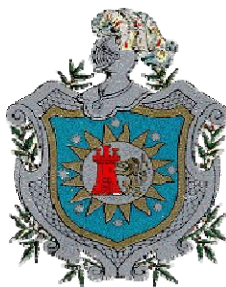


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA

UNAN – LEÓN

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
CARRERA DE FARMACIA



MONOGRAFÍA PARA OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADO QUÍMICO
FARMACÉUTICO

TEMA:

Diseño y Formulación de Jarabe de Guayaba

AUTOR:

Br Maria Lourdes Pérez Delgado

Tutor: Lic Kelvin Núñez
Químico Farmacéutico
UNAN-León

Asesor: Dr. Francisco Beteta
Químico Farmacéutico
UNAN-León
Paris Francia

León, Nicaragua Abril 2007



Índice

INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS.....	2
MARCO CONCEPTUAL.....	3-18
MATERIAL Y MÉTODO.....	18
RESULTADOS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.....	21-27
CONCLUSIONES.....	28
RECOMENDACIONES.....	29
BIBLIOGRAFÍA.....	30-31
ANEXOS.....	32-55

Maria Lourdes Perez Monografia



INTRODUCCION

El interés que despierta las posibilidades terapéuticas que ofrecen los fármacos de origen vegetal ha aumentado desde hace años. Por lo tanto, la posición de los fitofármacos dentro del marco de la terapia medicamentosa toma cada día mayor relevancia. La utilidad por la medicina tradicional, que incluye terapias con medicación basada en hierbas y otras sin medicación como es el caso de la acupuntura, terapias manuales, etc., se ha incrementado considerablemente, por lo que se ha tomado la decisión de ocuparse de las formas tradicionales de medicina y explorar las posibilidades de utilizarlas en la atención primaria de salud. En los últimos años ha habido un notable crecimiento en particular por los fitomedicamentos, lo que no se limita solamente a los países en desarrollo y consecuentemente los mercados nacionales e internacionales, las autoridades sanitarias y la opinión pública se han interesado por la inocuidad y la calidad de estos medicamentos.

Sin embargo, se debe mencionar que existe, especialmente con este grupo de fármacos, una importante falta de información en el ámbito científico, ya que tanto los médicos como los farmacéuticos y otros profesionales sanitarios reciben, durante sus estudios, información poco exhaustiva en cuanto a nuevos desarrollos de los fármacos de origen vegetal.

Las EDA pertenecen en nuestro país a una de las 5 primeras causas de morbi mortalidad, el no uso de plantas medicinales en el tratamiento de enfermedades comunes en centros de salud y hospitales es una problemática que afecta a la población mas desposeída

Lutterodt, en 1989. La demostró la acción antidiarreica de la guayaba, al evaluar un extracto alcohólico. Señaló que la sustancia activa era la quercetina, extraída de las hojas de la planta, al inhibir las contracciones espontáneas y las inducidas por estímulo eléctrico en íleon aislado de curiel. En 1990, Lozoya, corroboró el efecto antidiarreico de extractos metanólicos y etanólicos de *P. guajava*, al comprobar el efecto antimotilico en órgano aislado".Hoy en día se sabe que se suma el efecto antiadreico de taninos a la quercitina contribuyendo así a contrarrestar el síndrome diarreico



OBJETIVOS

1. GENERAL

- ✓ Desarrollar Jarabe de Guayaba *Psidium guajaba*

2. ESPECIFICOS

- ✓ Establecer el mejor método de extracción de *Psidium guajaba*
- ✓ Elaborar preformulaciones pilotos de jarabe
- ✓ Diseñar formulación de jarabe de *Psidium guajaba*
- ✓ Evaluar la estabilidad de la preformulación

Maria Lourdes Perez Monografia



MARCO CONCEPTUAL

Los jarabes son preparaciones acuosas que contienen una fuerte preparación de azúcar, lo que le da su consistencia y asegura bajo determinadas concentraciones su conservación. Algunos jarabes se preparan añadiendo el jarabe simple o jarabes aromáticos, o bien soluciones acuosas concentradas de sustancias medicamentosas o extractos o bien tinturas alcohólicas, para algunos formas de dispensación para el caso de jarabes se permite la adición de polialcoholes como sorbitol y glicerina o polietilenglicoles para retardar la cristalización

La alta concentración de azúcar en los jarabes, además de sus propiedades energéticas y edulcorantes, tiene un papel conservante y, debido a la baja constante dieléctrica, facilita la disolución de los componentes de la preparación.

Ventaja de los Jarabes:

- ✓ Ser vehiculo de muchos principios activos desagradables
- ✓ Ser una de las formas de dosificación de mayor demanda
- ✓ Tiene preferencia para niños y ancianos

Tipos de Jarabe:

Se clasifican de acuerdo a su composición química los cuales pueden ser utilizados como componentes en otras preparaciones farmacéuticas o pueden ser dispensados por si solo para constituir una forma de dosificación estos pueden ser:

- ✓ Simple (glucogénico y no glucogénico)
- ✓ Saborizante
- ✓ Medicamentoso o medicinal

Jarabe medicamentoso:

Jarabe al que se le ha añadido uno o varios principios activos. Resultan preparaciones de composición muy compleja, acarrear riesgos de estabilidad, posibilidad de interacción, hay que tener especial cuidado en la formulación, la composición compleja con los colorantes y aromatizantes, sobre todo en niños que este no lo rechace



Preparación de jarabes:

Los principales métodos de preparación de jarabes son:

- ✓ Método en frío
- ✓ Método en caliente
- ✓ Método de percolación o lixiviación

El jarabe simple puede prepararse en frío o en caliente. La preparación en frío consiste en disolver sacarosa en agua con agitación mecánica. Sin embargo, el proceso más utilizado es el de la preparación en caliente. La incorporación de las tinturas y de los extractos vegetales se lleva a cabo después de la preparación del jarabe.

La preparación en caliente presenta como ventaja la velocidad de disolución del azúcar, la eliminación del anhídrido carbónico del agua durante el proceso de calentamiento y la esterilización de la preparación. Sin embargo, la temperatura no debe superar los 80° C pues se corre el riesgo de caramelizar el jarabe.

FORMAS TRADICIONALES DE PREPARACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS NATURALES

De acuerdo a los manuales de Medicina Natural, existen diversas técnicas para extraer los principios activos de las plantas medicinales. Estas formas de preparación se clasifican de acuerdo a la porción de la planta utilizada:

· Infusión: Se aplica a las partes blandas de la planta (hojas, flores). Consiste en poner las hojas limpias en un recipiente resistente al calor y agregar agua hirviendo en cantidad proporcional (500 cc para 10 gr.). Se tapa el recipiente y se deja reposar durante 10 minutos. Se pasa luego por colador y está lista para emplear.

Para el caso de Guayaba la infusión se administra dos veces por día

· Decocción: Se aplica a las partes duras de la planta (raíces, corteza). Se agrega agua fría a una cantidad de corteza en un recipiente resistente al calor (500 cc para 5 gr.). Se hierve a fuego lento durante 3 a 5 minutos. Se retira del fuego y se deja reposar durante 10 minutos. Se pasa luego por colador y está listo para emplear. Al producto de este procedimiento se le llama Decocto.

Para el caso de Guayaba la Decocción se administra media taza tres veces por día



· Maceración: Se aplica tanto a las partes duras como a las partes blandas. Se colocan las partes desmenuzadas en un recipiente con agua hervida fría en una cantidad proporcional. Se dejan reposar durante 6 horas si se trata de partes blandas y 12 horas si se trata de partes duras. La ventaja de este procedimiento es que no se inactivan los principios activos termo sensible de la planta.

La Guayaba no suele ser macerada puesto que requiere no menos de 7 días para garantizar una buena extracción, el factor tiempo no es bien aceptado ya que en la mayoría de los casos se busca la pronta recuperación del paciente

· Cataplasmas: Se aplica tanto a las partes duras como a las partes blandas. La base de las Cataplasmas es la harina o chuño, a las cuales se agrega un macerado de las hojas o corteza. Se mezclan las partes con agua para obtener una pasta uniforme y se pone al fuego en un recipiente resistente al calor, moviendo la mezcla constantemente. Luego se extiende una capa uniforme de la mezcla sobre un paño limpio (pañal) y se cubre con una gasa delgada. Una vez que ha perdido suficiente calor para no quemar la piel, se aplica caliente sobre el cuerpo sobre la zona afectada. Se sustituye cuando ha perdido el calor por otra nueva.

Para el caso de Guayaba el cataplasma refiere su uso para tratamiento de acné, no se encontró ninguna referencia para el caso de diarreas

Tinturas: Las tinturas se definen como soluciones alcohólicas o hidroalcohólicas preparadas con drogas vegetales o con sustancias químicas. Las tinturas son medicamentos líquidos oficinales, o no oficinales, coloreados, transparentes, resultantes de la acción disolvente del alcohol etílico o mezclas hidroalcohólicas sobre drogas frescas, secas, vegetales o animales. El término de tintura deriva del hecho de colorearse el alcohol usado en la obtención de estos medicamentos, debido a los principios activos extraídos. Las tinturas se preparan por lixiviación, maceración, solución o dilución. Los menstruos empleados en las tinturas son: alcohol etílico a diferentes concentraciones, agua, mezclas de alcohol o agua amoniacal. Los menstruos deberán disolver los elementos terapéuticamente valiosos de las drogas.

El análisis previo a la formulación para la determinación de mejor método de extracción de componentes activos presentes en la hoja de *Psidium guajaba* mediante el mayor porcentaje de sólidos totales, se obtuvo que la tintura 1:5 al 30 % mostraba la mejor relación para la extracción



FÓRMULAS FARMACÉUTICAS DE PRODUCTOS FITOTERÁPICOS:

CONSIDERACIONES GENERALES:

Los conocimientos y las técnicas de fabricación, preparados a partir de sustancias activas obtenidas por vías sintéticas, son aplicables en un todo a los productos naturales puros. Los productos fitoterápicos debido a su naturaleza, merecen consideraciones y cuidados adicionales.

La formulación de extractos y tinturas en formas farmacéuticas no pueden ser consideradas como problema únicamente de la tecnología farmacéutica los extractos son materias primas que contienen cantidades variables, pero siempre pequeñas, de principios activos y grandes cantidades de material secundario (sales orgánicas e inorgánicas, ácidos y bases orgánicas, saponinas, polifenoles, taninos, azúcares, polisacáridos, etc.); este material secundario puede afectar significativamente la tecnología de fabricación y la estabilidad de la forma farmacéutica. En la formulación de productos fitoterápicos debe ser considerada no solamente la solubilidad y estabilidad de los principios activos, sino también las características de los componentes secundarios del extracto, como, por ejemplo, la higroscopicidad en las formas farmacéuticas sólidas o la baja solubilidad en las formas farmacéuticas líquidas.

En el caso de la formulación de jarabe de Guayaba teniendo en consideración que los taninos suelen precipitar en presencia de metales o formar agentes quelantes deberá tenerse en especial cuidado en la calidad del agua para fines farmacéuticos.

Prácticamente todas las formas farmacéuticas pueden ser preparadas a partir de extractos:

1. formulaciones líquidas como gotas, jarabes, soluciones o suspensiones para las capsulas blandas de gelatina.
2. formulaciones sólidas como los comprimidos, comprimidos recubiertos, capsulas de gelatina y gránulos.
3. preparaciones semi-sólidas para uso externo, como por ejemplo, las cremas, lociones, pomadas y supositorios.

En la selección de la forma farmacéutica de un producto fitoterápico, los aspectos principales que deben tenerse en cuenta son los siguientes:

- ✓ La forma debe ser aceptable para el paciente.
- ✓ La forma debe ser química y físicamente estable.
- ✓ El producto debe ser correctamente envasado.
- ✓ El producto debe estar exento de contaminación microbiana
- ✓ El producto debe ser capaz de proporcionar una dosis correcta de la droga



- ✓ El producto debe ser terapéuticamente eficaz; y
- ✓ El proceso debe ser económico para la fabricación en gran escala.

La fabricación de formas farmacéuticas de productos fitoterápicos debe obedecer a las Buenas Prácticas de Fabricación. El fabricante debe elaborar los productos fitoterápicos garantizando que estos estén bajo la legislación vigente y debe asumir la responsabilidad por la calidad de cualquier producto por él elaborado.

DISEÑO DE EXPERIMENTOS

La experimentación forma parte natural de la mayoría de las investigaciones científicas e industriales, en muchas de las cuales, los resultados del proceso de interés se ven afectados por la presencia de distintos factores, cuya influencia puede estar oculta por la variabilidad de los resultados muestrales. Es fundamental conocer los factores que influyen realmente y estimar esta influencia. Para conseguir esto es necesario experimentar, variar las condiciones que afectan a las unidades experimentales y observar la variable respuesta. Del análisis y estudio de la información recogida se obtienen las conclusiones.

La forma tradicional que se utilizaba en la experimentación, para el estudio de estos problemas, se basaba en estudiar los factores uno a uno, esto es, variar los niveles de un factor permaneciendo fijos los demás.

Esta metodología presentaba grandes inconvenientes:

- ✓ Es necesario un gran número de pruebas.
- ✓ Las conclusiones obtenidas en el estudio de cada factor tiene un campo de validez muy restringido.
- ✓ No es posible estudiar la existencia de interacción entre los factores.
- ✓ Es inviable, en muchos casos, por problemas de tiempo o costo.

Las técnicas de diseño de experimentos se basan en estudiar simultáneamente los efectos de todos los factores de interés, son más eficaces y proporcionan mejores resultados con un menor coste.

DISEÑO DE PREFORMULACION:

El trabajo que abarca el conocimiento de las características básicas tanto biofarmacéuticas como físicas químicas y que influyen en la elección y desarrollo de la forma final del medicamento se conoce como estudio de *preformulación*. Siendo que la preformulación propuesta es de un fitofarmaco se toman como referencia algunas características que puedan afectar el desarrollo del mismo citados a continuación, pero estos no abarcan la totalidad del diseño puesto que no se trata de un producto de origen sintético.



Componentes de una forma medicamentosa:

- ✓ Principio activo
- ✓ Excipiente (Intermediario de solubilidad ,modificadores del pH ,saborizantes ,aromatizantes ,colorantes ,conservantes)

Dentro de las principales características que afectan el desarrollo de un medicamento podemos citar:

- ✓ Consideraciones previas farmacodinámicas generales
- ✓ Características biofarmaceuticas
- ✓ Características físico químicas y farmacotecnicas

Distintos aspectos a tomar en cuenta en la preformulación:

Consideraciones Previas

1. propiedades farmacodinámicas :
 - ✓ Finalidad terapéutica
 - ✓ Efectos Tóxicos
 - ✓ Reacciones Adversas
 - ✓ Dosis
 - ✓ Características Farmacocinéticas
 - ✓ Frecuencia de Administración
2. Características de los enfermos a los que se dirige
 - ✓ Aceptación y Comodidad del Medicamento
 - ✓ Coste del Medicamento

De las consideraciones Previas a la preformulación citadas se ha realizado una revisión Bibliografica para la formulación del jarabe de guayaba a fin de avalar que el producto garantiza seguridad para su aceptación y consumo

Consideraciones Biofarmaceuticas:

- ✓ Biodisponibilidad
- ✓ Vía de Administración
- ✓ Características Biofarmaceuticas de la Formulación

De las consideraciones Biofarmaceuticas citadas se ha tomado en cuenta para la preformulación del jarabe de Guayaba la vía de administración las otras consideraciones fueron revisadas Bibliográficamente



CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS Y FARMACOCINÉTICAS

- ✓ Cristalinidad y Polimorfismo
- ✓ Punto de Fusión
- ✓ Solubilidad
- ✓ Fluidez
- ✓ Estabilidad
- ✓ Compatibilidad

De las características físicoquímicas y farmacocinéticas para el desarrollo de la preformulación de Jarabe de Guayaba se ha tomado únicamente la estabilidad y la compatibilidad de los excipientes utilizados en la preformulación, el resto de características citadas no fueron evaluadas por no tratarse de principios activos aislados

En el desarrollo y puesta a punto de la selección de la forma farmacéutica más adecuada se tuvo presente al enfermo al cual va destinado en el caso de problemas diarreicos no existe rango de edad para su afectación por lo que desde niños hasta adultos pueden padecerlo. Por lo que el desarrollo de la formulación va emplazada a ser cómodas de administrar y que produzcan el efecto terapéutico deseado.

Siendo que la formulación va orientada a la vía oral y tiene un sabor desagradable puede no ser bien aceptado por el paciente, por lo que se hicieron ensayos a su vez para enmascarar el sabor desagradable mediante formulaciones en las que se incluyan edulcorantes y/o aromatizantes que mejoren su tolerancia por parte del enfermo. También es importante tener presente la frecuencia de administración

Los excipientes "candidatos" evaluados, fueron los usualmente utilizados en la elaboración tecnológica de jarabes, disponibles para la industria farmacéutica.

Se empleó la metodología internacional para la investigación y diseño de Jarabe de Guayaba como son:

- a) Preformulación
- b) Formulación
- c) Desarrollo de la técnica del fabricante (métodos analíticos)
- d) Estudio de estabilidad en estante:



a) PREFORMULACION:

Las preformulaciones de prueba fueron preparadas según un plan de diseño factorial $3^1 \times 2^1$ (anexo), donde se obtuvo la significación de los factores sobre las respuestas evaluadas a través de un análisis de varianza para un nivel de confiabilidad de 95 %. ³ Para la ejecución del diseño se consideraron las siguientes premisas:

- ✓ Lograr un aspecto atractivo y un sabor agradable para el consumidor
- ✓ Utilizar un mínimo de aditivos/excipientes para preservar al máximo la condición de producto natural, aportada por la presencia de la tintura de guayaba.
- ✓ Siendo que la cristalización en jarabes se produce cuando los sólidos solubles alcanzan valores superiores a los 65%. Se presenta fundamentalmente durante el almacenamiento a bajas temperaturas y en ambientes de baja humedad. La razón para la cristalización se debe generalmente porque el límite de solubilidad de la sacarosa se ha excedido. Como solución en la presente formulación de jarabe de Guayaba se decidió sustituir sacarosa por sorbitol, así se elimina la tendencia a la cristalización. A su vez la sustitución de jarabe simple por sorbitol se justifica en el hecho de que el jarabe simple por su contenido de azúcar no debe utilizarse en el caso de diarreas por helmintos o protozoarios

b) FORMULACIÓN:

Formulación de Ingredientes

La preparación de jarabe de determinadas característica, implica establecer una formulación donde se mezclen determinadas proporciones de excipientes, en un orden específico, hasta alcanzar ciertas condiciones finales propias del producto en cuestión.

Para llegar a una determinada formulación de jarabe se deben conocer las características de cada uno de los excipientes. A continuación se presenta un ejemplo concreto y se describen los pasos detallados a seguir para establecer la formulación de ingredientes.

- ✓ Cantidad de Ingredientes activos:
- ✓ Relación de excipientes en la formulación :
- ✓ Escogencia del Sabor
- ✓ Enmascaramiento



Cantidad de Ingredientes activos:

Bibliográficamente se establece que los taninos por su capacidad de precipitar proteínas poseen propiedad astringente, al igual que los flavonoides, estos se encuentran en la tintura incorporada en la formulación correspondiendo a la cantidad mínima de componentes activos que deben estar presentes para obtener la respuesta farmacológica deseada

Relación de excipientes en la formulación:

Para el diseño de la formulación y la cantidad de excipientes incorporados en la misma, se tomaron como parámetros las referencias del Handbook de excipientes para soluciones orales para: sorbitol, glicerina, metil parabenos, propil parabenos, saborizante, aromatizantes

Para el caso de parabenos se establece especial cuidado en cuanto a la proporción de estos en la formulación del jarabe puesto que estos pueden afectar en dependencia de su concentración el valor de pH deseado para la formulación por lo cual se deben establecer cálculos para ellos tomando en cuenta el sorbitol en la formulación como el equivalente de la sacarosa para determinar el poder de auto conservar la misma,

Escogencia del Sabor:

El saborizante mas aceptable para enmascarar un sabor desagradable depende en gran medida de los sentidos organolépticos del individuo también influencia la aceptabilidad de la formulación en el paciente. Las preparaciones que van a ser indicadas por largos periodos no deben ser altamente saborizadas, la mezcla de sabores sin ningún constituyente que sea fácilmente identificable debe ser preferido para tratamientos a largo plazo

Para la formulación propuesta la escogencia del sabor fue de decisión cuestionable siendo que el producto propuesto es Jarabe de Guayaba, las características organolépticas de la tintura deberían ser mejoradas en la prueba piloto y escoger un saborizante que guardase alguna fijación con las características organolépticas conocidas del fruto de la Guayaba .por lo cual el saborizante natural de aceite esencial de naranja pareció ser la mejor opción , esto posteriormente fue puesto a prueba mediante una prueba de aceptación del producto que mostró resultados satisfactorios para el saborizante seleccionado

La formulación propuesta de jarabe de Guayaba contiene sorbitol como edulcorante en sustitución de jarabe simple, ya que en los casos de diarrea por Helminthos el azúcar suele ser un sustrato para los mismos, a su vez el sorbitol como edulcorante resulta de excelentes propiedades para evitar la cristalización del jarabe



Enmascaramiento:

Al elegir el saborizante que se va emplear para un producto debe tenerse en cuenta algunos factores como son:

- ✓ Se debe determinar si solamente se desea enmascarar el sabor desagradable de alguno de los componentes de la fórmula o si se impartirá un sabor predominante
- ✓ El tamaño de las dosis
- ✓ El periodo por el cual se administrara el medicamento
- ✓ El saborizante debe ser miscible y compatible con el vehículo, sabores ácidos no son compatibles con compuestos o soluciones alcalinas

Lo anterior permitió decidir que para la formulación propuesta de jarabe de Guayaba se enmascarara el sabor desagradable de la tintura siendo el saborizante seleccionado aceite esencial de naranja de sabor predominante no solo en la tintura si no en toda la fórmula

Ventaja de los saborizantes:

- ✓ Proporciona un sabor agradable a las diferentes formas farmacéuticas que estimule que los pacientes continúen tomando la medicina durante todo el tratamiento
- ✓ Dentro de ciertos límites permite a los pacientes recordarlos e identificarlos

Saborizantes Clasificación:

- ✓ Saborizantes naturales :Dentro de los naturales tenemos: vainilla, extracto de limón, extracto de naranja, extracto de menta,
- ✓ Saborizantes sintéticos :Conocidos como sabores de imitación están constituidos en su mayor parte por ésteres de ácidos orgánicos dentro de ellos podemos mencionar: aceites aromáticos y agua, agentes edulcorantes (sacarina, sorbitol, sacarosa)

Para la realización del estudio se utilizo Tintura de guayaba 1:5 30 %; 1 saborizante (aceite esencial de naranja), además de materias primas de calidad farmacéutica: Pectina, Metil parabeno, Propil parabeno, propilenglicol, sorbitol, glicerina

Para la realización de la formulación propuesta se diseñaron siete preformulaciones y una formulación piloto comprendida por tres lotes a fin de evaluar el comportamiento de la Tintura de guayaba junto con los excipientes seleccionados y evaluar los parámetros organolépticos, pH, densidad, grados brix y degustación del mismo.



Excipientes de Formulación de Origen Natural

Excipientes y auxiliares son sustancias que ayudan en la formulación farmacéutica dando a la forma farmacéutica las características deseadas de estabilidad, peso, volumen, viscosidad y velocidad de desintegración, etc. Actúan incluso como diluyente, aglutinante, lubricante y agente de corrección de color y de sabor. Los excipientes son inertes, no deben tener actividad farmacológica propia y no deben inhibir ni aumentar la actividad del principio activo; en el caso de excipientes líquidos, estos no deben interactuar con el material del envase. Su uso no se limita a la tecnología de productos fitoterápicos. Cada excipiente se define por sus características físico-químicas y por sus características tecnológicas, las cuales determinan su uso en tecnología farmacéutica

La mayor parte de los excipientes y auxiliares son de origen natural: vegetal, animal o mineral.

c) Estudio de estabilidad:

La estabilidad es la capacidad de una formulación particular en un contenedor específico de permanecer dentro de sus especificaciones físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas.

Puede definirse también como el tiempo que transcurre desde la fecha de fabricación y envasado durante el cual la actividad química o biológica no desciende de un nivel predeterminado de potencia fijada y sus características físicas no se modifican apreciablemente o degeneran.

Razones por las que no se puede discriminar la estabilidad:

- ✓ Asegurar lo dicho en la definición anterior.
- ✓ Que el medicamento no tenga efectos nocivos, no implica que sus productos de degradación no los tengan y puedan ser tóxicos o con efectos terapéuticos menores al deseado.
- ✓ Razones de tipo legal, a todo medicamento se le exige unas condiciones de efectividad, potencia mientras estén en el mercado.

Los factores que afectan son: tiempo, luz, oxígeno, humedad, condiciones del medio de la disolución como el pH, agitación, fuerza iónica. También pueden influir las propias sustancias que acompañan al principio activo como el excipiente o los aditivos.

En la medida de lo posible conviene hacer todos los estudios de estabilidad, pero por razones de tiempo se acortan los estudios a aquellos que puedan influir en la estabilidad del medicamento, siempre que tengamos la seguridad de que no hay otros que vayan a interferir en la degradación.



Hay ensayos físicos, químicos, microbiológicos y tóxicos, estos ensayos son tanto cualitativos como cuantitativos. En todas las farmacopeas hay monografías al respecto y límites de aceptación sobre todo cuando los principios activos se formulan de forma líquida:

El producto desarrollado en cuestión se realizó bajo el actual reglamento Técnico Centro Americano de Estudios de Estabilidad de Medicamentos de Uso Humano 11.01.04.05. No se omite manifestar que hasta el presente año en curso se trabaja en reglamento técnico centro americano para estabilidad de fitofarmacos bajo la armonización centro americana, razón por la cual el ministerio de salud establece la aplicación del mismo reglamento aplicado a medicamentos para fitofarmacos o productos de origen natural. El producto terminado fue almacenado en el envase de vidrio de color ámbar como empaque primario así como incluido en caja serigrafiada como empaque secundario, a temperatura y Humedad Relativa según RTCA 11.01.04.05 para formas farmacéuticas líquidas que no requieren refrigeración ni congelación y analizado con una frecuencia semestral.

ACERCA DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE FITOFÁRMACOS

Las buenas prácticas de manufactura son pautas universales aplicadas en la producción farmacéutica. Los fitofarmacos no tienen consideraciones especiales, pero existen algunas peculiaridades en el complejo de la producción y del control de calidad de los mismos.

Presentamos un resumen de los aspectos relacionados con el Control de Calidad considerados en las pautas adicionales a las buenas prácticas de manufactura conformadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS):

Las Especificaciones de calidad de la materia prima vegetal deben contemplar:

- ✓ Nombre botánico.
- ✓ Detalles de la fuente de la planta (lugar de origen, fecha de cosecha, método de cosecha, pesticidas empleados, etc.).
- ✓ Parte de la planta utilizada.
- ✓ En caso de planta seca, debe especificarse el sistema de secado.
- ✓ Descripción macro y micro morfológica.
- ✓ Ensayo de identificación, en el caso que sea posible, de los ingredientes activos o marcadores.
- ✓ Evaluación de los componentes de actividad terapéutica conocida o de marcadores.
- ✓ Métodos para determinar la posible contaminación con pesticidas y límites aceptables.



- ✓ Ensayos para la determinación de contaminación microbiana, incluyendo aflatoxinas e infestación por plagas y límites aceptados.
- ✓ Ensayos de metales pesados y adulterantes.

Cualquier tratamiento utilizado para reducir la contaminación debe ser documentado. Los detalles del proceso deben ser reflejados, así como los límites de los residuos.

1. Con relación a las especificaciones del Producto Final, se exige que: El ensayo de control debe ser tal que refleje la determinación cualitativa y cuantitativa de la composición de los ingredientes activos y las especificaciones son dadas utilizando marcadores si se desconocen los constituyentes activos, de lo contrario, deben especificarse y determinarse cuantitativamente.

Si el producto final contiene más de una materia vegetal o preparaciones de diversas drogas vegetales y no es posible la determinación cuantitativa de cada ingrediente, se efectúa la evaluación de la mezcla total.

2. Sobre los ensayos de estabilidad: Teniendo en cuenta que el material vegetal o la preparación de la planta es considerada en su totalidad como el ingrediente activo, una determinación de la estabilidad de los constituyentes con actividad terapéutica conocida no es suficiente, debe demostrarse por ejemplo a través de perfiles cromatográficos que otros componentes presentes en la droga vegetal o sus preparaciones son estables y que su contenido permanece constante.

Si el producto contiene varios materiales vegetales o preparaciones de diferentes materiales de plantas y si no es posible determinar la estabilidad de cada ingrediente activo, puede evaluarse por el perfil cromatográfico, y otros métodos de ensayos.

La presente formulación fue realizada bajo las buenas prácticas de Manufactura Vigentes para el país del actual Reglamento Técnico Centro Americano NTON 19 005-06/RTCA 11.04.42:06



BUENAS PRÁCTICAS DE RECOLECCIÓN DE PLANTAS MEDICINALES.

La inocuidad y la calidad de las materias primas y de los productos terminados de plantas medicinales va a depender de factores tales como el medio donde se desarrollen, el que le puede proporcionar una contaminación accidental, o sea, la inclusión de impurezas de naturaleza química o microbiológica o de materias extrañas, sobre todo en la recolección de poblaciones silvestres, pues las plantas medicinales recolectadas en estos sitios pueden estar contaminadas con otras especies o partes de plantas debido a la incorrecta identificación.

Así mismo dicha contaminación pudiera ocurrir en el cultivo, procesamiento poscosecha y además en el envasado y almacenamiento, tanto en la materia prima como en el producto durante el proceso de producción, toma de muestras, envasado, almacenamiento y transportación o también se puede ocasionar la adulteración intencional; por tanto son muchos los agentes microbiológicos o químicos que la pueden contaminar durante cualquiera de las etapas de la producción y comprometer su inocuidad y calidad.

Para poder utilizar y conservar eficazmente las plantas medicinales hay que comenzar con su correcta identificación, por lo que los responsables de la recolección deben haber recibido alguna capacitación que les permita responsabilizarse con las diversas tareas del proceso de recolección, así como también conocimientos suficientes de botánica que les permitan reconocer las plantas medicinales por su nombre común y de ser posible, por su nombre científico, determinar su distribución, evaluar la densidad de población y abundancia de la especie de interés en los lugares de recolección,

Evitando recolectar las que sean escasas o poco comunes, para no poner en mayor peligro la supervivencia de plantas autóctonas que en el presente son ya incapaces de abastecer el creciente mercado de productos fitomedicinales.

Otro aspecto que hay que considerar en cuanto a la inocuidad del material vegetal es que no se deben recolectar plantas medicinales en o cerca de zonas en las que se usen o se encuentren concentraciones altas de plaguicidas u otros posibles contaminantes, escombros de explotaciones mineras, vertederos y plantas industriales que puedan producir emisiones tóxicas, tampoco en los bordes de las carreteras, zanjas de drenaje, zonas de pastoreo activo y en sus inmediaciones con el fin de evitar la contaminación microbiana procedente de los residuos de los animales.



Tras la recolección el material vegetal puede someterse a un procesado preliminar adecuado, que puede consistir en la eliminación de materias y contaminantes no deseables, lavado para eliminar el exceso de tierra, selección y corte.

Para analizar los aspectos que aseguran la calidad e inocuidad de las plantas medicinales se debe partir de las siguientes consideraciones:

- ✓ Las Buenas Prácticas Agrícolas
- ✓ Los Principios Básicos del Manejo Poscosecha
- ✓ Control y Normación de la Calidad.

SOBRE LA DESINFECCIÓN DE LAS DROGAS VEGETALES

Un análisis del incremento de la demanda mundial de drogas vegetales permite comprender los problemas de contaminación de las mismas y consecuentemente el aumento de las pérdidas de material vegetal, por lo que en la estrategia para resolver dicha problemática se debe trabajar orientado hacia la obtención de fitofármacos con calidad terapéutica y entre las soluciones propuestas tener presente su desinfección mediante métodos aprobados por la OMS

La desinfección de las drogas vegetales surge por tanto como una necesidad de proveer insumos microbiológicamente seguros para su comercialización y empleo dentro de las diferentes etapas que comprende la poscosecha una labor determinante, por lo que se debe poner atención a su correcta ejecución. Los estudios han demostrado que el material vegetal recolectado en el campo ya sea silvestre o cultivado presenta alta contaminación proveniente del medio donde las plantas crecen (suelo, agua del regadío, etc.)

La desinfección puede llevarse a cabo mediante métodos químicos y físicos, en la química se utiliza el tratamiento con sales clorinadas como el hipoclorito de sodio o de calcio a diferentes concentraciones y tiempo de inmersión hasta la disminución de la contaminación a los niveles permisibles; se prefiere la sal de sodio por ser de más fácil dilución.

Previa a la desinfección se precisa el lavado del material vegetal con agua potable para eliminar impurezas, el mismo se hace por circulación continua y posteriormente por inmersión en un tanque, a continuación se sumerge en otro tanque que contiene la solución desinfectante cuya concentración y tiempo de inmersión dependerá de las características del material vegetal.



Como nueva alternativa de descontaminación está la desinfección física mediante el empleo de radiaciones ionizantes, para ello se utiliza como fuente de energía Cobalto-60 que emite radiaciones gamma.

Dicha tecnología tiene la ventaja de ser inocua pues no transforma el material en radioactivo, tampoco le transfiere calor, por lo que resulta de gran interés en el caso de las drogas termo-sensibles.

A partir de esta premisa y en razón de los actuales requerimientos mundiales sobre las drogas vegetales se debe hacer énfasis en la importancia de su desinfección como procedimiento que permite producir fitofármacos con la calidad higiénico-sanitaria requerida.

Maria Lourdes Perez Monografía



MATERIAL Y METODO

Tipo de Estudio:

El presente estudio es de tipo experimental y descriptivo

Área de Estudio:

Para la realización de los estudios de desarrollo de preformulación (pilotos) y formulación se llevaron a cabo en los laboratorios ISNAYA® de la Fundación Centro Nacional de la Medicina Popular Tradicional "Dr. Alejandro Dávila Bolaños". Ubicados en la ciudad de Esteli. El trabajo Monográfico se inició durante el segundo semestre del 2006 y primer semestre del 2007 en el periodo comprendido de Nov 2006-Feb 2007.

Universo:

Siete preformulaciones ensayadas

Muestra:

Una muestra desarrollada que incluye Tres formulaciones pilotos en las cuales se evaluó lo siguiente:

- ✓ Propiedades Organolépticas (color, sabor, olor, aspecto)
- ✓ Densidad
- ✓ pH
- ✓ Grados brix

Unidad de Análisis:

Jarabe de Guayaba

Procedimiento:

Para el desarrollo de productos fitoterapicos (nuevas formulaciones) que cumplan con estándares de calidad para competir con medicamentos de síntesis, en la cual los fitoterapicos continúen siendo productos que puedan ser consumidos por personas de escasos recursos con la misma seguridad, eficacia y no de menor importancia inocuidad que los medicamentos convencionales seguido el procedimiento para el desarrollo de formulaciones de nuevos fitoterapicos.

A su vez se ha realizado la revisión bibliografica previo a la elaboración del producto siguiendo los estándares de farmacopeas internacionales de plantas medicinales como la Farmacopea Europea y La Española que respalde su uso popular y etnomédico



Para llegar a la obtención final de la fórmula se realizaron diversos procedimientos como fueron:

- a) Recolección del material vegetal
- b) Ensayos de aceptación del material vegetal
- c) Obtención de extractos (Tinturas inclusive)

a) RECOLECCIÓN DE MATERIAL VEGETAL

El material vegetal para la elaboración de la tintura de Guayaba, se recolectó en Esteli en la Finca el Cortijo, dicha finca presenta una ubicación de 600 metros sobre el nivel del mar, la cual favorece la temperatura (entre 22 a 25 °C) que necesita la especie para su completo desarrollo.

Para la recolección del material vegetal se realizaron los siguientes pasos:

- ✓ Se escoge la especie que presente las mejores características de grosor y tamaño de las hojas, así como libre de plagas y enfermedades.
- ✓ Luego de seleccionada, se procede a cortarla desde el peciolo, con una navaja de acero inoxidable.
- ✓ Se sacude con la mano para quitarle el exceso de tierra.
- ✓ Finalmente se humedece por aspersión con agua, para proceder a su transporte.
- ✓ El material vegetal se procede a lavar con solución de hipoclorito para su desinfección

b) ENSAYOS DE ACEPTACIÓN PARA MATERIA PRIMA VEGETAL

Los ensayos de aceptación del material vegetal así como los procedimientos para llevarlos a cabo se realizaron tomando como referencia la Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos

c) OBTENCIÓN DE EXTRACTOS (TINTURAS INCLUSIVE)

Preparación del Material Vegetal:

- ✓ Lavar con suficiente agua y cloro las hojas
- ✓ Desechar el Material Vegetal a 35-37 ° C
- ✓ Una vez desecado el material vegetal fraccionar en pequeñas porciones para su trituración

Extracción por el Método de Maceración:

El material vegetal previamente triturado se dejó reposar durante 15 días con una mezcla acuosa y de alcohol etílico a 70°, en recipientes adecuados de vidrio color ámbar. Luego transcurrido ese tiempo se procedió al prensado y filtrado. Paralelamente se elaboró un extracto acuoso.



Una vez obtenidos los extractos, se procedió a eliminar el solvente de estos a fin de evaluar el rendimiento de sólidos totales conseguidos

Se elaboraron tinturas en relación droga-solvente de : 1:5 y 1:10 en concentraciones alcohólicas de 30, 50 y 70 % respectivamente para ambas relaciones a fin de evaluar el poder de extracción de estas comparadas con los extractos en cuanto al rendimiento de sólidos totales conseguidos y determinar en esta investigación previa cual sería el método de extracción a escala piloto

d) PREPARACION DE LA FORMULACION

Procedimiento de elaboración de Jarabe: Preparación de la solución: Técnica operatoria

- a) Identificar y Pesar cada una de las materias primas.
- b) Disolver pectina en agua calentada previamente a 80 °C
- c) Disolver conservadores Parabenos en alcohol etílico agitar vigorosamente hasta disolver
- d) Medir una cantidad de Sorbitol en cantidad según tamaño de lote
- e) Incorporar pectina a sorbitol y homogenizar
- f) Agregar parabenos a sorbitol y homogenizar
- g) Adicionar Glicerina a sorbitol y homogenizar
- a) Incorporar la Tintura de Guayaba a sorbitol y homogenizar
- b) Agregar aromatizante a sorbitol y homogenizar
- c) Homogenizar la mezcla
- d) Filtrar
- e) Vaciar el contenido del recipiente en el dosificador
- f) Envasar en empaque primario frascos de 120 ml
- g) colocar número de lote, fecha de vencimiento
- h) colocar el producto ya etiquetado en su empaque secundario. (caja de cartón suave serigrafiada

Disolución y adición de la pectina

La pectina debe estar completamente disuelta para asegurar su completa utilización y prevenir gelificación no homogénea. La completa disolución requiere dispersión sin formación de grumos, que son muy difíciles de disolver. De manera que el medio donde se disolvió la pectina se calentó, a 80 °C. Es conveniente agitar y mantener caliente esta última para asegurar la completa disolución de la pectina.



RESULTADOS E INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

b) Ensayos de aceptación para materia Prima Vegetal

Tabla 1

Análisis	Resultados	Especificaciones
Materia Orgánica extraña MGA-FH- 0030	0.01%	No mayor al 2%
Humedad residual MGA –FH-0080	8.5%	Máximo 10 %
Sustancias Solubles en agua MGA –FH-0080	28.42 %	Mínimo 10 %
Hojas ennegrecidas MGA-FH- 0030	0.6 %	Máximo 5 %
Cenizas Totales MGA-FH-0060	6 %	Máximo 10 %
Cenizas insolubles en acido MGA-FH-0060	1 %	No mayor del 5 %

El ensayo de aceptación del material vegetal constituyeron datos primordiales para evaluar la calidad del material vegetal con el cual se trabajo los requerimientos de aceptación del material vegetal se reflejan en la tabla 1, siendo la humedad residual el de mayor valor, lo anterior se justifica en la época de recolección del material vegetal comprendida en los meses siguientes de mayo hasta julio , por lo anterior se tuvo especial cuidado en el secado del material vegetal para garantizar la calidad del mismo

c) Obtención de extractos (Tinturas inclusive)

Tabla 2

Propiedades fisicoquímicas de las Tinturas 1:5

Análisis	Tintura 30%	Tintura 50%	Tintura 70%
Organoléptico	Líquido de color café oscuro olor característico	Líquido de color café oscuro olor característico	Líquido de color café oscuro olor característico
Aspecto ,Color, Olor			
Físico Químico			
Sólidos Totales (g)	6.86 %	3.53%	3.18%
Densidad Relativa	0.9924	0.9527	0.9053
pH	4.30	4.28	4.36

Tabla 3

Propiedades fisicoquímicas de las Tinturas 1:10

Análisis	Tintura 30%	Tintura 50%	Tintura 70%
Organoléptico	Líquido de color café oscuro , olor característico	Líquido de color café oscuro , olor característico	Líquido de color café oscuro , olor característico
Aspecto ,Color, Olor			
Físico Químico			
Sólidos Totales	2.61%	2.08%	1.52%
Densidad Relativa	0.9719	0.9410	0.8962
pH	5.74	5.66	5.60



La tabla 2 y 3 muestran los resultados obtenidos para la extracción de tinturas preparadas 1:5 y 1:10 con proporciones de solvente al 30, 50 y 70 % , se evidencia que la tintura al 30 % 1:5 es la que posee mayor poder extractivo de sólidos totales y componentes presentes en las hojas de Guayaba ,

Lo anterior se relacionan con la polaridad de la mezcla siendo que en su constitución principalmente son compuestos fenolicos o polihidroxilados como flavonoides y taninos compuestos pertenecientes a la familia de los glicosidos la afinidad por solventes polares se refleja , a su vez que la capacidad de mezclas azotropicas poseen igualmente mayor poder extractivo

Tabla 4

Propiedades fisicoquímicas de los Extractos Acuoso

Análisis	Extracto Acuoso	Extracto Fluido (1:1)	Extracto blando (2 :1)	Extracto seco (3.1)
Organoléptico	Líquido de color l café oscuro , olor característico	Líquido de color l café oscuro , olor característico	Líquido de color l café oscuro , olor característico	Líquido de color l café oscuro , olor característico
Aspecto, Color, Olor				
Físico Químico				
Sólidos Totales	4.405%	5.67%	-	-
Densidad Relativa	1.0333	1.0360	1.3546	-
pH	7.15	5.27	5.01	-

Tabla 5

Propiedades fisicoquímicas de los Extractos Alcohólicos

Análisis	Extracto Acuoso	Extracto Fluido (1:1)	Extracto blando (2 :1)	Extracto seco (3.1)
Organoléptico	Líquido de color l café oscuro , olor característico	Líquido de color l café oscuro , olor característico	Líquido de color l café oscuro , olor característico	Líquido de color l café oscuro , olor característico
Aspecto, Color, Olor				
Físico Químico				
Sólidos Totales	4.20%	4.3%	--	-
Densidad Relativa	0.963	0.9221	0.8656	-
pH	6.3	5.0	4.5	-

La tabla 4 y 5 muestra los resultados obtenidos para los ensayos de extractos acuosos y alcohólicos en la que se muestran no mostraron mejor poder extractivo que la relación de tinturas lo anterior como ya se menciona mezclas de solventes que constituyen combinaciones azotropicas poseen mayor poder extractivo



g) Estudio de estabilidad de lotes Piloto

Tabla 11

Tipo de envase y material: Frasco de vidrio color ámbar, con tapón blanco de rosca, sellado, etiquetado y empacado en caja de cartón serigrafiada. Temperatura del Ensayo 40°C ± 2°C, Humedad Relativa 70 % ± 5%.

Ensayo Realizado	Especificaciones	Análisis inicial			90 Días			180 Días
		L1	L2	L3	L1	L2	L3	-----
Físico Químico								
Color,Olor, sabor	Color Ligeramente café a café oscuro ,Olor Característico , Sabor dulzaino	Φ	Φ	Φ	Φ	Φ	Φ	-----
Aspecto	liq. Viscoso Libre Partículas Visibles Suspendedas o Sedimentadas	Φ	Φ	Φ	Φ	Φ	Φ	-----
Volumen Promedio	116-122- ml /Fco	121 ml	120ml	121 ml	120 ml	120 ml	122 ml	-----
pH		4.1	4.2	4.2	4.3	4.2	4.1	-----
Densidad		1.14	1.12	1.12	1.13	1.13	1.12	-----
Grados Brix		41	40	41	40	42	41	
Viscosidad		27	26	28	24	26	23	
Microbiológico								
Bacterias aeróbias mesófilas UFC/g/ml	Menor 300 UFC / ml	ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	-----
Hongos UFC/g/ml	Menor de 10 UFC / ml	ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	-----
Levaduras UFC/g/ml	Menor de 10 UFC / ml	ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	-----
Enterobacterias UFC/g/ml	Ausencia Total de Colonias	*	*	*	*	*	*	----
<i>E. coli</i> UFC/g/ml	Ausencia Total de Colonias	*	*	*	*	*	*	-----
<i>Staphylococcus aureus</i> UFC/g/ml	Ausencia Total de Colonias	*	*	*	*	*	*	----
<i>Salmonella spp</i> UFC/g/ml	Ausencia Total de Colonias	*	*	*	*	*	*	-----
<i>Pseudomona aeruginosa</i> UFC/g/ml	Ausencia Total de Colonias	*	*	*	*	*	*	----
<i>Shiguelia disenteriae</i> UFC/g/ml	Ausencia Total de Colonias	*	*	*	*	*	*	-----

Φ: Conforme Especificaciones Fabricante
 ϕ: Conforme Especificaciones Farmacopea
 *: Ausencia Total Conforme Especificaciones Farmacopea



La tabla 11 muestra que la formulación es estable manteniendo sus características organoléptica y físico químicas los conservadores muestran una relación satisfactoria en cuanto a la inhibición del crecimiento de microorganismos

CONCLUSIONES

- ✓ No se observan cambios significativos en el estudio de estabilidad realizado a 90 días según especificaciones del Reglamento Centro Americano para estudios de estabilidad de medicamentos para los tres lote pilotos ensayados
- ✓ El sorbitol por ser un poliol tiene un efecto deshidratante sobre la pectina lo cual mejora la apariencia del jarabe
- ✓ Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en la prueba de preferencia o aceptación de la formulación diseñada , se puede considerar que esta fue aceptada desde el punto de vista organoléptico , puesto que se alcanzaron valores medios ubicados entre las opciones me gusta y ni me disgusta ni me gusta para el sabor
- ✓ El producto fitoterapico no presenta ningún tipo de contaminante microbiano patógeno, por lo cual se determina que el producto se encuentra en el rango de los límites microbianos aceptables por la Farmacopea Herbolaria de Estados Unidos Mexicanos
- ✓ La estabilidad de este producto se debe fundamentalmente al pH ácido de la hoja. La hoja de guayaba, como las demás frutas, tiene un carácter ácido ya que posee un pH= 3,7- 4,0, lo que previene el desarrollo de bacterias patógenas en sus productos.
- ✓ La pectina utilizada es de establecimiento rápido con metoxilacion del 70% aprox. por los valores cercanos a 4 obtenidos y considerando la temperatura utilizada para su disolución 80 °C
- ✓ La pectina es también utilizada como ingrediente en preparaciones farmacéuticas como antidiarreicos, desintoxicantes, entre otros. Además, ésta reduce la intolerancia a la glucosa en diabéticos e incluso bajan el nivel del colesterol sanguíneo y de la fracción lipoproteica de baja densidad



RECOMENDACIONES:

- ✓ Procurar un pH óptimo cercano a 4 para observar mejores resultados en la incorporación de la pectina
- ✓ Se recomienda la utilización de Sorbitol no cristalizante
- ✓ La exposición prolongada a altas temperaturas durante las operaciones de cocción y llenado deben ser prevenidas, ya que el calor tiene los siguientes efectos indeseables tales como: Pérdidas de aroma y sabor, Pérdidas de color, Inversión de la sacarosa contenidas en el sorbitol y reacciones de oscurecimiento.
- ✓ La pectina debe estar completamente disuelta para asegurar su completa utilización y prevenir gelificación no homogénea. La completa disolución requiere dispersión sin formación de grumos, que son muy difíciles de disolver. De manera que el medio donde se disolvió la pectina se calentó, a 80 °C.. Es conveniente agitar y mantener caliente esta última para asegurar la completa disolución de la pectina.
- ✓ Deberá controlarse la temperatura de ebullición en la disolución de la pectina esta no deberá ser prolongada puesto que resulta en la hidrólisis de la pectina y en la formulación de una masa de jarabe caramelizado desprovista de los sabores de fruta naturales.
- ✓ Deberá controlarse la temperatura y medirse la concentración de azúcar a fin de evitar el desarrollo de cristales de azúcar los cuales se dan cerca de los 70°Brix.



BIBLIOGRAFIA:

1.- Braun H., D. Froche

Diccionario de las plantas medicinales para médicos y responsables de farmacias. G. Fischer, 5ª edición, Stuttgart 1987.

2.- Fintelmann V.

Conocimientos científicos de los fitofármacos-base para la seguridad y eficacia de los medicamentos. Pharmazeustiche, Zeitung. 131, 2, 1996.

3.- Fintelmann V.

La fitoterapia de la clínica y en el consultorio. Scharper uns Brümmer, Salzgitter. 1998.

4.- Fintelmann V., H.G. Menssen, C.P. Siegers

Manual de fitoterapia. Hipócrates, Stuttgart. 1989.

5.- Fox J.M.

Fitofármacos y ensayos clínicos controlados ¿Una contradicción? Therapeutikon 2, Febrero 1986.

6.- Franz Ch.

Cultivo y explotación-oportunidades para fitofármacos de calidad. Pharmazeutische, Zeitung 131-11. 1986.

7.- Franz G.

Fitoterapia: Viejos problemas-nuevas tendencias. Scharper und Brümer, Salzgitter. 1988.

8.- Hass H.

Fármaco y sustancia pura. Therapiewoche 35, 1578-1582. 1985.

9.- Hänsel R., Hass

Terapia con fitofármacos. Springer Heidelberg, Berlín-New. 1993.

10.- Hänsel R.

Posibilidades y limitaciones de los fitofármacos (fitoterapia). Deutsche Apothekerzeitung. 127 1/2. 1987.

11.- Härter G.

Significado y valor de los fitofármacos en la medicina general. Der Praktische Arzt 6/89.

12.- Kossow K.D.

Farmacoterapia adecuada desde el punto de vista del médico general. Arzneimitteltherapie, suplemento 1, 41-44. 1985.



13.- Nahrstedt A.

Fitofármaco: Preparaciones y sustancias. Zeitschrift Für Phytotherapie. 10. 83-86. 1989.

14.- N.N.

Fitofármacos: Relevancia dentro del marco de la terapia medicamentosa racional. Fortschritte der Medizin.

Suplemento 38. 1987.

15.- Pillau H.

Farmacoterapia adecuada desde el punto de vista del médico general. Arzneimittetherapie. Suplemento 1, 45-49. 1985.

16.- Reuter H. D.

Posibilidades y limitaciones de la fitoterapia. Dt. Ärzteblatt 85, 9. 1988.

17.- Schilcher H.

La fitoterapia de mañana. Der Deutsche Apotheker. 37, 6. 1985.

18.- Schnieders B.

Evaluación de la relación riesgo-beneficio de los fármacos. Arzneimittetherapie, Suplemento 1, 12-17. 1985.

19.- Schwerdtfeger G.

¿Las medidas legales limitan una terapia medicamentosa adecuada? Arzneimittetherapie, Suplemento 1, 61-64. 1985.

20.- Steinegger E., R. Hänsel

Manual de farmacognosis y fitofarmacia. Springer 4ª. Edición. Heidelberg-Berlín-New York. 1988.

21.- Trunzler G.

Fitoterapia ¿ciencia o empirismo? Fortschritte der Medizin. 107, 24. 1989.

22.- Vogel G.

Conocimientos científicos de la eficacia y seguridad de fitofármacos. Therapiewoche. 34. 4078-4086. 1984.

23.- Wichtl M.

Fitofármacos en la terapia: Elementos concreto e hipótesis. AJ 10/85.

24.-Frenk Julio

Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos mexicanos 2001

25.- Altamirano Clarisa

Selección de aditivos para mejorar las propiedades organolépticas de jarabe de Dextrometorfano Bromhidrato

26. Estrada Lylliam

Desarrollar una formula de Jarabe de salbutamol sulfato con acción broncodilatadora



ANEXOS 1

Desarrollo de Productos Fitoterapicos

Actualmente en la elaboración de productos fitoterapicos (nuevas formulaciones) que cumplan con estándares de calidad para competir con medicamentos de síntesis, en la cual los fitoterapicos continúen siendo productos que puedan ser consumidos por personas de escasos recursos con la misma seguridad, eficacia y no de menor importancia inocuidad que los medicamentos convencionales se ha establecido una guía a desarrollar previo al desarrollo de propuestas de formulaciones piloto de nuevos fitoterpaicos .

I. DENOMINACION, SINONIMOS Y EQUIVALENCIAS

1. Denominación:
2. Sinónimos:
3. Nombres comunes:

II. DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

III. DATOS AGROTECNOLÓGICOS

1. Hábitat:
2. Distribución geográfica:

IV. DROGAS EMPLEADAS Y USO TRADICIONAL:

V. PARA CADA DROGA

1. Denominación:
2. Definición:
3. Obtención:
4. Descripción macroscópica:
5. Descripción microscópica:
6. Composición química:
7. Monografía de control de calidad
 - 7.1. Definición y límites: Tinturas y extractos
 - 7.2. Identificación
 - 7.2.1. Descripción macroscópica
 - 7.2.2. Descripción microscópica



- 7.2.3. Caracteres organolépticos
- 7.2.4. Perfil cromatográfico
- 7.3. Ensayos
 - 7.3.1. Materia extraña:
 - 7.3.2. Contaminantes
 - 7.3.3. Humedad:
 - 7.3.4. Cenizas:
 - 7.3.5. Posibles adulterantes
- 7.4. Valoración
 - 7.4.1. Componentes terapéuticos
 - 7.4.2. Metodología analítica
- 7.5. Conservación
- 8. Ficha técnica de seguridad y eficacia
 - 8.1. Formas farmacéuticas:
 - 8.2. Datos clínicos
 - 8.2.1. Indicaciones terapéuticas
 - 8.2.2. Posología y método de administración
 - 8.2.3. Duración de la administración
 - 8.3. Contraindicaciones:
 - 8.4. Advertencias y precauciones especiales
 - 8.5. Interacciones con otros medicamentos y otras interacciones
 - 8.6. Embarazo y lactancia:
 - 8.7. Efectos adversos
 - 8.8. Sobre dosificación
 - 8.9. Datos farmacológicos
 - 8.9.1. Propiedades farmacodinámicas
 - 8.9.1.1. Experimentos in vitro
 - 8.9.1.2. Experimentos in vivo
 - 8.9.1.2. Estudios farmacológicos en humanos
 - 8.9.1.3. Estudios clínicos
 - 8.9.2. Propiedades farmacocinéticas
 - 8.9.1.4. Farmacocinética en animales:
 - 8.9.1.5. Farmacocinética en humanos:
 - 8.9.2. Datos sobre seguridad preclínica
 - 8.9.2.1. Toxicidad aguda:



- 8.9.2.2. Toxicidad crónica:
- 8.9.2.3. Toxicidad sobre la reproducción:
- 8.9.2.4. Mutagenicidad:
- 8.10.4. Datos sobre seguridad clínica

Bibliografía

Psidium guajaba L

FAMILIA: Myrtaceae

I. DENOMINACION, SINONIMOS Y EQUIVALENCIAS

- 1. Denominación: Guayaba
- 2. Sinónimos:

Psidium pyrifera L.P
Psidium pomiferum L.P

- 3. Nombres comunes:

Guayaba cimarrona, guayaba del Perú, guayaba blanca, guayaba cotorrera, guayaba criolla.

II. DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

III. DATOS AGROTECNOLÓGICOS

- 1. Hábitat:

Zonas tropicales de todo el mundo, se trata de una especie poco exigente por lo que actualmente se cultiva también en zonas no tropicales siempre que estén a salvo de las heladas.

- 2. Distribución geográfica:

En el continente americano se puede encontrar desde México hasta Brasil

IV. DROGAS EMPLEADAS Y USO TRADICIONAL:

V. PARA CADA DROGA

- 1. Denominación:

Psidium guajaba L. Hojas

- 2. Definición:

Parte aérea de la planta (hojas) secas y trituradas

- 3. Obtención:

La propagación puede hacerse por semilla, acodos, injertos, estacas e hijuelos, La semilla conserva su poder germinativo hasta un año

- 4. Descripción macroscópica:

Árbol de hasta a10 metros de alto tronco de 20 a 25 cm. corteza suave, pubescente, delgada, rojo café a produce escamas que caen



5. Descripción microscópica:

Hojas verdes opuestas, peciolo corto, elípticas u oblongas 5-15 cm. redondas en el ápice y la base, múltiples venas horizontales, cospicuas, provistas de glándulas, flores axilares, solitarias, blancas, 3-4 cm. de ancho, penacho de 275 estambres aprox, frutos aromáticos, ovales o piriformes,

6. Composición química:

La planta es rica en taninos hojas 9-10 % , corteza 12-30 % , las hojas contienen grasa , aceites esenciales de 0.1-0.3 % , triterpenoides , cíñelo , eugenol , limoneno, ácidos orgánicos , flavonoides derivados de quercitina como guayaverina y avicularina , el análisis proximal de 100 gramos de hoja contiene proteínas 11.7 g , grasa 8.7 g , carbohidratos 71.9 g , fibra 16.1 g , ceniza 7.7 g , calcio 1340 mg , glucidos totales 17g , celulosa 4,1 g

7. Monografía de control de calidad

7.1. Definición y límites: Tinturas y extractos

A partir de la hoja seca y triturada se procede a la extracción con soluciones diluidas de etanol para la obtención de tinturas a concentraciones 30, 50 y 70% en relaciones de 1:5 y 1:10. La tintura que arrastra mayor cantidad de sólidos totales es la de tintura 1:5 al 30 % (Véase sección 7.3 tab. 1 y 2)

7.2 Identificación

7.2.1. Descripción macroscópica: (Véase sección V.4)

7.2.4. Descripción microscópica: (Véase sección V.5)

7.2.5. Caracteres organolépticos

Las hojas poseen un sabor insípido no característico, olor ligeramente aromático, son de color verde brillante, una vez desecadas y pulverizadas pierden su color, pasando a un tono verde tenue de aspecto ligeramente amarillento

7.2.4 Perfil cromatográfico

La metodología analítica se realiza según ensayo espectro fotométrico véase sección 7.4 y 7.4.2

7.3 Ensayos

Macroscópicos y Microscópicos (véase sección 7.2.1 y 7.2.2),

Ensayo físico químico de tinturas

Tabla 1 Propiedades fisicoquímicas de las Tinturas 1:5

Análisis	Tintura 30%	Tintura 50%	Tintura 70%
Organoléptico	Líquido de color café oscuro olor característico	Líquido de color café oscuro olor característico	Líquido de color café oscuro olor característico
Aspecto ,Color, Olor			
Físico Químico			
Sólidos Totales (g)	6.86 %	3.53%	3.18%
Densidad Relativa	0.9924	0.9527	0.9053
pH	4.30	4.28	4.36



Tabla 2 Propiedades fisicoquímicas de las Tinturas 1:10

Análisis	Tintura 30%	Tintura 50%	Tintura 70%
Organoléptico	Líquido de color café oscuro , olor característico	Líquido de color café oscuro , olor característico	Líquido de color café oscuro , olor característico
Aspecto ,Color, Olor			
Físico Químico			
Sólidos Totales	2.61%	2.08%	1.52%
Densidad Relativa	0.9719	0.9410	0.8962
pH	5.74	5.66	5.60

Ensayo físico químico de Extractos

Tabla 3 Propiedades fisicoquímicas de los Extractos

Propiedades fisicoquímicas de los Extractos Acuoso

Análisis	Extracto Acuoso	Extracto Fluido (1:1)	Extracto blando (2 :1)	Extracto seco (3.1)
Organoléptico	Líquido de color I café oscuro , olor característico	Líquido de color I café oscuro , olor característico	Líquido de color I café oscuro , olor característico	Líquido de color I café oscuro , olor característico
Aspecto, Color, Olor				
Físico Químico				
Sólidos Totales	4.405%	5.67%	--	-
Densidad Relativa	1.0333	1.0360	1.3546	-
pH	7.15	5.27	5.01	-

Tabla 5

Propiedades fisicoquímicas de los Extractos Alcohólicos

Análisis	Extracto Acuoso	Extracto Fluido (1:1)	Extracto blando (2 :1)	Extracto seco (3.1)
Organoléptico	Líquido de color I café oscuro , olor característico	Líquido de color I café oscuro , olor característico	Líquido de color I café oscuro , olor característico	Líquido de color I café oscuro , olor característico
Aspecto, Color, Olor				
Físico Químico				
Sólidos Totales	4.405%	4.3%	--	-
Densidad Relativa	1.0333	1.0360	1.3546	-
pH	7.15	5.27	5.01	-

La tabla 4 y 5 muestra los resultados obtenidos para los ensayos de extractos acuosos y alcohólicos en la que se muestran no mostraron mejor poder extractivo que la relación de tinturas lo anterior como ya se menciona mezclas de solventes que constituyen combinaciones azotropicas poseen mayor poder extractivo

7.3.6. Materia extraña:

Hojas ennegrecidas <3%, inorgánica extraña < 1%

7.3.7. Contaminantes

Ninguno

7.3.8. Humedad:



1 g de droga pulverizada 2 horas en la estufa a 100-105°C, límite permitido <12%.

7.3.9. Cenizas:

2-4 g de droga pulverizada, en mufla a 675±25°C hasta peso constante, el límite permitido <17%

7.3.10. Posibles adulterantes

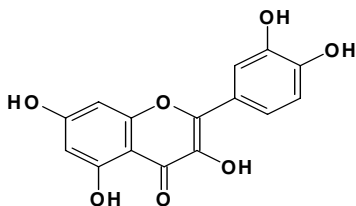
Con bastante frecuencia se encuentran en el comercio drogas que provienen de otras especies, no resultando fácil distinguirlas. Es necesario realizar cuidadosos ensayos microscópicos y ayudarse con la CCF. Según la DAB 1996 y la FU IX, otras especies de Guayaba *Psidium guineense Sw*, *Psidium friedrichsthalianum*, *Psidium acutangulum L*

7.4. Valoración

Mediante espectrofotometría UV-Visble

7.4.1. Componentes terapéuticos:

Flavonoides quercitina y taninos principalmente los que ejercen actividad para el tratamiento de diarrea en presentaciones tales como infusión, cápsulas, extractos, jarabes y tinturas



Quercitina

7.4.2 Metodología analítica:

Los extractos se analizan para flavonoides totales y taninos totales por espectrofotometría Uv –visible

Longitud de onda: 750 nm

Disolventes: Etanol, agua destilada

Preparación del estándar: Pesar aproximadamente 0.5 g de pirogalol en un frasco volumétrico de 10 ml, disolver en agua destilada y llevar a 10 ml con el mismo disolvente. Transferir 1 ml de esta solución a un frasco volumétrico de 50 ml llevar al aforo con agua destilada nuevamente

Preparación de la muestra: Tomar una alícuota del extracto equivalente a 1 g de extracto en un frasco volumétrico de 50 ml y diluir con agua destilada, transferir 2 ml de esta solución a un frasco volumétrico de 25 ml, llevar a volumen con agua destilada. Filtrar la muestra y el estándar con filtro de nylon poroso.

7.6 Conservación



La droga seca y triturada debe almacenarse en locales ventilados secos, sin exceso de iluminación, esta se deben envasar en recipientes de doble fondo provistas de alguna absorbente de humedad y no se puede mezclar con droga aromáticas.

8. Ficha técnica de seguridad y eficacia

8.1. Formas farmacéuticas:

Decocción: 50 g de hoja por litro de agua

· Infusión: Se aplica a las partes blandas de la planta (hojas, flores). Consiste en poner las hojas limpias en un recipiente resistente al calor y agregar agua hirviendo en cantidad proporcional (500 cc para 10 gr.). Se tapa el recipiente y se deja reposar durante 10 minutos. Se pasa luego por colador y está lista para emplear.

Para el caso de Guayaba la infusión se administra dos veces por día

· Decocción: Se aplica a las partes duras de la planta (raíces, corteza). Se agrega agua fría a una cantidad de corteza en un recipiente resistente al calor (500 cc para 5 gr.). Se hierve a fuego lento durante 3 a 5 minutos. Se retira del fuego y se deja reposar durante 10 minutos. Se pasa luego por colador y está listo para emplear. Al producto de este procedimiento se le llama Decoccto.

Para el caso de Guayaba la Decocción se administra media taza tres veces por día

· Maceración: Se aplica tanto a las partes duras como a las partes blandas. Se colocan las partes desmenuzadas en un recipiente con agua hervida fría en una cantidad proporcional. Se dejan reposar durante 6 horas si se trata de partes blandas y 12 horas si se trata de partes duras. La ventaja de este procedimiento es que no se inactivan los principios activos termo sensible de la planta.

La Guayaba no suele ser macerada puesto que requiere no menos de 7 días para garantizar una buena extracción, el factor tiempo no es bien aceptado ya que en la mayoría de los casos se busca la pronta recuperación del paciente

· Cataplasmas: Se aplica tanto a las partes duras como a las partes blandas. La base de las Cataplasmas es la harina o chuño, a las cuales se agrega un macerado de las hojas o corteza. Se mezclan las partes con agua para obtener una pasta uniforme y se pone al fuego en un recipiente resistente al calor, moviendo la mezcla constantemente. Luego se extiende una capa uniforme de la mezcla sobre un paño limpio (pañal) y se



cubre con una gasa delgada. Una vez que ha perdido suficiente calor para no quemar la piel, se aplica caliente sobre el cuerpo sobre la zona afectada. Se sustituye cuando ha perdido el calor por otra nueva.

Para el caso de Guayaba el cataplasma refiere su uso para tratamiento de acné, no se encontró ninguna referencia para el caso de diarreas

Tinturas: Las tinturas se definen como soluciones alcohólicas o hidroalcohólicas preparadas con drogas vegetales o con sustancias químicas. Las tinturas son medicamentos líquidos oficinales, o no oficinales, coloreados, transparentes, resultantes de la acción disolvente del alcohol etílico o mezclas hidroalcohólicas sobre drogas frescas, secas, vegetales o animales. El término de tintura deriva del hecho de colorearse el alcohol usado en la obtención de estos medicamentos, debido a los principios activos extraídos. Las tinturas se preparan por lixiviación, maceración, solución o dilución. Los menstruos empleados en las tinturas son: alcohol etílico a diferentes concentraciones, agua, mezclas de alcohol o agua amoniacal. Los menstruos deberán disolver los elementos terapéuticamente valiosos de las drogas.

8.2 Datos clínicos

8.9.3. Indicaciones terapéuticas

Antidiarreico principalmente

Prostatitis (prostatitis na bacteriana, prostatodinia)

Arteriosclerosis

Tabaquismo

Hipertesnsion

Agotamiento físico

8.9.4. Posología y método de administración

Decocción: una taza cada 4 horas hasta que corte la diarrea

8.2.3. Duración de la administración

Para la prostatitis, se toman 500 mg dos veces al día durante un mes

8.10. Contraindicaciones:

Ninguna conocida hasta la fecha

8.11. Advertencias y precauciones especiales

Ninguna conocida hasta la fecha

8.12. Interacciones con otros medicamentos y otras interacciones

Quercitina puede interactuar con Estradiol y Felodipine

8.13. Embarazo y lactancia:



Ninguno conocido

8.14. Efectos adversos

Ninguno conocido

8.15. Sobre dosificación

No existen reportes en la literatura

8.16. Datos farmacológicos

No existen reportes en la literatura

8.16.1. Propiedades farmacodinámicas

No existen reportes en la literatura

8.16.1.1. Experimentos in vitro

Se estudió la actividad antimicrobiana de un extracto fluido al 40 % de *Psidium guajava* L., se utilizó una batería mínima de cepas de microorganismo que incluyen *Staphylococcus aureus* y *Bacillus subtilis* como gram positivo, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* como gramnegativo y la levadura *Candida albicans* mediante el método de difusión en agar. Los resultados obtenidos indican una respuesta antibacteriana baja y un ausente efecto antifúngico. El extracto fluido en etanol al 40 %, de hojas de *Psidium guajava* L. (procedente del Instituto de Farmacia y Alimentos) presenta actividad antimicrobiana por debajo del 50 % respecto al control positivo frente a las bacterias *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* y *Pseudomona aeruginosa*. Este extracto carece de actividad antifúngica frente a la levadura *Candida albicans*.

Psidium guajaba se encuentra dentro de la lista de Plantas Medicinales estudiadas con efecto demostrado sobre el VIH, señalándose el principio activo o extractos en cada caso responsabilizados con la actividad demostrada *in Vitro*

Tabla 6

Especie	Principios Activos o Extractos probados	Mecanismo de acción
<i>Psidium guajava</i> L	Procianidina B2	Inhibe la retrotranscriptasa.

8.9.1.2 Experimentos in vivo

Las hojas de guayaba (*Psidium guajava* L.) son empleadas tradicionalmente en nuestro país y en otros del continente americano para tratar la *diarrea aguda simple*. No existe una validación preclínica del efecto antidiarreico de la tintura de hojas de guayaba al 20 % por lo cual nos propusimos comprobar su actividad farmacológica como parte de los estudios preclínicos. Se empleó el modelo *in vivo* de tránsito intestinal en ratones suizos (OF-1), machos de 18 semanas de edad, sin acceso a alimento las 6 h anteriores a comenzar



el experimento, y se formaron los grupos aleatoriamente. Se administró la tintura (200; 400 u 800 mg/kg pc), se emplearon como controles positivos: papaverina (10; 40 ó 80 mg/kg. i.m.) y atropina (0,5; 1,0 ó 1,5 mg/kg. i.m.).

Se encontró que todos los tratamientos disminuyeron significativamente y de manera dosis dependiente el tránsito intestinal. Este resultado valida el efecto antidiarreico de la tintura de hojas de guayaba al 20 %.

Se efectuó la estandarización de la droga cruda de *Psidium guajaba*, L., así como el diseño y elaboración de una suspensión oral antidiarreica a partir de dicho material vegetal previamente secado y tamizado. En la estandarización de la droga cruda, se encontró que todos los parámetros de calidad evaluados estaban dentro de los límites establecidos por la Norma Ramal de Salud Pública (NRSP) 308,1992. A la formulación diseñada se le determinó su estabilidad física, química y microbiológica, con resultados satisfactorios durante los 270 días de evaluación. Finalmente se desarrolló un estudio preclínico preliminar de la suspensión teniendo en cuenta las pruebas farmacológicas en ratas, y se obtuvo como resultado que la formulación presentaba efecto antidiarreico a las dosis de 3, 6 y 9 mg/kg de peso, bajo condiciones experimentales en los animales evaluados

8.16.1.2. Estudios farmacológicos en humanos

Métodos: un ensayo clínico longitudinal, con asignación al azar simple y a doble ciegas en 100 pacientes adultos con enfermedad diarreica aguda. Se organizaron 2 grupos: el grupo tratado (10 mL de tintura al 20 %, disuelta en agua, cada 8 h) y el grupo control (tintura al 1 %). Todos podían beber, *ad libitum*, agua con sales de rehidratación oral. A los pacientes les fueron solicitados, por escrito, el consentimiento, previa explicación detallada. Se midió el tiempo transcurrido entre el comienzo del tratamiento y la curación, comparándolo con la curación espontánea (tintura al 1 %), y se buscaron las posibles reacciones adversas.

Resultados: hubo diferencia estadísticamente significativa a favor de la tintura de hoja al 20 %, a las 24, 48 y 72 h, de iniciado el tratamiento y no ocurrieron reacciones adversas.

Conclusiones: la tintura al 20 % de hoja de *Psidium guajava* tuvo efecto antidiarreico importante en el ensayo clínico realizado.

8.16.1.3. Estudios clínicos

No existen reportes en la literatura

8.9.2 Propiedades farmacocinéticas

No existen reportes en la literatura

8.16.1.4. Farmacocinética en animales:



No existen reportes en la literatura

8.16.1.5. Farmacocinética en humanos:

No existen reportes en la literatura

8.16.2. Datos sobre seguridad preclínica

No existen reportes en la literatura

8.16.2.1. Toxicidad aguda:

El estudio toxicológico preclínico se realizó con hojas secas de *Psidium guajava* L. A este material vegetal se le efectuó un estudio toxicológico agudo por 2 métodos: 1) dosis letal media LD50 en ratones suizos (OF1) y 2) toxicología alternativa (clases tóxicas agudas) en ratas *Wistar*. También se realizó la evaluación genotóxica de 2 extractos, uno acuoso y otro hexánico en un sistema *in vitro* de ensayo de inducción de segregación somática a corto plazo en el hongo *Aspergillus nidulans*, y un ensayo *in vivo* de la droga seca en el *test* de inducción de micronúcleos en médula ósea de ratón. Los resultados toxicológicos no arrojaron muertes en ninguno de los 2 modelos experimentales en el rango de dosis empleando hasta 2 000 mg/kg/p.c. y los resultados histológicos no sugieren daños atribuibles a toxicidad del material vegetal probado.

8.16.2.2. Toxicidad crónica:

No existen reportes en la literatura

8.16.2.3. Toxicidad sobre la reproducción:

No existen reportes en la literatura

8.16.2.4. Mutagenicidad:

En el estudio *in vitro* con *Aspergillus nidulans* D-30, los resultados demuestran la ausencia de efecto genotóxico de estos extractos, así como en el sistema de inducción de micronúcleos en médula ósea de ratón.

8.10.5. Datos sobre seguridad clínica

No existen reportes en la literatura

Bibliografía

1. Ausencia de actividad genotóxica del extracto fluido de *Psidium guajava* L. (guayaba). Evaluada en un sistema de ensayo en *Aspergillus nidulans*
María Pérez Rev. cubana de plantas medicinales 2003 (5) 22-25
2. Evaluación de la actividad antimicrobiana del *Psidium guajava* L. (guayaba)
María Martínez Rev. Cubana de Plantas Medicinales 1997(2) 12-14
3. Estudio toxicológico pre clínico de la *Psidium guajava* L. (guayaba)
María Martínez Rev. Cubana de Plantas medicinales 2001 (2) 56-61



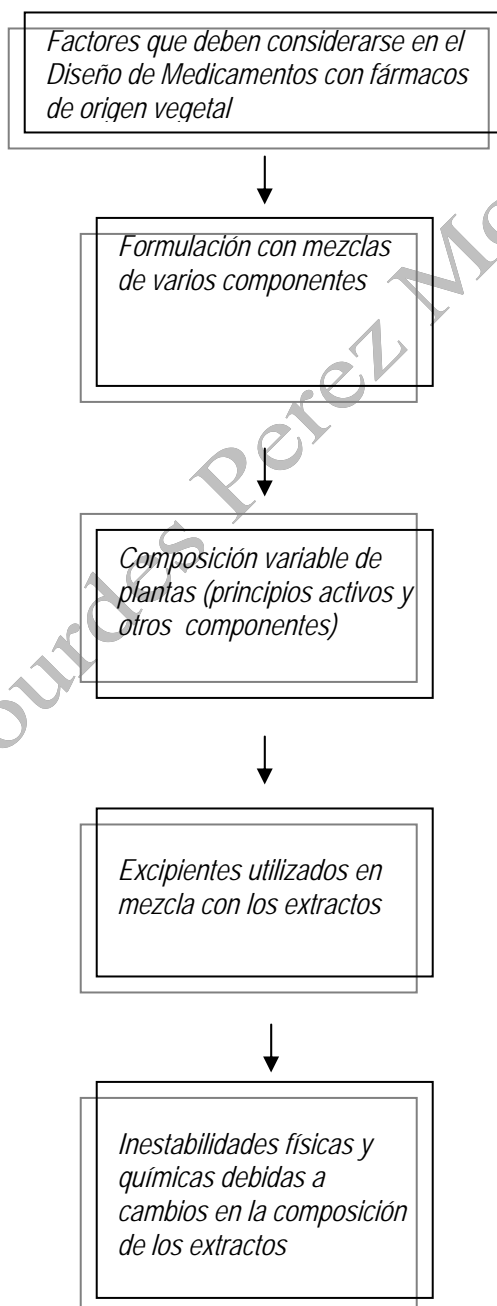
4. Tintura de hojas de *Psidium guajava* L. en pacientes con diarrea aguda simple
Carlos E echemedia Rev. Cubana de plantas medicinales V.9.n.3 2004
5. Asociación para la investigación del desarrollo sostenible de las segovias adeso "Las Segovias" Efecto de cuatro plantas medicinales en tratamiento de diarrea Adeso Rev. (616) 4-15
6. Análisis de flavonoides en plantas medicinales
Olga Lock, I Cabello. Rev. Universidad de Lima Perú No 512 pp 45-63
7. Elaboración de formas farmacéuticas de productos fitoterapicos
Nikolai sharapin pp 23-65
8. Plantas medicinales y VIH
Dr. Johan Perdomo .CAM 2004 (2) 8-113
9. Abordaje Fitoterpeutico de síndrome diarreico
María E medina junio 2006 Rev. Cubana de Plantas medicinales V.36 .n .5 .pp 25-83
10. Disminución del transito intestinal en ratones por tintura de *Pisidium guajaba* L
Moron Francisco Rev. Cubana de Plantas Medicinales V.4.n.2 1999
11. Suspensión oral anti diarreica de *Pisidium Guajaba* L
Yamilet Gutiérrez Rev. Cubana de Plantas medicinales V.34.n.1 Abr. 2000
12. American hospital formulary servicie /plus supplements .Drug Information pp1879

Maria Lourdes Pérez Monografía



ANEXO 2

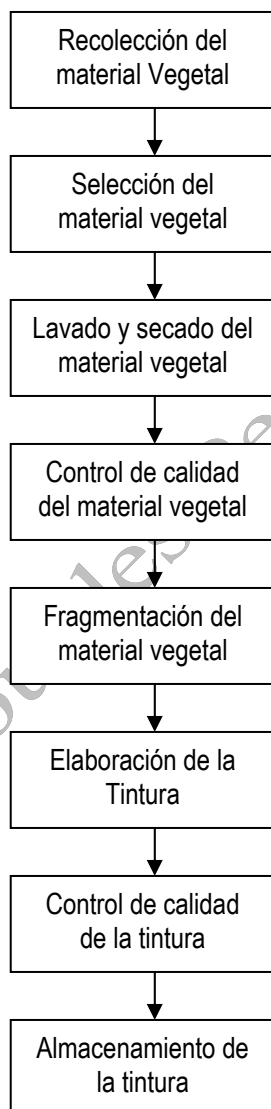
Flujograma Factores que afectan el diseño de Fitoterapicos



Maria Lourdes Perez Monografia

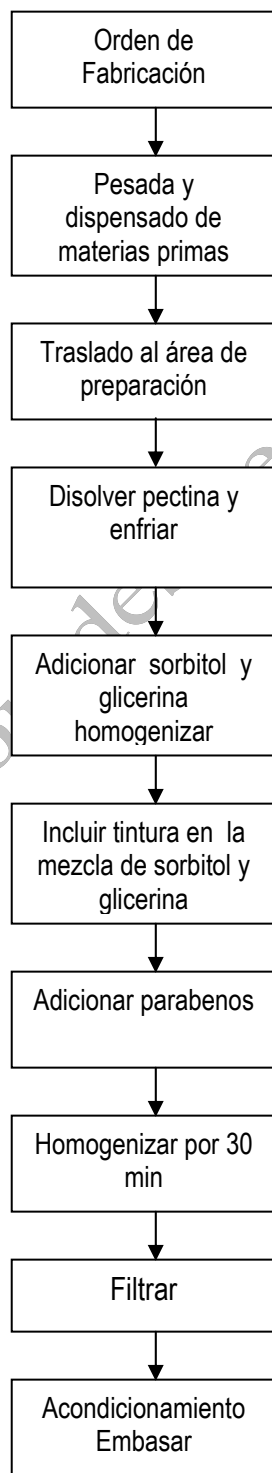


ANEXO 3
Flujograma Elaboración de Tintura





ANEXO 4
Flujograma para la elaboración de jarabe de Guayaba





ANEXO
ANEXO 5

Prueba de Aceptabilidad Jarabe de Guayaba	
<p style="text-align: center;">Entrevista</p> <p>Actualmente a fin de satisfacer la necesidades de salud estamos desarrollando un nuevo jarabe "Jarabe de Guayaba " para el tratamiento de problemas diarreicos</p>	
<p>Desea usted Participar en la prueba de aceptación del jarabe</p> <p>Si _____</p> <p>Edad _____</p> <p>Sexo _____</p> <p>No _____</p> <p>Gracias por su tiempo</p>	
<p>Se le proporcionara 5 ml de jarabe de Guayaba , en la cual nos interesa la aceptabilidad , tomando en cuneta EL SABOR</p>	
<p style="text-align: center;">Favor de Marcar con una X la casilla que usted considere según aceptación del Jarabe</p>	
Me Gusta Mucho	
Me gusta	
Ni me gusta ni me disgusta (me gusta poco)	
Me disgusta mucho (no me gusta)	
<p style="text-align: center;"><u>Únicamente para el evaluador de los datos</u></p> <p>La presente encuesta será calificada mediante una escala hedónica de 5 puntos</p> <ol style="list-style-type: none">1. Me gusta mucho (5 pto)2. me gusta (4 pto)3. Ni me gusta ni me disgusta (me gusta poco) (3 pto)4. Me disgusta mucho (no me gusta) (1 pto)	



ANEXO 6

Medición de °Brix.

La medición de los °Brix es una operación crítica para alcanzar correctamente el punto final de la elaboración. Esta medición se puede hacer con ayuda de una jeringa plástica de 5 ml para tomar la muestra, un vaso con mezcla agua hielo para bajar rápidamente la temperatura a 20 °C de la masa caliente, papel absorbente (higiénico) y el refractómetro de escala 50-85% o 0-85%. Los pasos para la medida de °Brix son;



- (a) suspenda el suministro de calor a la marmita.
 - (b) tome una muestra de masa en la jeringa expandiendo el émbolo lentamente para que entre suficiente masa, 2 a 3 g.
 - (c) sumerja la jeringa en agua-hielo .
 - (d) luego de un par de minutos, seque la humedad exterior de la jeringa con el papel absorbente.
 - (e) oprima el émbolo para descartar cerca de 0.5 g de masa que pudo estar en contacto con el agua-hielo.
 - (f) coloque el resto de masa de la jeringa en el prisma limpio y seco del refractómetro.
 - (g) cubra el prisma y lea el valor de °Brix.
 - (h) si no se han alcanzado los 75°Bx, continúe el suministro de calor a la marmita y repita la secuencia de (a) a (g).
- Recuerde que a medida que se aproxima a 75°Bx, la variación de estos Bx es más rápida.





ANEXO 7

Control de pH:

Se determina mediante el pH metro apropiado, es decir que pueda ser introducido en materiales viscosos y con textura de pasta como el bocadillo. Este valor cambia mucho con la temperatura, por lo que debe ser siempre ajustada a 25°C o corregida si el equipo lo permite. Lecturas a mayores temperaturas dan valores de pH menores y una diferencia que puede ser crucial para la formación del gel, especialmente con pectinas de alto metoxilo. El equipo debe ser previamente calibrado con soluciones patrón (bitartrato de potasio con pH=3.56). Es recomendable medir el pH en el producto terminado, más que en soluciones preparadas a partir de este.

Cuando se mide el pH en una de estas diluciones, se obtiene un valor superior de pH y este cambio depende de la capacidad buffer real de la muestra que puede variar considerablemente. Evite medir el pH con el electrodo húmedo, ya que la dilución que se establece entre la muestra y el electrodo cambia la verdadera lectura de pH.

Inmediatamente después que el electrodo ha sido introducido en la masa del producto, algún efecto de dilución se puede producir que afecta la medida. Por esto se recomienda esperar un par de minutos antes de la lectura de pH. Siempre se debe limpiar los electrodos con agua desmineralizada inmediatamente luego de la medida. Esto debido a la dificultad en limpiar adecuadamente el electrodo cuando se ha secado el producto sobre la superficie de vidrio



ANEXO 8

Procedimiento para Determinación de Microorganismos

Recomendaciones Generales:

- ✓ Toda muestra deberá analizarse bajo condiciones asépticas.
- ✓ El tiempo transcurrido desde la primera dilución hasta su incorporación en el medio de cultivo, no deberá exceder de una hora.
- ✓ Antes de proceder a realizar el análisis microbiológico los envases que contienen la muestra, deberán ser limpiados con algodón y alcohol de 70°, y se debe esperar a que seque el envase para luego iniciar el trabajo.

A. Recuento De Organismos Mesofilos Aerobios

Método En Placa:

NOTA: En función del grado de contaminación esperado en el producto, efectuar las diluciones decimales que se estimen convenientes para que 1 ml tenga entre 30 y 300 UFC / ml (mayor significado estadístico). Cuando no se tiene antecedentes al respecto es conveniente efectuar hasta la dilución 10^3 y ampliar o reducir el número de diluciones en base a la experiencia.

1. Efectuar tres diluciones decimales:

PRIMERA DILUCIÓN: se toman 10 ml de muestra. Se añaden a 90 ml del diluyente seleccionado contenido en un Erlen mayer.

SEGUNDA DILUCIÓN: Transferir 1 ml de la primera dilución a un tubo de ensayo conteniendo 9 ml de solución diluida de Fosfatos pH 7.2 (diluyente).

TERCERA DILUCIÓN: Transferir 1 ml de la segunda dilución a un tubo de ensayo conteniendo 9 ml de solución diluida de Fosfatos pH 7.2 (diluyente).

NOTA: Utilizar una pipeta única para cada dilución.



2. Simultáneamente inocular por duplicado 1 ml de cada dilución del producto en platos petry, añadir a cada placa 15 –20 ml de medio Agar tripticaseína previamente esterilizado y mantenido en baño María a temperatura entre 45-48 °C (para mantenerlo fundido).
3. Con movimientos suaves rotatorios, mezclar la alícuota de la muestra con el medio de cultivo, evitando que se produzca un derrame. Permitir que el medio solidifique e incubar las placas en posición invertida a 35 °C - 37 °C , durante 48 – 72 horas.
4. Después del período de incubación contar el número de UFC con ayuda del contador de colonias. Se determina la media o promedio de UFC por cada dilución. Informar el número de UFC por gramo o por ml del producto, considerando el factor de dilución de la muestra.

El producto se acepta si se observan UFC en cantidades menores de 10^5 UFC por por ml de muestra

B. Recuento De Hongos Filamentosos Y Levaduras

1. Proceder igual como se indica en el RECuento DE ORGANISMOS MESOFILOS AEROBIOS, con la excepción que se utiliza el medio AGAR DEXTROSA – SABOUROUD O AGAR DEXTROSA – PAPA. Incubar A 22 °C - 25 °C durante cinco a siete días.
2. Después del período de incubación contar el número de UFC existentes con ayuda del contador de colonias. Informar el número de UFC por ml de muestra, tomando en cuenta el factor de dilución de la muestra.

El producto se acepta si hay ausencia de colonias o la cantidad existente es menor de 10^3 colonias por ml de muestra.

C. Determinación De Microorganismos Patógenos.

✓ *Pseudomona aureoginosa*.

1. Medir 10 ml de muestra con 90 ml de Peptona-Solución Salina pH 7,0. Mezclar e incubar a 35 °C - 37 °C , durante 24 – 48 horas.
2. Examinar el medio visualmente. Si hay crecimiento, hacer una resiembra en Agar cetrimide e incubar los platos en posición invertida a 35 °C - 37 °C, durante 24 – 48 horas.



✓ *Staphylococcus aureus*

1. Medir 10 ml de muestra con 90 ml de cultivo enriquecido a 35 °C - 37 °C, durante 24 – 48 horas.
2. Examinar el medio visualmente. Si hay crecimiento, a partir del caldo, hacer una resiembra por estría cruzada en Agar Bair Parker e incubar los platos en posición invertida a 35 °C - 37 °C , durante 24 – 48 horas.

✓ *Salmonella*

1. Medir 10 ml de muestra y añadir a un volumen de 90 ml de Caldo Lactosa e incubar a 35 °C - 37 °C , durante 24-48 horas.
2. Examinar el medio para ver si hay crecimiento (turbidez). Si lo hay, agitar el medio y tomar 1ml y añadirlo a tubos de ensayo (2) que contienen 10 ml de Caldo Selenito-cistina y Caldo tetracionato. Mezclar e incubar de 12 a 24 horas a 35 °C - 37 °C .
3. Una vez incubado, con un asa se toma una muestra a los tubos de ambos caldos y se efectúa una resiembra al menos en dos medios sólidos diferentes. Se puede elegir entre los siguientes: Agar verde Brillante, xilosa-lisine-dexosicolato y agar citrato-desoxicolato. Invertir los platos e incubar a 35 °C – 37 °C , durante 48 – 72 horas.

✓ *Escherischia coli*

1. Medir 10 ml de muestra y añadir a un volumen de 90 ml de Caldo Lactosa e incubar a 35 °C - 37 °C , durante 24-48 horas.
2. Examinar el medio para ver si hay crecimiento (turbidez). Si lo hay, transferir con un asa al Agar Mac Conkey. Incubar de 48 a 72 horas a 35 °C - 37 °C.