos de diclorometano y etanol y la afinina como compuesto puro obtenidos de la raíz de *H. longipes*, producen un intenso efecto vasodilatador. Los extractos orgánicos obtenidos de *H. longipes*, así como otros extractos naturales obtenidos de plantas medicinales, son poco solubles en agua, por lo tanto, la biodisponibilidad oral de sus componentes mayormente liposolubles

debe ser incrementada con estrategias de formulaciones farmacéuticas novedosas, como lo son las formulaciones lipídicas. Para abordar esta problemática Marrero-Morfa y colaboradores (2023) formularon un sistema automicroemulsificable SMEDDS que mejora la biodisponibilidad al administrar por vía oral el extracto etanólico de la raíz de *H. longipes* (dosis 150 mg/kg de peso), a su vez incrementa la solubilidad y estabilidad de la afinina contenida en el extracto. De manera adicional, la caracterización y la evaluación del sistema formulado permitió obtener un SMEDDS que puede ser encapsulado y utilizado para desarrollar medicamentos herbolarios para el tratamiento de enfermedades como la HTA.

Para el desarrollo y registro de un medicamento herbolario es necesario contar con estudios preclínicos y clínicos que muestren la eficacia y la seguridad de la planta o plantas utilizadas en la formulación (Süntar, 2020). Respecto al estudio preclínico del efecto antihipertensivo del extracto etanólico de la raíz de *H. longipes* no se han desarrollado ensayos *in vivo* para determinar la dosis efectiva mínima, sin embargo, la eficacia del extracto etanólico a dosis menores a 100 mg/kg de peso se ha evaluado para el efecto antinociceptivo demostrando que el extracto etanólico es efectivo a dosis bajas (Cariño-Cortés *et al.*, 2010). La disminución de la dosis del fármaco o extracto que se solubiliza en un sistema de administración como el SMEDDS podría mejorar las propiedades fisicoquímicas del sistema y a su vez la absorción de los componentes liposolubles al mantenerlos solubilizados en los fluidos gastrointestinales (Prajapati *et al.*, 2023). Por lo tanto, el objetivo de nuestra investigación es determinar la dosis efectiva mínima del extracto etanólico de la raíz de *H. longipes* que produce un efecto antihipertensivo para la obtención de un sistema de administración oral autoemulsificable para el tratamiento de la hipertensión arterial.

2. ANTECEDENTES

2.1 Enfermedades cardiovasculares

El sistema cardiovascular, integrado por el corazón, las venas, las arterias y los capilares, tiene como función el suministro de sangre a todo el cuerpo. Para el óptimo funcionamiento y regulación del sistema cardiovascular se requiere la participación de una variedad de estímulos (flujo y volumen sanguíneos, hormonas, electrolitos, glándulas suprarrenales, riñones, osmolaridad, medicamentos, entre otros). Por lo tanto, las ECV son afecciones del sistema cardiovascular (enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad cerebrovascular, enfermedad de las arterias periféricas y aterosclerosis aórtica) que constituyen la primera causa de muerte en el mundo y, por lo tanto, un serio problema de salud pública. A nivel mundial, las enfermedades isquémicas del corazón se posicionaron como la principal causa de muerte con 9,440,000 de muertes y, en segundo lugar, el accidente cerebrovascular isquémico que ocasionó 3,870,000 muertes en 2021 (Chaudhry *et al.*, 2023; Olvera-López *et al.*, 2023).

La hipertensión arterial (HTA), el tabaquismo, la diabetes mellitus, las anomalías de los lípidos y el sedentarismo son importantes factores de riesgo para el desarrollo de ECV (Fuchs & Whelton, 2020).

2.2 Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es el primer factor de riesgo de morbilidad y mortalidad relacionado con el desarrollo de ECV y afecta a más de mil millones de adultos a nivel mundial, representando más del 10 % de gastos por tratamientos y atención a complicaciones derivadas de esta enfermedad en los sistemas de salud pública (Silva *et al.*, 2022).

La HTA es asintomática, por lo que es importante su detección en adultos desde los 18 años. El diagnóstico preciso (presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mm Hg y presión arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mm Hg) y oportuno es relevante para que los individuos con alto riesgo tomen conciencia e inicien el tratamiento adecuado (Carey *et al.*, 2021).

2.2.1 Antecedentes y problemática de la hipertensión arterial en México

En México, la HTA es el primer factor de riesgo para el desarrollo de las ECV, las cuales constituyen la primera causa de muerte. En 2020, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) reportó que el 20.1 % de muertes se atribuyeron a las ECV. Es importante mencionar que el incremento de la prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas implica un aumento del gasto público para la detección y el tratamiento de estos pacientes (Borrayo-Sánchez *et al.*, 2022).

Desde 1993 se han realizado encuestas nacionales en México que documentan la prevalencia de adultos >19 años con HTA; los valores de prevalencia se modifican año tras año por factores como la diabetes, el tabaquismo, el sedentarismo, la ingesta de sal, etc. Partiendo de estos antecedentes, se estima que 25.5 millones de mexicanos son hipertensos, afectando principalmente a adultos económicamente activos (menores de 55 años), lo que sigue representando un reto para el diagnóstico y el control de esta enfermedad. Debido a que esta enfermedad es asintomática, tan solo en 2020 el 70 % de los adultos hipertensos desconocía su diagnóstico. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2022 reveló que el 47.8 % de los adultos tenía hipertensión arterial y de este porcentaje, el 65.6 % desconocían tener HTA y sólo 32.9 % de ellos tenía valores de tensión arterial normales (Borrayo-Sánchez *et al.*, 2022; Campos-Nonato *et al.*, 2023).

2.2.2 Etiología de la hipertensión arterial

La HTA es un trastorno multifactorial y puede desencadenarse por factores anatómicos, genéticos, medio ambientales, neuronales, dietéticos, etc. La etiología de HTA aún no se comprende por completo (de Oliveira *et al.*, 2022). Hasta el 2019, se tiene conocimiento que aproximadamente el 20 % de los casos de HTA son de etiología conocida (hipertensión secundaria) y del resto se desconoce su origen (hipertensión esencial o primaria) (Komnenov *et al.*, 2019).

La hipertensión de tipo secundaria o de etiología conocida se define como la hipertensión atribuible a una causa específica y remediable. Factores como el aumento de actividad del sistema renina, angiotensina, aldosterona (SRAA), vasopresina, estimulación del sistema nervioso simpático, inflamación, secreción de péptidos vasoactivos por células endoteliales y del músculo liso, contribuyen al

aumento de la resistencia vascular periférica, la disminución del diámetro vascular y disfunción endotelial (mayor contracción vascular y remodelación arterial), lo que constituye la base fisiopatología de la HTA (Siddiqui *et al.*, 2019; Kamyab *et al.*, 2021).

El endotelio, mediante la producción y liberación de factores relajantes, modula el tono vascular, la adhesión celular, la trombo resistencia, la proliferación de células del músculo liso y la inflamación de la pared de los vasos sanguíneos (Senoner & Dichtl, 2019).

2.2.3 Tratamientos actuales para la hipertensión arterial

Las guías de salud desarrolladas por organizaciones como la Sociedad Europea de Hipertensión y el colegio Americano de Cardiología recomiendan un tratamiento de primera línea con fármacos como: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), bloqueadores de receptores a angiotensina (ARB), bloqueadores de canales de calcio, diuréticos, entre otros (Brouwers *et al.*, 2021).

Además, estas guías apoyan un tratamiento farmacológico inicial en dosis bajas y el aumento progresivo y/o adición de nuevos fármacos hasta mantener la presión arterial en límites normales. Las combinaciones de dosis bajas de agentes antihipertensivos son más efectivas para reducir la PA y se toleran mejor que las dosis altas. Es importante que la terapia farmacológica se acompañe de modificaciones en el estilo de vida y seguimiento médico del paciente (Silva *et al.*, 2022).

2.2.3.1 Mecanismos de acción de los fármacos antihipertensivos más utilizados

Para el control de la PA sistémica, el SRAA es de gran importancia (figura 1). Los inhibidores de ECA y los ARB son empleados como fármacos antihipertensivos en diferentes condiciones clínicas: la hipertensión esencial, la insuficiencia cardíaca congestiva, la enfermedad de las arterias coronarias y la enfermedad renal crónica. Los inhibidores de la ECA (ej. captopril) bloquean la ECA e impiden la conversión de angiotensina I a angiotensina II, disminuyendo los niveles de este vasoconstrictor e inhibiendo la descomposición de bradiquinina (sistema cinina-caliceína-

bradicinina), lo cual produce vasodilatación: sin embargo, estos fármacos producen tos seca como efecto secundario. Por otra parte, los ARB (ej. losartán) inhiben directamente la activación de los receptores AT1, que promueven la vasoconstricción, aunque, el angioedema es un efecto secundario y de suma importancia de los bloqueadores de SRAA (Turner & Kodali, 2020).

Los fármacos bloqueadores de canales de calcio (BCC) inhiben selectivamente la abertura de canales de calcio tipo L presentes en el músculo liso vascular y en el miocardio. Estos bloqueadores se clasifican en BCC-hidropiridina (ej. Felodipino, nifedipino, etc) y BCC-no hidropiridina (ej. verapamilo, diltiazem, etc). La diferencia en el mecanismo de acción de estos subtipos se debe a los sitios de unión de los BCC en los poros de los canales de calcio, siendo los BCC-hidropiridina los que tienen una mayor selectividad vascular y uso en el tratamiento de la HTA y la angina de pecho. Los pacientes que consumen estos fármacos presentan el edema periférico como efecto secundario principal, que en ocasiones se interpreta como una nueva afección médica y se prescriben diuréticos de asa para su tratamiento (Cruz-Rodríguez & Alkhateeb, 2020; Woodford, 2020).

Los diuréticos de tipo asa inhiben al cotransportador Na-K-2Cl posicionado en la membrana apical de células epiteliales tubulares del riñón que se ubican en el asa de Henle en la rama ascendente, inhibiendo la reabsorción de sodio y aumentando la expulsión de agua. La acción de estos fármacos es corta, limitando su uso para el tratamiento de la HTA crónica. Los diuréticos de tipo tiazida inhiben al cotransportador Na/Cl en el túbulo contorneado distal de la nefrona. Estos fármacos se emplean como la primera línea para el tratamiento de la HTA, ya que reducen de forma aguda la PA, el volumen extracelular, el retorno venoso y el gasto cardíaco. Los efectos adversos de los diuréticos como la depleción de volumen, anomalías electrolíticas (hipopotasemia, hiponatremia e hiperuricemia) e intolerancia a la glucosa, requieren monitoreo y limitan la prescripción aguda o crónica de estos fármacos, ya que pueden provocar una lesión renal directa (Jo *et al.*, 2023; Huxel *et al.*, 2023; Sinha & Agarwal, 2019; Burnier *et al.*, 2019).

En la figura 1 se ilustran los mecanismos de acción de los principales fármacos antihipertensivos.

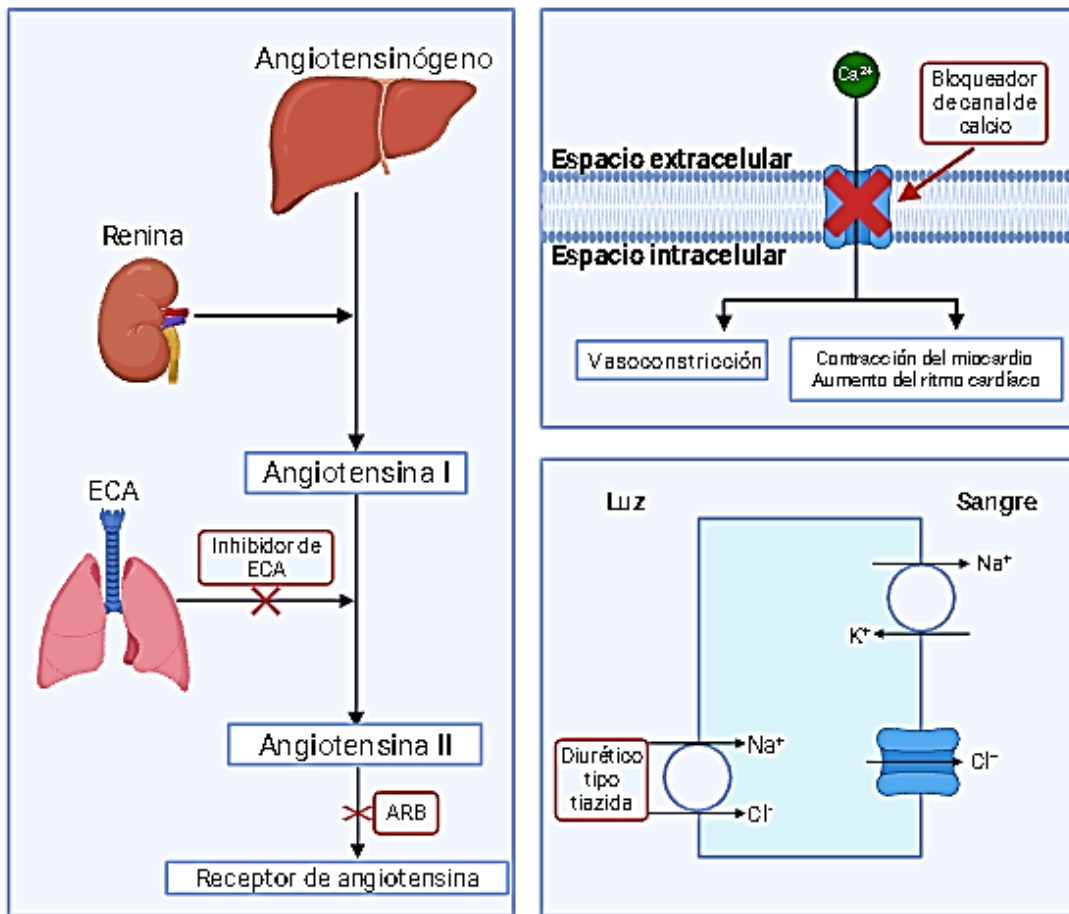


Figura 1 Mecanismo de acción de los inhibidores de la ECA, los ARB, bloqueadores de canales de calcio y diuréticos de tipo tiazida. Recuperado de Brouwers *et al.*, 2021.

Los β -bloqueadores (antagonistas β -adrenérgicos) como el carvedilol y nebivolol compiten con las catecolaminas, reducen la actividad del sistema nervioso simpático al bloquear los receptores β_1 -adrenérgicos, produciendo un efecto vasodilatador, la reducción de la frecuencia y la contractilidad cardíaca. Así mismo, el antagonismo de los receptores β_1 -adrenérgicos de las células yuxtaglomerulares disminuye la actividad del sistema renina-angiotensina, la contractilidad cardíaca y la resistencia vascular sistémica, resultando en un efecto antihipertensivo. Existen tres generaciones de β -bloqueadores (Tabla 1) que, si bien comparten un mecanismo de acción común, difieren en su farmacodinamia según la afinidad selectiva y específica que presentan por determinados tipos o subtipos de receptores β -adrenérgicos. En este sentido, los fármacos antihipertensivos se han clasificado

tanto por el mecanismo de acción que ejercen como por el orden en que fueron introducidos en el mercado farmacéutico (do Vale *et al.*, 2019).

- Primera generación: antagonistas no selectivos de los receptores β_1 y β_2 adrenérgicos.
- Segunda generación: antagonistas selectivos (cardioselectivos) de los receptores β_1 adrenérgicos, la selectividad es dependiente de la dosis.
- Tercera generación: efecto vasodilatador en el sistema cardiovascular. Antagonistas de los receptores β_1 y α adrenérgicos, además, activan los receptores β_3 promoviendo el aumento de la actividad de la enzima óxido nítrico sintasa (eNOS) y la producción de óxido nítrico (NO).

Los β -bloqueadores no se prescriben como monoterapia inicial para el tratamiento de la HTA y frecuentemente producen como efecto adverso bradicardia en pacientes con enfermedad renal crónica y su consumo se ha asociado con el riesgo de diabetes mellitus de nueva aparición. Por esta razón, los β -bloqueadores se emplean como cuarta o quinta línea de tratamiento antihipertensivo de acuerdo con varias guías de manejo de la HTA (do Vale *et al.*, 2019; Sinha & Agarwal, 2019; Kim & Hommos. 2022).

Tabla 1 Fármacos representativos de cada generación de β -bloqueadores.

Generación	Fármaco	Uso terapéutico	Efectos adversos	Referencia
1ª generación	Propranolol	Insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, enfermedad de las arterias coronarias, angina de pecho, taquicardia, prevención de ataques isquémicos agudos, disminuye la mortalidad y morbilidad en hipertensión arterial asociada a insuficiencia cardíaca, tirotoxicosis inducida por	Bradicardia, problemas gastrointestinales, dolor abdominal, náuseas, disfunción eréctil, salivación, broncoespasmos, somnolencia y fatiga	Shahrokhi & Gupta, 2023

		hipertiroidismo, síndrome de piernas inquietas y temblores esenciales, hemangioma infantil y uso profiláctico de la migraña		
2ª generación	Metoprolol	Angina de pecho, infarto agudo al miocardio, fibrilación auricular e hipertensión	Exacerbación de la insuficiencia cardíaca, fatiga, depresión, bradicardia, hipotensión, broncoespasmos, disminución de la tolerancia al ejercicio, diarrea e intolerancia a la glucosa	Morris <i>et al.</i> , 2023
3ª generación	Nebivolol	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, hipertensión, disfunción eréctil y enfermedad arterial periférica	Cefalea (más común), fatiga, mareo, rinitis, insomnio, astenia y debilidad	Paolillo <i>et al.</i> , 2021; Priyadarshni & Curry, 2023

Debido a que muchos de los medicamentos alópatas disponibles para el tratamiento de las enfermedades crónicas, como la hipertensión presentan efectos secundarios, se han utilizado estrategias terapéuticas alternativas, como es el uso plantas medicinales, ya que estas sintetizan metabolitos secundarios o fitocompuestos que tiene efectos farmacológicos y a su vez, son fuente de fármacos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, diabetes, hipertensión, cáncer, etc (Khan & Ahmad, 2019).

2.3 Medicina tradicional mexicana

En México se tiene conocimiento que desde la época prehispánica se realizan prácticas de medicina tradicional: uno de estos saberes ancestrales es el uso de plantas medicinales. Actualmente se estima que, de las más de 4,000 especies de plantas en México, el 15 % tiene propiedades medicinales y aunque nuestro país es

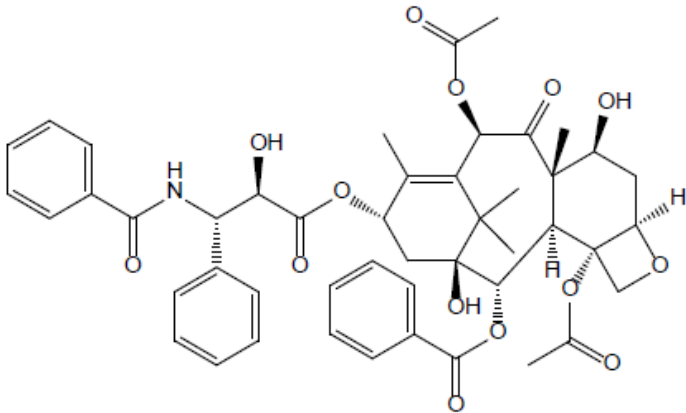
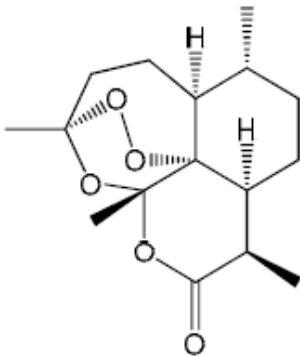
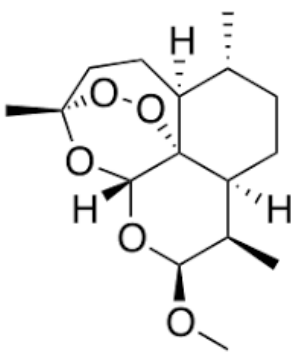
el 2° país con mayor número de plantas medicinales registradas, la Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales (SEMARNAT) ha reportado que solo el 5 % de estas plantas han sido estudiadas (Rojas *et al.*, 2022). También, México cuenta con un atlas que incluye 1045 monografías de las plantas medicinales más utilizadas; la información contenida describe información botánica, experimental e información de campo proporcionada por practicantes tradicionales (Mata *et al.*, 2019).

La Medicina Tradicional Mexicana es un elemento integral de la atención médica alternativa, su eficacia y valor cultural se aprecia por la comercialización de plantas medicinales y aromáticas en los mercados tradicionales en territorio nacional. El estudio de la flora medicinal mexicana se lleva a cabo desde un enfoque etnobotánico, antropológico, químico, farmacológico y biotecnológico, que brinda información y bases para investigaciones clínicas (Mata *et al.*, 2019). El uso de plantas medicinales (extractos y compuestos activos) en México ha aumentado, debido al resurgimiento global del uso de remedios herbolarios, por lo tanto, la Secretaría de Salud ha instituido la NOM-001-SSA1-2020, que establece la estructura de la Farmacopea de los estados Unidos Mexicanos (FEUM), que es un documento normativo, y en la FEUM 3.0 se establece, entre otras, las especificaciones técnicas y métodos de análisis que deben cumplir las materias primas vegetales y sus derivados para la elaboración de medicamentos y remedios herbolarios (Secretaría de Salud, 2021)

2.3.1 Uso de plantas medicinales para el tratamiento de la hipertensión arterial

Como se ha mencionado anteriormente, el empleo de plantas medicinales es una alternativa de tratamiento para diversas enfermedades. Los metabolitos secundarios han proporcionado diversas estructuras químicas que son fuente para obtención e inspiración de fármacos. El paclitaxel es un anticancerígeno (taxol) aislado de *Taxus brevifolia* y el Arteméter compuesto derivado de la Artemisinina aislada de *Artemisia annua* L., es un fármaco empleado para el tratamiento de la malaria; ambos compuestos son ejemplos de fármacos (tabla 2) de origen vegetal (Yuan *et al.*, 2016; Seidel, 2020).

Tabla 2 Estructura química del taxol, artemisinina y arteméter.

ESTRUCTURA QUÍMICA	
PLANTA DE ORIGEN	Metabolito secundario
<i>Taxusbrevifolia</i>	 <p>Taxol</p>
	Metabolito secundario Fármaco semisintético
<i>Artemisia annua</i> L	 <p>Artemisinina</p>  <p>Arteméter</p>

Es importante resaltar que el uso de plantas medicinales representa un tratamiento alternativo, con un precio más accesible, con menor incidencia de efectos adversos comparado con medicamentos alópatas. La etnofarmacología es un área de conocimiento que se ha dado a la tarea de investigar los componentes de las plantas, identificar y describir las propiedades farmacológicas, interacciones medicamentosas, elucidación de los mecanismos de acción de actividades biológicas y efectos farmacológicos, que permitan validar o refutar los usos tradicionales de las plantas medicinales. Para el tratamiento de la HTA se utilizan metabolitos secundarios y plantas medicinales que ejercen sus propiedades terapéuticas por alguna o algunas de las siguientes actividades farmacológicas: antioxidante, antiapoptótica, antiinflamatoria, estimulación de la vía de la óxido

nítrico sintasa endotelial (eNOS), activación de la angiogénesis y/o supresión de la permeabilidad endotelial, y que finalmente reducen la PA y controlan la HTA (Kamyab *et al.*, 2021).

En la tabla 3 se enlistan plantas medicinales que se usan comúnmente por su actividad antihipertensiva, de las cuales se ha evaluado su mecanismo de acción en ensayos *in vitro* e *in vivo* (Kamyab *et al.*, 2020; Mussin & Giusiano, 2020; Verma *et al.*, 2021).

Tabla 3 Plantas medicinales de uso común para el tratamiento de HTA (Verma *et al.*, 2021).

Planta medicinal	Mecanismo de acción	Efecto
<i>Allium sativum</i>	Inhibición de ECA, aumento de NO, aumento de H ₂ S u aumento de la eNOS	Vasodilatación
<i>Andrographis paniculata</i>	Reducción de ECA, aumento de NO, bloqueo de canales de calcio y aumento de la dilatación mediada por flujo	
<i>Apium graveolens</i>	Bloqueo de canales de calcio	
<i>Camellia sinensis</i>	Aumento de la dilatación mediada por flujo, aumento de NO, inhibición del desacoplamiento de eNOS y bloqueo del receptor AT ₁	
<i>Coptis chinensis</i>	Aumento en la expresión de eNOS y bloqueo de canales de calcio	
<i>Crataegus spp.</i>	Activación de eNOS	
<i>Azafrán sativus</i>	Bloqueo de canales de calcio y activación de eNOS	
<i>Hibisco sabdariffa</i>	Aumento de NO, bloqueo de canales de calcio	
<i>Bidens pilosa l</i>	Mecanismo no determinado	
<i>Mammea africana</i>	Antagonista de calcio	
<i>Cymbopogon citratus</i>	Inhibición de la entrada de calcio y aumento en la biodisponibilidad de NO	
<i>Agastache mexicana</i>	Sobreproducción de NO	
<i>Cocos nucifera</i>	Producción de NO	
<i>Laelia otoñoalis</i>	Bloqueo de canales de calcio	
<i>Eucommia ulmoides</i>	Producción de NO	
<i>Tanacetum vulgare</i>	Sobreproducción de NO	
<i>Cirsium japonicum</i>	Producción de NO	

Tabla 3 Plantas medicinales de uso común para el tratamiento de HTA (Verma *et al.*, 2021).

<i>Echinodorus grandiflorus</i>	Producción de NO	
<i>Cocos nucifera</i>	Producción de NO	
<i>Lepidium sativum</i>	Aumento de la excreción de sodio por la orina	
<i>Carum copticum</i>	Antagonista de calcio	
<i>Olea europea</i>	Inhibición de angiotensina II	
Hsian-tsao	Aumento de actividad antioxidante	
<i>Phyllanthus urinaria</i>	Inhibición de ECA	
<i>Tropaeolum majus</i>	Inhibición de angiotensina II	
<i>Fritillaria ussuriensis</i>	Inhibición de la ECA y aumento del nivel de NO/cGMP	
<i>Laelia anceps</i>	Bloqueo de canales de calcio	
<i>Guazuma ulmifolia</i>	Producción de NO	Antihipertensivo
<i>Astrágalo complanatus</i>	Bloqueador del receptor angiotensina II	
<i>Achillea millefolium</i>	Inhibición de la ECA	
<i>Erythroxylum gonocladum</i>	Inhibición de la ECA	
<i>Cudrania tricuspidata</i>	Sobreproducción de NO/cGMP	
<i>Antrodia camphorata</i>	Sobreproducción de NO/cGMP	
<i>Melothria maderaspatana</i>	Mayor uso de vitamina C	
<i>Solanum torvum</i>	Bloqueo de la entrada de calcio	
<i>Jatropha gossypifolia</i>	Antagonismo de calcio	
<i>Elettaria cardamomo</i>	Antagonismo de calcio	
<i>Aronia mitchurinii</i>	Inhibición de la ECA	
<i>Momordica charantia</i>	Mediación en la producción de NO/cGMP	
<i>Eugenia uniflora</i>	Antagonismo de calcio	
<i>Geum japonicum</i>	Mediación en la producción de NO/cGMP	
<i>Lima citrica</i>	Bloqueador del receptor angiotensina II	Hipotensión
<i>Averroa carambola</i>	Inhibición de calcio	
<i>Valeriana wallichii</i>	Inhibición de la ECA	
<i>Polialthia longifolia</i>	Inhibición de la ECA	
<i>Salvia cinabarina</i>	Producción de NO	

ECA: enzima convertidora de angiotensina, NO: óxido nítrico, H₂S: sulfuro de hidrogeno, eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial.

Especies de las familias de plantas Asteraceae y Lamiaceae tienen gran uso medicinal y exhiben propiedades analgésicas, antimicrobianas, antioxidantes, antiinflamatorias, vasodilatadoras y antiproliferativas (Michel *et al.*, 2020). De un estudio farmacológico preliminar de plantas medicinales en México, se identificaron 186 especies, 163 géneros y 76 familias de la familia Asteraceae, que se usan en el tratamiento de HTA (Mata *et al.*, 2019).

2.4 Familia Asteraceae

Los miembros de la familia Asteraceae (anteriormente llamada Compositae) se utilizan como alimento, fuente de aceites, insecticidas, plantas ornamentales y especialmente por su uso medicinal. También a esta familia se le conoce como ásteres, margaritas o girasoles por la peculiaridad de sus colores, flores y hojas. La amplia distribución de especies (zonas templadas, templada-fría y subtropical) de esta familia se atribuye a su excelente capacidad de dispersión, plasticidad genética y síntesis de una variedad de metabolitos secundarios, los cuales se sintetizan como resultado de mecanismos de protección frente a condiciones de estrés. En la medicina tradicional se utilizan extractos de miembros de esta familia para el tratamiento de dolor, infecciones bacterianas, infecciones virales y trastornos hepáticos y renales, por sus propiedades como: antihelmíntico, antipirético, antidiurético, cardiotónico, etc. Existen plantas de esta familia que poseen actividad vasodilatadora como la *Artemisia campestris* L., *Bidens pilosa* L. (efecto en aorta de rata), *Chrysanthemum x morifolium* Ramat Hemsl. (efecto sobre la presión arterial de ratas con hipertrofia cardíaca) y *Pectis brevipedunculata* Sch. (efecto del aceite esencial en aorta de rata). Otras plantas han mostrado tener un efecto diurético: *Chamaemelum nobile* (L.) All, *Crisantemo x morifolium* Ramat Hemsl y *Tanacetum vulgare* L. (Michel *et al.*, 2020; Johnstone & Laster, 2021; Sharma *et al.*, 2022).

2.5 *Heliopsis longipes*

Entre las especies de la familia Asteraceae destaca *Heliopsis longipes* (conocida como raíz de oro, chilcuague, chilcuán, etc) es una especie endémica de la Sierra Gorda de México (formada por Querétaro, Guanajuato y San Luis Potosí); sus usos tradicionales se centran en el tratamiento de dolor de muelas, dolor muscular, reumatismo, artritis, etc. Además, es la especie de la familia Asteraceae más

investigada por la etnofarmacología mexicana. La actividad biológica del extracto de la raíz de *H. longipes* se atribuye a la afinina, su metabolito secundario más abundante (Cilia-López *et al.*, 2021). La determinación del perfil fitoquímico de la planta indica que contiene flavonoides como rutina, quercetina, naringenina, apigenina, genisteína y compuestos fenólicos como ácido hidroxibenzoico, ácido clorogénico, ácido cafeico y ácido cumárico (Yohan *et al.*, 2023), en las hojas están presentes terpenos, alcanidas (entre ellas, destaca la afinina), flavonoides y azúcares (Parola-Contreras *et al.*, 2020).

2.5.1 Efectos farmacológicos

Se han realizado diversos estudios para demostrar las actividades biológicas atribuidas a *H. longipes* y a la afinina. Es importante mencionar que cuando se iniciaron los trabajos de investigación sobre los extractos orgánicos y afinina, estos se centraban principalmente en el efecto antiinflamatorio y antinociceptivo. Posteriormente, se ha demostrado la actividad fungistática y bacteriostática de la afinina (Molina-Torres *et al.*, 2004). Déciga-Campos y colaboradores (2009) determinaron el efecto antinociceptivo del extracto de acetona y afinina, sugiriendo que este efecto se produce por la supresión de la nocicepción neurogénica e inflamatoria. Además, se ha evaluado *in vivo* la genotoxicidad y citotoxicidad del extracto etanólico determinando que este extracto es un candidato para el tratamiento del dolor sin riesgo de daño celular y material genético (Cariño-Cortés *et al.*, 2010). Willing y colaboradores (2019) determinaron el potencial anticancerígeno del extracto en líneas celulares de cáncer humano: los resultados obtenidos concuerdan con los de otros extractos como el orégano, hierba mate, té verde que tienen propiedades antiproliferativas. Además, se ha reportado que el extracto de la raíz de esta planta posee un efecto proangiogénico, el cual está relacionado con vías moleculares de vasodilatación (García *et al.*, 2021). En un estudio previo, nuestro grupo de investigación determinó que los extractos etanólico y de diclorometano de la raíz de *H. longipes*, producen un efecto vasodilatador dependiente de la concentración y parcialmente de la presencia del endotelio vascular (Castro-Ruíz *et al.*, 2017). Además, Luz-Martínez y colaboradores (2024) determinaron que la afinina y el extracto etanólico producen efecto antihipertensivo en ratas con hipertensión inducida con L-NAME, y que los mecanismos de acción

involucrados para dicho efecto es el aumento de NO y la activación de los canales cannabinoides CB₁ y los receptores de potencial transitorio TRPV₁ y TRPA₁. Recientemente, también se demostró que la afinina induce actividades antinociceptivas, antiinflamatorias y antihipotérmicas en animales de experimentación tratados con lipopolisacáridos, se determinó la participación del receptor CB₁, los canales TRPV₁ y TRPA₁, así como la supresión de citocinas proinflamatorias (Luz-Martínez, 2025).

2.6 Metabolitos secundarios presentes en *Heliopsis longipes*

Los efectos medicinales de las plantas se deben a la producción de metabolitos secundarios, los cuales no se relacionan con el crecimiento, la fotosíntesis u otras funciones biológicas primarias de estos organismos. Los metabolitos secundarios (MS) como terpenos, alcaloides, compuestos fenólicos, etc., se emplean para el desarrollo de fármacos, productos agroquímicos, cosméticos y otros productos de las industrias alimentaria y farmacéutica. Las vías de biosíntesis de MS se diversifican dependiendo del tipo de célula, etapa de desarrollo (influencia en diferenciación celular y almacenamiento de MS) y factores ambientales (bióticos y abióticos), de manera que las células, tejidos y órganos vegetales pueden poseer diferentes propiedades medicinales (Li *et al.*, 2020). También son útiles para evaluar la calidad de materia prima medicinal.

2.6.1 Alcamidas

Las alcamidas, conocidas como amidas de ácidos grasos (cadenas de acilo de C8-C18 α -insaturadas), son producto de la condensación de un ácido graso insaturado y una amina. Se conocen alrededor de 300 estructuras de alcamidas de origen vegetal, las cuales se clasifican como pseudoalcaloides, ya que el nitrógeno de su estructura no forma parte de un anillo heterocíclico. Se tiene información taxonómica de 33 familias de plantas que sintetizan abundantemente alcamida entre ellas: Asteraceae, Rutaceae, Piperaceae y Aristolochiaceae. De la familia Asteraceae los principales géneros sintetizadores de alcamidas son: *Acmella*, *Anacyclus*, *Artemisia*, *Echinaceae*, *Heliopsis*, *Spilanthes*, *Salmea*, *Sanvitalia* y *Wedelia*. La biosíntesis de estos metabolitos incluye la condensación de los ácidos olefínicos y acetilénicos con aminas cíclicas (piperidida, piperideida, pirrolidinilo y pirrolidilo), N-

fenetilo, N-isobutilo y N-2-metilbutilo (Joshi *et al.*, 2020). Se ha reportado que las alcanidas están involucradas en procesos de germinación de semillas, modulación de la estructura vegetal, patogénesis y en la respuesta a factores abióticos. Estos metabolitos se acumulan en raíces, flores, frutos y semilla. El género *Heliopsis* se conforma por 16 especies; gran parte son endémicas de Mesoamérica que sintetizan más de 30 alcanidas diferentes. La longitud de las cadenas de acilo varía de 10 a 18 carbonos y el resto de la estructura es una amina isobutilamida o 2-metilbutilamida, los dobles enlaces α tienen posiciones 4, 6, 8, 10 o 14 y cuando están presentes los enlaces acetilénicos, ocupan el lugar de los dobles enlaces (mayormente en posición ω). En *H. longipes*, las alcanidas se acumulan en las raíces, en donde se encuentra la afinina, su metabolito secundario más abundante, representando el 90 % del contenido total de alcanidas (Buitimea-Cantúa *et al.*, 2020). En la figura 2 se presentan las estructuras químicas de las principales alcanidas sintetizadas por *H. longipes*.

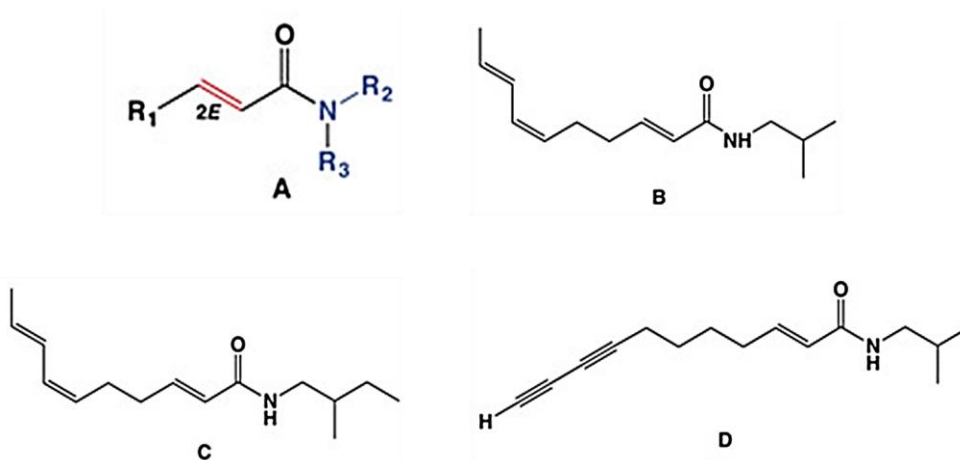


Figura 2 Estructuras de las principales alcanidas sintetizadas en *H. longipes*: A) Estructura general de las alcanidas (cadena de acilo α -insaturada C8-C18). B) Afinina. C) N-2-metilbutil-2E,6Z,8E-decatrienamida (alcanida menor). D) N-isobutil-2E--8,10-diin-undecanamida (alcanida menor). Recuperado de Buitimea-Cantúa *et al.*, 2020.

2.6.1.1 Afinina

Afinina (Spilanthol; N-isobutil-2(E),6(Z),8(E)-decatrienamida) es un producto natural biosintetizado por *Heliopsis longipes* y miembros del género *Acmella*, los cuales se denominan plantas para el dolor de muelas. Con un peso molecular de 221.34 g/mol y fórmula molecular $C_{14}H_{23}NO$. En la figura 2 se ilustra la estructura de la afinina

(NCBI, 2023). Es un compuesto anfifílico por la polaridad relativa de su grupo amida y una cadena de acilo menos polar; se puede extraer con solventes poco polares como el hexano y solventes polares como etanol y metanol. Comúnmente, la purificación de afinina se realiza, utilizando cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC por sus siglas en inglés) y cromatografía en capa fina preparativa; por otro lado, para su cuantificación se emplean HPLC con detector UV y cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (Joshi *et al.*, 2020).

La afinina se ha asociado con diversos efectos farmacológicos, lo que ha impulsado un creciente interés científico y tecnológico en su aprovechamiento. Esta relevancia se refleja en el número de patentes registradas para su aplicación farmacéutica como compuesto purificado o en extractos; entre las más recientes destacan formulaciones para composiciones antienvjecimiento, cremas faciales antiarrugas, cremas blanqueadoras con protector solar, así como una combinación en dosis fija de un cannabinoide y afinina para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales (Koren, 2019; Yang *et al.*, 2024; Zhou *et al.*, 2024). El amplio espectro de usos patentados evidencia el valor biológico de estos compuestos y respalda su potencial para el desarrollo de medicamentos herbolarios innovadores, particularmente en áreas terapéuticas donde se buscan alternativas seguras y de origen natural

2.7 Medicamentos herbolarios

La OMS estima que el 88 % de los países utilizan recursos de la medicina tradicional como lo son: plantas medicinales, terapias indígenas, acupuntura, etc. Derivado de las diversas investigaciones sobre plantas medicinales se establece que en todas las partes (flores, hojas, frutos, etc) de la planta se sintetizan o localizan metabolitos secundarios que tienen propiedades medicinales; sin embargo, algunos de estos metabolitos son tóxicos y provocan efectos adversos en los organismos que los ingieren. Por lo tanto, las plantas medicinales son utilizadas frecuentemente para la formulación de productos para el tratamiento de diversas enfermedades y promover la salud humana. Estos productos comprenden los medicamentos a base de hierbas o medicamentos herbolarios, suplementos dietéticos y nutraceuticos (Khan & Ahmad, 2019; Kilis-Pstrusinska & Wiela-Hojenska, 2021). Sin embargo, muchos de

estos productos se comercializan declarando propiedades saludables específicas, por lo que es necesario establecer pautas para regular su calidad como es la estandarización de los extractos de plantas cuando se desarrolla un medicamento herbolario y especialmente supervisar su seguridad, ya que muchas personas consideran que por ser productos de origen natural, están libres de efectos secundarios y los utilizan sin considerar una prescripción médica e indicaciones sobre posibles efectos adversos e interacciones con otros productos medicinales o farmacéuticos (Rojas *et al.*, 2022; World Health Organization, 2023).

La regulación en el mundo de productos a base de hierbas no se ha desarrollado de forma homogénea; en algunos países la regulación existe desde hace mucho tiempo por la práctica popular de la medicina tradicional y en otros países las medidas regulatorias son recientes. Esta brecha representa una oportunidad para que las agencias regulatorias globales compartan y discutan pautas, tecnologías emergentes y datos sobre medicamentos a base de hierbas y suplementos alimenticios para establecer una regulación armonizada (Thakkar *et al.*, 2020). Además, la definición de medicina herbolaria y suplementos alimenticios varía entre países, siendo esto el punto de partida para el consenso global de una definición y categorización de los productos. Cuando se habla de la regulación y normativa de productos alimenticios como son los suplementos y nutracéuticos no se puede manifestar el uso terapéutico, mientras que para los medicamentos herbolarios sí se pueden manifestar las propiedades terapéuticas cumpliendo los requisitos solicitados por las agencias regulatorias (Rojas *et al.*, 2022). Es así como en las farmacopeas se detallan los métodos para identificar y determinar la calidad de ingredientes y plantas utilizadas en la producción de medicamentos y remedios herbolarios (Khan & Ahmad, 2019; Thakkar *et al.*, 2020).

La OMS define a los medicamentos a base de hierbas o herbolarios como: “productos medicinales terminados y etiquetados que contienen un ingrediente activo, partes aéreas o subterráneas de la planta u otro material vegetal o combinaciones”. De hecho, estos medicamentos se pueden clasificar por su farmacodinamia (Khan & Ahmad, 2019):

- Eficacia comprobada: dosis y compuestos activos conocidos.

- Eficacia esperada: compuestos activos por estandarizar.
- Eficacia incierta: su uso tradicional está documentado.

La Administración de Alimentos y Medicamentos (siglas en inglés FDA) regula los productos comercializados en Estados Unidos de América, define los medicamentos que contienen ingredientes botánicos como: productos destinados a diagnosticar, curar, mitigar, tratar o prevenir enfermedades. Hasta el momento, la FDA solo ha aprobado cuatro medicamentos botánicos: Veregen® (tratamiento tópico de verrugas genitales externas), Mytesi® (tratamiento de la diarrea no infecciosa en pacientes bajo terapia antirretroviral), Nexobrid® (eliminación de tejido carbonizado por quemaduras profundas) y Filsuvez® (tratamiento de heridas asociadas a epidermólisis bullosa distrófica) (Thakkar *et al.*, 2020; Food and Drug Administration, 2024a; FDA, 2024b).

2.7.1 Medicamentos y remedios herbolarios para el tratamiento de la HTA

Los extractos de plantas medicinales también se usan para el tratamiento enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, los extractos de las plantas: *Rhamnus alaternus* L, *Potentilla reptans* L, *Equisetum telmateia* Ehrh, *Centaurium erythraea* Rafn, *Parietaria judaica* L, *Allium sativum*, *Commiphora wightii*, *Crataegus oxyacantha*, *Salvia miltiorrhiza*, *Ganoderma lucidum*, *Ginkgo biloba*, *Digitalis purpurea*, *Terminalia arjuna* y *Panax ginseng*, se han reportado en la literatura y en las bases de datos de entidades regulatorias como la Cooperativa Científica Europea de Fitoterapia, Organización Mundial de la Salud, Monografías E de la Comisión de Alemania, Agencia Europea de Medicamentos, Real Farmacopea Española, como extractos que cumplen con criterios de calidad y seguridad, además de demostrar su eficacia terapéutica en diversas EVC (Rodino & Butu, 2019). Igualmente es importante recalcar que los fitomedicamento o medicamentos herbolarios que se utilizan para el tratamiento enfermedades cardíacas y circulatorias, se definen como extractos estandarizados que se granulan para su manipulación y administración oral por ejemplo los extractos de *Leonurus*, *Crataegus* y *Ginkgo* (Byeon *et al.*, 2018) también se emplean como tratamiento para la HTA.

Existen dos extractos estandarizados que se comercializan en Europa y que pueden emplearse para el tratamiento de HTA son:

- Extracto estandarizado WS 1442 de la planta *Crataegus*, es el más estudiado y contiene 18.75 % de procianidinas oligoméricas con propiedades de cardio protección y antioxidante. Respecto al tratamiento de HTA, se ha comprobado su efecto vasodilatador, activa la eNOS y previene la inflamación del tejido cardíaco isquémico ya que interviene en la vía de señalización del calcio promoviendo la hiperpermeabilidad endotelial (Borghi *et al.*, 2020).
- El extracto seco estandarizado de *Equisetum arvense* L. (EA) es un fitomedicamento que tiene un uso tradicional como agente diurético y está regulado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA). Carneiro y colaboradores (2022) evaluaron el efecto antihipertensivo, seguridad y tolerancia del extracto en un ensayo clínico (etapa 1), obteniendo resultados significativos en la disminución de la presión arterial de los pacientes. De igual forma, este tipo de investigación resalta la importancia de evaluar extractos de plantas medicinales para el tratamiento de la HTA.

2.7.2 Medicamentos herbolarios en México

En México se promueve el acercamiento y reconocimiento hacia la medicina tradicional mexicana y la Ley General de Salud establece en el artículo 6, fracción VI bis y en el artículo 93 la promoción del conocimiento, respeto y desarrollo de la medicina tradicional indígena y su práctica en condiciones adecuadas, como lo son la prestación de la salud de atención primaria, además de adaptar la estructura social y administrativa hacia la concepción de la salud y de la relación del paciente con el médico respetando sus derechos humanos (Secretaría de Salud, 2023). Por lo tanto, el uso de recursos vegetales como son las plantas medicinales hace referencia a lo que es la fitoterapia y el cómo estos organismos previenen, alivian y curan enfermedades mediante la medicina tradicional. En cuanto a productos que derivan del uso de plantas medicinales, en México se clasifican como medicamentos herbolarios, remedios herbolarios y suplementos alimenticios (González-González

et al., 2023). Para cada uno de estos productos, en el sistema jurídico mexicano se establece el marco rector para el correcto registro y comercialización de los productos en territorio nacional. La Ley General de Salud (LGS), el Reglamento de Insumos para la Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad, las Normas Oficiales Mexicanas y la Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos son documentos que establecen el marco regulatorio para la fabricación, etiquetado, estabilidad y farmacovigilancia de productos derivados de plantas medicinales (Revista ciencia COFEPRIS, 2022; Pérez-Vásquez *et al.*, 2019).

Los medicamentos herbolarios desde 1997 se encuentran clasificados en la LGS en el artículo 224, se consideran medicamentos por su naturaleza y se definen como: “productos elaborados con material vegetal o algún derivado de éste, cuyo ingrediente principal es la parte aérea o subterránea de una planta o extractos y tinturas, así como jugos, resinas, aceites grasos y esenciales, presentados en forma farmacéutica, cuya eficacia terapéutica y seguridad han sido confirmadas científicamente en la literatura nacional o internacional”. En cuanto a el Reglamento de Insumos para la salud, este reglamento establece las medidas para el “control sanitario de los insumos y remedios herbolarios, así como para los establecimientos y servicios involucrados” en la producción de estos recursos. Los medicamentos herbolarios en este reglamento se definen como aquellos “medicamentos que contienen material vegetal, excipientes y aditivos. En estos medicamentos no se pueden incluir sustancias estupefacientes o psicotrópicas, ni mezclas de medicamentos alopáticos o cualquier otra sustancia que represente un riesgo para la salud humana”. En el artículo 88 de este reglamento, se define a un remedio herbolario como “un preparado de plantas medicinales, o sus partes, individuales o combinadas y sus derivados, presentado en forma farmacéutica, al cual se le atribuye por conocimiento popular o tradicional, el alivio para algunos síntomas participantes o aislados de una enfermedad. Un remedio herbolario tampoco puede contener sustancias estupefacientes o psicotrópicas, ni mezclas de medicamentos alopáticos o cualquier otra sustancia que represente un riesgo para la salud humana”. Una vez definido lo que es un medicamento y remedio herbolario en México, es importante mencionar que la OMS ha recomendado a sus países

miembro, certificar los productos y prácticas derivados de la medicina tradicional y complementaria. También se insta a prevenir posibles riesgos relacionados con estas prácticas como lo es el uso inadecuado de plantas medicinales al adulterar o falsificar los productos y con esto ocasionar graves problemas de salud; esta recomendación es parte de la “Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023”. A continuación, se enlistan algunas de las medidas estratégicas planteadas por la OMS (OMS, 2013; Secretaría de Salud, 2023):

- Identificar normas, políticas y reglamentos que velen por la calidad y seguridad de los productos.
- Desarrollar y aplicar marcos normativos que aseguren la credibilidad y accesibilidad a productos inocuos.
- Elaborar un marco normativo que respalde la calidad, seguridad y eficacia, incluyendo un registro de productos, proveedores y conocimiento de instancias que apliquen medidas de salud pública.
- Divulgar pruebas científicas, directrices e información de carácter sanitario.
- Establecer o adoptar normas para los productos de la medicina tradicional y complementaria.

A su vez, para garantizar en México la calidad de los productos antes mencionados, se ha establecido un marco normativo que brinda orientación en los requisitos necesarios para el registro y comercialización de medicamentos y remedios herbolarios. Como parte de la normativa establecida en México para el registro de productos derivados de plantas medicinales (tabla 4), se enlistan las siguientes Normas Oficiales Mexicanas (NOM):

- NOM-059-SSA1-2015. Buenas prácticas de medicamentos. Establece los requisitos mínimos necesarios para el proceso de fabricación de los medicamentos para uso humano comercializados en el país y/o con fines de investigación, siendo obligatoria para los establecimientos dedicados a la fabricación, laboratorios de calidad, almacenes, depósitos y medios de distribución de medicamentos y materias primas (Secretaría de Salud, 2016a).

- NOM-072-SSA1-2012 Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios. Indica los requisitos para el etiquetado de los medicamentos herbolarios que se comercializan o suministran en territorio mexicano, así como los instructivos y etiquetas de las muestras médicas. Esta NOM es obligatoria para los establecimientos nacionales relacionados con el procesamiento de medicamentos o remedios herbolarios para uso humano (Secretaría de Salud, 2012a).
- NOM-073-SSA1-2015. Estabilidad de fármacos, medicamentos y remedios herbolarios. Determina las especificaciones y requerimientos de los estudios de estabilidad, diseño, etc, a aplicarse en los fármacos, medicamentos y remedios herbolarios para uso humano (en territorio nacional), así como los medicamentos en investigación, de carácter obligatorio para las fábricas o laboratorios de materias primas que elaboran medicamentos, productos biológicos y remedios herbolarios (Secretaría de Salud, 2016b).
- NOM-248-SSA1-2011. Buenas prácticas de fabricación para establecimientos dedicados a la fabricación de remedios herbolarios. Aborda los requerimientos mínimos para el procesamiento de los remedios herbolarios comercializados en el país, proporcionando así productos de calidad al consumidor. De carácter obligatorio para establecimientos dedicados a fabricar, almacenar y distribuir remedios herbolarios para uso humano (Secretaría de Salud, 2012b).

Tabla 4 Requisitos requeridos por COFEPRIS para el registro de medicamentos y remedios herbolarios. Recuperado de la Revista Ciencia COFEPRIS, 2022.

Medicamentos herbolarios		Remedios herbolarios	
El establecimiento requiere licencia	Cumplir con las: NOM-059	El establecimiento requiere aviso de funcionamiento	Cumplir con las: NOM-248
Etiquetado	NOM-072		NOM-072
Estabilidad	NOM-073		NOM-073
Requiere registro sanitario		Requiere permiso para Clave Alfanumérica de RH	
Requiere permiso de importación		Requiere permiso de importación	
Debe cumplir con las disposiciones de la farmacopea herbolaria (FEUM)		Indicación de uso	
Deben ser seguros, eficaces y de calidad		Se le atribuye por conocimiento popular o tradicional, el alivio para algunos síntomas	

	participantes o aislados de una enfermedad
Deben incluir una indicación terapéutica	
Deben contar con información científica que demuestre la indicación que se propone	

2.8 Sistemas automicroemulsificables (SMEDDS)

Para la administración de fármacos son más acertadas las formulaciones farmacéuticas orales, debido a que es más cómodo para el paciente (Krstic *et al.*, 2018). Un requisito esencial en la administración de fármacos por vía oral es la solubilidad acuosa. Como se mencionó anteriormente, se han reportado diversos efectos terapéuticos para la afinina y extractos orgánicos obtenidos de *H. longipes*, sin embargo, su solubilidad en agua es deficiente, resultando en una reducción de la biodisponibilidad por administración oral. Asimismo, la mala absorción de muchos fármacos, incluso los compuestos de origen vegetal como la afinina, promueve la investigación y evaluación del desarrollo de nuevos enfoques para formulaciones farmacéuticas. Las nuevas formulaciones de medicamentos alópatas y medicamentos herbolarios tienen como objetivo, lograr la penetración del compuesto y/o compuestos del extracto vegetal en la membrana celular y mejorar su absorción (Subramaniyan *et al.*, 2019). Por consiguiente, se ha documentado que los alimentos con alto contenido de lípidos aumentan la biodisponibilidad y absorción de fármacos pocos solubles en agua cuando se ingieren juntos. Las formulaciones a base de lípidos (emulsiones) son una alternativa para mejorar la solubilidad y absorción de fármacos en el tracto gastrointestinal (Visetvichaporn *et al.*, 2020). Estos sistemas son vehículos de fármacos de auto-disponibilidad, por ejemplo, los sistemas de administración lipídicos autoemulsificables (SEDDES) que se componen de una mezcla isotrópica y homogénea de aceites, tensoactivos y cotensoactivos naturales o sintéticos. Cuando el sistema SEDDES entra en contacto con el fluido gástrico (FG) se forman las micelas de la SMEDDS en las que están solubilizados los fármacos, además, las gotas que se forman tienen un tamaño nanométrico que mejora la permeabilidad del fármaco a través de la membrana gastrointestinal (Kim *et al.*, 2019).

Los sistemas de administración de fármacos automicroemulsificables (SMEDDS) forman espontáneamente microemulsiones de aceite en agua al entrar en contacto con una solución acuosa y bajo agitación leve como es la motilidad del estómago y del intestino (Dholakiya *et al.*, 2020). Los SMEDDS son sistemas portadores biocompatibles, biodegradables y estables que constan de una mezcla de aceite, tensoactivo, cotensoactivo y el fármaco de interés, formando gotas de un tamaño menor a 100 nm (Wang *et al.*, 2020). Además, se ha demostrado que el desarrollo de un SMEDDS es sencillo y económico. Ejemplos de SMEDDS en el mercado: Neoral® (ciclosporina A), Fortovase® (saquinavir), Agenerase® (amprenavir), Elyxyb™ (celecoxib); este último sistema SMEDDS fue aprobado recientemente por la FDA (Silberstein *et al.*, 2023).

Ventajas de los sistemas SMEDDS para el desarrollo de formulaciones orales (Prajapati *et al.*, 2023; Silberstein *et al.*, 2023; Ye *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2021):

- Los fármacos o compuestos lipofílicos mejoran su biodisponibilidad y perfil farmacocinético que no compromete la eficacia del efecto farmacológico.
- Es estable termodinámicamente.
- Las gotas de la microemulsión proporcionan una mayor superficie para la absorción eficiente del fármaco y permite cambios estructurales del sistema en el tracto gastrointestinal (GI).
- La absorción de las gotas ocurre por endocitosis o movimiento a través de la membrana (difusión) de las células epiteliales.
- El sistema SMEDDS protege a los fármacos del catabolismo enzimático o químico cuando se están formando las gotas de emulsión en el tracto GI.
- La coadministración del sistema SMEDDS con comida no afecta la administración del fármaco.
- Los SMEDDS evitan el primer paso hepático ya que se absorben principalmente en el intestino delgado por medio del transporte linfático.

En la tabla 5 se muestran ejemplos de algunos sistemas SMEDDS cargados con extractos naturales o compuestos puros que están en investigación para continuar con su desarrollo, optimización, estudiar la estabilidad física, química,

termodinámica de almacenamiento y evaluación *in vitro* e *in vivo* del efecto farmacológico de interés.

Tabla 5 Ejemplos de sistemas SMEDDS formulados con compuestos puros o extractos de plantas medicinales.

Compuesto / Extracto	Componentes del Sistema SMEDDS (excipientes)	Tamaño de gota (nm)	Actividad farmacológica	Referencia
Extracto de <i>H. longipes</i>	Transcutol, Tween 80, propilenglicol y labrasol	<100	Antihipertensivo	Marrero-Morfa <i>et al.</i> , 2023
Licolchacona A	Cremophor EL 35, etiloleato y n-butanol	25.68 ± 0.79	Antihiperuricémico	Zhu <i>et al.</i> , 2021
HL235	Capmul MCM EP, Tween 20 y carbitol	10.7±1.6	Nuevo inhibidor de catepsina K para el tratamiento de la osteoporosis	Visetvichaporn <i>et al.</i> , 2019
Ácido clorogénico	Etiloleato, labrasol y transcutol	66.5±1.3	Inmunidad antitumoral eficaz de células T	Ye <i>et al.</i> , 2021
Metotrexato	Aceite de castor, Tween 80, and Plurol	126.73 ±4.32	Tratamiento para cáncer y trastornos autoinmunes	Kim <i>et al.</i> , 2019
Mesilato de Eprosartan	Tween 80, polietilenglicol 400, mezcla de ácido oleico y aceite de menta	62.82 ±0.00	Antagonista de la angiotensina II	Mohapatra <i>et al.</i> , 2021
Filigenina	Labrafil, Cremophor EL y polietilenglicol	40.11 ±0.74	Antioxidante, hipolipemiante, antihipertensivo	Wang <i>et al.</i> , 2020
Clorofila	Labrafil, kollifor RH y transcutol	22.82 ±1.29	Antienvejecimiento, antiinflamatorio, etc	Lin <i>et al.</i> , 2021
Carbamazepina	Capriol, Tween 80 y transcutol	8.57	Anticonvulsivo	Khokhra <i>et al.</i> , 2023

2.8.1 Etapas de preformulación de sistemas SMEDDS

El desarrollo de formulaciones farmacéuticas implica el uso de excipientes funcionales y no funcionales durante el proceso de fabricación; es recurrente que en los pasos de producción se optimicen racionalmente factores para mejorar la calidad del producto. En un inicio, el proceso de optimización se realizaba un factor

a la vez, pero generaba deficiencias, se invertía una gran cantidad de tiempo, esfuerzos y recursos. Actualmente, el enfoque de optimización es multifactorial y se utiliza el diseño sistemático de experimentos, en donde la inversión de recursos y tiempo es mínima. El desarrollo de productos farmacéuticos requiere una optimización racional del producto y de diversos parámetros del proceso. Para las formulaciones SMEDDS que se emplean como una forma farmacéutica oral, la optimización de diseño sistemático utiliza herramientas estadísticas con base en diseños de superficie de respuesta: diseño multifactorial, diseño de compuesto central, diseño Box-Behnken, diseño óptimo y diseño de mezcla. Cada herramienta de optimización tiene como objetivo estimar al mismo tiempo los efectos e interacciones de las variables dependientes o controlables e independientes o incontrolables de la formulación (sistema o proceso). La optimización por diseño de mezcla se diferencia en los tipos: D-óptimo, A-óptimo e I-óptimo, involucra un diseño estadístico donde las variables controlables son proporciones de diferentes componentes de una mezcla (Beg *et al.*, 2019). Previamente se desarrolló una formulación SMEDDS (Marrero-Morfa *et al.* 2023) para la administración del extracto etanólico de la raíz de *H. longipes* (SMEDDS-HL) y se evaluó el extracto etanólico para determinar la solubilidad acuosa y en diversos excipientes. En el caso del sistema de excipientes Transcutol® HP, Tween® 80/Propilenglicol proporción 1:1 y Labrasol®, el extracto se disolvió sin observarse opalescencia, turbidez o la formación de sedimento. El sistema SMEDDS-HL se optimizó por diseño reticular simplex aumentado, determinando que el sistema podía ser cargado con 150 mg/kg de extracto etanólico cuantificado, el tamaño de gota cumplió con el criterio de un tamaño <100 nm, que proporciona una mayor superficie de contacto para los compuestos presentes en el extracto y las paredes gastrointestinales. Este sistema SMEDDS-HI cumple con los criterios de estabilidad descritos en la NOM-073-SSA1 (estabilidad acelerada), además, es estable en medios simulados a los pH de fluidos gastrointestinales; esta estabilidad representa una ventaja frente a sistemas SMEDDS que requieren convertirlos a una formulación SMEDDS sólida (Marrero-Morfa *et al.*, 2023; Beg *et al.*, 2019; Visetvichaporn *et al.*, 2019).

Considerando que la farmacoterapia de la mayoría de las enfermedades crónicas como en las ECV es de uso prolongado y se pueden presentar efectos adversos, el

tratamiento farmacológico no se individualiza y al momento de prescribir un medicamento no se considera su farmacocinética y farmacodinamia, ya que la escasez de información sobre la dosificación de medicamentos e investigación de resultados del tratamiento a largo plazo no es considerado como un requisito regulatorio en la industria farmacéutica. Esto ocasiona que a menudo, las dosis que proporcionan aproximadamente el 50 % del efecto máximo (ED_{50} : dosis efectiva media) sean suficientes. Cuando se analiza una curva dosis-respuesta, la utilización de dosis superiores a la ED_{50} no representa un aumento significativo de la eficacia comparado con el aumento de posibles efectos adversos. Por lo tanto, emplear la dosis mínima efectiva es deseable para evitar efectos no deseados en tratamientos a largo plazo. El uso de dosis mínimas de fármacos en enfermedades crónicas es más frecuente en atención médica primaria. Por ejemplo, para la aspirina y la estatina se ha comprobado que el uso de dosis mínimas del fármaco es efectivo para el inicio de tratamientos con estos medicamentos (Dimmitt *et al.*, 2017; Dimmitt & Stampfer, 2009).

3. JUSTIFICACIÓN

La hipertensión arterial es el principal factor de riesgo para el desarrollo de las ECV, que son la primera causa de muerte en el mundo. Los medicamentos que se utilizan como tratamiento para la HTA presentan una baja eficiencia, altos costos e inducen efectos adversos graves (dependientes de la dosis). Es evidente la necesidad de buscar tratamientos alternativos como, por ejemplo, la medicina tradicional y el uso de plantas medicinales las cuales constituyen estrategias de tratamiento menos costosas y con menos efectos adversos. La etnofarmacología proporciona la información necesaria para la posterior formulación de medicamentos herbolarios para el tratamiento de la HTA, sin embargo, solo se han reportado dos medicamentos herbolarios de la planta *Crataegus* spp. que ya son comercializados y de los que se tiene información sobre su actividad farmacológica, interacción medicamentosa y efectos adversos. La falta de medicamentos herbolarios para el tratamiento de la HTA es una fuente de oportunidad para incursionar en el desarrollo de formulaciones para la administración de plantas medicinales de las que se tiene conocimiento sobre su uso tradicional y/o su validación para el tratamiento de la HTA.

Por otra parte, en México se han estudiado plantas de la familia Astereaceae encontrando en sus diferentes géneros algunos miembros que sintetizan metabolitos secundarios de tipo alcanida. *Heliopsis longipes*, se utiliza tradicionalmente como remedio para el tratamiento del dolor de muelas, sintetiza la afinina (alcanida) su metabolito mayoritario que es el responsable de las propiedades medicinales de la planta. En nuestro grupo de trabajo, se ha demostrado que la afinina y los extractos orgánicos obtenidos de la raíz de *H. longipes*, producen un efecto vasodilatador significativo y un efecto antihipertensivo cuyos mecanismos de acción involucran la vía del NO. Por consiguiente, en el grupo de investigación se desarrolló una formulación farmacéutica novedosa comprendida de un sistema automicroemulsificable (SMEDDS) para el extracto etanólico de la raíz de *H. longipes*, que mejora la solubilidad acuosa de la afinina.

Sin embargo, hasta ahora no se ha determinado la dosis efectiva mínima que produce efecto antihipertensivo, por lo tanto, este trabajo tiene como objetivo

determinar la dosis efectiva mínima del extracto etanólico de la raíz *H. longipes* que produce un efecto antihipertensivo, disminuyendo así el desarrollo de posibles efectos adversos; la DEM servirá de referencia para la optimización de un sistema de administración oral (SMEDDS) del extracto etanólico estandarizado (previamente desarrollado por el grupo de trabajo), mejorando la solubilidad y estabilidad de la afinina. Además, se aportará información para el futuro desarrollo de un medicamento o remedio herbolario útil para el tratamiento de la HTA.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la dosis efectiva mínima del extracto etanólico de la raíz de *Heliopsis longipes* que produce efecto antihipertensivo en ratas hipertensas, la cual puede ser incorporada en un sistema lipídico que aumente la solubilidad y estabilidad de la afinina?

5. HIPÓTESIS

La dosis efectiva mínima del efecto antihipertensivo inducido por el extracto etanólico de la raíz de *Heliopsis longipes* es menor a 100 mg/kg de peso y puede ser formulada con un tensoactivo no iónico, un cotensoactivo y un codisolvente para obtener un sistema lipídico que aumente la solubilidad y estabilidad de la afinina.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo General

Determinar la dosis efectiva mínima del efecto antihipertensivo inducido por el extracto etanólico de la raíz de *Heliopsis longipes* y obtener un sistema automicroemulsificable termodinámicamente estable que incremente la solubilidad y la estabilidad de la afinina.

6.2 Objetivos específicos

1. Cuantificar la concentración de afinina de un extracto etanólico de la raíz de *H. longipes*, mediante cromatografía de líquidos de alta resolución acoplada a un detector de arreglo de diodos.
2. Determinar el color e índice de refracción de un extracto etanólico de la raíz de *H. longipes*.
3. Determinar la dosis efectiva mínima del extracto etanólico cuantificado, obtenido a partir de la raíz de *H. longipes*, que induce un efecto antihipertensivo, en ratas con hipertensión inducida con L-NAME.
4. Obtener un sistema automicroemulsificable, cargado con la dosis efectiva mínima del extracto etanólico cuantificado que induce un efecto antihipertensivo.
5. Caracterizar el sistema automicroemulsificable obtenido mediante la determinación de su color, su índice de refracción, tamaño de partícula, su índice de polidispersidad, su potencial zeta, su pH y su punto de enturbiamiento.
6. Determinar la estabilidad física, química y termodinámica del sistema automicroemulsificable.
7. Evaluar el efecto antihipertensivo del sistema automicroemulsificable en ratas con hipertensión inducida con L-NAME.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 Reactivos y disolventes

Los reactivos y los disolventes que se emplearon en la presente investigación se obtuvieron de JT Baker (Phillisburg, NJ, USA), los excipientes tensoactivos de Gattefossé Francia. Los reactivos para la preparación del sistema SMEDDS se consiguieron por donación de Químicos Lyontec, S. de R. L. de C.V. (México) y para las evaluaciones farmacológicas se adquirieron de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA).

7.2 Animales de experimentación

El bioterio del Instituto de Neurobiología (UNAM) (Campus Juriquilla, Querétaro, México) nos proporcionó 42 ratas macho Wistar (200 g). Se formaron 7 grupos de 6 ratas. El número de repeticiones mínimo recomendado de animales de experimentación en ensayos antihipertensivos es de seis para obtener resultados con diferencias estadísticamente significativas. Los animales de experimentación se colocaron individualmente en jaulas de policarbonato con medidas 54.5 cm (largo) x 39.5 cm (ancho) x 20.0 cm (alto), con una reja metálica como tapa con separaciones de 1.5 cm entre cada una. Se utilizó una cama sanitaria suave de aserrín con comprimidos sanitarios, se realizó el cambio de esta tres veces a la semana. Se mantuvieron en un ciclo de 12 h de luz/oscuridad, con libre acceso a alimento (Rodent chow 5001) y agua *Ad libitum* (dieta isocalórica y agua purificada). Parámetros de temperatura (22 °C), humedad (30 %), ruido (< 85 dB) y ventilación controlados.

El protocolo experimental se desarrolló bajo los lineamientos descritos en la Norma Oficial Mexicana 062 (NOM-062-ZOO-1999, vigente) para la reproducción, cuidado y uso de animales de laboratorio (Diario Oficial de la Federación, 2001). Adicionalmente, se siguieron los lineamientos del International Council for Laboratory Animal Science (ICLAS). Al finalizar el experimento, los animales se sacrificaron por decapitación, utilizando una guillotina (NOM-062-ZOO-1999, apartado 9.5.3.3).

Los residuos peligrosos biológicos infecciosos se almacenaron, etiquetaron y desecharon de acuerdo con las especificaciones de la Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002, vigente, por un periodo no mayor a 30 días y se contrató un servicio especial dedicado al tratamiento y procesamiento de estos residuos.

7.3 Cuantificación de afinina en el extracto etanólico de la raíz de *H. longipes* (EEH)

Se cuantificó afinina de un extracto etanólico (lote de 41.7419 g de extracto) preparado a partir de la raíz de *H. longipes*, mediante el método analítico validado por Marrero-Morfa y colaboradores (2023) la detección y cuantificación de afinina en el extracto, se realizó empleando un HPLC Waters® 600E (detector de arreglo de diodos Waters® 2998 y una columna ZORBAX® ECLIPSE XDB-C8 4.5 x 150 mm, tamaño de partícula de 5 µm y tamaño de poro de 120 Å). Se utilizó una fase móvil (sistema isocrático) de acetonitrilo: ácido acético al 1 % de agua (porción 1:1), a un flujo de 1 mL/min. El volumen de inyección fue de 20 µL y el tiempo del análisis fue de 9 minutos. A continuación, se preparó una curva de calibración del estándar de afinina de 15, 30, 45, 60 y 90 µg/mL.

La muestra de extracto se preparó pesando 2 mg de extracto y se disolvió en 1 mL de etanol absoluto grado HPLC, posteriormente, se sonicó la muestra por 15 minutos y se tomó una alícuota de 50 µL, completando 1 mL con fase móvil. Esta dilución se filtró con una membrana de nylon (tamaño 0.45 µm) antes de inyectar. Finalmente, la muestra se inyectó por triplicado.

7.4 Caracterización de propiedades organolépticas del EEH cuantificado

Se describieron el color, olor y sabor del extracto etanólico cuantificado (Marrero-Morfa *et al.*, 2023).

7.4.1 Determinación de color

Se utilizó un espectrofotómetro portátil Konica Minolta® (CM-600d, Japón) con iluminante D65, ángulo de visión de 10° y espacio de color CIE L*a*b*. Se reportaron los valores de L= luminosidad, Hue h°= ángulo en espacio de color con correlación

de los datos de a y b, y C^* = saturación. La muestra se analizó por triplicado y se calculó el error estándar de la media.

7.5 Determinación del índice de refracción del EEH cuantificado

El índice de refracción (IR) del extracto etanólico cuantificado se midió utilizando un refractómetro digital (HANNA® HI96801, Instruments) en un rango de temperatura de 20-25 °C; la calibración a cero se realizó con agua destilada. La muestra se preparó pesando 400 mg de extracto y disolviendo con 1 mL de etanol absoluto; posteriormente se tomaron y colocaron unas gotas sobre el lente del refractómetro, se determinó el IR por triplicado y se calculó el error estándar de la media (Marrero-Morfa *et al.*, 2023).

7.6 Determinación de la dosis efectiva mínima del efecto antihipertensivo inducido por el EEH

Se indujo hipertensión arterial a ratas Wistar macho adultas (200 g de peso), administrando por vía oral (sonda gastroesofágica) 30 mg de N ω -nitro-L-arginina metil éster (L-NAME)/kg de peso/día durante cuatro semanas. Se trabajó con 5 grupos (tabla 6) de 6 ratas cada uno (n=6) (Luna-Vázquez *et al.*, 2013; Luz-Martínez *et al.*, 2024 Marrero-Morfa *et al.*, 2023).

Tabla 6 Grupos de trabajo e indicación de tratamientos administrados para la determinación de DEM que produce efecto antihipertensivo.

Grupo	Tratamiento
Control positivo	L-NAME + captopril disuelto en agua (100 mg/kg de peso/día)
Control negativo	L-NAME + agua
E3.16	L-NAME + EEH (3.16 mg/kg de 'peso/día) disuelto en carboximetilcelulosa al 0.5 %
E10	L-NAME + EEH (10 mg/kg de 'peso/día) disuelto en carboximetilcelulosa al 0.5 %
E31.6	L-NAME + EEH (31.6 mg/kg de 'peso/día) disuelto en carboximetilcelulosa al 0.5 %

Durante los últimos cuatro días del ensayo se administraron por vía oral con una sonda gastroesofágica el captopril y las dosis correspondientes de EEH.

Se midió semanalmente la presión arterial sistólica (PAS) usando el método del manguito de cola con un escáner calentador LE 5650/6 (Panlab®, Barcelona, España) acoplado a una computadora automática de presión arterial LE 5007 (Letica®, Barcelona, España). Se realizaron cinco lecturas consecutivas y se utilizó el valor medio de las lecturas.

La dosis efectiva mínima que produce un efecto antihipertensivo es la dosis menor que disminuyó de manera significativa la presión arterial sistólica en los animales de experimentación con hipertensión.

7.7 Formulación de un sistema lipídico óptimo del EEH

Se utilizaron los excipientes Transcutol® HP (55 %), Labrasol® (35 %) y una mezcla de Tween® 80 y Propilenglicol (10 %) para preparar el sistema automicroemulsificable (Marrero-Morfa *et al.*, 2023). Este sistema fue cargado con la dosis efectiva mínima del EEH cuantificado para realizar los experimentos restantes.

7.8 Caracterización de sistema lipídico óptimo

7.8.1 Determinación del tamaño de gota, índice de polidispersidad y potencial zeta

El tamaño de gota y el índice de polidispersidad (IPD) de la formulación SMEDDS se midieron por dispersión dinámica de la luz (Litesizer® 500 AntonPaar® Instruments, México) a 25 °C. El potencial Zeta se midió con el Zetameter Zetaprobe 300 (Malvern® Panalytical, Ltd., México) a 25 °C. Los resultados se expresan como la media \pm SEM de al menos diez mediciones de la muestra (Dhaval *et al.*, 2020; Marrero-Morfa *et al.*, 2023).

7.8.2 Índice de refracción

El índice de refracción (IR) de la formulación SMEDDS se midió de acuerdo con la metodología descrita en el subíndice 7.5.

7.8.3 Determinación del color

El color de la formulación SMEDDS óptima se evaluó siguiendo la metodología descrita en el subíndice 7.4.1.

7.8.4 Determinación del pH

El pH de la formulación SMEDDS se determinó utilizando el electrodo de un medidor de pH (Navi® pH meter F-51, HORIBA®, Ltd., Kyoto, Japón). El electrodo se sumergió en la muestra y se registró el pH una vez alcanzado el equilibrio. Las muestras se midieron por triplicado y se calculó el SEM (Laothaweerungsawat *et al.*, 2020; Marrero-Morfa *et al.*, 2023).

7.8.5 Punto de enturbiamiento

Se añadieron 0.5 mg de la formulación SMEDDS a un vaso de precipitado con 50 mL de agua destilada. Se calentó el vaso de precipitado a una velocidad de 1 a 5 °C/min. El punto de enturbiamiento se tomó como la temperatura a la cual la dispersión se enturbió. Se realizó el procedimiento por triplicado para verificar la temperatura del punto de enturbiamiento de la formulación (Dhaval *et al.*, 2020; Mohapatra *et al.*, 2021).

7.9 Estudios de estabilidad de la formulación SMEDDS

7.9.1 Estabilidad física y química

La estabilidad física de la formulación SMEDDS se evaluó empleando fluidos gastrointestinales artificiales. El ensayo de estabilidad se realizó al tomar 3 mL de la formulación SMEDDS que se añadieron a 30 mL de cada una de las soluciones se agitaron a 200 rpm manteniendo constante la temperatura a 25 °C. Se tomaron muestras a los tiempos 0, 0.5, 1, 2 y 4 horas para cuantificar el contenido de afinina el método HPLC descrito anteriormente (Marrero-Morfa *et al.*, 2023; Wang *et al.*, 2021).

- Fluido gástrico: se añadió NaCl a 100 mL de agua destilada. Posteriormente se adicionó 1.4 mL de HCl 10 M para ajustar el pH a 1.2, se adicionaron 0.64 g de pepsina y se ajustó el volumen a 200 mL con agua destilada.
- Fluido intestinal: se disolvió fosfato potásico monobásico en 50 mL de agua destilada, posteriormente, se añadieron 15.4 mL de NaOH 0.2 M para ajustar el pH a 6.8, se adicionaron 2 g de pancreatina y se ajustó el volumen a 200 mL con agua destilada.

7.9.2 Estabilidad termodinámica

Las pruebas de estabilidad termodinámica permitieron monitorear la inestabilidad (separación de fases o turbidez) en la formulación SMEDDS óptima (Pramanik & Thakkar, 2020; Khokhra & Singh, 2023; Mirzaeei *et al.*, 2023). La formulación se almacenó en un vial de vidrio.

- Ciclo de calentamiento-enfriamiento

La formulación SMEDDS se expuso a tres ciclos de refrigeración a 4 °C y calentamiento en una cámara de estabilidad a 45 °C. Para cada condición de temperatura, la muestra se almacenó durante 48 horas.

- Centrifugación

La formulación SMEDDS se sometió a centrifugación a 3500 ppm durante 30 minutos.

- Prueba de estrés de ciclo de congelación-descongelación

La formulación se sometió a tres ciclos de congelación de -20 °C durante 24 horas y descongelación a 25 °C por 24 horas.

7.10 Determinación del efecto antihipertensivo de la formulación óptima SMEDDS cargada con la dosis efectiva mínima del EEH

Se indujo hipertensión arterial a ratas Wistar macho adultas (200 g de peso), administrando por vía oral (sonda gastroesofágica) 30 mg de N ω -nitro-L-arginina metil éster (L-NAME)/kg de peso/día durante cuatro semanas. Se trabajo con 2 grupos (tabla 7) de 6 ratas cada uno (n=6). El trabajo con este grupo se inició en la tercera semana del ensayo descrito en el numeral 7.6 (Luna-Vázquez *et al.*, 2013; Luz-Martínez *et al.*, 2024; Marrero-Morfa *et al.*, 2023).

Tabla 7 Grupos de trabajo e indicación de tratamientos administrados para la evaluar el efecto antihipertensivo producido por el sistema SMEDDS.

Grupo	Tratamiento
Excipientes	L-NAME + mezcla de excipientes del sistema (1 mL)
SMEDDS-DEM	L-NAME + formulación SMEDDS cargada con la DEM del EEH cuantificado (1 mL)

Durante los últimos cuatro días del ensayo se administró por vía oral con una sonda gastroesofágica el captopril y la formulación óptima SMEDDS.

Se midió semanalmente la PAS usando el método del manguito de cola con un escáner calentador LE 5650/6 (Panlab ®, Barcelona, España) acoplado a una computadora automática de presión arterial LE 5007 (Letica ®, Barcelona, España). Se realizaron cinco lecturas consecutivas y se utilizó el valor medio de las lecturas.

7.11 Análisis estadístico

Los datos obtenidos se expresan como las medias \pm SEM de $n = 6$. Para el análisis de los datos se empleó una prueba ANOVA de una vía para comparar los tratamientos empleados. Las diferencias entre los grupos de experimentación se obtuvieron a partir de la prueba de Tukey. Se consideraron diferencias significativas entre las medias, cuando $p < 0.05$. Las curvas dosis-respuesta y el análisis de datos se obtuvieron con el programa GraphPrism 9.0.

8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

8.1 Extracto etanólico cuantificado

La cuantificación del afinina en el extracto etanólico de *H. longipes* se llevó a cabo mediante HPLC, empleando un método previamente validado por Marrero Morfa y colaboradores (2023). Los resultados de la concentración de afinina cuantificada en el lote de extracto empleado en los experimentos muestran una dispersión en los valores de concentración de afinina entre los diferentes frascos analizados, además, se muestra en la figura 3 la curva de calibración preparada con el estándar de afinina que mostró un comportamiento lineal, así como un $R^2 = 0.9963$ que confirma la adecuación del método para la cuantificación del marcador químico.

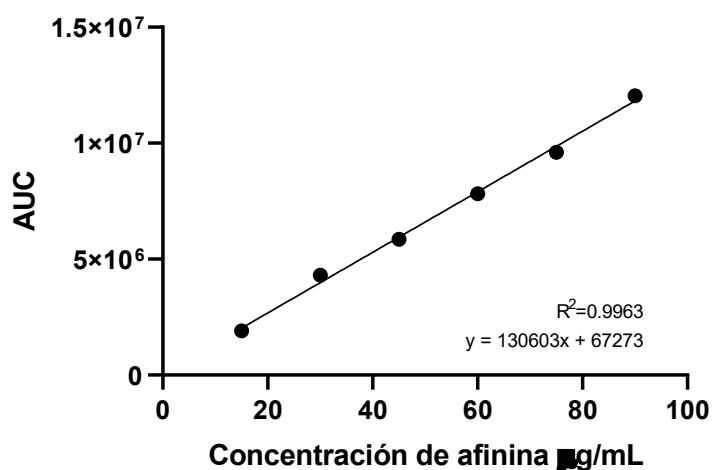


Figura 3 Curva de calibración del estándar afinina.

Tabla 8 Concentraciones de afinina en cada frasco del lote del EEH de *H. longipes*.

Número de frasco	Gramos de extracto	µg de afinina/mg de extracto
13	6.4821	405.4439
14	6.1899	493.6899
15	8.418	418.5037
16	6.5939	456.0217
17	6.467	390.9180
19	7.591	517.8406

Las concentraciones de afinina en los lotes de extracto comprenden valores de 390 a 517 µg afinina/mg de extracto (tabla 8) que son congruentes con los 342 ± 0.3 µg de afinina/mg de extracto reportado en 2023. Estos resultados confirman que el extracto etanólico de *H. longipes* mantiene un contenido adecuado de afinina de acuerdo a los estándares internos establecidos por nuestro grupo de investigación. Las variaciones en la concentración podrían atribuirse a la distribución y almacenamiento de los frascos con el extracto. Desde un punto de vista del control de calidad, la cuantificación del marcador químico constituye un criterio esencial para garantizar la autenticidad, caracterización y evaluación de forma cuantitativa y cualitativa del material vegetal (Heinrich *et al.*, 2020). Por lo tanto, la aplicación de métodos analíticos validados, como el método de HPLC empleado en este estudio, fortalece la necesidad de implementar controles de calidad analíticos para la confiabilidad y trazabilidad de los resultados en la producción y evaluación de extractos naturales cuando se tiene interés en realizar estudios experimentales o desarrollar productos medicinales (Balekundri & Mannur, 2020).

8.2 Caracterización del EEH cuantificado

Los resultados de la evaluación analítica previa fueron la base para avanzar hacia una caracterización físico-química del extracto etanólico cuantificado. La estabilidad, eficacia y propiedades organolépticas del extracto no dependen solo de la cantidad de afinina presente, sino también de propiedades macroscópicas y ópticas que indican posibles variaciones en la matriz del extracto (Ichu & Nwakanma, 2019). La caracterización del extracto etanólico cuantificado comprendió la determinación de color en el espacio de color CIELab y medición del índice de refracción. Estas mediciones y los experimentos restantes se realizaron con el extracto contenido en el frasco número 15 del lote.

El color del extracto cuantificado se definió por los siguientes parámetros: $L^{\circ}=23.3$ (baja luminosidad), $C^*=2.1$ (baja saturación) y $Hue^{\circ}=60.8^{\circ}$ (área de color rojo-amarillo; figura 5), en comparación con los valores obtenidos previamente por Marrero Morfa y colaboradores (2023), siendo: $L^{\circ}=25.3$, $C^*=4.2$ y $Hue^{\circ}=37.1^{\circ}$.

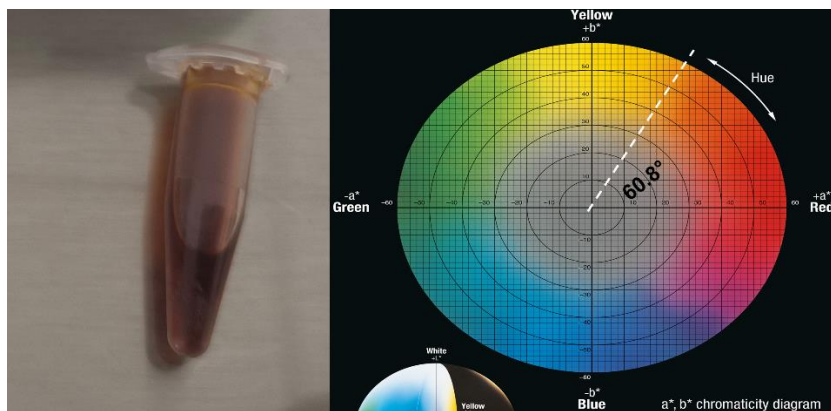


Figura 4 Muestra del extracto etanólico cuantificado e ilustración del parámetro Hue° para indicar el área de color.

Visualmente el color del extracto se mantiene en un área de color rojo-amarillo, lo cual permitió continuar con los experimentos. El espacio de color CIELab se puede utilizar para evaluar el color de los alimentos, por ejemplo, en los frutos el cambio de color se relaciona con el contenido de polifenoles y flavonoides ya que estos modifican los valores a y b con los que se calcula el valor de Hue°; este método es una herramienta versátil y fiable para determinar el color en materias vegetales como los extractos medicinales (Mohammadzadeh *et al.*, 2025).

El índice de refracción (IR) observado fue de 1.402 ± 0.001 , que coincide con el IR de 1.409 ± 0.002 medido por Marrero-Morfa y colaboradores (2023); esta concordancia indicó la estabilidad físico-química del extracto cuantificado, por lo tanto, se continuó con los experimentos. El IR es un parámetro óptico (sencillo de medir) que relaciona la densidad y concentración de solutos en matrices complejas, como lo son los extractos vegetales coloridos; estas matrices presentan IR altos por la absorción y constantes dieléctricas de sus compuestos (Yasir *et al.*, 2021). Los hallazgos mencionados anteriormente demuestran que combinar evaluaciones cuantitativas y cualitativas son útiles para un control de calidad de preparaciones naturales como los extractos medicinales.

8.3 Determinación de la dosis efectiva mínima del efecto antihipertensivo inducido por el EEH cuantificado

La hipertensión arterial se indujo en ratas macho adultas de la cepa Wistar mediante la administración crónica de L-NAME durante un periodo de cuatro semanas,

siguiendo un modelo consolidado por nuestro grupo de investigación. En la figura 6 se presentan las mediciones de PAS obtenidas al finalizar la cuarta semana, momento en el que se administraron los tratamientos antihipertensivos durante los últimos cuatro días del ensayo. Los grupos de control incluyeron un grupo hipertensivo tratado únicamente con L-NAME (PAS 160.4 ± 2.156 mmHg) y un grupo tratado con captopril (CAP, PAS 134 ± 1.737 mmHg), utilizados como referencias para establecer comparaciones estadísticas entre los tratamientos experimentales. Se observó una disminución significativa de la PAS en los grupos tratados con CAP y con 10 (E10) y 31.6 (E31.6, 131.2 ± 0.997 mmHg) del extracto etanólico cuantificado, en comparación con el grupo L-NAME sin tratamiento.

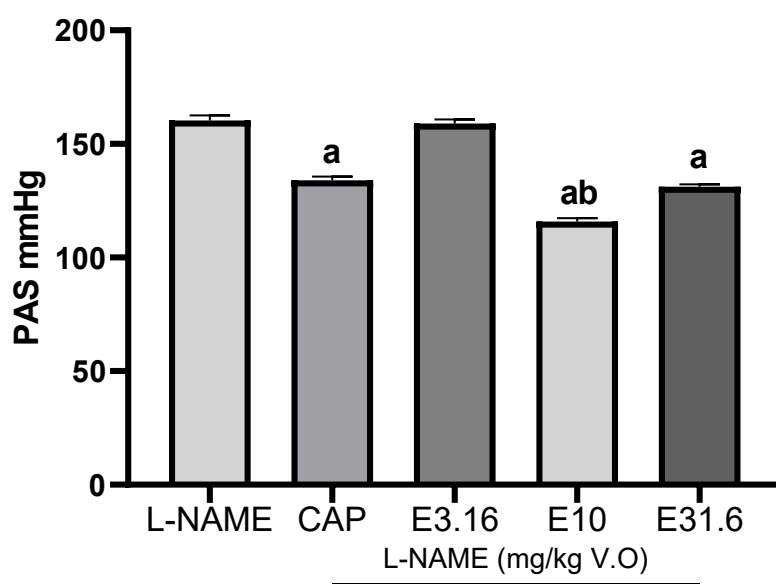


Figura 5 Los datos representan las mediciones realizadas durante 4 semanas y la administración de captopril (CAP) y EEH:(E) 3.16, 10 y 31.6 mg/kg en los últimos 4 días del experimento. n=4-6. ^ap<0.0001 vs. L-NAME; ^bp<0.0001 vs E3.16.

El análisis comparativo entre las dosis de extracto de 3.16, 10, 31.6 mg/kg y el grupo CAP evidenció que la dosis de E10 (115.8 ± 2.630 mmHg) produjo una reducción significativa de la PAS, siendo está considerada la dosis efectiva mínima (DEM), al representar la dosis menor con un efecto antihipertensivo perceptible (Thomas & Ting, 2014). Este hallazgo coincide con lo reportado previamente por Cariño-Cortés y colaboradores (2010), quienes demostraron que dosis entre 10-30 mg/kg de extracto inducen un efecto antinociceptivo, lo que refuerza la validez del intervalo

de dosis empleado en el presente estudio. En cuanto al mecanismo de acción, el efecto antihipertensivo producido por el extracto etanólico de *H. longipes* y la afinina se ha asociado con la mejora de la función endotelial, atribuida al incremento de los niveles séricos de óxido nítrico (NO), así como la activación de los receptores cannabinoides CB1 y de los canales iónicos TRPV1 y TRPA1 (Luz-Martínez *et al.*, 2024).

8.4 Formulación y caracterización del sistema lipídico

Una vez identificada la DEM del extracto etanólico cuantificado que produce un efecto antihipertensivo, se procedió a preparar el SMEDDS tomando como base los excipientes del sistema SMEDDS previamente formulado por nuestro grupo de investigación, que estaba compuesto por Transcutol[®] (55 %), labrasol[®] (35 %) y una mezcla 1:1 de Tween[®] 80 y propilenglicol (10 %), cuyas proporciones tenían la capacidad de formar una microemulsión estable (Marrero-Morfa *et al.*, 2023). La cantidad de extracto cuantificado cargado por mL de sistema se calculó tomando de referencia el peso una rata Wistar macho adulta (200 g). La DEM se incorporó directamente en la mezcla de excipientes (SMEDDS) obteniéndose una formulación homogénea y translúcida.

Características del sistema:

Se midió el color obteniendo los siguientes valores CIELab: L*=38.7 (baja luminosidad), C*=13.176 (baja saturación) y Hue°=96.9° (área de color rojo-amarillo; figura 6).

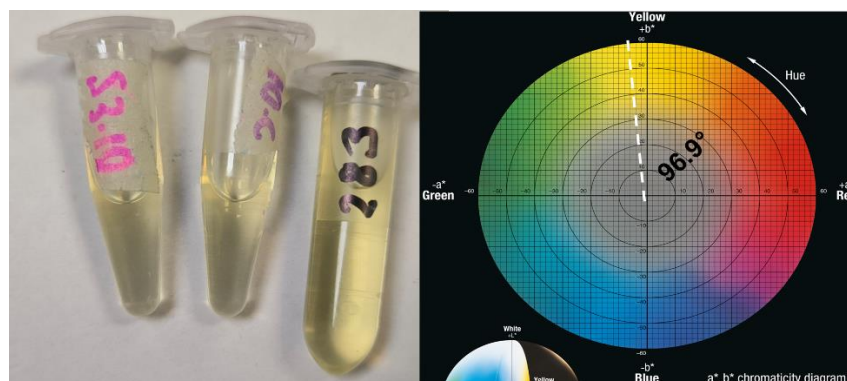


Figura 6 Muestra de SMEDDS-DEM e ilustración del área de color Hue°.

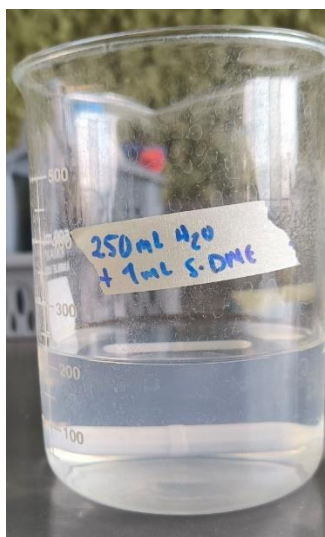


Figura 7 Formación de la microemulsión.

Las mediciones restantes se realizaron añadiendo a 250 mL de agua o fluido gastrointestinal simulado un 1 mL de SMEDDS-DEM; solo se consideraron las muestras que al formar la microemulsión (figura 8) visualmente permanecieron translúcidas y sin evidencias de separación de fases, turbidez o cambio de color.

Se obtuvo un IR de 1.333 ± 0 , un pH de 7.0 ± 0.008 están dentro del rango fisiológico requerido para una formulación de administración oral (Gray *et al.*, 2025), así como un punto de enturbiamiento registrado de 55.56 ± 0.338 °C; esta temperatura se tomó como un parámetro de estabilidad térmica. De esta forma se evalúa la estabilidad de los tensoactivos no iónicos como lo son el Tween 80 que dan estructura al sistema; a temperaturas superiores de este punto ocurriría separación de fases o cambios en la absorción de metabolitos como la afinina (Grifoni *et al.*, 2025).

Propiedades coloidales del sistema:

Utilizando dispersión dinámica de la luz (DLS) se determinó un tamaño de gota de 138.9 ± 0.033 nm y un IPD de 0.11 ± 0.014 que corresponden a la formación de gotas con una distribución de tamaño monomodal y uniforme. Un potencial zeta de -10.75 ± 0.0 mV que indica parcialmente la estabilidad física de las gotas de microemulsión, en la literatura, se sugiere que para garantizar la formación de una

barrera de alta energía que evité la coalescencia entre las gotas dispersas, el potencial zeta debería ser superior a ± 30 mV (Garg *et al.*, 2023).

8.4 Estabilidad física y química del sistema lipídico

Posterior a la caracterización inicial del sistema, se evaluó la estabilidad física y química del SMEDDS-DEM en condiciones gastrointestinales simuladas, siendo pasos críticos, ya que el sistema lipídico debía mantener solubilizada a la afinina y demás metabolitos del extracto evitando su precipitación o degradación frente a la variación del pH fisiológico en el tracto gastrointestinal (Grifoni *et al.*, 2025).

8.4.1 Estabilidad física

La estabilidad física del sistema SMEDDS-DEM se evaluó mediante la determinación del tamaño de gota por DLS. Las mediciones se realizaron en intervalos de 0, 0.5, 1, 2 y 4 horas (h), tomando alícuotas independientes de 1 mL de las dispersiones formadas en fluido gástrico simulado (FG) con pepsina y en fluido intestinal simulado (FI) con pancreatina.

En el FG, las microemulsiones mostraron una distribución de tamaño monomodal (figura 8).

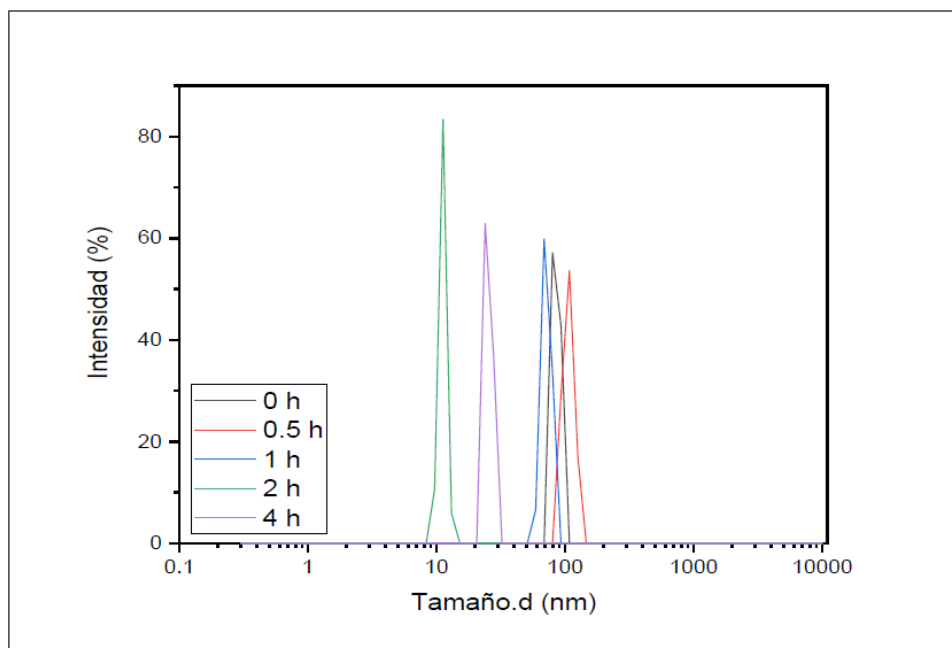


Figura 8 Distribución de tamaño de las gotas de microemulsión en el FG simulado.

Durante las primeras horas (0-1 h), el tamaño promedio de gota se mantuvo alrededor de 100 nm, observándose posteriormente una disminución progresiva hasta aproximadamente 10 nm en el intervalo de 2-4 h. Este comportamiento puede relacionarse, por una parte, con la liberación sostenida de afinina desde las gotas de microemulsión en el medio ácido. El medio ácido o básico, así como la fuerza iónica de las sales utilizadas para ajustar el pH del medio, puede cambiar el estado de ionización del fármaco o de los cotensioactivos, modificando la tensión interfacial y el tamaño de las gotas. A menudo, a pH ácido se producen gotas más pequeñas debido a una mayor solubilización del fármaco, mientras que en pH neutro o básico pueden aumentar de tamaño o desestabilizar las dispersiones, tal y como se observó con el sistema en estudio en el medio de pH 6.8 (Ver figura 9). Además, diversos estudios sobre sistemas autoemulsificables han demostrado que, en mezclas de Labrasol/Transcutol, la solubilidad de los fármacos varía con el pH, lo que altera indirectamente el equilibrio de la emulsión (Rangaraj *et al.*, 2019; Algahtani *et al.*, 2022).

En el caso del SMEDDS-HI, estudios previos de SMEDDS con afinina mostraron que en medio ácido se solubiliza rápidamente más del 50% de este marcador químico en un SMEDDS (Marrero-Morfa *et al.*, 2023). Por otro lado, si bien el Labrasol y la afinina tienen una naturaleza anfifílica, lo que implica que su actividad interfacial es relativamente estable a distintos intervalos de pH, la presencia de cotensioactivos como el propilenglicol puede alterar este equilibrio y afectar la estabilidad física de las gotas. Asimismo, al ser el Transcutol un solubilizante hidrofílico, puede modificar el coeficiente de reparto del activo en función del pH y, por tanto, influir indirectamente en el tamaño de las gotas y su estabilidad (Li & Lam, 2013). En el caso del Tween 80, si bien es un tensoactivo no iónico, que pudiera ser menos afectado por el pH, también se ha demostrado que el pH origina cambios en su solubilidad y la interacción con cotensoactivos y aceites. Los estudios que reemplazan agua con soluciones amortiguadoras de diferentes valores de pH como 1.2, 6.8, y 7.4, han mostrado que se altera el tamaño y la distribución de las gotas en nanoemulsiones y que a valores bajos de pH resultan gotas más pequeñas, mientras que, a valores de pH más altos, la tendencia es a incrementar el tamaño de la gota (Algahtani *et al.*, 2022; Alvarado-López & Medina-Lezama, 2019).

En contraste, al exponer el sistema al FI, se observó una distribución de tamaño polimodal (figura 9) a lo largo de las 4 horas de incubación.

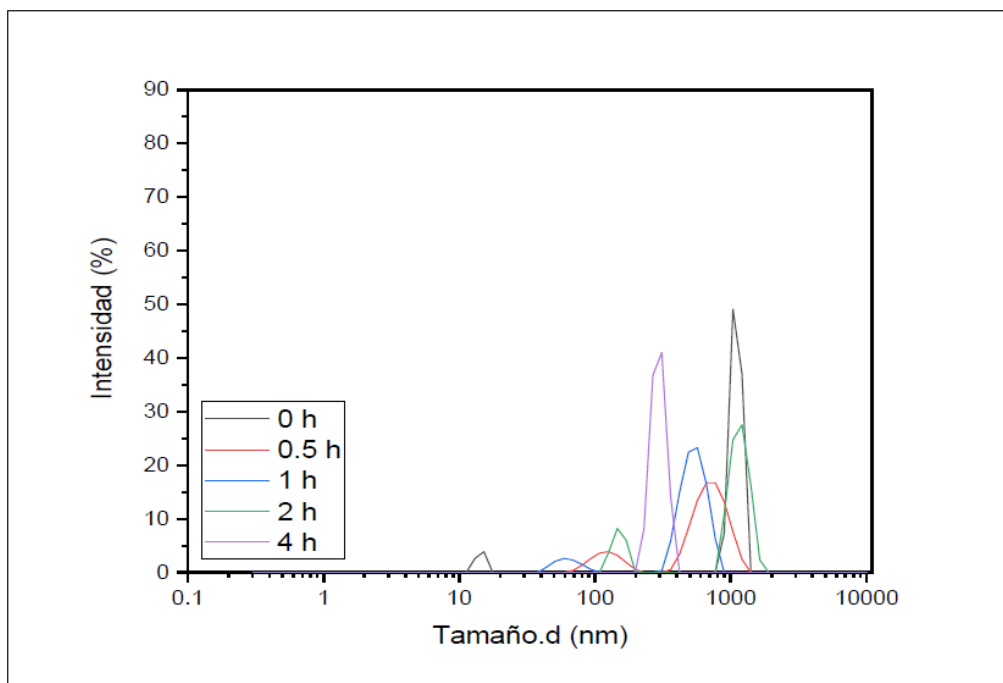


Figura 9 Distribución de tamaño de las gotas de microemulsión en el FI simulado.

Se distinguieron poblaciones de partículas en un rango de 100 a 1000 nm, interpretadas como estructuras heterogéneas (agregados o vesículas) derivadas de la degradación enzimática de los componentes lipídicos del SMEDDS-DEM. Este comportamiento es característico de sistemas automicroemulsificables sometidos a digestión enzimática y reproduce el proceso fisiológico de lipólisis intestinal que ocurre *in vivo* durante la administración oral (Vithani *et al.*, 2019). Asimismo, la presencia de partículas de tamaño superior a 1 μm podría explicarse por la acción de las enzimas pancreáticas presentes en el medio simulado, cuyas preparaciones se caracterizan por generar sistemas con dimensiones superiores a la escala nanométrica (Maev *et al.*, 2020). Para profundizar en el estudio del comportamiento estructural del sistema bajo digestión, sería conveniente complementar este análisis con microscopía electrónica de transmisión (TEM) o con microscopía electrónica de transmisión de barrido (STEM).

En conjunto, los resultados indican que si bien, el sistema SMEDDS-DEM no presenta estabilidad física en condiciones gástricas e intestinales simuladas, que puede estar inducida tanto por los cambios de factores fisicoquímicos como el pH y la tensión interfacial que han sido inducidos principalmente por modificaciones en solubilidad de los componentes; los cambios en tamaño de partícula durante el periodo de tránsito en el TGI no afectan significativamente su biodisponibilidad; lo cual fue demostrado por los resultados del efecto farmacológico obtenido después de la administración a las ratas por sonda gástrica.

8.4.2 Estabilidad química

Se evaluó la estabilidad química de la afinina, marcador químico presente en el extracto etanólico cuantificado y solubilizado en el sistema SMEDDS-DEM. La cuantificación se realizó mediante HPLC tras la exposición del sistema a fluidos gastrointestinales simulados, siguiendo las mismas condiciones experimentales descritas para la evaluación de estabilidad física.

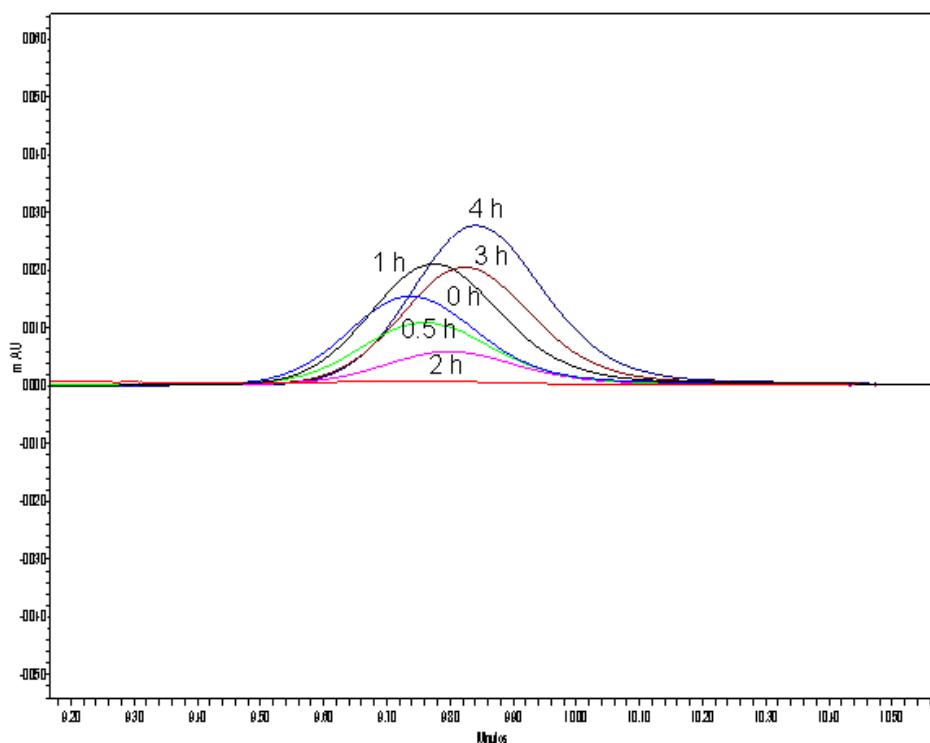


Figura 10 Cromatogramas de afinina durante la prueba de estabilidad química, fluido gástrico simulado (FG).

En los cromatogramas obtenidos (figura 10 y 11) se observó de manera constante el pico característico de la afinina durante todo el periodo de análisis, lo que confirma la presencia del compuesto de interés.

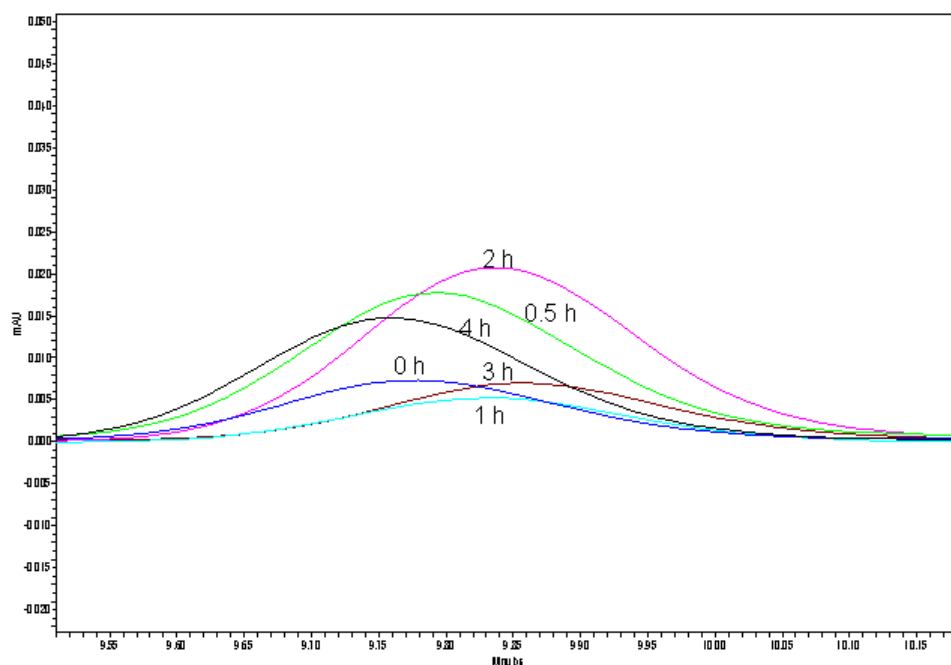


Figura 11 Cromatogramas de afinina durante la prueba de estabilidad química, fluido intestinal simulado (FI).

Sin embargo, las señales registradas se encontraron por debajo del límite de cuantificación (LoQ = 5.3 mg de afinina/mL) establecido para el método validado (Marrero-Morfa *et al.*, 2023). Aunque los tiempos de retención fueron relativamente consistentes con los valores esperados, se detectó un ligero desplazamiento hacia un tiempo mayor, atribuible a la complejidad de la matriz, que incluía fluidos simulados con enzimas digestivas. La interacción de la afinina con la matriz de la muestra sugiere una posible retención superior durante la elución. Para garantizar la integridad de los resultados, entre cada inyección de muestra se analizó un blanco del fluido simulado, confirmando la ausencia de retención de los componentes residuales en la columna cromatográfica. Asimismo, factores como el pH y la presencia de enzimas digestivas pueden afectar tanto la recuperación analítica como la estabilidad intrínseca del analito (Gonçalves *et al.*, 2021). Los resultados sugieren que, aunque la afinina es detectable a lo largo del ensayo, las condiciones experimentales limitaron una precisa cuantificación.

8.5 Estabilidad termodinámica del sistema lipídico

La estabilidad termodinámica del sistema SMEDDS-DEM se evaluó mediante tres ciclos sucesivos de pruebas de centrifugación, calentamiento-enfriamiento y congelación-descongelación. Durante la ejecución de los ensayos, no se observaron cambios visuales apreciable en ninguna de las muestras sometidas a las distintas condiciones de estrés, evidenciando la ausencia de separación de fases, precipitación o alteraciones de color. Estos resultados indican que SMEDDS-DEM mantiene su integridad coloidal y estabilidad estructural frente a perturbaciones mecánicas y térmicas, confirmando su naturaleza termodinámicamente estable (Dewangan *et al.*, 2024).

Adicionalmente, se realizó una evaluación de estabilidad en almacenamiento bajo condiciones controladas (temperatura ambiente y ausencia de luz) durante un periodo de tres semanas, utilizando una muestra recién preparada como referencia inicial. A intervalos semanales se determinaron los parámetros de tamaño de gota, IPD y potencial zeta; en la tabla 9 se presentan los intervalos de valores obtenidos para cada parámetro, los cuales pueden considerarse como límites de aceptación del sistema para predecir su vida útil (Hsieh *et al.*, 2023).

Tabla 9 Parámetros coloidales determinados en pruebas de estabilidad termodinámica.

SMEDDS-DEM	
Tamaño (nm)	110.07 ± 0.654 a 138.96 ± 0.033
IPD	0.105 ± 0.010 a 0.11 ± 0.014
Potencial zeta (mV)	-10.75 ± 0.000 a -15.25 ± 0.372

8.5 Efecto antihipertensivo producido por el sistema lipídico de administración oral

Con el propósito de evaluar el desempeño farmacológico del sistema SMEDDS-DEM, se realizó un ensayo *in vivo* empleando un modelo murino con hipertensión inducida con L-NAME, conforme a las directrices descritas en el apartado 8.3. Se mantuvieron los grupos control hipertensivo y antihipertensivo, así como el grupo tratado únicamente con el extracto etanólico a la DEM. Adicionalmente, se

evaluaron los grupos correspondientes a los excipientes (mezcla de tensoactivos) y al sistema SMEDDS-DEM.

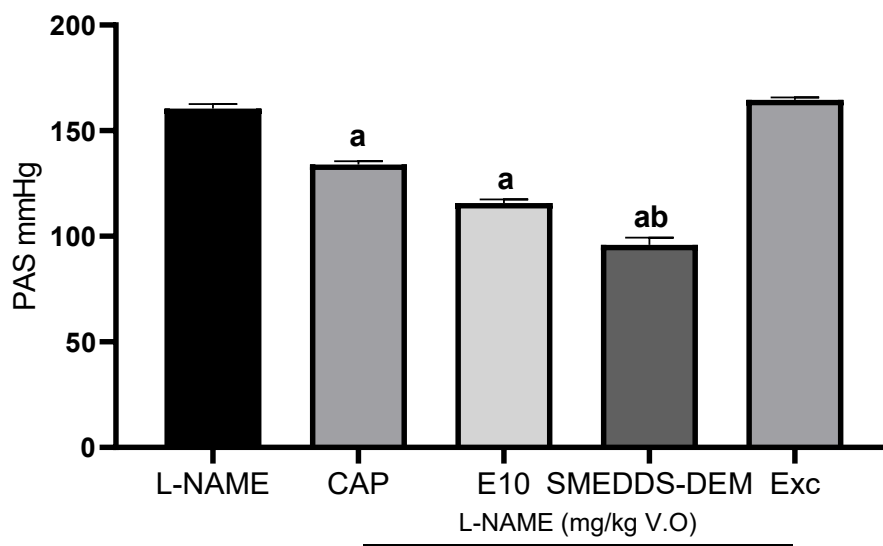


Figura 12 Los datos representan las mediciones realizadas en la semana 4 después de la administración de captopril (CAP), extracto etanólico de *H. longipes* (E) 10 mg/kg), excipientes (Exc) en los últimos 4 días del experimento. n=4-6. ^ap<0.0001 vs L=NAME, ^bp<0.0001 vs E10.

Los resultados obtenidos (figura 12) evidenciaron que la administración oral del sistema SMEDDS-DEM produjo una reducción significativa en la PAS (96 ± 3.304 mmHg) en comparación con el grupo tratado con el extracto crudo (E10). En contraste, el grupo de excipientes no mostró variaciones relevantes de PAS (164.6 ± 1.103 mmHg), lo que confirma que los excipientes del sistema no ejercen efectos antihipertensivos intrínsecos ni potencian el efecto farmacológico del extracto. Esta diferencia sugiere que el efecto mejorado del SMEDDS-DEM se asocia principalmente con la solubilización y biodisponibilidad de la afinina contenida en el extracto, lo que favorece una reducción más eficiente de la presión arterial en el modelo de hipertensión desarrollado.

La mejora del efecto antihipertensivo observada puede atribuirse a la formación de microemulsiones en el tracto gastrointestinal. Este fenómeno facilita la solubilización y absorción de compuestos con baja solubilidad acuosa, lo que supera una de las

principales limitaciones de la administración oral de extractos naturales y fármacos lipofílicos (Hsieh *et al.*, 2023). Además, la mezcla de excipientes del SMEDDS-DEM puede favorecer el transporte linfático de la afinina, al incorporar este principio activo a través del transporte de quilomicrones en los enterocitos y las células de micropliegues (células M) en las placas de Peyer, mejorando así su absorción sistémica (Zhang *et al.*, 2021). Las gotas de microemulsión actúan como una barrera protectora frente al entorno químico y enzimático del tracto gastrointestinal, preservando la integridad de la afinina. El incremento de la permeabilidad intestinal puede explicarse por la acción de los tensoactivos que alteran la organización estructural de los componentes de membrana facilitando su difusión pasiva, se ha reportado que el Tween 80 aumenta la permeabilidad de fármacos por su efecto de aflojamiento de uniones estrechas y participa en la mejora de la biodisponibilidad al inhibir transportadores de eflujo (Gurram *et al.*, 2015; Sambhakar *et al.*, 2023).

9 CONCLUSIONES

En el presente estudio se cuantificó el contenido de afinina en el extracto etanólico de *H. longipes*, obteniéndose una concentración de 418.50 µg/mg de extracto. Además, se caracterizaron su color e índice de refracción, aspectos relevantes para su estandarización.

La evaluación farmacológica del extracto etanólico de *H. longipes* en un modelo murino con hipertensión inducida con L-NAME permitió establecer una dosis efectiva mínima (DEM) de 10 mg de extracto/kg de peso capaz de generar una reducción significativa de la presión arterial.

La DEM del extracto de *H. longipes* fue incorporada en un sistema SMEDDS formulado con Transcutol® HP, Labrasol®, Propilenglicol® y Tween® 80. Este sistema cumplió con un tamaño (138.9 ± 0.033 nm), IPD (0.11 ± 0.014) y potencial zeta (-10.75 ± 0.000 mV) que lo clasifica como un SMEDDS.

El sistema mejoró notablemente la solubilidad y mostró una relativa estabilidad química de la afinina en medios gastrointestinales simulados. En cuanto a la estabilidad física, si bien el tamaño de gota varió por efecto del pH, siendo más afectada en términos de polidispersidad a un pH más básico, en general, el tamaño de gota se mantuvo mayoritariamente en la escala submicrónica hasta 4 horas, sin afectar su biodisponibilidad y efecto farmacológico. También, la estabilidad termodinámica fue confirmada mediante ciclos repetidos de pruebas de centrifugación, enfriamiento y calentamiento, así como, congelación y descongelación, sin presentar evidencias de separación de fases o precipitación de los componentes.

La formulación de la DEM en un sistema SMEDDS aumentó significativamente su efecto antihipertensivo en ratas con hipertensión inducida por L-NAME, en comparación con la administración del extracto sin formular. Estos resultados indican que la formulación lipídica no solo conserva la estabilidad de la afinina, sino que también incrementa el efecto antihipertensivo del extracto.

Los resultados obtenidos en este estudio evidencian que el extracto etanólico de la raíz de *H. longipes* cuantificado y formulado en un sistema SMEDDS, representa

una estrategia prometedora para el desarrollo de medicamentos herbolarios con actividad antihipertensiva.

10 REFERENCIAS

- Algahtani, M. S., Ahmad, M. Z., & Ahmad, J. (2022). Investigation of Factors Influencing Formation of Nanoemulsion by Spontaneous Emulsification: Impact on Droplet Size, *Polydispersity Index*, and *Stability*. *Bioengineering*, 9(8), 384. <https://doi.org/10.3390/bioengineering9080384>
- Alvarado López, George, & Medina Lezama, Esperanza. (2019). Nanoemulsiones O/W de aceite esencial de naranja y tween 80. *Revista de la Sociedad Química del Perú*, 85(2), 189-205. Recuperado en 02 de diciembre de 2025, de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1810-634X2019000200007&lng=es&tlng=es. <https://www.frontiersin.org/journals/nanotechnology/articles/10.3389/fnano.2021.754889>
- Balekundri, A., & Mannur, V. (2020). Quality control of the traditional herbs and herbal products: a review. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 6(67), <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00091-5>
- Borghi, C., Tsioufis, K., Agabiti-Rosei, E., Burnier, M., Cicero, A. F., Clement, D., & Mancia, G. (2020). Nutraceuticals and blood pressure control: a European Society of Hypertension position document. *Journal of hypertension*, 38(5), 799-812. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002353>.
- Borrayo-Sánchez, G., Rosas-Peralta, M., Guerrero-León, M. C., Galván-Oseguera, H., Chávez-Mendoza, A., Ruiz-Batalla, J. M., & Duque-Molina, C. (2022). Protocolo de Atención Integral: hipertensión arterial sistémica. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 60(Suppl 1), S34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10396066/>
- Brouwers, S., Sudano, I., Kokubo, Y., & Sulaica, E. M. (2021). Arterial hypertension. *The Lancet*, 398(10296), 249-261. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00221-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00221-X).
- Buitimea-Cantúa, G. V., Marsch-Martinez, N., Ríos-Chavez, P., Méndez-Bravo, A., & Molina-Torres, J. (2020). Global gene expression analyses of the alkamide-producing plant *Heliopsis longipes* supports a polyketide synthase-mediated biosynthesis pathway. *PeerJ*, 8, 1-24. <https://doi.org/10.7717/peerj.10074>.

Burnier, M., Bakris, G., & Williams, B. (2019). Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic?. *Journal of hypertension*, 37(8), 1574-1586. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002088>.

Byeon, J. C., Ahn, J. B., Jang, W. S., Lee, S. E., Choi, J., & Park, J. S. (2019). Recent formulation approaches to oral delivery of herbal medicines. *Journal of pharmaceutical investigation*, 49, 17-26. <https://doi.org/10.1007/s40005-018-0394-4>.

Campos-Nonato, I., Oviedo-Solís, C., Vargas-Meza, J., Ramírez-Villalobos, D., Medina-García, C., Gómez-Álvarez, E., & Barquera, S. (2023). Prevalencia, tratamiento y control de la hipertensión arterial en adultos mexicanos: resultados de la Ensanut 2022. *Salud Pública de México*, 65, s169-s180. <https://doi.org/10.21149/14779>.

Carey, R. M., Wright Jr, J. T., Taler, S. J., & Whelton, P. K. (2021). Guideline-driven management of hypertension: an evidence-based update. *Circulation research*, 128(7), 827-846. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318083>.

Cariño-Cortés, R., Gayosso-De-Lucio, J. A., Ortiz, M. I., Sánchez-Gutiérrez, M., García-Reyna, P. B., Cilia-López, V. G., & Ponce-Monter, H. (2010). Antinociceptive, genotoxic and histopathological study of *Heliopsis longipes* SF Blake in mice. *Journal of ethnopharmacology*, 130(2), 216-221. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.04.037>.

Carneiro, D. M., Jardim, T. V., Araújo, Y. C. L., Arantes, A. C., de Sousa, A. C., Barroso, W. K. S., & Jardim, P. C. B. V. (2022). Antihypertensive effect of *Equisetum arvense* L.: a double-blind, randomized efficacy and safety clinical trial. *Phytomedicine*, 99, 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.153955>

Castro-Ruiz, J. E., Rojas-Molina, A., Luna-Vázquez, F. J., Rivero-Cruz, F., García-Gasca, T., & Ibarra-Alvarado, C. (2017). Affinin (spilanthol), isolated from *Heliopsis longipes*, induces vasodilation via activation of gasotransmitters and prostacyclin signaling pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(1), 218. <https://doi.org/10.3390/ijms18010218>.

Chaudhry, R., Miao, J., & Rehman, A. (2022). Physiology, Cardiovascular. *StatPearls* [Internet]. Recuperado el 24-09-2023 de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493197/>

Cilia-López, V. G., Cariño-Cortés, R., & Zurita-Salinas, L. R. (2021). Ethnopharmacology of the Asteraceae family in Mexico. *Botanical Sciences*, 99(3), 455-486. <https://doi.org/10.17129/BOTSCI.2715>.

Cruz Rodriguez, J. B., & Alkhateeb, H. (2020). Beta-blockers, calcium channel blockers, and mortality in stable coronary artery disease. *Current Cardiology Reports*, 22, 1-5. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-1262-1>.

Dewangan, H. K., Sharma, R., Shah, K., & Alam, P. (2024). Development, Analysis, and Determination of Pharmacokinetic Properties of a Solid SMEDDS of Voriconazole for Enhanced Antifungal Therapy. *Life*, 14(11), 1417. <https://doi.org/10.3390/life14111417>

Dhaval, M., Panjwani, M., Parmar, R., Soniwala, M. M., Dudhat, K., & Chavda, J. (2021). Application of simple lattice design and desirability function for formulating and optimizing SMEDDS of clofazimine. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 16, 504-515. <https://doi.org/10.1007/s12247-020-09468-8>.

Dholakiya, A., Dudhat, K., Patel, J., & Mori, D. (2021). An integrated QbD based approach of SMEDDS and liquid solid compacts to simultaneously improve the solubility and processability of hydrochlorothiazide. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 61, 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102162>.

Dimmitt, S. B., & Stampfer, H. G. (2009). Low drug doses may improve outcomes in chronic disease. *Medical Journal of Australia*, 191(9), 511-513. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2009.tb02916.x>

Dimmitt, S., Stampfer, H., & Martin, J. H. (2017). When less is more—efficacy with less toxicity at the ED50. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 83(7), 1365–1368. <https://doi.org/10.1111/bcp.13281>.

do Vale, G. T., Ceron, C. S., Gonzaga, N. A., Simplicio, J. A., & Padovan, J. C. (2019). Three generations of β -blockers: history, class differences and clinical applicability. *Current hypertension reviews*, 15(1), 22-31. <https://doi.org/10.2174/1573402114666180918102735>.

FDA. (2024b). Drug Trials Snapshots: FILSUVEZ. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-filsuvez>.

Food and Drug Administration. (2024a). Drug Trials Snapshot: NEXOBRID. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshot-nexobrid>.

Fuchs, F. D., & Whelton, P. K. (2020). High blood pressure and cardiovascular disease. *Hypertension*, 75(2), 285-292. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14240>.

García-Badillo, P. E., Avalos-Soriano, A., López-Martínez, J., García-Gasca, T., & Castro-Ruiz, J. E. (2021). Proangiogenic Effect of Affinin and an Ethanolic Extract from *Heliopsis longipes* Roots: ex vivo and in vivo Evidence. *Molecules*, 26(24), 1-14. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/molecules26247670>

Garg, S., Dharmamoorthy, D., Shankar., Negi, K., Das, B., Verma, D., Pankaj, K., Bhattacharya, V., Kaur, P., Vishvakarma, P., & Suraj Mandal, S. (2023). Formulation and characterization of self-microemulsifying drug delivery system of glyburide the poorly water-soluble drug. *European Chemical Bulletin*, 12(6), 2257-2282. <https://doi.org/10.31838/ecb/2023.12.si6.200>

Gonçalves, A., Estevinho, B. N., & Rocha, F. (2021). Methodologies for simulation of gastrointestinal digestion of different controlled delivery systems and further uptake of encapsulated bioactive compounds. *Trends in Food Science & Technology*, 114, 510-520. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.06.007>

González, J. S. G., López, R. R., & Pineda, M. B. (2023). Productos a Base de Plantas Medicinales Disponibles en México: Requerimientos Regulatorios y Recomendaciones para su Uso. *Revista Salud y Administración*, 10(29), 50-57. https://www.researchgate.net/publication/374471986_Productos_a_Base_de_Plant

as_Medicinales_Disponibles_en_Mexico_Requerimientos_Regulatorios_y_Recomendaciones_para_su_Uso_Medicinal_Plant-Based_Products_Available_in_Mexico_Regulatory_Requirements_and_R

Gray, V. A., Abend, A., & Riley, C. M. (2025). Orally administered dosage forms. In *Specification of Drug Substances and Products*, 575-605. Elsevier.

Grifoni, L., De Donno, G., Vanti, G., Bergonzi, M. C., Tan, L., Luceri, C., & Bilia, A. R. (2025). Development, characterization and in vitro assessment of a novel self-microemulsifying drug delivery system to increase cannabidiol intestinal bioaccessibility. *International Journal of Pharmaceutics*, 126284.

Gurram, A. K., Deshpande, P. B., Kar, S. S., Nayak, U. Y., Udupa, N., & Reddy, M. S. (2015). Role of components in the formation of self-microemulsifying drug delivery systems. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 77(3), 249. <https://doi.org/10.4103/0250-474x.159596>

Heinrich, M., Jalil, B., Abdel-Tawab, M., Echeverria, J., Kulić, Ž., McGaw, L., & Wang, J. (2022). Best Practice in the chemical characterisation of extracts used in pharmacological and toxicological research—The ConPhyMP—Guidelines12, *Front. Pharmacol.* 13, 1-20. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.953205>

Hsieh, C. M., Yang, T. L., Putri, A. D., & Chen, C. T. (2023). Application of design of experiments in the development of self-microemulsifying drug delivery systems. *Pharmaceutics*, 16(2), 283. <https://doi.org/10.3390/ph16020283>

Huxel, C., Raja, A., & Ollivierre-Lawrence, MD. (2023). Loop Diuretics. *StatPearls* [Internet]. Recuperado el 24-09-2023 de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546656/> [].

Ichu, C. B., & Nwakanma, H. O. (2019). Comparative Study of the physicochemical characterization and quality of edible vegetable oils. *IJRISAT*, 3(2), 1-9. <https://doi.org/10.46828/ijrisat.v3i2.56>

Jo, W., Koh, E. S., & Chung, S. (2023). Therapeutic roles of thiazides and loop diuretics in blood pressure control and renal protection against chronic kidney

disease. *Clinical Hypertension*, 29(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s40885-023-00238-5>.

Johnstone, S. & Laster, S. (2021). 'The Structure and Function of Alkamides in Mammalian Systems', en H.A. El-Shemy, ed. *Natural Drugs from Plants*. IntechOpen prees. <https://www.intechopen.com/chapters/77131>

Joshi, V., Sharma, G. D., & Jadhav, S. K. (2020). Alkamides: Multifunctional Bioactive Agents in *Spilanthes* spp. *Journal of scientific research*, 64(1), 198–206. <https://doi.org/10.37398/jsr.2020.640129>.

Kamyab, R., Namdar, H., Torbati, M., Ghojazadeh, M., Araj-Khodaei, M., & Fazljou, S. M. B. (2021). Medicinal plants in the treatment of hypertension: A review. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 11(4), 601–617. <https://doi.org/10.34172/APB.2021.090>.

Khan, M. S. A., & Ahmad, I. (2019). Herbal medicine: current trends and future prospects. En *New look to phytomedicine*, 3-13. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814619-4.00001-X>.

Khokhra, S., & Singh, G. (2023). Design and optimization of carbamazepine loaded self-micro emulsifying drug delivery system for improving its dissolution and pharmacodynamic parameters. *International Neurology Journal*, 27(4), 556-565. <https://doi.org/10.5123/inj.2023.4.in60>.

Kiliś-Pstrusińska, K., & Wiela-Hojeńska, A. (2021). Nephrotoxicity of herbal products in Europe—a review of an underestimated problem. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8), 1-14. <https://doi.org/10.3390/ijms22084132>.

Kim, D. S., Cho, J. H., Park, J. H., Kim, J. S., Song, E. S., Kwon, J., & Kim, D. W. (2019). Self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) for improved oral delivery and photostability of methotrexate. *International Journal of Nanomedicine*, 14, 4949-4960. <https://doi.org/10.2147/IJN.S211014>.

Kim, J. H., & Hommos, M. S. (2022). Beta-Blockers for Treatment of Hypertension: Where Do They Fit?. *American Journal of Hypertension*, 35(7), 587-589. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpac030>.

Kommenov, D., Levanovich, P. E., & Rossi, N. F. (2019). Hypertension associated with fructose and high salt: renal and sympathetic mechanisms. *Nutrients*, 11(3), 569. <https://doi.org/10.3390/nu11030569>.

Koren. Z. (2019). Compositions comprising a cannabinoid and Spilanthol. <https://patents.google.com/patent/US10512614B2/en>

Krstić, M., Medarević, Đ., Đuriš, J., & Ibrić, S. (2018). Self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) and self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) as lipid nanocarriers for improving dissolution rate and bioavailability of poorly soluble drugs. En *Lipid nanocarriers for drug targeting*, 473-508. William Andrew Publishing. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813687-4.00012-8>.

Laothaweerungsawat, N., Neimkhum, W., Anuchapreeda, S., Sirithunyalug, J., & Chaiyana, W. (2020). Transdermal delivery enhancement of carvacrol from *Origanum vulgare* L. essential oil by microemulsion. *International Journal of Pharmaceutics*, 57, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119052>.

Li, L., Yi, T., & Lam, C. W.-K. (2013). Effects of Spray-Drying and Choice of Solid Carriers on Concentrations of Labrasol® and Transcutol® in Solid Self-Microemulsifying Drug Delivery Systems (SMEDDS). *Molecules*, 18(1), 545-560. <https://doi.org/10.3390/molecules18010545>

Li, Y., Kong, D., Fu, Y., Sussman, M. R., & Wu, H. (2020). The effect of developmental and environmental factors on secondary metabolites in medicinal plants. *Plant Physiology and Biochemistry*, 148, 80-89. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2020.01.006>.

Lin, L., Asghar, S., Huang, L., Hu, Z., Ping, Q., Chen, Z., & Xiao, Y. (2021). Preparation and evaluation of oral self-microemulsifying drug delivery system of chlorophyll. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 47(6), 857-866. <https://doi.org/10.1080/03639045.2021.1892746>.

Luna-Vázquez, F. J., Ibarra-Alvarado, C., Rojas-Molina, A., Rojas-Molina, J. I., Yahia, E. M., Rivera-Pastrana, D. M., & Zavala-Sánchez, M. Á. (2013). Nutraceutical value of black cherry *Prunus serotina* Ehrh. fruits: antioxidant and antihypertensive properties. *Molecules*, 18(12), 14597-14612. <https://doi.org/10.3390/molecules181214597>.

Luz-Martínez, B. A., Marrero-Morfa, D., Luna-Vázquez, F. J., Rojas-Molina, A., & Ibarra-Alvarado, C. (2024). Affinin, isolated from *Heliopsis longipes*, induces an antihypertensive effect that involves cb1 cannabinoid receptors and trpa1 and trpv1 channel activation. *Planta Medica*, 90(05), 380-387. DOI: 10.1055/a-2244-8855

Maev, I. V., Kucheryavyy, Y. A., Gubergrits, N. B., Bonnacker, I., Shelest, E. A., Janssen-van Solingen, G. P., & Domínguez-Muñoz, J. E. (2020). Differences in in vitro properties of pancreatin preparations for pancreatic exocrine insufficiency as marketed in Russia and CIS. *Drugs in R&D*, 20(4), 369-376. <https://doi.org/10.1007/s40268-020-00326-z>

Man, N., Wang, Q., Li, H., Adu-Frimpong, M., Sun, C., Zhang, K., & Xu, X. (2019). Improved oral bioavailability of myricitrin by liquid self-microemulsifying drug delivery systems. *Journal of drug delivery science and technology*, 52, 597-606. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.05.003>.

Marrero-Morfa, D., Ibarra-Alvarado, C., Luna-Vázquez, F. J., Estévez, M., Ledesma, E. M., Rojas-Molina, A., & Quirino-Barreda, C. T. (2023). Self-microemulsifying system of an ethanolic extract of *Heliopsis longipes* root for enhanced solubility and release of affinin. *AAPS Open*, 9(1), 17. <https://doi.org/10.1186/s41120-023-00086-5>.

Mata, R., Figueroa, M., Navarrete, A., & Rivero-Cruz, I. (2019). Chemistry and biology of selected Mexican medicinal plants. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* 108, 1-142. https://doi.org/10.1007/978-3-030-01099-7_1.

Michel, J., Abd Rani, N. Z., & Husain, K. (2020). A review on the potential use of medicinal plants from Asteraceae and Lamiaceae plant family in cardiovascular

diseases. *Frontiers in pharmacology*, 11(852), 1-16.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00852>.

Mirzaeei, S., Tahmasebi, N., & Islambulchilar, Z. (2023). Optimization of a Self-microemulsifying Drug Delivery System for Oral Administration of the Lipophilic Drug, Resveratrol: Enhanced Intestinal Permeability in Rat. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 13(3), 521–531. <https://doi.org/10.34172/apb.2023.054>.

Mohammadzadeh, Z., Shojaeiyan, A., Mahfeli, M., Ayyari, M., Tohidfar, M., Mokhtassi-Bidgoli, A., & Atighi, M. R. (2025). Predictive Modeling of CIELAB Color Parameters in Okra Accessions Based on Phytochemical Composition and Antioxidant Activity: A Non-Destructive Imagej and RSM Approach. *LWT*, 118080.

Mohapatra, S., Bindhani, S., Kar, R. K., Pani, N. R., & Nayak, A. K. (2021). Preparation and evaluation of solid self-microemulsifying drug delivery system of eprosartan mesylate using vegetable oils. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 66, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102771>.

Molina-Torres, J., Salazar-Cabrera, C. J., Armenta-Salinas, C., & Ramírez-Chávez, E. (2004). Fungistatic and bacteriostatic activities of alkalamides from *Heliopsis longipes* roots: affinin and reduced amides. *Journal of agricultural and food chemistry*, 52(15), 4700-4704. <https://doi.org/10.1021/jf034374y>

Morris, J., Awosika, A., & Dunham, A. (2023). Metoprolol. *StatPearls* [Internet]. Disponible en: Recuperado el 01-11-2023 de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532923/>

Mussin, J., & Giusiano, G. (2020). 'Ethno-Phytopharmacology: Product Validation Process Based on Traditional Knowledge of Medicinal Plants', en P. A. Chong, ed. *Agricultural, Forestry and Bioindustry Biotechnology and Biodiscovery* (pp.331-353). Springer, Cham press. https://doi.org/10.1007/978-3-030-51358-0_17

National Center for Biotechnology Information (2023). Spilanthol. Recuperado el 24-09-2023 de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Spilanthol>

Olvera Lopez, E., Ballard, B., & Jan, A. (2023). Cardiovascular Disease. *StatPearls* [Internet]. Recuperado el 24-09-2023 de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535419/>

Organización Mundial de la Salud. (2013). Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023. Recuperado el 01-11-2023 de <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789241506096>

Paolillo, S., Dell'Aversana, S., Esposito, I., Poccia, A., & Filardi, P. P. (2021). The use of β -blockers in patients with heart failure and comorbidities: doubts, certainties and unsolved issues. *European Journal of Internal Medicine*, 88, 9-14. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.03.035>.

Parola-Contreras, I., Tovar-Perez, E. G., Rojas-Molina, A., Luna-Vazquez, F. J., Torres-Pacheco, I., Ocampo-Velazquez, R. V., & Guevara-González, R. G. (2020). Changes in affinin contents in *Heliopsis longipes* (chilcuague) after a controlled elicitation strategy under greenhouse conditions. *Industrial crops and products*, 148, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112314>

Pérez-Vásquez, A., Castillejos-Ramírez, E. V., & Pérez-Herrera, J. G. (2019). Control de calidad de plantas medicinales y su legislación sanitaria en México. *Tequio*, 2(6), 5-16. <https://uabjo.slm.cloud/?v=article.main&id=LREDPnwBuGQNBIBvIwIU>

Prajapati, A. P., Narkhede, K. B., Narkhede, S. B., & Luhar, P. D. S. V. (2023). A review article on the novel approaches for development and characterization of SMEDDS, *International Journal of Research and Analytical Reviews (IJRAR)*, 10(1), 375-385. <https://www.researchgate.net/publication/372914162>.

Pramanik, S. & Thakkar, H. (2020) 'Development of Solid Self-Microemulsifying System of Tizanidine Hydrochloride for Oral Bioavailability Enhancement: In Vitro and In Vivo Evaluation', *AAPS PharmSciTech*, 21(182), 1-11. <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01734-9>.

Priyadarshni, S. & Curry, B. (2023). Nebivolol. *StatPearls* [Internet]. Recuperado el 01-11-2023 de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551582/>

Rangaraj, N., Shah, S., A J, M. et al. Quality by Design Approach for the Development of Self-Emulsifying Systems for Oral Delivery of Febuxostat: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation. *AAPS PharmSciTech* 20, 267 (2019). <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1476-y>

Rodino, S. & Butu, M. (2019). Herbal extracts-new trends in functional and medicinal beverages, en A. M. Grumezescu, ed. *Functional and Medicinal Beverages: Volume 11: The Science of Beverages*, 73–108. Elsevier Inc, Academic Press. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816397-9.00003-0>.

Rojas, P., Jung-Cook, H., Ruiz-Sánchez, E., Rojas-Tomé, I. S., Rojas, C., López-Ramírez, A. M., & Reséndiz-Albor, A. A. (2022). Historical aspects of herbal use and comparison of current regulations of herbal products between Mexico, Canada and the United States of America. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(23), 1-17. <https://doi.org/10.3390/ijerph192315690>.

Sambhakar, S., Saharan, R., Narwal, S., Malik, R., Gahlot, V., Khalid, A., ... & Mohan, S. (2023). Exploring LIPIDS for their potential to improves bioavailability of lipophilic drugs candidates: A review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 31(12), 101870. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.101870>

Secretaría de Salud. (2012a). NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios. https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5278341&fecha=21/11/2012#gsc.tab=0

Secretaría de Salud. (2012b). NOM-248-SSA1-2011, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos dedicados a la fabricación de remedios herbolarios. https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5240404&fecha=22/03/2012#gsc.tab=0

Secretaría de Salud. (2016a). NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.

https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5424575&fecha=05/02/2016#gsc.tab=0

Secretaría de Salud. (2016b). 'NOM-073-SSA1-2015. Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios. https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5440183&fecha=07/06/2016#gsc.tab=0

Secretaría de Salud. (2021). Reglamentos de Insumos para la Salud. <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/ris.html>

Secretaría de Salud. (2023). Ley General de Salud. <https://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/LGS.pdf>

Seidel, V. (2020) 'Plant-derived chemicals: A source of inspiration for new drugs', *Plants*, 9, 1–3. <https://doi.org/10.3390/plants9111562>.

Shahrokhi, M. & Gupta, V. (2023). Propranolol. *StatPearls* [Internet]. Recuperado el 01-11-2023 de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557801/>

Sharifi-Rad, J., Rodrigues, C. F., Sharopov, F., Docea, A. O., Can Karaca, A., Sharifi-Rad, M., & Calina, D. (2020). Diet, lifestyle and cardiovascular diseases: linking pathophysiology to cardioprotective effects of natural bioactive compounds. *International journal of environmental research and public health*, 17(7), 1-31. <https://doi.org/10.3390/ijerph17072326>.

Sharma, M., Sharma, M., Bithel, N., & Sharma, M. (2022). Ethnobotany, phytochemistry, pharmacology and nutritional potential of medicinal plants from asteraceae family. *Journal of Mountain Research*, 17(2), 67-83. <https://doi.org/10.51220/jmr.v17i2.7>.

Siddiqui, M. A., Mittal, P. K., Little, B. P., Miller, F. H., Akduman, E. I., Ali, K., ... & Moreno, C. C. (2019). Secondary hypertension and complications: diagnosis and role of imaging. *Radiographics*, 39(4), 1036-1055. <https://doi.org/10.1148/rg.2019180184>.

Silberstein, S., Spierings, E. L., & Kunkel, T. (2023). Celecoxib Oral Solution and the Benefits of Self-Microemulsifying Drug Delivery Systems (SMEDDS) Technology: A Narrative Review. *Pain and Therapy*, 12(5), 1109-1119. <https://doi.org/10.1007/s40122-023-00529-7>.

Silva, B. V., Sousa, C., Caldeira, D., Abreu, A., & Pinto, F. J. (2022). Management of arterial hypertension: Challenges and opportunities. *Clinical cardiology*, 45(11), 1094–1099. <https://doi.org/10.1002/clc.23938>.

Singh, D., Tiwary, A. K., & Bedi, N. (2019). Canagliflozin loaded SMEDDS: formulation optimization for improved solubility, permeability and pharmacokinetic performance. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 49, 67-85. <https://doi.org/10.1007/s40005-018-0385-5>.

Sinha, A., & Agarwal, R. (2019). Clinical Pharmacology of Antihypertensive Therapy for the Treatment of Hypertension in CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 14(5), 757-764. <https://doi.org/10.2215/CJN.04330418>.

Subramaniyan, V., Kayarohanam, S., Kumar, J. A., & Kumarasamy, V. (2019). Impact of herbal drugs and its clinical application. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 10(2), 1340-1345. <https://doi.org/10.26452/ijrps.v10i2.537>.

Suhail Nida , Alzahrani A. Khuzaim , Basha W. Jamith , Kizilbash Nadeem , Zaidi Arsalan , Ambreen Jaweria , Khachfe Hassan M. Microemulsions: Unique Properties, Pharmacological Applications, and Targeted Drug Delivery. *Frontiers in Nanotechnology*, 3 (2021). <https://doi.org/10.3389/fnano.2021.754889>

Süntar, I. (2020) 'Importance of ethnopharmacological studies in drug discovery: role of medicinal plants', *Phytochemistry Reviews*, 19, 1199–1209. <https://doi.org/10.1007/s11101-019-09629-9>.

Thakkar, S., Anklam, E., Xu, A., Ulberth, F., Li, J., Li, B., & Tong, W. (2020). Regulatory landscape of dietary supplements and herbal medicines from a global perspective. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 114, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104647>.

Thomas, N. & Ting, N. (2014). Minimum Effective Dose (MinED)[†]. In Wiley StatsRef: Statistics Reference Online (eds N. Balakrishnan, T. Colton, B. Everitt, W. Piegorisch, F. Ruggeri and J.L. Teugels). <https://doi.org/10.1002/9781118445112.stat07098>

Turner, J. & Kodali, R. (2020). Should Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors ever Be Used for the Management of Hypertension?, *Current Cardiology Reports*, 22(95), 1-8. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01352-8>.

Verma, T., Sinha, M., Bansal, N., Yadav, S. R., Shah, K., & Chauhan, N. S. (2021). Plants used as antihypertensive. *Natural products and bioprospecting*, 11, 155-184. <https://doi.org/10.1007/s13659-020-00281-x>.

Visetvichaporn, V., Kim, K. H., Jung, K., Cho, Y. S., & Kim, D. D. (2020). Formulation of self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) by D-optimal mixture design to enhance the oral bioavailability of a new cathepsin K inhibitor (HL235). *International journal of pharmaceutics*, 573, 118772. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118772>.

Vithani, K., Jannin, V., Pouton, C. W., & Boyd, B. J. (2019). Colloidal aspects of dispersion and digestion of self-dispersing lipid-based formulations for poorly water-soluble drugs. *Advanced drug delivery reviews*, 142, 16-34. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.01.008>

Wang, H., Li, L., Ye, J., Dong, W., Zhang, X., Xu, Y., & Liu, Y. (2021). Improved safety and anti-glioblastoma efficacy of cat3-encapsulated smedds through metabolism modification. *Molecules*, 26(2), 1-18. <https://doi.org/10.3390/molecules26020484>.

Wang, L., Yan, W., Tian, Y., Xue, H., Tang, J., & Zhang, L. (2020). Self-microemulsifying drug delivery system of phillygenin: formulation development, characterization and pharmacokinetic evaluation. *Pharmaceutics*, 12(2), 1-17. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020130>.

Willig, J. B., Salomón, J. L. D. O., Vianna, D. R. B., Moura, S., Pilger, D. A., Buffon, A., & Konrath, E. L. (2019). *Heliopsis longipes* SF Blake (Asteraceae) extract causes

cell cycle arrest and induces caspase dependent apoptosis against cancer cell lines. *South African journal of botany*, 125, 251-260. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2019.07.035>

Woodford, H. (2020) 'Calcium Channel Blockers Co-prescribed with Loop Diuretics: A Potential Marker of Poor Prescribing?', *Drugs and Aging*, 37(2), 77–81. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00730-4>.

World Health Organization. (2023). Catalysing ancient wisdom and modern science for the health of people and the planet. <https://www.who.int/initiatives/who-global-centre-for-traditional-medicine>

Yang, L., Du, G., & Liu, Y. (2024). Anti-wrinkle tightening efficacy composition containing plant extract, and preparation method and application thereof. <https://patents.google.com/patent/CN118902895A/en>

Yasir, M., Sai, T., Sicher, A., Scheffold, F., Steiner, U., Wilts, B. D., & Dufresne, E. R. (2021). Enhancing the Refractive Index of Polymers with a Plant-Based Pigment. *Nano Micro Small*, 17(44), 2103061

Ye, J., Gao, Y., Ji, M., Yang, Y., Wang, Z., Wang, B., & Liu, Y. (2021). Oral SMEDDS promotes lymphatic transport and mesenteric lymph nodes target of chlorogenic acid for effective T-cell antitumor immunity. *Journal for immunotherapy of cancer*, 9(7), 1-21. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002753>.

Yohan, G., Sri, K. J. N., Bhavani, N. L. D., Devi, L., Kumar, P. L., Padmaja, V., & Sri, V. N. (2023). A Review on Phytochemistry and Pharmacological Aspects on *Heliopsis longipes*. *Pakistan Heart Journal*, 56(3), 608-613. <http://www.pkheartjournal.com>.

Yuan, H., Ma, Q., Ye, L., & Piao, G. (2016). The traditional medicine and modern medicine from natural products. *Molecules*, 21(5), 559. <https://doi.org/10.3390/molecules21050559>.

Zech, J., Gold, D., Salaymeh, N., Sasson, N. C., Rabinowitch, I., Golenser, J., & Mäder, K. (2020). Oral administration of artemisone for the treatment of

schistosomiasis: Formulation challenges and in vivo efficacy. *Pharmaceutics*, 12(6), 509. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12060509>.

Zhang, Z., Lu, Y., Qi, J., & Wu, W. (2021). An update on oral drug delivery via intestinal lymphatic transport. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 11(8), 2449-2468. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.12.022>

Zhou, D., Zhang, H., Sol, L., Li, M., & Zhou, Li. (2024). Whitening sun-screening eye cream containing plant extracts and preparation method thereof. <https://patents.google.com/patent/CN118436576A/en>

Zhu, Z., Liu, J., Yang, Y., Adu-Frimpong, M., Ji, H., Torenliyazov, E., & Xu, X. (2021). SMEDDS for improved oral bioavailability and anti-hyperuricemic activity of licochalcone A. *Journal of microencapsulation*, 38(7-8), 459-471. <https://doi.org/10.1080/02652048.2021.1963341>.

Anexos