



Héctor J. Prado<sup>#</sup>, Inés Rizzo<sup>\*</sup>

Departamento de Microbiología e Inmunología, Instituto Nacional de Medicamentos (Iname), Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, Avda. Caseros 2161, (C1264AAB), Buenos Aires, Argentina.

# Actividad antifúngica de extractos vegetales empleados en la Medicina tradicional argentina

## Resumen

Se ensayó la actividad antifúngica *in vitro* de extractos hidroalcohólicos de plantas indígenas y exóticas empleadas en la Medicina Tradicional Argentina (MT), mediante el método del pocillo en la placa de agar, contra los hongos dermatofitos *Microsporium canis*, *Trichophyton Mentagrophytes* y *T. rubrum* y contra la levadura *Candida albicans*. De las 21 especies estudiadas, 19 mostraron actividad apreciablemente mayor que el nitrato de miconazol empleado como control. Entre las especies indígenas, *Tabebuia impetiginosa* (Mart. ex DC) Standley, conocida como "Lapacho" y *Minthostachys verticillata* (Griseb.) Epl., conocida como "Peperina" mostraron la mayor actividad. Otras especies indígenas como *Aloysia triphylla* (L' Her.) Britton y *Passiflora coerulea* L. mostraron una actividad moderada.

\* Autor a quien enviar la correspondencia. Tel.: +54 11 4340 0800 int. 2549; Fax: +54 11 4340 0800 int. 2705; Correo electrónico: irizzo@anmat.gov.ar (I. Rizzo).

# Lugar de trabajo actual: PINMATE- Departamento de Industrias. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Universitaria, (C1428EGA), Buenos Aires, Argentina / Cátedra de Farmacotecnia II, Departamento de Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Junín 956, (C1113AAD), Buenos Aires, Argentina.





## Introducción

Las infecciones humanas causadas por los dermatofitos de distribución mundial tales como *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum* y levaduras como la *Candida albicans* representan un problema sanitario serio.

Las candidiasis, causadas generalmente por *Candida albicans*, son las infecciones fúngicas oportunistas más comunes.

Los patógenos oportunistas requieren un sujeto comprometido inmunológicamente para establecer una infección (por ejemplo, pacientes con cáncer, sometidos a transplantes de órganos, cirugías o SIDA). Las candidiasis pueden ser clasificadas como superficiales o profundas. Las candidiasis superficiales pueden involucrar las superficies cutáneas y mucosas, incluyendo aquellas de la cavidad oral, faringe, esófago, intestino, vejiga y vagina. Los riñones, hígado, bazo, cerebro, ojos, corazón y otros tejidos son las localizaciones orgánicas principales de las candidiasis viscerales.

Las micosis cutáneas pueden ser clasificadas como dermatofitosis o dermatomicosis. Las dermatofitosis son causadas por agentes tales como *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes* y *Trichophyton rubrum*, entre otros. Las dermatomicosis son infecciones cutáneas debidas a otros hongos, de los cuales el más común es *Candida* spp. Las dermatofitosis son caracterizadas por una especificidad anatómica de acuerdo al género.

Por ejemplo, *Microsporum* spp. infecta el cabello y la piel, pero no afecta las uñas, mientras que *Trichophyton* spp. puede infectar cabello, piel y uñas [1].

Unas pocas clases de drogas son efectivas contra estas infecciones fúngicas, y su uso es limitado por un número de factores tales como su baja potencia, pobre solubilidad, emergencia de cepas resistentes, efectos colaterales y altos costos [2].

De esta manera, existe la necesidad del descubrimiento de agentes antifúngicos novedosos, más seguros, efectivos y baratos, que no presenten resistencia cruzada con los agentes antifúngicos actuales [3].

En la última década, ha habido un resurgimiento en el uso de las medicinas tradicionales (MT) y las medicinas complementarias y alternativas (MAC) tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. Actualmente, por consiguiente, ciertas formas de MT y MAC juegan un creciente rol en el cuidado de la salud y en la reforma del sector de la salud a nivel global. Como resultado, la seguridad y eficacia además del control de calidad de las MT y las MAC se han convertido en preocupaciones importantes tanto para las autoridades sanitarias como para el público [4]. Se ha reportado que algunas de las MT presentan actividad antifúngica [5, 6].

Por estas razones, las propiedades antifúngicas in

*vitro* de las MT más empleadas en la Argentina, han sido evaluadas contra ciertas especies de hongos patógenos para los humanos. 7 de las 21 plantas evaluadas son especies indígenas de la Argentina y las demás son exóticas (Tabla 1).

## Experimental

### Material vegetal

El material vegetal se obtuvo de laboratorios de fitoterápicos de la Argentina. Hasta el momento de su uso el material vegetal se mantuvo en bolsas de papel selladas, en un ambiente fresco y bien ventilado. Se realizó la identificación microscópica y macroscópica de género y especie antes del uso.

### Microorganismos ensayados

Las especies fúngicas empleadas para los ensayos fueron obtenidas de muestras clínicas, identificadas, almacenadas en el cepario del Instituto Nacional de Medicamentos (I.Na.Me.) y se les asignó un número de colección (INM). Las especies ensayadas fueron *Candida albicans* (INM 539), *Microsporum canis*, (INM 540), *Trichophyton Mentagrophytes* (INM 541) y *Trichophyton Rubrum* (INM 542).

### Sustancias de referencia

El nitrato de miconazol USP (98-102 % calculado en base seca) fue donado generosamente por Schering-Plough S.A. (Buenos Aires, Argentina). Las sustancias químicas de referencia empleadas en los ensayos por cromatografía en capa delgada fueron compradas a Sigma-Aldrich Co. Las sustancias fueron conservadas en las condiciones recomendadas por los fabricantes.



Tabla 1. Especies de plantas medicinales ensayadas

Número de extracto	Nombre popular en Argentina	Nombre científico	Especie indígena de Argentina	Parte usada
1	Ajo	<i>Allium sativum</i> L.	No	Bulbos (frescos)
2	Alcachofa	<i>Cynara scolymus</i> L.	No	Hojas (secos)
3	Ambay	<i>Cecropia adenopus</i> Martius ex Miquel	Si	Hojas y corteza (secos)
4	Boldo	<i>Boldea boldus</i> (Mol.) Looser	No	Hojas (secas)
5	Carqueja	<i>Baccharis articulata</i> (Lam.) Pers	Si	Parte aerea (seca)
6	Cebolla	<i>Allium cepa</i> L.	No	Bulbos (frescos)
7	Cedrón	<i>Aloysia triphylla</i> (L' Her.) Britton	Si	Hojas con fragmentos de tallos (secos)
8	Gramilla	<i>Cynodon dactylon</i> (L.) Pers	No	Rizomas y raíces (secas)
9	Hinojo	<i>Foeniculum vulgare</i> (Miller) Gaertner	No	Frutos maduros (secos)
10	Lapacho	<i>Tabebuia impetiginosa</i> (Mart. ex DC) Standley	Si	Corteza (seca)
11	Lavanda	<i>Lavandula officinalis</i> Chaix ex Vill	No	Flores (secas)
12	Lavandín	Híbrid between <i>L. officinalis</i> and <i>L. latifolia</i>	No	Flores (secas)
13	Manzanilla	<i>Matricaria recutita</i> L.	No	Inflorescencias (secas)
14	Marrubio	<i>Marrubium vulgare</i> L.	No	Hojas y flores (secas)
15	Melisa	<i>Melissa officinalis</i> L.	No	Hojas y flores (secas)
16	Pasionaria	<i>Passiflora coerulea</i> L.	Si	Flores y frutos (secos)
17	Peperina	<i>Minthostachys verticillata</i> (Griseb.) Epl.	Si	Hojas y flores (secas)
18	Tilo	<i>Tilia cordata</i> Mill.	No	Flores y brácteas (secas)
19	Valeriana	<i>Valeriana officinalis</i> L.	No	Rizomas y raíces (secas)
20	Yerba del Pollo	<i>Alternanthera pungens</i> H.B.K.	Si	Partes aereas y plantas enteras (secas)
21	Uña de gato	<i>Uncaria tomentosa</i> (Willd) D. C.	No	Cortezas, hojas y raíces (secas)

## Preparación de los extractos y caracterización química

Se prepararon extractos a partir de la parte de la planta tradicionalmente empleada en medicina, la información se muestra en la Tabla 1.

El material vegetal fue cortado en pequeños trozos y molido en un molino mecánico. A partir de 40 g de planta, se realizó una extracción con 100 mL de etanol: agua (70:30) cada 24 hs durante 3 días consecutivos. Se realizó una agitación energética de los recipientes de extracción. Las tres fracciones obtenidas fueron combinadas y filtradas a través de papel Whatman N°4. Los extractos se secaron en un evaporador rotatorio (vacío de 60 cmHg, 40°C y 60-70 rpm). Se agregó etanol: agua (70:30) para obtener una concentración final de 300 mg de extracto seco por mL (extractos reconstituidos).

Se realizaron análisis por cromatografía en capa delgada (TLC) de los extractos de las plantas y de diluciones de sustancias químicas de referencia para confirmar la identidad del material y para obtener una caracterización química de la planta. La selección de los sistemas cromatográficos se realizó de acuerdo al libro de Wagner y Bladt [7]; cuando la planta en estudio no aparecía en esa referencia, se desarrollaron métodos para los principales grupos fitoquímicos presentes en la planta de acuerdo a la bibliografía.

## Preparación de los inóculos

Los microorganismos se cultivaron en agar Sabouraud dextrosa (SDA) modificado por Emmon [8] en picos de flauta (7 días para *C. albicans* y 30 días para las otras especies), luego fueron cosechados y suspendidos en solución estéril de cloruro de sodio 0,9% p/p, con el agregado de Tween 0,05% p/p. Se estandarizó la concentración del inóculo por medio de un espectrofotómetro a una longitud de onda de 530 nm (primera suspensión). La concentración fue de alrededor de  $5 \times 10^7$  ufc/ mL para *C. albicans* (10% de transmitancia) y  $1 \times 10^4$  ufc/ mL para las otras especies (90% de transmitancia). La diferencia de concentraciones de inóculo fue necesaria para obtener una capa homogénea sobre la placa desarrollada. Las concentraciones fueron confirmadas en cada caso por medio de recuentos en placa de diluciones de la primera suspensión. Se evaluó el periodo de viabilidad de las primeras suspensiones mantenidas en heladera a  $4 \pm 1$  °C. Se consideró que la primera suspensión de cada especie fúngica se mantenía estable mientras sus recuentos permanecieran por arriba del 50% del recuento original (tiempo cero). Teniendo en cuenta la curva de muerte:  $\log(\text{ufc/ mL}) = -f(\text{tiempo})$ , el período es de alrededor de 30 días, con excepción de *M. canis* cuya estabilidad fue de alrededor de 3 días. Para los ensayos antifúngicos, sin embargo, las suspensiones fueron usadas dentro de las primeras 12 horas de su preparación.





## Ensayo antifúngico

Los ensayos se realizaron en una cabina de seguridad biológica. Se prepararon las placas sembrando 19 mL de SDA estéril fundido, aproximadamente a 45°C, inoculado con 1 mL de la primera suspensión. El agar sembrado se dispersó en placas de Petri estériles de 100 x 15 mm (20 ml por placa). Mediante un sacabocados estéril se removieron tres secciones cilíndricas del agar solidificado en cada placa, para generar pocillos con un diámetro aproximado de 10 mm [9]. Uno de los pocillos se llenó con 125 µl de una suspensión del extracto reconstituido bajo ensayo, el segundo pocillo con 125 µl de etanol: agua (70: 30) (control de solvente) y el tercer pocillo con la solución de nitrato de miconazol en etanol: agua (70: 30). La concentración de nitrato de miconazol fue de 5 mg / mL para *C. albicans* y de 1 mg / mL para los hongos filamentosos. Esas concentraciones de nitrato de miconazol fueron seleccionadas para obtener diámetros de inhibición de alrededor de 40 mm para cada especie.

Las placas se incubaron a 25 °C durante 7 días y se midió el diámetro de la zona clara de inhibición alrededor de los pocillos mediante un calibre calibrado.

Se calcularon los porcentajes de inhibición como:

$$\frac{(a - b)}{(c - b)} \times 100$$

Siendo:

- el diámetro de inhibición del extracto vegetal reconstituido;
- el diámetro de inhibición del control de solvente;
- el diámetro de inhibición de la sustancia antifúngica de referencia;

Para todos los cálculos, la pureza del nitrato de miconazol fue tomada como 100%. Cada ensayo fue realizado por triplicado.

## Resultados

Los resultados de los

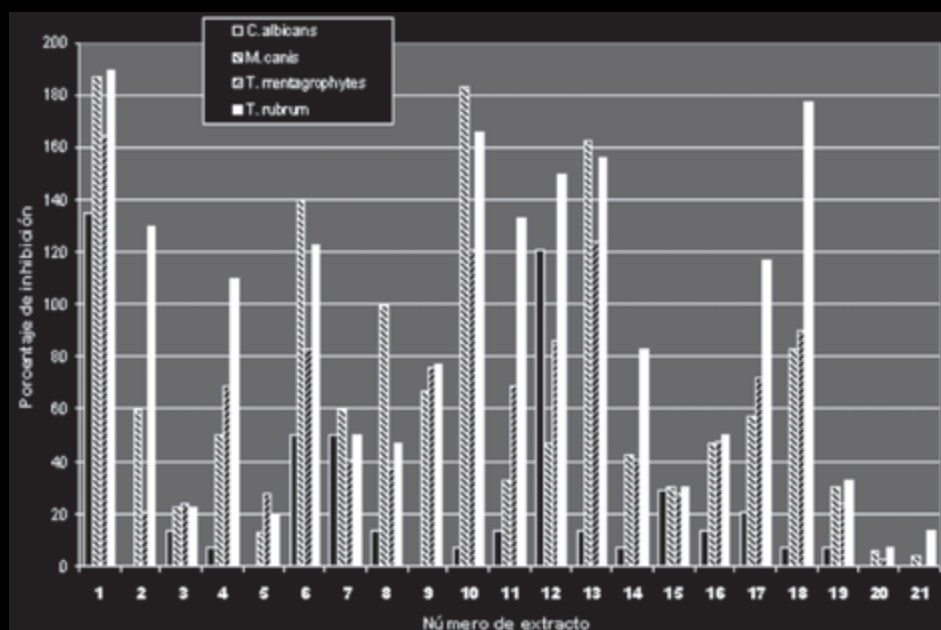


Figura 1. Actividades inhibitorias de los extractos ensayados frente a las cepas patogénicas.

ensayos se resumen en la Tabla 2 y en la Figura 1. De las 21 especies estudiadas, 19 mostraron distintos grados de actividad (> 15% de inhibición) frente a *M. canis*, *T. mentagrophytes* y *T. rubrum*. Los resultados de inhibición menores al 10% fueron considerados como negativos. Once especies de las 21 mostraron actividad frente a *C. albicans*. Solo se encontró una actividad importante (> 75% de inhibición) frente a los cuatro patógenos estudiados en el caso de *Allium sativum* L. Esta actividad ha sido informada previamente [10, 11].

Otras plantas como *Cynara scolymus* L., *Boldea boldus* (Mol.) Looser, *Allium cepa* L., *Cynodon dactylon* (L.) Pers, *Foeniculum vulgare* (Miller) Gaertner, *Tabebuia impetiginosa* (Mart. ex DC) Standley, *Lavandula officinalis* Chaix ex Vill, el híbrido entre *L. officinalis* y *L. latifolia* (LOLL), *Matricaria recutita* L., *Marrubium vulgare* L., *Mintostachys verticillata* (Griseb.) Epl. y *Tilia cordata* Mill. mostraron más del 75% de inhibición frente a algunos de los cuatro patógenos.

Teniendo en cuenta la sensibilidad de los diferentes hongos frente a un

mismo extracto vegetal ensayado, *T. rubrum* mostró el mayor diámetro de inhibición con 12 extractos. En el caso de *Allium cepa* L., *Aloysia triphylla* (L' Her.) Britton, *Cynodon dactylon* (L.) Pers, *Tabebuia impetiginosa* (Mart. ex DC) Standley y *Matricaria*

*recutita* L., el hongo más sensible fue *M. canis*. Solamente en el caso *Baccharis articulata* (Lam.) Pers el patógeno más sensible fue *T. mentagrophytes*. Con *Cecropia adenopus* Martius ex Miquel y *Passiflora coerulea* L. los tres hongos filamentosos mostraron sensibilidades similares y con *Melissa officinalis* L. la sensibilidad fue similar con todos los patógenos evaluados. En general, *C. Albicans* presentó la más baja sensibilidad con casi todos los extractos. Como una excepción, *T. Mentagrophytes* fue el hongo menos sensible a los extractos de *Aloysia triphylla* (L' Her.) Britton y *M. canis* fue el patógeno más resistente con los extractos LOLL.

## Discusión

Se prepararon y ensayaron extractos hidroalcohólicos porque son los más ampliamente usados en medicina tradicional. Las mezclas de agua y alcohol son usadas además para la preparación de extractos fluidos, extractos pulverizados, extractos semisólidos y tinturas [12].

Se eligieron las técnicas de difusión en agar porque brindaban la posibilidad de emplear extractos vegetales acuosos no estériles, y entre estas, el método del pocillo en la placa es el único adecuado para ensayar suspensiones de extractos vegetales. En este método la presencia de materia suspendida en la muestra tiene menor probabilidad de interferir con la difusión de las sustancias antimicrobianas en el agar con respecto al método del disco de papel de filtro y el método de cilindro en placa [3].



Las zonas de inhibición de los extractos fueron comparadas con aquellas obtenidas para nitrato de miconazol. Puede trazarse una comparación con la potencia antimicrobiana de las distintas muestras, pero ya que la droga antimicótica es una sustancia pura y los extractos presentan una variedad de compuestos en diferentes concentraciones, resulta muy dificultoso determinar que sustancia es responsable de la actividad o si se presenta un efecto sinérgico entre ellas.

*C. Albicans* parece ser la especie más resistente y *T. rubrum* la especie más sensible con la mayoría de los extractos ensayados. En general la mayor actividad observada contra hongos filamentosos que contra *Candida* (una levadura), es consistente con lo informado por Guérin y Réveillère [5].

De acuerdo a nuestros resultados el extracto hidroetanólico de *L. officinalis* mostró una actividad inhibitoria mayor contra dermatofitos que el extracto de *M. officinalis*. Sin embargo, Dikshit y Husain [13] encontraron un orden inverso de actividad trabajando con los aceites esenciales de esas especies.

Se realizaron análisis por TLC para obtener una caracterización básica del material vegetal, estos análisis también resultaron útiles para asignar diferencias en la actividad antifúngica ensayada, a la ausencia o presencia de ciertos compuestos y para comparar los perfiles cromatográficos con materiales a estudiar en el futuro.

Teniendo en cuenta los resultados de las TLC, es notable la diferencia en actividad entre los dos miembros del género *Lavandula* y entre los dos miembros del género *Allium*. En el primer caso LOLL mostró una mayor actividad que

*Lavandula officinalis* Chaix ex Vill, especialmente contra *C.*

*Albicans*; esto puede ser atribuido a la mayor concentración de linalol encontrada. La actividad antifúngica de esta sustancia ha sido informada [14].

La actividad antifúngica del género *Allium* ha sido bien documentada [11, 15, 16]. La mayor actividad de *Allium sativum* L. puede ser explicada por la presencia de alicina detectada en la TLC.

Entre las plantas indígenas involucradas en este estudio, *Tabebuia impetiginosa* (Mart. ex DC) Standley y *Minthostachys verticillata* (Griseb.) Epl. mostraron la mayor actividad antifúngica frente a los hongos filamentosos. *Tabebuia impetiginosa* (Mart. ex DC) Standley o "Lapacho" pertenece a un género de actividad antifúngica conocida [6, 17]. Mediante análisis por TLC de nuestro extracto fueron identificados lapachol (una naftoquinona) y  $\beta$ -lapachona (una quinona), presentando ambos actividad antifúngica [2, 18]. *Minthostachys verticillata* (Griseb.) Epl. o "Peperina", también mostró una interesante actividad frente a los hongos filamentosos, con resultados de inhibición entre 57% y 117%; esa actividad fue particularmente intensa frente al género *Trychophyton*. Aunque se reportan en bibliografía actividad antibacteriana y antiviral [19, 20] y esta especie es usada tradicionalmente como antimicótica entre otras aplicaciones [19], su actividad contra dermatofitos no es bien conocida y reportada. El análisis por TLC de los

extractos hidroalcohólicos ensayados reveló la presencia de pulegona, mentona, limoneno y otros terpenos relacionados. La actividad antifúngica observada es atribuible a la presencia de estos terpenos [14].

Otras plantas indígenas que presentaron actividad anti-

Tabla 2. Porcentajes de inhibición de las plantas medicinales ensayadas.

Número de extracto	Porcentaje de inhibición ( media $\pm$ de) n = 3			
	<i>C. albicans</i>	<i>M. canis</i>	<i>T. mentagrophytes</i>	<i>T. rubrum</i>
1	135 $\pm$ 8	187 $\pm$ 7	165 $\pm$ 7	190 $\pm$ 8
2	0 $\pm$ 0	60 $\pm$ 1	21 $\pm$ 2	130 $\pm$ 6
3	14 $\pm$ 0	23 $\pm$ 1	24 $\pm$ 2	23 $\pm$ 1
4	7 $\pm$ 1	50 $\pm$ 3	69 $\pm$ 5	110 $\pm$ 4
5	0 $\pm$ 0	13 $\pm$ 1	28 $\pm$ 1	20 $\pm$ 2
6	50 $\pm$ 3	140 $\pm$ 8	83 $\pm$ 2	123 $\pm$ 7
7	50 $\pm$ 2	60 $\pm$ 4	41 $\pm$ 1	50 $\pm$ 1
8	14 $\pm$ 1	100 $\pm$ 4	38 $\pm$ 2	47 $\pm$ 2
9	0 $\pm$ 0	67 $\pm$ 1	76 $\pm$ 5	77 $\pm$ 4
10	7 $\pm$ 1	183 $\pm$ 6	121 $\pm$ 2	166 $\pm$ 5
11	14 $\pm$ 1	33 $\pm$ 3	69 $\pm$ 1	133 $\pm$ 6
12	121 $\pm$ 3	47 $\pm$ 2	86 $\pm$ 4	150 $\pm$ 4
13	14 $\pm$ 1	163 $\pm$ 3	124 $\pm$ 7	156 $\pm$ 3
14	7 $\pm$ 0	43 $\pm$ 3	41 $\pm$ 2	83 $\pm$ 3
15	29 $\pm$ 2	30 $\pm$ 1	28 $\pm$ 1	30 $\pm$ 1
16	14 $\pm$ 1	47 $\pm$ 2	48 $\pm$ 2	50 $\pm$ 2
17	21 $\pm$ 1	57 $\pm$ 3	72 $\pm$ 3	117 $\pm$ 5
18	7 $\pm$ 0	83 $\pm$ 4	90 $\pm$ 7	177 $\pm$ 6
19	7 $\pm$ 0	30 $\pm$ 1	24 $\pm$ 1	33 $\pm$ 1
20	0 $\pm$ 0	6 $\pm$ 0	3 $\pm$ 0	7 $\pm$ 0
21	0 $\pm$ 0	4 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	14 $\pm$ 0

fúngica moderada (en el rango de 41% a 60% de inhibición para dermatofitos) fueron *Aloysia triphylla* (L' Her.) Britton y *Passiflora coerulea* L. La actividad del aceite esencial de *Aloysia triphylla* (L' Her.) fue reportada [21, 22]. El limoneno fue identificado en la TLC de nuestro extracto hidroalcohólico. La actividad puede ser trazable a este y otros terpenos como el nerol y el geranial presentes en el extracto de acuerdo a la bibliografía. A pesar de no disponer de la sustancia pura de referencia para emplear en los análisis por TLC para confirmar su presencia, la actividad de una sustancia poliacetilénica presente en miembros de la familia Passifloraceae ha sido reportada [23, 24].

Este estudio preliminar resulta útil para correlacionar constituyentes químicamente definidos con reconocidas actividades biológicas. Estas sustancias o grupos de sustancias permitirían obtener extractos estandarizados para aplicaciones como antifúngicos con calidad reproducible.

Son necesarios estudios posteriores con estas y otras plantas indígenas de la Argentina, en busca de aplicaciones clínicas.





## Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Carlos Chiale, Director del Instituto Nacional de Medicamentos (Iname) al momento de realizarse este estudio y actual Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) y al Dr. Horacio Frade, Jefe del Departamento de Microbiología e Inmunología del Iname, por alentarnos para realizar el presente trabajo.

## Referencias

- Walsh T., y Dixon D. Section 3: Mycology. En: Baron S. (1996) editor. Medical Microbiology, Fourth Ed. University of Texas Medical Branch at Galveston.
- Portillo A, Vila R, Freixa B, Adzet T y Cañigueral S. *J Ethnopharmacol* (2001) 76:93-98.
- Vanden Berghe D. y Vlietinck A. Chapter 3: Screening methods for antibacterial and antiviral agents from higher plants. En: Hostettmann K ed. (1991). Methods in plant biochemistry. Volume 6. p. 47-69. London. Academic press.
- WHO (World Health Organization). WHO Traditional medicines strategies, 2002-2005 (Document WHO/EDM/TRM/2002.1). Geneva, 2002.
- Guérin J. y Réveillère H. *Ann Pharmac Franc* (1984) 42:553-559.
- Anesini C. y Perez C. *J Ethnopharmacol* (1993) 39:119-128.
- Wagner H. y Bladt S. (1996). Plant drug analysis: A thin layer chromatography atlas. Berlin: Springer-Verlag.
- Koneman E. y Roberts D. (1985). Practical laboratory mycology. Appendix II. Baltimore: Williams & Wilkins editors.
- Cáceres A., Girón L., Alvarado S. y Torres M. *J Ethnopharmacol* (1987) 20:223-237.
- Caporaso N. y Smith S. Eng R. *Antimicrob Ag Chemother* (1983) 23:700-702.
- Srinivasan D., Nathan S., Suresh T. y Lakshmana Perumalsamy P. *J Ethnopharmacol* (2001) 74:217-220.
- USP 30 / NF 25. (2007) <565> Botanical Extracts. In: The United States Pharmacopeia 30 / National Formulary 25. United States Pharmacopeial Convention, Inc., US.
- Dikshit A. y Husain A. *Fitoterapia* (1984) LV:171-176.
- Kurita N., Makoto M., Kurane R. y Takahara Y. *Agric Biol Chem* (1981) 45:945-952.
- Holt D. y Gomez-Almonte N. *J Food Protect* (1995) 58:322-325.
- Tsao S. y Yin M. *J Med Microbiol* (2001) 50:646-649.
- Ali R., Houghton P. y Hoo T. *Phytotherapy research* (1998) 12:331-334.
- Guiraud P., Steiman R., Campos-Takaki G., Seigle-Murandi F. y Bouchberg M. *Planta Medica* (1994) 60:373-374.
- De Feo V., Ricciardi A., Biscardi D. y Senatore F. *J Essent Oil Res* (1998) 10:61-65.
- Primo V., Rovera M., Zanon S., Oliva M., Demo M., Daghero J. y Sabini L. *Rev Argent Microbiol* (2001) 33:113-117.
- Guerrera P., Leporatti M., Foddai S., Moretto D. y Mercantini R. *Rivista Italiana EPPOS* (1995) 15:23-25.
- Sartoratto A., Machado A., Delarmelina C., Figueira G., Duarte M. y Rehder V. *Braz J Microbiol* (2004) 35:275-280.
- Birner J. y Nicolls J. *Antimicrob Ag Chemother* (1973) 3:105-109.
- Nicolls J., Birner J. y Forsell P. *Antimicrob Ag Chemother* (1973) 3:110-117.



**NEGRI, QUARTINO & FERRARIO**  
SOLUCIONES EN PESAJE

**120** años de liderazgo e innovación  
junto a la producción

Representantes de balanzas **AND**  
A&D Weighing



### ANALÍTICAS

Serie GEMINI, ORION y PHOENIX  
Capacidad: 120 g a 320 g  
Resolución: 0.1 mg a 0.01 mg  
Normas GLP/GMP/ISO



### PRECISIÓN

Serie FZ-i y FX-i  
Capacidad: 122 g a 3200 g  
Resolución: 0.001 g a 0.01 g  
Normas GLP/GMP/GCP/ISO



### VISCOSÍMETRO

SV-10 / SV-100  
Amplio rango de medición 0.3 – 10.000 mPa-s para SV-10, 1.000 – 100.000 mPa-s para SV-100. Medición en tiempo real. Medición de temperatura de 0 °C a 100 °C  
Alta precisión de medición para repetibilidad del 1% de la lectura para medición de viscosidad.

Laboratorio acreditado ISO/IEC 17025:2005

Primer y único laboratorio acreditado para la calibración de pesas y balanzas bajo la norma ISO/IEC 17025:2005 según alcance detallado en [organismouruguayodeacreditacion.org.uy](http://organismouruguayodeacreditacion.org.uy)



LC Nro. 003



Reparación, calibración, ajuste de pesas y balanzas. Documentación de los resultados con certificado de calibración.

**MONTEVIDEO:**  
Av. Gral. San Martín 2233  
Tel.: 2203 5715\*  
[servicios@nqf.com.uy](mailto:servicios@nqf.com.uy)

**PAYSANDÚ:**  
Av. Salto 1526  
Tel.: 4723 3961  
[paysandu@nqf.com.uy](mailto:paysandu@nqf.com.uy)

**SERVICIOS**



[calidad@nqf.com.uy](mailto:calidad@nqf.com.uy) - [www.nqf.com.uy](http://www.nqf.com.uy)