

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA

UNAN – LEÓN

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CARRERA DE FARMACIA



TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADO QUÍMICO FARMACÉUTICO

TEMA:

Cuantificación del contenido de hierro en jarabes fitoterápicos y valoración de su estabilidad durante el periodo junio 2010 -octubre 2011.

AUTOR:

Br. Francis Vanessa Rocha Bravo

TUTOR: LIC. KELVIN NÚÑEZ

Químico Farmacéutico

UNAN-León

León, Nicaragua Noviembre 2011



AGRADECIMIENTO

Agradezco mi trabajo monográfico primeramente a:

- Dios por haberme permitido terminar mis estudios y darme la sabiduría para culminar con éxito.
- A mis padres y hermanas por darme su confianza y apoyarme en este camino de esfuerzos y triunfos.
- A mi tutor por su dedicación y tiempo en este trabajo.



DEDICATORIA

Dedico este trabajo final a:

- Dios por ser mi principal mentor.
- A mi familia por ser otro éxito más de ellos.



ÍNDICE

1 INTRODUCCION.....	2
2 OBJETIVOS.....	3
3 MARCO TEORICO.....	4
3.1 FITOFARMACOS.....	5
3.2 ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORCION ATOMICA.....	6
3.3 ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS.....	14
3.4 ELABORACION DE JARABES.....	26
3.5 ETIQUETADO DE PRODUCTOS NATURALES.....	34
3.6 HIERRO.....	36
4 HIPOTESIS.....	43
5 DISEÑO METODOLOGICO.....	45
6 RESULTADOS Y ANALISIS DE LOS RESULTADOS.....	49
7 CONCLUSIONES.....	57
8 RECOMENDACIONES.....	59
9 BIBLIOGRAFIA.....	60
10 ANEXOS	



1. INTRODUCCION

Un problema de importancia para la salud pública en Nicaragua desde 1993 es la anemia ferropénica que es uno de los padecimientos con mayor frecuencia en el ser humano sin respetar raza, sexo ni edad. Se estima que gran parte de la población mundial tiene deficiencia de hierro. (1)

Muchos vegetales contienen en su composición química hierro pero no en cantidades suficientes ni en forma adecuada para su ingestión directa como tratamiento. Sin embargo la población a base de su poco conocimiento de esto suele elaborar remedios caseros como suplemento medicinal. (2)

El presente estudio tuvo como objetivo principal verificar la panacea de especies medicinales utilizadas para el tratamiento de anemia por su contenido de hierro.

Tradicionalmente existen los preparados a base de plantas medicinales para el tratamiento de enfermedades que aquejan a nuestra población con una marcada morbi-mortalidad , en el caso de la anemia popularmente el uso del carao ha sido bien difundido para este padecimiento, sin embargo, convencionalmente los preparados de carao involucran leche como bebidas o refrescos lo que difícilmente permite la absorción del hierro, por otro lado los preparados oficinales no establecen el contenido de hierro en la especie que permita establecer una posología razonable para tratar el padecimiento .(2)

La revista enlace en su edición No 25 publica un artículo en el que indica que el jarabe de carao cada vez menos gente ocupa su vaina. La dosis recomendada es: para adultos una cucharada antes de cada comida. Para niños una cucharadita tres veces al día. (2)



Objetivo general

1. Valoración de la estabilidad de un jarabe fitoterápico mediante un método analítico diseñado para la cuantificación de hierro en un jarabe fitoterápico indicado para estados anémicos.

Objetivos específicos

1. Diseñar un método analítico por absorción atómica para valorar el contenido de hierro en un jarabe fitoterápico indicado para estados anémicos a base de las especies *Cassia grandis*.
2. Valoración de la estabilidad de un jarabe fitoterápico a través de la ecuación de Arrhenius basados en la determinación de Hierro y variaciones de pH.



MARCO TEORICO



3.1 FITOFÁRMACOS

La Organización Mundial de la Salud, OMS, ha definido Fitomedicina como la aplicación de principios activos de origen vegetal en terapéutica, basado en el conocimiento científico moderno, esto es una base que se sostiene en los pilares fundamentales de la farmacología y la terapéutica moderna: farmacodinamia, farmacocinética, estudios preclínicos, clínicos y la divulgación de éstos a través de medios reconocidamente validados por las comunidades científicas. (20)

Planta medicinal es cualquier planta que en uno o más de sus órganos contiene sustancias que pueden ser usadas terapéuticamente o que son precursores para la hemisíntesis químico-farmacéutica. La Fitoterapia estudia la utilización de los productos de origen vegetal con finalidad terapéutica, ya sea para prevenir, atenuar o curar un estado patológico. (20)

El término fitofármaco no debe confundirse con el de planta medicinal. Al respecto, la OMS ha precisado su significado en los términos siguientes: “Son productos medicinales acabados y etiquetados cuyos ingredientes activos estandarizados, están formados por partes aéreas o subterráneas de plantas u otro material vegetal, o combinaciones de éstos, en estado bruto o en forma de preparaciones vegetales. (20)

En los fitomedicamentos se reúne el conocimiento ancestral etnobotánico y etnomédico; a estos aspectos, se les suma el moderno conocimiento farmacológico básico y clínico. De esta forma, se continúa el uso de la planta medicinal, ahora en forma de extracto estandarizado y con el respaldo de toda la tecnología farmacéutica actual, lográndose un medicamento que no guarda diferencia en su aspecto y calidad con los medicamentos alopáticos y presentando generalmente mayor rango terapéutico, es decir condiciones de mayor seguridad que hacen confiable su uso como medicamentos de venta libre. (20)



Fitomedicamento entonces, es un extracto vegetal estandarizado (Fitofármaco), normalizado y estabilizado y del cual se conoce una acción farmacológica definida y cuantificada, fabricado con tecnología farmacéutica moderna y que su utilización terapéutica está basada en resultados obtenidos de estudios clínicos diseñados y desarrollados de acuerdo con criterios internacionales. (20)

3.2 ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORCIÓN ATÓMICA

La espectroscopía de absorción atómica utiliza la absorción de la luz para medir la concentración de átomos en fase gaseosa. Dado que las muestras se encuentran generalmente en estado líquido o sólido, los átomos o iones del analito deben de vaporizarse con una llama o en un horno de grafito. Los átomos absorben la luz visible o ultravioleta y realizan transiciones a niveles electrónicos de mayor energía, la concentración del analito se determina por la cantidad de absorción, aplicando la ley de Lambert–Beer directamente en la espectroscopía. (3)

Las bandas de absorción en las regiones del infrarrojo y UV-visible son de moléculas poli atómicas, sin embargo, los átomos individuales también absorben la radiación y llegan a estados de energía electrónica excitados. Estos espectros de absorción son más sencillos que los espectros moleculares debido a que los estados de energía electrónicos no tienen subniveles de energía vibracionales ni rotacional. Por esta razón los espectros de absorción atómica son líneas mucho más definidas que las bandas que se observan en la espectroscopía molecular. (3)

Ley de Lambert Beer

Es una relación lineal entre la absorbancia y la concentración de las especies en una muestra y se escribe de la forma siguiente:

$$A = a(\epsilon \cdot b \cdot c)$$



A , es la absorbancia medida a λ (λ , es la longitud de onda que depende del coeficiente de absorción)

b , es la longitud de la muestra

c , es la concentración del analito

Cuando se trabaja con concentraciones molares, la ley de Beer–Lambert puede escribirse como sigue $A = \epsilon bc$ siendo ϵ el coeficiente de absorción molar dependiente de la longitud de onda. (4).

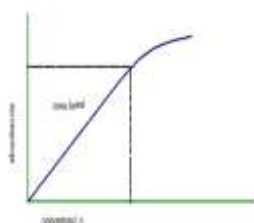


Gráfico N°1. Curva absorción vs concentración

La medida de absorción directa en los espectros de absorción atómica es difícil por las variaciones en la atomización en la matriz muestra, la inuniformidad en la concentración del analito y la longitud entre los átomos de analito (path length). Las medidas de concentración se determinan mediante una curva de trabajo después de la calibración del instrumento con una concentración patrón conocida. (3)

Las limitaciones en la linealidad de la ley de Lambert–Beer están limitadas a factores químicos e instrumentales, entre estas causas se incluye:

- Desviaciones en coeficientes de absorbancia a altas concentraciones ($>0.01M$) debido a interacciones electrostáticas en las moléculas próximas, dispersión en la luz debido a partículas en la muestra.
- Fluorescencia o fosforescencia en la muestra.
- Cambios en índice de refracción a concentraciones altas.
- Cambios en el equilibrio químico en función de la concentración.



- Radiación no monocromática, si bien las radiaciones pueden minimizarse utilizando una parte relativamente plana del espectro de absorción como máximo de la banda de absorción
- Luz directa ⁽³⁾

La mayoría de los instrumentos permiten leer directamente en unidades de concentración. Esto se realiza mediante una transformación electrónica de la señal de absorbancia. De esta forma se convierte la lectura de absorbancia en cualquier unidad de concentración que se desee. ⁽³⁾

Donde el calibrado no es lineal, el instrumento debe de corregir la curvatura. La forma más simple de realizar son las correcciones mediante analogía electrónica. Primero se miden las soluciones patrón de más baja y más alta concentración que llamamos L (baja) y H (alta) y se ajusta la lectura para valores de concentración apropiados para estas dos muestras.

Finalmente se mide la solución muestra desconocida X y su concentración determinada corregida aparece en el lector digital. ⁽³⁾

Métodos de ajuste de curvas más sofisticadas se utilizan en instrumentos que tienen microprocesadores electrónicos. Con estos deben medirse, como pocos, soluciones patrón. Las lecturas de concentración con las absorbancias correspondientes son almacenadas en el microprocesador. Estos valores se utilizan entonces para calcular la ecuación de la curva de calibrado. ⁽³⁾

Para describir la forma de trabajo en un análisis por absorción atómica normalmente se dan dos valores:

Concentración característica y el límite de detección.

A la concentración característica, también se le conoce como sensibilidad, se define como la concentración analito en solución que cuando se atomiza en el instrumento da lugar a una absorbancia de 0,0044, es decir, una absorción del 1%. Para un analito en particular este valor depende de la línea de resonancia utilizada, paso óptico y eficiencia del atomizador.



La concentración característica es una unidad, ya que permite el cálculo de las concentraciones de las soluciones patrón. Estas son normalmente de 20 a 200 veces la concentración característica. (3)

La concentración característica es una medida de la sensibilidad del método de absorción atómica para la determinación de un metal en particular, utilizando una línea de resonancia en concreto. Cuanto más alta es la pendiente de la curva de calibrado, A/C, más sensible es la determinación, y más baja es la concentración característica. (3)

La segunda cantidad utilizada es el límite de detección. Como la concentración característica, varía de elemento a elemento. El límite de detección se define de esta forma: es la concentración más baja del elemento que puede detectarse con un nivel de probabilidad del 95% y se determina estadísticamente. (3)

INSTRUMENTACIÓN EN LA ABSORCIÓN ATÓMICA

Fuente de luz

La fuente de luz utilizada es una lámpara de cátodo hueco del elemento que está siendo medido. Los láseres se utilizan también en instrumentos de investigación. Dado que los láseres tienen la intensidad suficiente para excitar a los átomos a niveles de energía superiores, permiten tanto a la absorción atómica como las medidas de fluorescencia atómica en un mismo instrumento. La desventaja es que solo se puede medir un elemento a la vez, por lo que no suele utilizarse para la rutina de absorción atómica. (3)

Cuando se aplica potencia a una lámpara de cátodo hueco, la descarga produce el efecto llamado pattering (arrancar átomos del cátodo). Los átomos de gas se ionizan y aceleran hacia la superficie negativa del cátodo, donde la colisión produce una salida de los átomos del analito. Los átomos de analito chocan con átomos de gas con un exceso de energía, y se excitan. Los átomos excitados emiten fotones, dando lugar al espectro característico del elemento. (3)



PROCESOS EN LAMPARA DE CÁTODO HUECO

Atomizador

La espectroscopía de absorción atómica requiere los átomos del analito en fase de gas. Los iones o átomos de la muestra deben estar disueltos y vaporizados en una fuente de alta temperatura como una llama u horno de grafito. La llama de AA puede analizar solamente disoluciones, mientras que el horno de grafito de AA puede aceptar disoluciones, lodos y muestras sólidas. (3)

La llama de AA utiliza un quemador tipo slot para incrementar la longitud de la trayectoria y por lo tanto incrementar la absorbancia total. Las disoluciones de muestra se aspiran junto con el flujo de gas en una cámara de nebulización y mezclado para formar pequeñas gotas antes de entrar a la llama. (3)

La cámara u horno de grafito tiene alguna ventaja sobre la llama. Es mucho mejor un atomizador (eficiente) que una llama y puede aceptar cantidades muy pequeñas de muestra. También suministra un ambiente reductor para elementos fácilmente oxidables. (3)

Las muestras se colocan directamente en un horno de grafito y el horno se calienta eléctricamente en varias etapas para secar la muestra, calcina la muestra orgánica y vaporiza los átomos de analito. (3)

Separación de luz y detección

Los espectrómetros utilizan monocromadores y detectores para luz UV y visible. El propósito más importante del monocromador es aislar la línea de absorción de la luz de fondo debida a las interferencias. Los tubos de fotomultiplicador son los detectores más comunes utilizados en la espectroscopía de AA. (3)

Durante muchos años los detectores con vapor de mercurio representaron la principal aplicación analítica de la absorción atómica. (3)



En los años recientes se han desarrollado hornos especiales para reemplazar la flama en la espectro fometría de absorción atómica debido a los serios problemas cinéticos que se presentan con la atomización en la flama y porque su sensibilidad disminuye en forma considerable por la dilución de la población de átomos de analitos que ocurre con los gases en la flama. Los hornos presentan sus propias dificultades pero a la vez ofrecen ventajas. (3)

La figura muestra en forma esquemática los componentes básicos de un espectrofotómetro de absorción atómica. Fuente, área para la muestra, detector, etc.; pero la naturaleza de algunos de estos elementos es diferente. (4)

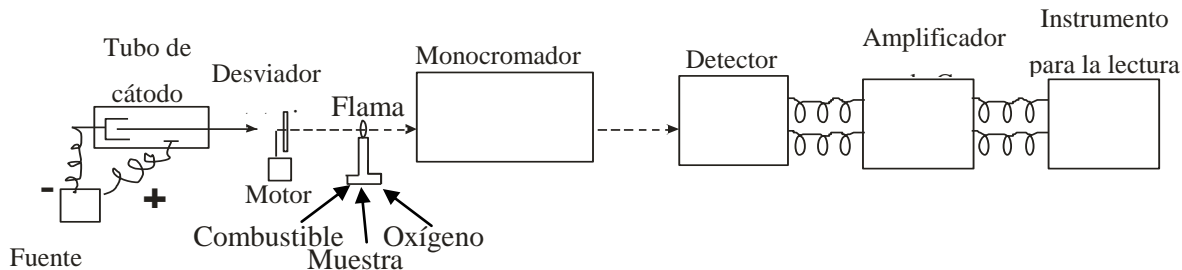


Figura 1 Componentes de un espectrofotómetro de absorción atómica. (La flama se puede reemplazar por un horno.)

Fuente

En la espectrofotometría molecular, las bandas son lo suficientemente anchas para permitir el uso de una fuente continua y un monocromador. Como se ve en el dibujo de la figura, la banda de radiación que emerge de la rendija de salida de un buen monocromador es lo bastante angosta (el ancho de banda es del orden de un nanómetro o incluso menor) como para permitirnos perfilar una banda típica de absorción ultravioleta cuyo ancho y la mitad de su altura se representa como 10 nm. Para un análisis cuantitativo, si hacemos que la escala del monocromador coincida con el pico de la banda de absorción, obtendremos casi la máxima sensibilidad y un buen seguimiento de la ley de Beer debido a que la mayor parte de la radiación está relativamente cerca de la longitud de onda de la absorción máxima de la muestra. (4)

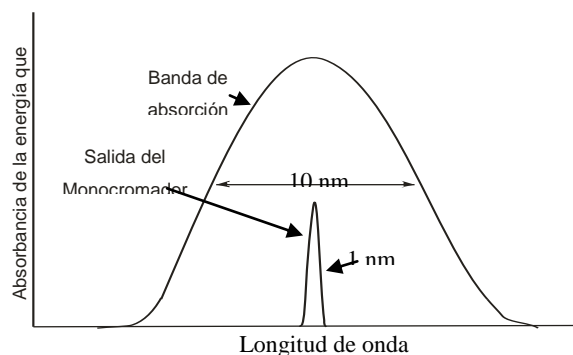


Figura N° 2

Diagrama de una banda de absorción típica UV-visible en el mismo eje de la longitud de onda que sale por la rendija de un monocromador.

Por otro lado, la línea de absorción atómica en una flama o un horno es mucho más angosta que la banda que se puede obtener con cualquier combinación de fuente continua-monocromador. (4)

Algunos instrumentos tienen una cúpula en la cual se mantienen en condiciones de operaciones diferentes lámparas; para que el técnico cambie la determinación de un metal u otra basta con que gire la cúpula para que la lámpara que se desea utilizar quede colocada en la trayectoria óptica del instrumento. (4)

Quemadores y hornos

Hay dos tipos de quemadores que se utilizan. Con el sistema de quemador de pre mezcla con nebulizador el flujo de oxidante fuera de la punta de un tubo capilar saca la muestra de un recipiente, la lleva a una cámara y la rompe en gotitas en forma semejante a como funciona el atomizador de un perfume. También se alimenta combustible a la cámara y la muestra en aerosol es arrastrada por una serie de placas que desvían las gotas grandes hacia una salida y permiten que la bruma o niebla de gotitas minúsculas llegue hasta el quemador junto con la mezcla de combustible y gases oxidantes. (4)



Es obvio que se deben regular con cuidado las presiones del gas y las velocidades del flujo de combustible y de oxidante. Las temperaturas que se alcanzan dependen de los gases que se utilizan, para los que tenemos los siguientes valores aproximados: 1800°C con gas de hulla-aire, 1700°C con gas natural-aire, 2200°C con acetileno-aire y 3000°C con acetileno-óxido nítrico. (4)

Otro tipo de quemador en absorción atómica es el de consumo total o quemador-aspirador de una sola pieza. La muestra se introduce en un tubo capilar central por medio del flujo de aire u oxígeno que pasa a través de la punta estrecha del anillo interior que lo rodea. En la punta del quemador el líquido se encuentra con fuerzas de corte muy grandes que lo dispersan en gotitas que son llevadas directamente a la flama por medio de los gases que las empujan. El consumo de muestra es mucho menor que el que se tiene con el quemador de pre mezcla, probablemente de 0.5 a 2 ml/min en lugar de 10 a 30 ml/min. No hay peligro de explosión con la reversión de la flama y se pueden utilizar con seguridad mezclas de H_2 — O_2 . Por otra parte, el aerosol de la muestra es mucho menos uniforme, la longitud de la trayectoria es mucho más corta y el quemador emite un ruido fuerte y muy detestable. (4)

Otros componentes

Los demás componentes de un espectrofotómetro de absorción atómica son convencionales. El monocromador, el detector más común es un tubo fotomultiplicador, ya que las líneas caen por lo general en la región UV-visible del espectro. (4)

Cámara de grafito.

El aporte energético más utilizado es la llama, pero en ocasiones se necesita mayor sensibilidad. Una forma de controlar las etapas necesarias para llevar los átomos que constituyen una muestra hasta el estado fundamental es suministrar la energía programada por medios electrotérmicos. Es decir, sustituimos la llama por la cámara de grafito.



Con ello aumenta la proporción de átomos en estado fundamental y, por tanto, la sensibilidad aumenta. Con la cámara de grafito, se aumenta la sensibilidad unas 1000 veces la de la llama, pudiéndose llegar a detectar niveles de ng/L. (4)

3.3 ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS:

El término de estabilidad aplicado a los medicamentos se refiere a la capacidad de estos de mantener sus características físicas y químicas originales; es decir la capacidad que tiene un producto principio activo de mantener por determinado tiempo sus propiedades originales dentro de las especificaciones de calidad establecidas. Para predecirla debe atenderse tanto a la degradación del p.a. como a la alteración de las características físico-químicas de la forma farmacéutica. (5)

Se realizan estudios de estabilidad las cuales son pruebas que se efectúan para obtener información sobre las condiciones en las que se deben procesar y almacenar las materias primas o los productos semi-elaborados o los productos terminados, según sea el caso. Las pruebas de estabilidad también se emplean para determinar la vida útil del medicamento en su envase primario original y en condiciones de almacenamientos especificadas. (5)

Vida media

El tiempo de vida media de un medicamento se considera como el tiempo que transcurre desde la fecha de fabricación hasta el momento en que la riqueza en p.a. se reduce un porcentaje, generalmente 10%. Este concepto no toma en cuenta las características farmacotécnicas de la forma farmacéutica, que muchas veces incide en la efectividad de su acción farmacológica, por lo que es mejor hablar de periodo de validez que toma en cuenta la eficacia terapéutica. (6)

Dentro de los factores causantes de inestabilidad está la química, donde se producen reacciones de hidrólisis, oxidación, reducción, racemización, fotólisis, bioquímicas. En la inestabilidad física de las formas farmacéuticas está la rotura de emulsiones, floculación, sedimentación, crecimiento de cristales, dificultad de redispersión; transformaciones polifórmicas, solvatación, cambios en el grado de disolución, color, viscosidad, interacción entre el preparado y su envase. (6)



Como causante de la alteración física, química y biológica se encuentran incompatibilidades (físicas y químicas de los componentes), desarrollo de microorganismos, humedad, temperatura, oxígeno y otros gases atmosféricos, luz y otras radiaciones, transporte y envase. El crecimiento de microorganismos altera el aspecto físico de la forma farmacéutica, como sus características organolépticas de olor y sabor, conduce un aumento de la toxicidad y potencialmente acelera la degradación de los p.a. (6)

Los estudios que se realizan para la estabilidad de medicamentos son:

Estudios Acelerados: estudios diseñados con el fin de aumentar la tasa de degradación química o física de un medicamento, empleando condiciones extremas de almacenamiento. Estos estudios tienen como objeto determinar los parámetros cinéticos de los procesos de degradación o predecir la vida útil del medicamento, en condiciones normales de almacenamiento. El diseño de estos estudios puede incluir temperaturas elevadas, altas humedades y exposición a la luz intensa. Los resultados de estudios acelerados de estabilidad deben ser complementados por los estudios efectuados en condiciones de almacenamiento normales o en condiciones definidas de almacenamiento. (5)

Estudios a Largo Plazo (Tiempo Real).

Son aquellos en que se evalúan las características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante el período de vencimiento bajo condiciones normales o definidas de almacenamiento. (5)

Estudios de Estantería:

Estudios diseñados para verificar la estabilidad del medicamento a partir de lotes de producción almacenados, bajo condiciones normales o naturales. (5)

El envase o empaque primario es aquel material que tiene contacto directo con el producto, con la misión específica de protegerlo de su deterioro, contaminación o adulteración y facilitar su manipulación. El envase o empaque secundario es el material que tiene contacto con uno o más envases primarios, con el objeto de protegerlos y facilitar su comercialización hasta llegar al consumidor final. (5)



La fecha de expiración señala el final del período de eficacia del o los principios activos del medicamento y a partir de la cual no deben administrarse, basándose en estudios de estabilidad. (5)

El lote de un producto es una cantidad específica de cualquier material que haya sido manufacturado bajo las mismas condiciones de operación y durante un período determinado, que asegura características y calidad uniforme dentro de ciertos límites especificados y es producido en un ciclo de manufactura. El lote piloto es aquel producido para fines experimentales, generalmente de menor tamaño que el lote de producción. Un lote piloto puede elaborarse para destinarlo a estudios de estabilidad, estudios clínicos, etc.

Para el número de lote se combinan letras, números o símbolos que sirven para la identificación del mismo. (5)

Se realiza también un matrixing (Diseño de Análisis de Matriz) cuya técnica estadística se emplea para llevar a cabo estudios de estabilidad en los que en cada tiempo de toma de muestras, solamente se analiza una fracción del total de muestras sometidas a las condiciones definidas para el estudio, de manera tal que en el siguiente tiempo de análisis se selecciona otro grupo de muestras diferentes y así sucesivamente hasta el final del estudio. (5)

Periodo de validez

Un período de validez es un intervalo de tiempo en el que se espera que un medicamento, después de su producción, permanezca dentro de las especificaciones aprobadas. Este período es utilizado para establecer la fecha de expiración individual de cada lote. (5)

El período de validez comprobado es el lapso de tiempo determinado mediante estudios de estabilidad en condiciones normales o naturales de almacenamiento o definidas por el fabricante, realizados con el producto envasado en su material de empaque/envase primario para comercialización, éste está sujeto a cambios, que pueden ser solicitados por el fabricante a las autoridades sanitarias a medida que se generen nuevos datos comprobatorios de la estabilidad, hasta por un tiempo máximo de cinco años. (5)



El período de validez tentativo es un período establecido con carácter provisional no mayor a dos años, estimado por proyección de datos provenientes de estudios acelerados de estabilidad, efectuados con el producto envasado en el material de empaque primario utilizado para su comercialización. Este período de validez está sujeto a comprobación mediante estudios de estabilidad en condiciones normales o naturales de almacenamiento.

Dicho período es aplicable para productos farmacéuticos de nuevo desarrollo, para aquellos todavía no comercializados y los ya comercializados en el país para los cuales no existía el respaldo de estudios de estabilidad en condiciones normales de almacenamiento.

(5)

Se realiza un protocolo de estudio de estabilidad que es un plan detallado que describe la forma como se generan y analizan los datos de estabilidad para la sustentación de un período de validez. Debe incluir entre otras cosas: especificaciones de principios activos, excipientes y materiales de empaque, tamaño, tipo y números de los lotes empleados para el estudio; métodos de ensayo, métodos analíticos validados (cuando se requiera de acuerdo con la Norma de Validación de Métodos Analíticos vigente), especificaciones y criterios de aceptación para el producto terminado, plan de muestreo, condiciones y forma de almacenamiento. Además incluirá las pautas a seguir para el análisis estadístico y evaluación de los datos. (5)

Condiciones para realizar Estudios Acelerados de Estabilidad

Se aplica para el registro de un medicamento o modificaciones a las condiciones de registro; se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o tres lotes de producción con la formulación y el material de empaque/envase primario sometido a registro. (5)



Tabla N° 1

Condiciones para realizar estudios de estabilidad de los medicamentos que no requieren refrigeración ni congelación	
Tiempo 6 meses (180 días)	
Condiciones de almacenamiento	Frecuencia de análisis
40°C ± 2°C con 75% ± 5% de humedad relativa para formas farmacéuticas sólidas	Inicial 90 días 180 días
40°C ± 2°C para formas Farmacéuticas líquidas y semisólidas	Inicial 90 días 180 días

También puede recomendarse el almacenamiento a temperaturas, (por ejemplo 3 meses) 45°C - 50°C y 75% de humedad relativa.

Tabla N°2

Condiciones para realizar estudios de estabilidad de los medicamentos que requieren refrigeración			
Condiciones de almacenamiento	de	Período mínimo	Frecuencia de análisis
25°C ± 2°C con 60% ± 5% de humedad relativa		No menor de 6 meses	Inicial, 3 y 6 meses.

El empaque primario de un medicamento con un principio activo fotosensible debe proporcionar protección a la luz y demostrar que el producto es estable. Para esto se debe evaluar un lote conservado bajo condiciones de luz natural o luz artificial que simulen condiciones normales, durante un tiempo de 3 meses con análisis inicial y final. En el caso que el producto lleve un empaque que lo proteja de la luz, se requerirá únicamente la presentación de documentación técnica que avale dicha protección. (5)



Si el medicamento en estudio no cumple con los requisitos de tiempo, humedad o temperatura descritas en los numerales anteriores, deben realizar estudios de estabilidad a largo plazo bajo condiciones particulares y el tiempo en que se propone conservar y/o usar el producto, presentando resultados a tiempo inicial y tiempo 12 meses. (5)

Cuando en el curso de estudios acelerados se producen cambios significativos se deben efectuar otras pruebas en condiciones intermedias, por ejemplo $30^{\circ}\text{C} \pm 2\text{C}$ y $60\% \pm 5\%$ de humedad relativa. En este caso, la solicitud inicial de registro farmacéutico incluirá como mínimo datos de 6 meses provenientes de un estudio de un año.

Condiciones para realizar Estudios de Estabilidad a Largo Plazo

Se efectúan en tres lotes pilotos o en tres lotes de producción en condiciones naturales o normales controladas de almacenamiento por un período mínimo, igual al período de caducidad tentativo. (5)

Para confirmar el período de caducidad de un medicamento deberá analizarse de acuerdo al siguiente cuadro:

Cuadro N° 3

Período	Frecuencia de análisis
Primer año	Inicial, 3,6,9,12 meses
Segundo año	18 – 24 meses
Tercer año	Cada 12 meses hasta un máximo de 5 años.

Se aceptaran otras frecuencias de análisis siempre y cuando se demuestre el período de validez propuesto para el producto. (5)

Los productos que contienen principios activos menos estables y las formulaciones que no se presentan a estudios experimentales en relación con almacenamiento a temperatura elevada (por ejemplo supositorios) necesitaran estudios de estabilidad en tiempo real más extenso. El tiempo de conservación propuesto no excederá más del doble al período que abarquen los estudios en tiempo real. (5)



Cuadro N° 4

Condiciones para realizar estudios de estabilidad en medicamentos que requieren refrigeración		
Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis
5°C ± 3°C	Tiempo no menor de 12 meses	Inicial, 3, 6, 9, 12 meses

Cuadro N° 5

Condiciones para realizar estudios de estabilidad en medicamentos que requieren congelación		
Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis
-20°C ± 5°C	Tiempo no menor de 12 meses	Inicial, 3, 6, 9, 12 meses

Cinética de las reacciones

La cinética química, denominada también cinética de las reacciones, estudia las velocidades y mecanismo de las reacciones químicas. En su aplicación farmacéutica la cinética química permite abordar en forma racional la estabilización de drogas y la previsión de su vida útil y de sus condiciones óptimas de almacenamiento. (7)

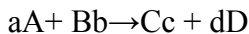
Desde el punto de vista técnico tiene varios objetivos:

- Obtener experimentalmente los datos cinéticos.
- Correlacionarlos mediante ecuaciones matemáticas.
- Proponer el mecanismo de la reacción o las reacciones.
- Diseñar las experiencias necesarias para confirmar la hipótesis o las hipótesis propuestas.
- Establecer las condiciones para acelerar o disminuir la velocidad de la reacción según requerimientos preestablecidos. (7)



Velocidad de reacción

Es la velocidad con la cual cambia la concentración de una sustancia con el tiempo.



$$\text{Velocidad}(v) = - \frac{1}{A} \frac{d[A]}{dt} = - \frac{1}{B} \frac{d[B]}{dt} = \frac{1}{c} \frac{d[C]}{dt} = \frac{1}{d} \frac{d[D]}{dt}$$

Orden de reacción

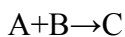
Es el número de moléculas cuya concentración depende la velocidad de reacción. Para algunas moléculas la velocidad de reacción hallada experimentalmente es:

$$V = K [A]^\alpha [B]^\beta \dots [L]^\lambda$$

Conociendo que las expresiones $\alpha, \beta, \dots, \lambda$ son en general enteros o fracciones (1/2, 2/3). La constante de proporcionalidad K , denominada constante cinética (de velocidad) o coeficiente de velocidad, depende de la temperatura y de la presión. La dependencia de K con la presión es pequeña y generalmente no se toma en cuenta. La reacción tiene orden α respecto a A , orden β respecto a B , etc. Dichos exponentes se denominan órdenes parciales. La suma $\alpha + \beta + \dots + \lambda = n$ es el orden total de la reacción, donde n es 0, 1, 2. La expresión de V en función de las concentraciones, a una temperatura dada es una ecuación cinética que se determinan a partir de medidas de velocidades de reacción y no pueden ser deducidas a partir de su estequiometría. (7)

Reacción de orden cero

La velocidad de reacción es independiente de la concentración de los reactivos.



$$V = - d[A]/dt = - d[B]/dt = d[C]/dt \quad V = K_0$$

X es la concentración inicial de una sustancia reactiva:

$$- dx/dt = K_0 \quad -dx = K_0 dt$$



Para integrar se usa como límite la concentración inicial (C_0) y la concentración al tiempo $t(c)$:

$$-\int dx = K_0 \int dt$$

$$y = b - mx$$

$$C = C_0 - K_0 t$$

$$K_0 = C_0 - C/t$$

Una gráfica de la concentración (C), en función del tiempo (t) da una línea recta de pendiente = K_0 y de ordenada al origen, la concentración inicial (C_0).

Las unidades de K_0 son concentración x tiempo, es decir, en el sistema internacional mol, m³, s⁻¹

(7)

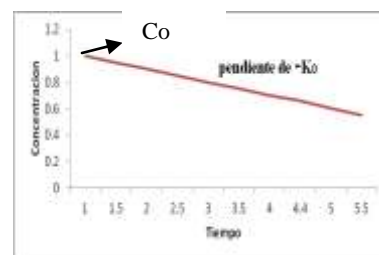
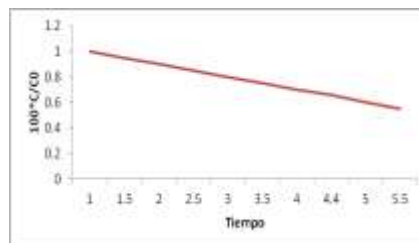


Gráfico N° 2 concentración vs tiempo

K. A. Connors y colaboraciones, representa la grafica del porcentaje de droga remanente $100 \cdot C/C_0$ en función del tiempo, t

Gráfico N° 3



Reacción de primer orden

En una reacción de primer orden, la velocidad de reacción es proporcional a la concentración de uno de sus reactivos. Para la reacción:

Puede ser de primer orden respecto a A, B ó C. (7)

_ $d[A]/dt = K_1 [A]$

_ $d[B]/dt = K_1 [B]$

_ $d[C]/dt = K_1 [C]$



En forma más general, la expresión de velocidad de una reacción de primer orden sería:

$$- dx/dt = K_1 x$$

$$- dx/x = K_1 dt$$

$$-\int dx/x = K_1 \int dt$$

$$|\ln x| = -K_1 |t|$$

$$\ln C = \ln C_0 - K_1 t$$

Al representar el logaritmo neperiano de la concentración, $\ln C$, frente al tiempo, t , se obtiene una recta cuya pendiente (en valor absoluto) es la constante de velocidad de primer orden (K_1). Sus unidades son tiempo⁻¹, en el sistema internacional, S⁻¹ (7)

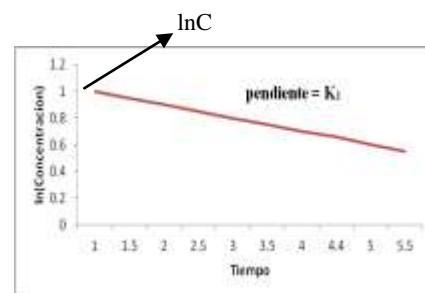
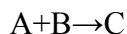


Gráfico N° 4 Logaritmo de la concentración vs tiempo

Reacción de segundo orden:

En una reacción de segundo orden, la velocidad de reacción es proporcional a la concentración de dos reactivos o a la segunda potencia de uno de ellos. Por ejemplo:



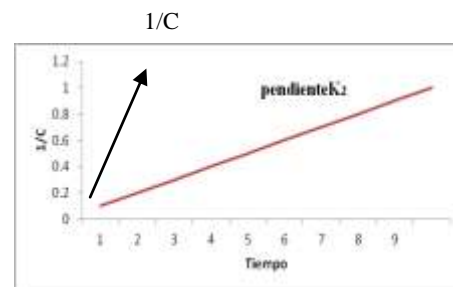
$$v = K_2 [A][B] \quad \text{Si } [A] = [B] \text{ Entonces } v = K_2 [A]^2$$

$$- dx/dt = K_2 x^2 \quad -\int dx/x^2 = K_2 \int dt \quad |1/C| = K_2 |t|$$

$$1/C = 1/C_0 + K_2 t$$

La representación gráfica de la inversa de la concentración en función del tiempo es una recta de pendiente K_2 y de ordenada al origen $1/C_0$ (7)

Gráfico N° 5





Orden de reacción aparente:

En ocasiones aunque la reacción sea de primer o segundo orden, puede comportarse como si fuese de orden inferior. Las reacciones de orden 2 pueden también comportarse como reacciones de primer orden, dando lugar a las reacciones de pseudo-primer orden. (7)



$$v = K_2 [A][B]$$

Si uno de ellos está en gran exceso con respecto al otro, puede considerarse que su concentración se mantiene constante durante el proceso. (7)

$K_1 = K_2 [B]$ por lo tanto la ecuación de la velocidad de reacción queda

$$v = K_1 [A]$$

$$v = K_1 (a-x)$$

El tiempo de vida media y de validez para cada orden es la siguiente:

Orden cero

$$t_{1/2} = C_0 / 2kC \quad t_{90\%} = 0.1 C_0 / k_0$$

Primer orden

$$t_{1/2} = \ln 2 / k_1 \quad t_{90\%} = 0.106 / k_1$$

Segundo orden

$$t_{1/2} = 1 / C_0 k_2 \quad t_{90\%} = 1 / 9 k_2 C_0$$

Métodos para determinar el orden de reacción

El orden de reacción es un concepto empírico y, en consecuencia su determinación por métodos convencionales se reduce a un estudio de las concentraciones de los reactivos en función del tiempo. (7)

Puede utilizarse cualquier procedimiento analítico, sea químico, físico o microbiológico que permita determinar específica y cuantitativamente la concentración de cada uno de los reactivos. Existen varios métodos para determinar el orden de una reacción. (7)



Método de integración (método de sustitución)

Este método determina la cantidad de fármaco degradado a distintos tiempos y sustituir los datos obtenidos en la forma integrada de las correspondientes ecuaciones de orden cero, uno o dos. El mejor ajuste obtenido se corresponderá con el orden de reacción. El procedimiento de usar las ecuaciones cinéticas integradas para calcular valores de K a partir de parejas de observaciones sucesivas (o a partir de sus condiciones iniciales y cada observación) y posterior promedio de estas K, conduce muchas veces a resultados muy inexactos y es mejor evitarlos.

Método gráfico

La representación gráfica de las distintas ecuaciones también indicará el orden de reacción. La función de la curva lineal, es decir, la que más se aproxime a una recta, decidirá el orden de la reacción. Esto es una aproximación, pero resulta útil para la mayoría de los casos.

El tratamiento de los resultados de un estudio cinético, se realiza mediante el ajuste lineal por el método de los mínimos cuadrados, representando la concentración del fármaco frente al tiempo (cinética de orden cero), o el logaritmo de la concentración frente al tiempo (cinética de orden uno) o el inverso de la concentración frente al tiempo (cinética de segundo orden). De una forma general, la línea mejor ajustada vendrá dada por la siguiente expresión:

$$y = mx + b$$

Donde m = pendiente

x = tiempo

b = intersección

En este método de ajuste lineal, el valor de la pendiente y ordenada en el origen se calcula mediante las siguientes expresiones: (7)

pendiente = m =

$$m = \frac{\sum xy - \frac{(\sum x)(\sum y)}{n}}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}$$

ordenada en el origen

$$\hat{b} = \frac{\sum y_i - \hat{m}(\sum x_i)}{n}$$



ECUACION DE ARRHENIUS

La Ecuación de Arrhenius establece una relación matemática entre la constante específica de velocidad de una reacción química y la temperatura. Dicha ecuación escrita en forma exponencial es de la forma (7)

$$K = Ae^{-\frac{E_a}{RT}} \quad (1)$$

y transformada a su forma logarítmica es

$$\ln K = -\frac{E_a}{RT} + \ln A \quad (2)$$

Se observa en la ecuación (2), una relación lineal entre la variable dependiente, $\ln K$, y la variable independiente, $1/T$. Esto permite que, si se conocen un conjunto de datos de temperaturas y sus correspondientes valores de constantes específicas de velocidad de una reacción, estos datos se puedan ajustar a una tendencia lineal y con ello la determinación de la energía de activación de la reacción y el factor A, es decir, la Ecuación de Arrhenius para esa reacción. (7)

3.4 ELABORACION DE JARABES:

Los jarabes son soluciones acuosas con alta concentración de carbohidratos, de consistencia viscosa, en la que se encuentra el o los principios activos y aditivos. (8)

Contienen alta concentración de azúcar (45-85%), con un densidad específica de 1.32 a 15°C, viscosidad de 100 cp, se presentan como líquidos homogéneos, transparentes, brillantes, incoloros o coloreados, de sabor y olor agradable. (8)

Pueden administrarse por vía oral, a niños o a adultos incapaces de deglutir comprimidos o cápsulas, son muy eficaces para enmascarar el sabor de las drogas amargas o saladas.

Se consideran generalmente dos clases de jarabes, los aromáticos y los medicinales. (8)



Jarabes aromáticos:

No contienen agentes terapéuticos de importancia y se emplean como vehículos. Contienen esencias o se preparan con zumos o con extractos, que le confieren sabor agradable. Se administran como tales o integrando pociones y las dosis son variables según el jarabe de que se trate y la edad del paciente. Generalmente se administran en cucharadas. Los jarabes no oficiales pueden ser preparados por el farmacéutico inspirándose en fórmulas análogas a las del producto no solicitado. ⁽⁸⁾

Jarabe simple:

Es cuando solamente se utiliza agua purificada para preparar la solución de sacarosa. ⁽⁸⁾

Jarabe medicado:

La preparación acuosa contiene alguna sustancia medicinal agregada. ⁽⁸⁾

Preparación del jarabe simple de sacarosa

El jarabe simple es una disolución acuosa de una azúcar cuya concentración se aproxima a la de saturación. Puesto, que con frecuencia, el azúcar es sacarosa. ⁽⁹⁾

La disolución del azúcar en el agua puede hacerse en frío o en caliente los métodos de disolución en caliente propician la formación de azúcar invertido en cantidades no despreciables y la aparición de una coloración amarillenta, debido a la caramelización del azúcar. No obstante, la aplicación de calor facilita la eliminación de anhídrido carbónico disuelto en el agua, disminuyendo así el riesgo de hidrólisis de sacarosa. ⁽⁹⁾

En general se recurre a técnicas en frío cuando se necesita un jarabe incoloro. El proceso requiere más tiempo que si se prepara en caliente porque el calor facilita la disolución del azúcar, pero el jarabe resultante tiene mayor estabilidad. ⁽⁹⁾

Métodos en frío

Existen tres procedimientos para disolver el azúcar: mediante agitación, por percolación y en sacarolizador. ⁽⁹⁾



Mediante agitación

Para disolver la sacarosa se coloca el agua de la fórmula en un recipiente y, mediante agitación, se va incorporando el azúcar lentamente con el fin de evitar un aumento excesivo de la viscosidad, este aspecto es muy importante, ya que la viscosidad del jarabe es muy elevada y, de no incorporar el azúcar en fracciones, se dificulta notablemente la disolución de las últimas fracciones. (9)

Otro método consiste en verter una pequeña porción de agua sobre la sacarosa, agitar hasta que quede homogéneamente humectada y seguir añadiendo agua hasta completar su proporción, con agitación constante. (9)

Por percolación

Se realiza en un dispositivo llamado percolador, de dimensiones adecuadas a nivel de producción que se desee. En el cuello del percolador se introduce una torunda de algodón que actúa como medio filtrante. (9)

En el percolador se coloca el azúcar de modo que forme un lecho de sacarosa cristalina. El agua se adiciona por la parte superior a la velocidad necesaria para obtener un flujo adecuado de percolado. El agua, al pasar a través de la sacarosa, la va disolviendo, y el jarabe simple formado se recoge por la parte inferior. Si es necesario, el percolado se vuelve a pasar por el percolador hasta que todo el azúcar se haya disuelto. (9)

Una importante ventaja de este método es que la formación del jarabe simple es relativamente rápida y se obtiene un jarabe simple de una concentración de sacarosa aproximada del 64.4% (p/p), totalmente claro e incoloro, lo que no es preciso someter a una clarificación posterior. (9)

Se debe utilizar azúcar granular gruesa, no finamente pulverizada, para evitar que se obture el percolador cuando se humedezca. (9)



El algodón en el cuello del percolador no debe estar flojo, pues la filtración no sería adecuada y se obtendría un jarabe turbio, ni excesivamente apretado, porque se detendría el proceso. En este último caso la velocidad de filtración sería tan lenta que encima del algodón se formaría una disolución de viscosidad sumamente elevada, imposible de filtrar.

(9)

En sacarolizador

La disolución de la azúcar en frío es un procedimiento lento que requiere un contacto prolongado del azúcar con el agua. En la industria se utiliza un sacarolizador, diseñados a tal fin y a capacidad variable según las necesidades. El sacarolizador permite la elaboración de jarabe simple en frío, sin agitación y de forma continua. (9)

El recipiente metálico exterior dispone de una rama lateral de vidrio con un densímetro que va indicando la densidad del jarabe elaborado, lo que permite corregir las proporciones de agua y azúcar. (9)

Método en caliente

La aplicación de calor facilita la disolución del azúcar y permite obtener jarabe de forma más rápida que en frío. En la industria se emplean recipientes de acero inoxidable con agitadores, calentados por vapor de agua a ligera sobrepresión o inyectando directamente vapor de agua en el recipiente que contiene el agua y la sacarosa, hasta que por disolución se produce el jarabe de densidad deseada. (9)

Para compensar las pérdidas de agua por evaporación, se parte de 1.650g de azúcar por cada Kg de agua, que es una proporción adecuada según indica la experiencia. Finalizada la disolución, los desajustes en la concentración se corrigen añadiendo suficiente agua purificada para obtener el peso o volumen que se desea. (9)



La preparación de jarabes medicamentosos en caliente solo se realiza en casos muy determinados. Así, por ejemplo, cuando en el jarabe existen sustancias de naturaleza proteica que interesa eliminar, se disuelve el azúcar a temperatura inferior a la ebullición (80°C) y se eleva rápidamente la temperatura manteniendo unos minutos la ebullición. De este modo se coagulan las sustancias proteicas y seguidamente se separan por colado.

Cuando el jarabe medicamentoso que se va a preparar a partir del jarabe simple elaborado en caliente contiene componentes estables al calor, estos se incorporan al jarabe simple caliente. Posteriormente se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se ajusta el volumen con agua. (9)

Si los componentes del jarabe medicamentosos son termolábiles o volátiles, se adicionan después de haber disuelto el azúcar y para evitar degradaciones o pérdidas, se enfría la disolución rápidamente a temperatura ambiente. (9)

Frente a la ventaja de la rapidez de disolución del azúcar hay que citar las dos grandes desventajas de los métodos en caliente: la caramelización del azúcar y la inversión de la sacarosa. El primer fenómeno es la aparición de un color amarillento o parduzco debido a la acción del calor sobre la sacarosa. El proceso es tanto más acusado cuanto mayor sea la temperatura y el tiempo de calefacción. (9)

La inversión de la sacarosa consiste en la hidrólisis de la misma, lo que da lugar a dos monosacáridos, dextrosa (glucosa) y fructosa (levulosa). (9)

Mientras que en una solución de sacarosa la luz polarizada rota a la derecha, a medida que avanza su hidrólisis disminuye la rotación óptica y se negativiza al completarse la reacción. De este modo, una solución de sacarosa, que ha sufrido hidrólisis rota la luz polarizada a la izquierda y por ello el proceso se denomina inversión y a la combinación de los dos monosacáridos que se forman azúcar invertido. (9)

Al preparar jarabes en caliente se produce, en mayor o menor medida, la inversión de una parte de la sacarosa. El proceso se intensifica en presencia de ácidos porque el ión hidrógeno actúa como catalizador de esta reacción hidrolítica.



Como la levulosa que se forma durante la inversión es más dulce que la sacarosa, el jarabe resultante es más dulce que el original. El sabor dulce relativo de levulosa, sacarosa y dextrosa es 173:100:74. El azúcar invertido es por lo tanto 1.23 veces más dulce que la sacarosa. (9)

El azúcar invertido fermenta con mayor facilidad que la sacarosa y tiende a oscurecerse debido al efecto del calor sobre la levulosa del azúcar invertido. Sin embargo, sus dos azúcares reductores son útiles para retardar la oxidación de otras sustancias. (9)

Preparación de otros jarabes

Jarabe de glucosa

Se obtiene a partir de una suspensión acuosa de celulosa, por hidrólisis con ácido clorhídrico o sulfúrico. El exceso de ácido se elimina con carbonato cálcico, la solución se filtra, se decolora y se concentra hasta que tenga la concentración de glucosa deseada. El jarabe debe ser transparente, incoloro o ligeramente amarillento y de sabor dulce. Suele contener otros productos que proceden de la fragmentación hidrolítica de la celulosa, como son las dextrinas. (9)

Jarabe de sorbitol

El sorbitol es un sustituto de la sacarosa que tiene aplicación en jarabes para diabéticos. Su poder edulcorante es de 0.6 con respecto a la sacarosa. Contiene un 70% de producto seco y miscible con agua, glicerol, poliglicoles y con soluciones alcohólicas inferiores al 40%.

El sorbitol se metaboliza a glucosa, pero no se absorbe en el tracto gastrointestinal tan rápidamente como los azúcares. Por ello no produce hiperglucemia y se considera como jarabe no nutritivo. Ejerce cierto efecto laxante por aumentar el volumen del bolo alimenticio. (9)

Es menos dulce que la sacarosa y su viscosidad se reduce a la mitad. Una mezcla del 70% de jarabe simple y 30% de jarabe de sorbitol retarda la cristalización de la sacarosa que suele producirse durante el almacenamiento.



Su sabor es agradable y disimula el gusto acre de ciertos fármacos, y, añadido a la sacarina sódica, enmascara el sabor metálico de la misma. No es un buen medio de cultivo para los microorganismos, aunque deben incorporarse conservantes cuando la concentración final de sorbitol es inferior al 60%. (9)

Jarabe de azúcar invertido

Es una mezcla equimolecular de glucosa y levulosa que se prepara hidrolizando una solución saturada de sacarosa (66,7% p/p) con ácido clorhídrico y neutralizando el exceso de ácido con carbonato cálcico o sódico. El PH de la solución obtenida debe estar comprendido entre 5 y 6. (9)

El jarabe de azúcar invertido es un líquido viscoso, más dulce y más fácilmente fermentable que el jarabe de sacarosa y de densidad 1.34 a 20°C. Debe conservarse a temperatura ambiente porque a temperaturas próximas o superiores a 40°C tiene lugar una caramelización lenta y un oscurecimiento del jarabe. Se puede emplear mezclando con jarabe de sacarosa para impedir la cristalización de ésta. (9)

Jarabes especiales

Son aquellos que no responden a la clásica definición de jarabes. Pueden ser de dos tipos: sin azúcar y jarabes suspensión. (9)

Jarabes sin azúcar

En su composición se sustituye el azúcar por polioles o edulcorante sintéticos. Cuando el fármaco es inestable en presencia de sacarosa, como por ejemplo, la vitamina B₁₂ se hace necesario eliminar la sacarosa de la fórmula e incorporar en su lugar polioles. Generalmente se utiliza una solución acuosa de sorbitol al 70%. En jarabes polivitamínicos se ha comprobado la excelente estabilidad de las vitaminas en vehículos que contienen sorbitol o mezclas de esta sustancia y propilenglicol. (9)



Otras veces la sustitución del azúcar se debe a que los jarabes van destinados a diabéticos o a personas con dietas hipocalóricas, que no pueden ingerir sustancias glucogénicas (se convierten en glucosa en el organismo). Estos jarabes se elaboran a partir de una solución acuosa del fármaco o fármacos, sustituyendo total o parcialmente la sacarosa por sustancias no glucogénicas. Se emplean las siguientes:

- Azúcares como la fructosa.
- Polialcoholes como el sorbitol, la glicerina y el propilenglicol.
- Soluciones de edulcorantes de síntesis (sacarina sódica, ciclamato sódico, etc.), viscosizadas con derivados de la celulosa (metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etc.), alginatos, glicerina, etc. El ciclamato es 30 veces más dulce que la sacarosa y 10 menos que la sacarina, pero tiene la ventaja de no dejar un sabor final amargo, como ocurre con la sacarina. Dosis muy elevadas de ciclamatos originan esas blandas debido a la hidratación. La sacarina, en soluciones ácidas, se degrada y da lugar a productos amargos.
- Conservantes, colorantes, aromas y otras sustancias auxiliares. (9)

Jarabes suspensión

Las suspensiones siruposas o jarabes suspensión no son líquidos lípidos, ya que contienen el fármaco disperso en un vehículo acuoso, viscoso y dulce. Pueden presentarse como suspensiones listas para su administración o como suspensiones de preparación extemporánea. (9)

Cuando el fármaco presenta sabor desagradable se utiliza un derivado del mismo que sea poco soluble y se formula como jarabe suspensión. El cloranfenicol se suele incorporar en jarabes en forma de ésteres pocos solubles (palmitato) que proporciona un sabor amargo menos intenso que el antibiótico. (9)

Otros de los motivos para preparar jarabes suspensión es minimizar la inestabilidad del fármaco en medio acuoso o azucarado. Se sugiere en estos casos elaborar un polvo o granulado que contenga el fármaco, que debe ser dispersado en un vehículo acuoso de forma extemporánea. (9)



Mediante un adecuado recubrimiento de las partículas sólidas de derivados pocos solubles del fármaco, es posible elaborar formas retardadas de administración oral y modificar así la duración de la acción farmacológica. (9)

3.5 ETIQUETADO DE PRODUCTOS NATURALES.

La información de la etiqueta o rótulo en condiciones normales de manipulación del producto debe mantenerse fácilmente legible, estar redactada en idioma castellano/español. (10)

El uso simultáneo de otros idiomas será aceptado siempre y cuando la información sea la misma. (10)

Las etiquetas podrán ser de papel o de cualquier otro material que pueda ser adherido a los envases o empaques o bien de impresión permanente sobre los mismos; siempre y cuando este proceso de impresión no altere la integridad del envase o empaque sobre el cual se realiza dicha impresión. (10)

La impresión de las etiquetas que se adhieran al envase o empaque, podrá estar en el reverso de las mismas, siempre que sea claramente visible y legible a través del envase o empaque con su contenido. (10)

Para efectos de etiquetado las burbujas, cunas, bandejas y otros aditamentos, no se consideran envase o empaque secundario. (10)

Si el producto se va a comercializar sin el envase o empaque secundario, el etiquetado del envase o empaque primario debe cumplir con todos los requisitos indicados para el envase o empaque secundario. (10)



Etiquetado del envase / empaque primario

La información que deberá llevar la etiqueta del envase o empaque primario del producto, cuando no tenga empaque o envase secundario, es la siguiente:

- a. Nombre del producto.
- b. Forma farmacéutica.
- c. Indicaciones.
- d. Modo de empleo.
- e. Composición cuali–cuantitativa de los ingredientes activos (incluyendo nombre científico), por forma dosificada.
- f. Número de inscripción o registro.
- g. Nombre del laboratorio fabricante y país de origen. En caso de fabricación por terceros, se debe incluir nombre y país de origen de los laboratorios involucrados en los diferentes procesos de fabricación.
- h. Cantidad o volumen neto del producto terminado en el envase declarado en el Sistema Internacional de Unidades.
- i. Código o número de lote.
- j. Condiciones de almacenamiento
- k. Fecha de vencimiento.
- l. Contraindicaciones y advertencias si proceden.
- m. Leyendas generales.
- n. Leyendas especiales, si proceden.
- o. Dosis.
- p. Vía de administración ⁽¹⁰⁾



En caso de que el producto se dispense al usuario con su empaque o envase secundario o con inserto, la información indispensable que debe incluir en el envase o empaque primario debe ser:

- a. Nombre del producto.
- b. Código o número de lote.
- c. Fecha de vencimiento.
- d. Nombre o logotipo del laboratorio fabricante. (10)

3.6 HIERRO

Definición

Este micromineral u oligoelemento, interviene en la formación de la hemoglobina y de los glóbulos rojos, como así también en la actividad enzimática del organismo. Dado que participa en la formación de la hemoglobina de más está decir que transporta el oxígeno en sangre y que es importante para el correcto funcionamiento de la cadena respiratoria. Las reservas de este mineral se encuentran en el hígado, el bazo y la médula ósea. (11)

El hierro es uno de los metales más abundantes en la tierra. Representa alrededor del 5 % de la corteza terrestre y es el segundo metal en abundancia luego del aluminio y el 4to en abundancia por detrás del oxígeno, silicón y aluminio. Es el componente principal del núcleo terrestre (80%). (11)

Es un metal esencial para la mayoría de las diferentes formas vivientes y para la fisiología humana normal. La cantidad promedio de hierro en nuestro organismo es de alrededor de 4,5 gr. lo que representa el 0.005%. (11)

El hierro es un componente fundamental en muchas proteínas y enzimas que nos mantienen en un buen estado de salud. Alrededor de dos tercios de hierro de nuestro organismo se encuentra en la hemoglobina, proteína de la sangre que lleva el oxígeno a los tejidos y le da la coloración característica.



El resto se encuentra en pequeñas cantidades en la mioglobina, proteína que suministra oxígeno al músculo, y en enzimas que participan de reacciones bioquímicas (oxidación intracelular). (11)

El hierro se absorbe en forma diferente según sea hierro hémico o hierro no hémico. En promedio solo se absorbe el 10% a 15% del hierro ingerido a través de la dieta. (11)

Funciones, Transporte y depósito de oxígeno en los tejidos

El grupo hemo que forma parte de la hemoglobina y mioglobina está compuesto por un átomo de hierro. Estas son proteínas que transportan y almacenan oxígeno en nuestro organismo. La hemoglobina, proteína de la sangre, transporta el oxígeno desde los pulmones hacia el resto del organismo. La mioglobina juega un papel fundamental en el transporte y el almacenamiento de oxígeno en las células musculares, regulando el oxígeno de acuerdo a la demanda de los músculos cuando entran en acción. (11)

Metabolismo de energía

Interviene en el transporte de energía en todas las células a través de unas enzimas llamadas citocromos que tienen al grupo hemo (hierro) en su composición. (11)

Antioxidante

Las catalasas y las peróxidas son enzimas que contienen hierro que protegen a las células contra la acumulación de peróxido de hidrógeno (químico que daña a las células) convirtiéndolo en oxígeno y agua. (11)

Síntesis de ADN

El hierro interviene en la síntesis de ADN ya que forma parte de una enzima (ribonucleótido reductasa) que es necesaria para la síntesis de ADN y para la división celular. (11)



Sistema nervioso

El hierro tiene un papel importante en sistema nervioso central ya que participa en la regulación los mecanismos bioquímicos del cerebro, en la producción de neurotransmisores y otras funciones encefálicas relacionadas al aprendizaje y la memoria como así también en ciertas funciones motoras y reguladoras de la temperatura. (11)

Detoxificación y metabolismo de medicamentos y contaminantes ambientales

El Citocromo p450 es una familia de enzimas que contienen hierro en su composición y que participa en la degradación de sustancias propias del organismo (esteroides, sales biliares) como así también en la detoxificación de sustancias exógenas, es decir la liberación sustancias que no son producidas por nuestro organismo. (11)

Sistema inmune

La enzima mieloperoxidasa está presente en los neutrófilos que forman parte de las células de la sangre encargadas de defender al organismo contra las infecciones o materiales extraños. Esta enzima, que presenta en su composición un grupo hemo (hierro), produce sustancias (ácido hipocloroso) que son usadas por los neutrófilos para destruir las bacterias y otros microorganismos. (11)

Clasificación

Se clasifica en hierro hémico y no hémico:

El hémico es de origen animal y se absorbe en un 20% a 30%. Su fuente son las carnes (especialmente las rojas). (11)

El no hémico, proviene del reino vegetal, es absorbido entre un 3% y un 8% y se encuentra en las legumbres, hortalizas de hojas verdes, salvado de trigo, los frutos secos, las vísceras y la yema del huevo. (11)

Para mejorar la absorción del hierro no hémico siempre es bueno consumir conjuntamente alimentos que contengan vitamina C. (11)



Los inhibidores de la absorción de hierro no hémico son: el té, café, la leche bovina, la clara del huevo, el salvado de trigo y los productos de soya. (11)

La falta de hierro en el organismo puede producir mala síntesis proteica, deficiencia inmunitaria, aumento del ácido láctico, aumento de noradrenalina, menor compensación de enfermedades cardiopulmonares y anemia. (11)

La forma de identificarlo que demuestra carencia de hierro es una menor respuesta al estrés, menor rendimiento laboral, alteración en la conducta y mala regulación térmica.

Las necesidades diarias de hierro son del orden de los 8 a 11 mg./día, requiriendo un 50% adicional las mujeres y los hombres deportistas y hasta doble las mujeres deportistas (20 a 25 mg./día). (11)

El hierro hémico es fácil de absorber mientras que el hierro no hémico es convertido por medio del ácido clorhídrico presente en el estómago a hierro ferroso y así es capaz de ser absorbido en el intestino delgado, precisamente en el duodeno y parte alta del yeyuno. (10)

El transporte se realiza en la sangre, mayormente a través de una proteína proveniente del hígado, llamada transferrina y es distribuido en los tejidos. Es almacenado en forma de ferritina o hemosiderina en el bazo, el hígado y la medula ósea. En ausencia de sangrado (incluyendo la menstruación) o embarazo su pérdida es mínima. Se excreta principalmente en las heces. (11)

Recomendaciones

- Efectuar una adecuada selección de alimentos,
- Incluir carne en las comidas,
- Incluir fuentes de Vitamina C en cada comida,
- Suprimir grandes cantidades de té o café con las comidas,
- Suprimir cantidades excesivas de ácido acético (vinagre). (11)



Índice terapéutico de hierro

El contenido total de hierro de un individuo normal es aproximadamente de 3,5 a 4 g en la mujer y de 4 a 5 g en el hombre. En individuos con un estado nutricional óptimo alrededor del 65 % se encuentra formando parte de la hemoglobina, el 15 % está contenido en las enzimas y la mioglobina, el 20 % como hierro de depósito y solo entre el 0,1 y 0,2 % se encuentra unido con la transferrina como hierro circulante. ⁽¹²⁾

Los requerimientos de hierro en cada etapa de la vida están determinados por los cambios fisiológicos a que se enfrenta el organismo durante su desarrollo. ⁽¹²⁾

Al nacer, el niño sustituye el suministro seguro de hierro aportado por la placenta por otro mucho más variable y con frecuencia insuficiente, proveniente de los alimentos. Durante el primer año de la vida el niño crece rápidamente, como resultado de lo cual al cumplir el año, debe haber triplicado su peso y duplicado su hierro corporal. En este período se estima que las necesidades de hierro son de 0,7 a 1,0 mg/kg/día (15 mg/d). ⁽¹²⁾

Durante la infancia, las necesidades de hierro para el crecimiento son menores, alrededor de 10 mg/día, pero continúan siendo elevadas en términos de ingesta relativa, cuando se comparan con las del adulto, por lo que no desaparece el riesgo de desarrollar una deficiencia de hierro. En la adolescencia se produce nuevamente un incremento de las demandas de hierro, como consecuencia del crecimiento acelerado. Durante el desarrollo puberal un adolescente aumenta unos 10 kg de peso, que debe acompañarse de un incremento de unos 300 mg de su hierro corporal para lograr mantener constante su hemoglobina, en consecuencia, un adolescente varón requiere alrededor de 350 mg de hierro por año durante el pico de crecimiento de la pubertad. ⁽¹²⁾

Las necesidades de hierro en las hembras son más altas, pues aunque su velocidad de crecimiento es menor, se adicionan las pérdidas menstruales. El aumento de unos 9 kg de peso de una adolescente durante la pubertad, representa la necesidad de un aporte de unos 280 mg de hierro para el mantenimiento de la concentración de hemoglobina.



Un sangramiento menstrual promedio de unos 30 mL de sangre implica la pérdida de unos 75 mg de hierro. En consecuencia, una adolescente en pleno pico de crecimiento requiere alrededor de 455 mg de hierro por año. ⁽¹²⁾

En las mujeres en edad fértil los requerimientos son similares a los de la adolescente, fundamentalmente debido a las pérdidas menstruales. Estos requerimientos pueden verse aumentados por el uso de dispositivos intrauterinos, que provocan aumentos imperceptibles de las pérdidas, unido en ocasiones a una dieta inadecuada; los embarazos y la lactancia pueden agravar la situación. ⁽¹²⁾

Los requerimientos de hierro durante el embarazo son aproximadamente 1.000 mg, estimándose 270 mg transferidos al feto, 90 mg a la placenta, 450 mg utilizados en la expansión eritrocítica materna y 170 mg de pérdida externa. El hierro proporcionado por los alimentos oscila entre 6 a 22 mg y sólo el 20% es de origen animal. La absorción del hierro de origen vegetal es del 1% y del hierro de origen animal entre 10 y 25%, de ahí que la suplementación con hierro medicamentoso constituya una de las acciones preventivas más relevantes del control prenatal.

La suplementación profiláctica de una anemia gestacional se efectúa con preparados que aseguren una cantidad de 60-100 mg de hierro elemental y la suplementación terapéutica en cantidades de 200 mg de hierro elemental (absorción del 10% de la dosis). ⁽¹³⁾



HIPOTESIS



El presente estudio plantea que las muestras analizadas no cumplen con parámetros de estabilidad establecida en función de la ecuación de Arrhenius, determinadas en función del pH, organoléptico y concentración de Hierro.



DISEÑO METODOLÓGICO



Tipo de estudio

Experimental

Universo

Productos fitoterápicos en jarabes comercializados a nivel nacional conteniendo especies vegetales etnomedicamente reportadas como ricas en hierro tales como: *Cassia grandis* (Carao), *Smilax rigelli* (Zarzaparrila) , *Smilax domingensis* (Cuculmecha) , *Urtica dioica* (ortiga), *Equisetum arvense* (cola de caballo), *Taraxacum officinale* (diente de león), *Rosmarinus officinalis* (romero), *Panax ginseng* (ginseng).

Criterios de Inclusión

Jarabes de productos fitoterápicos conteniendo la especie *Cassia grandis*, que cumplan con el Reglamento Técnico Centroamericano de etiquetado de productos naturales R.T.C.A (04.61.06), para su empaque primario y que su comercialización sea a nivel nacional en botánicas y establecimientos farmacéuticos.

Criterios de Exclusión

Jarabes de productos fitoterápicos conteniendo la especie *Cassia grandis* que No cumplan con Reglamento Técnico Centroamericano de etiquetado de productos naturales R.T.C.A (04.61.06), que su comercialización No sea a nivel nacional en botánicas y establecimientos farmacéuticos.

Muestra

Tres muestras de Jarabes fitoterápicos de tres laboratorios fabricantes de al menos 40 frascos cada muestra, adquiridos en un establecimiento botánico en la ciudad de Managua.

Área de estudio

- Laboratorio de farmacognosia del departamento de Farmacia Industrial de la facultad de ciencias químicas de la UNAN-LEON.
- Laboratorio de análisis de suelos de la facultad de ciencias agropecuarias de la UNAN LEON.



Unidad de análisis

Contenido de Hierro y valores de pH en jarabes fitoterápico conteniendo las especies *Cassia grandis*.

Procedimiento

Inicialmente para llevar a cabo la presente investigación se procedió a la documentación pertinente de las especies tradicionalmente utilizadas para el tratamiento de anemia por su contenido etnomédico de hierro para tratar pacientes que padecen dicha enfermedad que los aqueja , se coordinó con el establecimiento botánico seleccionado la adquisición de las muestras para el ensayo.

Cuantificación de hierro en matriz vegetal

Condiciones:

- Se utilizó un equipo: Perkin Elmer con detector de llama y grafito
- Acetileno para la combustión
- Presión externa P_o de 60 PSI y , P_o interna de 20 PSI
- La calibración del equipo, se utilizo solución de cobre.
- Concentración para la calibración del equipo con solución de cobre 4 ppm
- Concentraciones para curva de calibración a longitud de onda de 324.8 nm
- Longitud de onda para lectura de la curva de calibración 248.9 nm



Imagen N° 1 equipo Perkin Elmer

Determinación por espectrofotómetro de llama, Condiciones espectrofotométricas

- Tipo de llama aire/acetileno
- Longitud de onda 248,3 nm
- Ancho de slite 0.2 nm
- T° de atomización 2300 °C
- Corrector de background on
- Realización de la curva de calibración utilizando el método de cálculo con estándar externo integrado en el equipo.



Imagen N°2 Preparación para calibración de equipo



Preparación de la Muestra

Se filtraron las muestras con papel filtro P5

Se llevaron a tubos de ensayo de 25 ml previamente lavados y secados.

Se procedió a la lectura de cada muestra.



Imagen N° 3 Preparación de muestras

Adecuación de las muestras al estudio: Jarabe simple

El jarabe simple se preparó a una concentración al 85% pero para ser utilizado como blanco se llevo a una concentración de 32.5%.

Curva de calibración de estándares

Estándares de hierro: solución concentrada de 1000 mg/L.

Concentraciones de 1, 2, 3, 4, 5, 6, ppm

- Estándar de 6 mg/L: toma de 0,6 mL del estándar concentrado de 1000 mg/L se llevó a 50 ml y aforado con el diluido del jarabe simple.
- Estándar de 5 mg/L: toma 0,5 mL del estándar concentrado de 1000 mg/L se llevó a 50 ml y aforado con el diluido del jarabe simple.
- Estándar de 4 mg/L: toma 0,4 mL del estándar concentrado de 1000 mg/L se llevó a 50 ml y aforado con el diluido del jarabe simple.
- Estándar de 3 mg/L: toma 0,3 mL del estándar concentrado de 1000 mg/L se llevó a 50 ml y aforado con el diluido del jarabe simple.
- Estándar de 2 mg/L: toma 0,2 mL del estándar concentrado de 1000 mg/L se llevó a 50 ml y aforado con el diluido del jarabe simple.
- Estándar de 1 mg/L: toma 0,1 mL del estándar concentrado de 1000 mg/L se llevó a 50 ml y aforado con el diluido del jarabe simple.



Imagen N° 4 curva de calibración

Procedimiento para la Cuantificación de Hierro en muestras

Se ingresó al equipo de Absorción Atómica el método Hierro que contiene la curva de calibración obtenida de concentración (C) en ug/mL, se calculó el coeficiente de correlación lineal e intercepto e interpolación de la



Imagen N° 5 Lectura de muestras

muestra para cuantificar el resultado de la absorbancia vs concentración. Valor C (ug/mL).



Lectura en triplicado de cada muestra y cada punto de los estándares y se promediaron dichas lecturas.

Cálculo e informe de resultados para la determinación de hierro por absorción atómica

$$\text{Hierro mg/Kg} = \frac{c \times v}{a}$$

Donde: c = concentración en ug/mL obtenidos por la interpolación en la curva de calibración de la muestra.

v = volumen de la muestra final

a = masa de la muestra en gramos

Limite de detección: 0,11 ug/mL

Limite de cuantificación: 0,38 ug/mL

Informar mg/Kg de Hierro sin decimal

Procedimiento para la determinación de pH

Se encendió el equipo y se accedió a la unidad de expansión de pH. Se seleccionaron las soluciones patrones necesarias de 2, 4, 7, 10 pH para la calibración del equipo. Para ello se enjuaga el electrodo del dispositivo con agua purificada y secarlo con papel absorbente para eliminar cualquier residuo de mediciones anteriores o la solución de almacenamiento KCl 3M en este caso. Se sumerge el electrodo en el estándar de referencia Ph 2, y dar clic en CAL el equipo se calibrará para dicha solución repetir el procedimiento con las soluciones estándares siguientes en orden creciente. Una vez ejecutado completamente el procedimiento con las cuatro soluciones patrones se enjuaga el electrodo de nuevo y se seca con papel absorbente y se coloca en la solución de almacenamiento KCl 3M.

Para la lectura del pH de las muestras se realiza el mismo procedimiento con la diferencia de que no se hace clic en CAL sino en READ para la lectura de la muestra, y aparece en la pantalla del equipo el resultado. De la misma manera que para la calibración se enjuaga y seca el electrodo y se coloca en su solución de almacenamiento.



Procedimiento para la determinación de la vida media (Estabilidad del medicamento)

Para la determinación de la estabilidad del fitofármaco se procedió a valorar su contenido de hierro en las muestras de ensayo por espectrofotometría de absorción atómica, igualmente se valoró la estabilidad del producto en función de su pH y cambios organolépticos, posteriormente se procedió a determinar estableciendo la ecuación de primer orden.

6. RESULTADOS Y ANALISIS DE LOS RESULTADOS

Calibración del equipo

Resultados de la curva de calibración

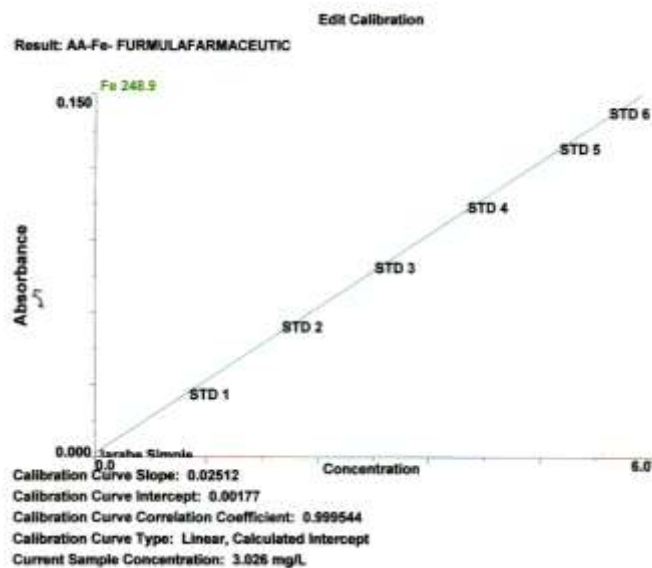
Los resultados de la curva de calibración utilizando como referencia soluciones de 1, 2, 3, 4, 5,6 ppm, la imagen muestra el resultado de dichas concentraciones en cual se evidencia la linealidad del sistema y condiciones utilizadas para la valoración

Tabla N° 3 concentraciones de referencia para elaboración de curva de calibración

Std #	Standard ID	Entered Conc.	Calculated Conc.
Blank	Jarabe simple	0	-0.071
1	STD 1	1.0	0.968
2	STD 2	2.0	2.081
3	STD 3	3.0	3.053
4	STD 4	4.0	4.046
5	STD 5	5.0	5.013
6	STD 6	6.0	5.911



Gráfico N° 6 Resultados de curva de calibración incluye coeficiente de correlación



La recta de calibración es del tipo:

- $y = bx + a$
- Donde:
- x = corresponde a la concentración
- y = corresponde a la respuesta
- b = el valor de la pendiente o variación de respuesta por unidad de concentración.
- a = el termino independiente o intercepto sobre el eje Y.

El gráfico y tabla muestran la linealidad de las concentraciones utilizadas para la elaboración de la curva de calibración lo cual permitió establecer el contenido del analito hasta un límite de hasta 1 ppm.



Tabla N°4 Cuantificación de Hierro en las muestras y estabilidad

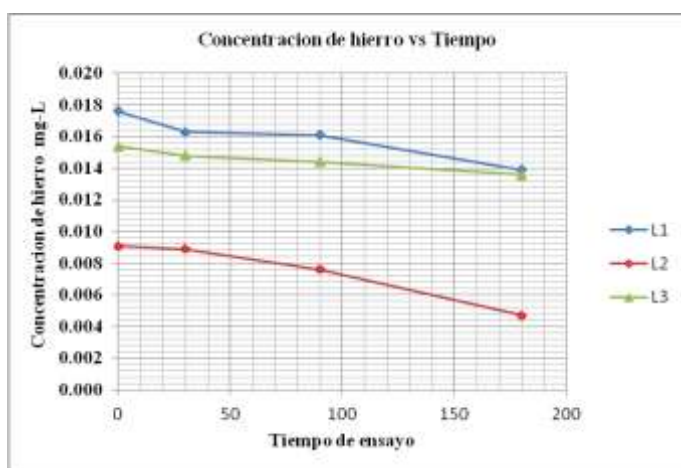
Parámetro ensayado especificaciones	Tiempo de Ensayo , t de ensayo 40°C ± 2°C (313.15 °K)											
	To			30 Días			90 Días			180 Días		
Organoléptico	L1	L2	L3	L1	L2	L3	L1	L2	L3	L1	L2	L3
Líquido fluido Color café oscuro , olor característico Carao , libre de sedimentos o partículas visibles , sabor dulce ligeramente acre	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒
Volumen de Llenado Q± 5	116	118	120	117	116	115	117	119	120	117	118	116
pH 5-6.5	5.3	5.6	5.0	6.3	5.5	5.0	5.6	5.4	6.2	5.6	5.3	6.0
Densidad 1.33 ± 0.5 20°C	1.33	0.834	0.872	1.36	1.335	0.9834	1.36	0.875	0.949	0.928	0.972	1.026
Contenido de hierro mg-L	0.0176	0.0091	0.0154	0.0163	0.0089	0.0148	0.0161	0.0076	0.0144	0.0139	0.0047	0.0136
Log N de la Concentración	-4.0398	-4.6994	-4.1733	-4.1165	-	-	-4.1289	-4.8796	-4.2405	-4.2758	-5.3601	-4.2976

La tabla 4 muestra la cuantificación de las muestras ensayadas, para lo cual se evidencia que los valores organolépticos, volumen de llenado y pH se mantienen dentro de los rangos establecidos en los lotes de estudio durante el período de ensayo, por lo cual dichos parámetros se encuentran conforme considerándose estable la matriz que contiene al analito.



En cuanto al contenido de hierro por lotes posterior al tiempo de ensayo se puede apreciar su comportamiento en el gráfico No 7 , obtenido apartir de la tabla 4 para lo cual el lote 3 evidencia mantener su contenido posterior 180 días de ensayo con una recta de tendencia lineal , para el caso del lote 1 partiendo inicialmente del valor de mayor concentración la tendencia decrece posterior al tiempo final del ensayo , El lote 2 evidencia tras el análisis inicial decrecer hasta un valor mínimo del analito , la valoración del contenido de hierro indica degradación de tipo química.

Gráfico N° 7 contenido de Hierro en lotes tras 180 días de ensayo

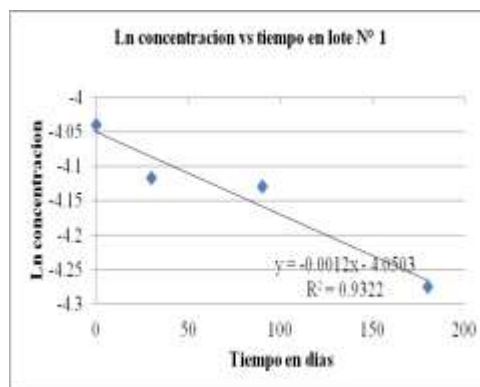
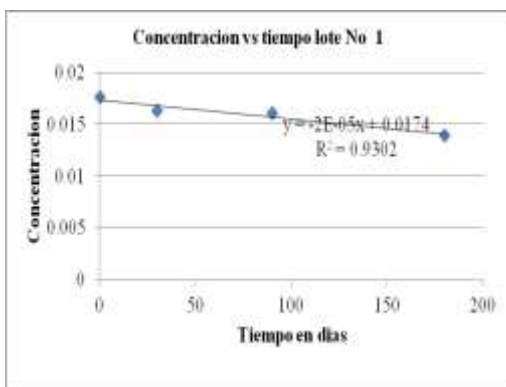


Valoración de la estabilidad

Tras la valoración del contenido de hierro en los lotes de estudio tras 180 días de ensayo se procedió analizar el orden de la reacción para lo cual se valoró el comportamiento de la concentración y el Log natural de la concentración ambas en función del tiempo, los resultados se evidencian en las tablas y gráficos siguientes:

Tabla N° 5 Concentración de Hierro y Log natural concentración de hierro en función del tiempo lote 1

Tiempo días	0	30	90	180
Concentración (mg/L)	0.0176	0.0163	0.0161	0.0139
Ln Concentración	-4.0398	-4.1165	-4.1289	-4.2758
Valor de t ½	533.1538			
Tiempo de Validez	81.5385			



Los gráficos 8 y 9 obtenidos apartir de la tabla 5 para la valoración de la estabilidad del lote 1 evidencian el comportamiento de la reacción de primer orden basado en el coeficiente de correlación de 0.9322.

Tabla N° 6 Concentración de Hierro y Log natural concentración de hierro en función del tiempo lote 2

Tiempo días	0	30	90	180
Concentración (mg/L)	0.0091	0.0089	0.0076	0.0047
Log nat Concentración	-4.6994	-4.7217	-4.8796	-5.3601
Valor de t ½	186.1702			
Tiempo de Validez	37.234			

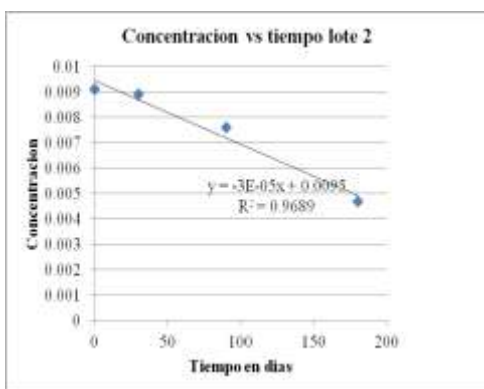


Gráfico 10

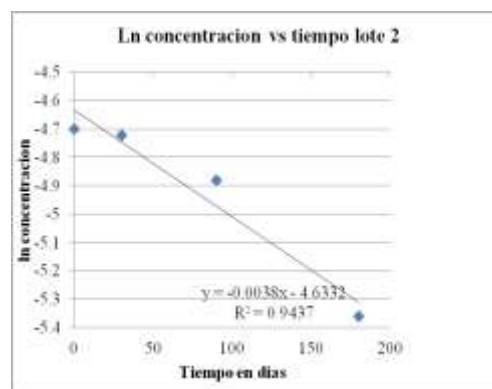


Gráfico 11



Los gráficos 10 y 11 obtenidos a partir de la tabla 6 para la valoración de la estabilidad del lote 2 evidencian el comportamiento de la reacción de orden 0, basado el valor obtenido para el coeficiente de correlación de 0.9689, para el cual se obtiene un modelo lineal para los puntos graficados.

Tabla N° 7 Concentración de Hierro y Log natural concentración de hierro en función del tiempo lote 3

Tiempo días	0	30	90	180
Concentración (mg/L)	0.0154	0.0148	0.0144	0.0136
Log nat Concentración	-4.1733	-4.2131	-4.2405	-4.2976
Valor de $t_{1/2}$	995.6903			
Tiempo de Validez	152.2769			

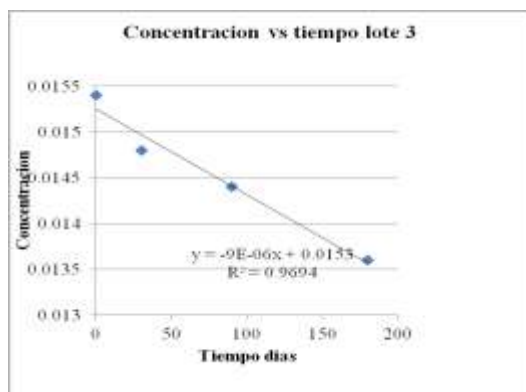


Gráfico 12

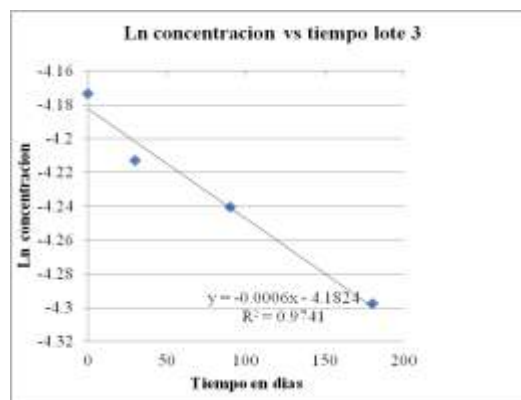
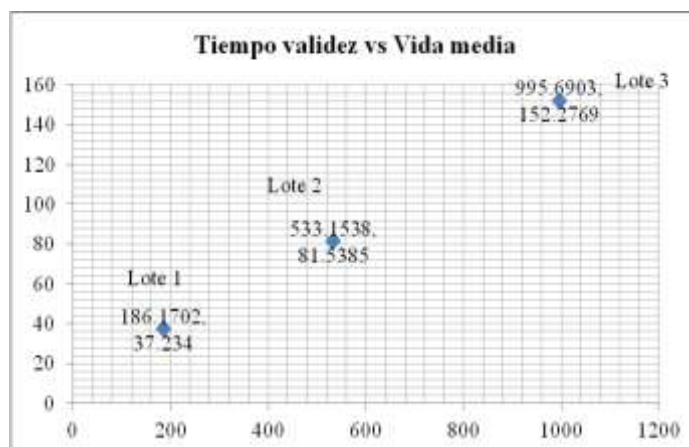


Gráfico 13

Los gráficos 12 y 13 obtenidos a partir de la tabla 7 para la valoración de la estabilidad del lote 3 evidencian el comportamiento de la reacción de 1 orden, con valor de la recta pendiente con un coeficiente de correlación de 0.9741, a partir de la determinación del orden de la reacción.



Gráfico N° 8. Tiempo de Validez vs vida media lotes 1, 2,3 tras 180 días de ensayo



La gráfica 8 evidencia que el lote 3 presenta el mejor período de validez y vida media, de los lotes ensayados, considerando que mostró el mejor coeficiente de correlación de 0.9741 para la determinación del orden de reacción en comparación con los otros lotes de 0.9322 para el lote 1 y de 0.9689 para el lote 2, lo anterior dió base para conocer el valor de la constante K y establecer el tiempo de validez y vida media para cada lote.



CONCLUSIONES



Finalizado el presente estudio se puede concluir lo siguiente:

- El método seleccionado para la determinación del contenido de hierro en las matrices ensayadas, muestra ser fiable, lo anterior en base al valor de la regresión para la curva de calibración obtenido que indica la afinidad entre el analito y la respuesta. El contenido de hierro máximo fue de 0.0176 mg-L en jarabes que contienen la especie vegetal *Cassia grandis* teóricamente rica en hierro, la dispersión de puntos de los lotes ensayados al establecer el orden de la reacción no muestran homogeneidad entre lotes a razón de estar el analito valorado hierro en una matriz de extractos vegetales conteniendo otros compuestos que influyen en la degradación de dicho elemento como glicósidos, y saponinas.
- La fecha de vencimiento de las muestras ensayadas indicadas en sus respectivas etiquetas permitan indicar que para fitofármacos de esta naturaleza debería corresponder a no más de 18 meses lo anterior considerando la valoración de su estabilidad para una reacción de orden establecido según la ecuación de Arrhenius.
- Debe considerarse como prioritario la incompatibilidades galénicas en las combinaciones de extractos con la matriz del fitofármaco, lo que se plantea para componentes co- extractivos y no para los componentes importantes y seleccionados para la actividad biológica en el desarrollo y formulación de fitofármacos de esta naturaleza (con contenido de minerales). Lo anterior basado en las interacciones físicas y químicas entre los componentes co-extractivos que a menudo se pasan por alto pero pueden influenciar mucho en la estabilidad de dichos productos. Permitiendo así valorar cuantitativamente en estudios de estabilidad de Fitofármacos primordialmente el analito (metabolitos con indicación fitomedicinal) lo anterior en base que los vehículos como jarabes simple no muestran alteración física (cambios de pH) pero si alteración química por degradación de la matriz vegetal con otros metabolitos presentes.



RECOMENDACIONES



- Ensayar metodologías de estabilidad de medicamentos tales como Método de Tootill, Método de la tabla de estabilidades, Método del coeficiente de temperatura, Método de Arrhenius a fin de establecer el modelo que mejor se ajuste al fitofármaco considerando su matriz natural.
- Considerar en el diseño de estudio de estabilidad de fitoterápicos modelos como Matrixing o Bracketing para mayor fiabilidad de los resultados obtenidos en lotes a estudiar.
- Valorar cuantitativamente en estudios de estabilidad de Fitofármacos el analito con indicación fitomedicinal por las causas de alteración química por degradación de la matriz vegetal con otros metabolitos presentes que estos presentan
- Considerar la adición de antioxidantes naturales en la elaboración de fitofármacos, tomando en cuenta la facilidad de procesos de óxido reducción por interacción con otros compuestos. Que pueden darse
- Almacenar productos de esta naturaleza fitomedicinal indicados por su contenido mineral protegido de la luz en envases color ámbar, a baja temperatura (28°C) lo anterior considerando que a temperatura por encima de los 37 °C cercanos a 40 °C disminuyen la vida media y tiempo de validez de dichos productos por acelerar la cinética de degradación.



BIBLIOGRAFIA

1. José O. Mora, MD.2007. Estrategia integrada de lucha contra la anemia (SIGC) ha reducido significativamente anemia en las mujeres y los niños en Nicaragua. Recuperado el 16 de mayo del 2010 en <http://www.micronutrient.org>
2. Revista enlace. Plantas para la anemia. Recuperado el 20 de junio del 2010 en <http://revistaenlace.simas.org.ni/articulo/369>.
3. Enrique Benavides. Espectroscopía de absorción atómica. Ley de Lambert Beer. Rincón del vago. Recuperado el 25 de junio del 2010 en <http://html.rincondelvago.com>.
4. Carlos Armando Ortiz. Manuel Castillo. Espectrofotómetro de absorción atómica. Recuperado 25 de junio del 2010 en <http://docs.google.com>.
www.itescam.edu.mx/principal.
5. Reglamento Técnico Centroamericano. RTCA 11.01.04:09. Productos farmacéuticos. Estudios de estabilidad de medicamentos para uso humano. Ministerio de salud pública y asistencia social (Guatemala). Consejo superior de salud pública (El Salvador). Ministerio de salud (Nicaragua). Secretaría de la salud (Honduras). Ministerio de salud (Costa Rica). Ed. Ministerio de economía, MINECO. Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACYT. Ministerio de fomento, industria y comercio, MIFIC. Secretaría de industria y comercio, SIC. Ministerio de economía, industria y comercio, MEIC.
6. Lic. Elena Balladares. León, 2010. Apuntes básicos de EJE. Estudio de inestabilidad de los medicamentos.
7. Lic. Roberto Sánchez. León, 2008. Apuntes básicos de fisicoquímica. Cinética de las reacciones.



8. Documentos google. Jarabes. Soluciones. Formato PDF .Recuperado el 16 de octubre del 2011 en <http://docs.google.com>
9. José Luis Vila jato. 1997. Ed. Tecnología farmacéutica. Vol. II. Formas farmacéuticas.
10. Reglamento Técnico Centroamericano. RTCA 11.04.41:06. Productos Naturales de uso Humano. Productos Naturales con Propiedades Medicinales. Etiquetado de Productos Naturales. Ministerio de salud pública y asistencia social (Guatemala). Consejo superior de salud pública (El Salvador). Ministerio de salud (Nicaragua). Secretaría de la salud (Honduras). Ministerio de salud (Costa Rica). Ed. Ministerio de economía, MINECO. Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACYT. Ministerio de fomento, industria y comercio, MIFIC. Secretaría de industria y comercio, SIC. Ministerio de economía, industria y comercio, MEIC.
11. Marcela Licata. Nutrición. El hierro en la nutrición. Lic. Recuperado el 10 de octubre del 2010 en <http://www.zonadiet.com/nutricion/hierro.htm>.
12. Mariela Forrellat Barrios, Dra. Hortensia Gautier du Défaix Gómez y Dra. Norma Fernández Delgado. Rev. Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2000; 16(3):149-60. Artículos de Revisión. Instituto de Hematología e Inmunología Metabolismo del hierro MC. Formato PDF. Recuperado el 12 de marzo del 2011 en <http://bhttp://bvs.sld.cu/revistas/.htm>.
13. Dr. Enrique Oyarzún Ebensperger. Enrique Donoso. Edición HTML. Dr. José Ignacio Badía Arnaiz. Alto riesgo obstétrico. Control Prenatal. Nutrición. Recuperado el 12 de marzo del 2011.
14. Documentos google. Arboles de Centroamérica. Cassia grandis. Pmd. Formato PDF. Recuperado el 02 de agosto del 2010 en <http://docs.google.com/:www.arbolesdecentroamerica>.



15. Juana Tillán Capó, Jorge Rodríguez Chanfrau, Juan Miguel Gómez Mirabal, Zenia Pardo Ruíz y Sara Agüero Fernández. Rev. Cubana Farm. 2004; 38(3). Productos Naturales. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos. Actividad antianémica de la *Cassia grandis* L. Recuperado el 03 de septiembre del 2010. <http://bvs.sld.cu/revistas/.htm>.
16. Lic. Alicia Lagarto Parra y Téc. María Isbel Guerra Sardiñas. Rev. Cubana Plantas Medicinales 2000; 5(2):68-70. Formato PDF. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). Departamento de Investigaciones Biológicas Toxicidad aguda oral de 3 formas farmacéuticas a partir de *Cassia grandis* L.
17. Documentos google. *Cassia grandis* L. Formato PDF. Recuperado el 02 de agosto del 2010 en <http://orton.catie.ac.cr/.pdf>.
18. Piedad Cecilia Zapata Arango. Turrialba, Costa Rica, 2010. Efecto del guácimo (*Guazuma ulmifolia*), carao (*Cassia grandis*) y roble (*Tabebuia rosea*) sobre la productividad primaria neta aérea y composición florística de pasturas naturales en Muy Muy y Matiguás, Nicaragua. Recuperado el 02 de agosto del 2010 en <http://orton.catie.ac.cr/pdf>.
19. D. E. García / M. G. Medina / J. Humbría / C. Domínguez / A. Baldizán / L. Cova / M. Soca. 2006. Composición proximal, niveles de metabolitos secundarios y valor nutritivo del follaje de algunos árboles forrajeros tropicales. Universidad de Córdoba, España. Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal. Recuperado el 02 de agosto del 2010 en <http://redalyc.uaemex.mx/html>.
20. Miguel Ángel Morales Segura. Juan Pablo Morales Montecinos. 2009. del libro: Plantas medicinales y medicina natural (2da edición). Plantas medicinales, fitofármacos y fitomedicamentos: hacia una fitomedicina (Fitoterapia moderna y racional), basada en la evidencia científica. Recuperado el 7 de febrero del 2012. <http://www.sochifito.cl//publicacion/PlantasMedicinalesFitofarmacosyFitomedicamentos.pdf>.



ANEXOS



Cassia grandis L. FAMILIA: Fabaceae

I. DENOMINACION, SINONIMOS Y EQUIVALENCIAS

1. Denominación: Carao

2. Sinónimos:

Bactrylobium grande, Bactrylobium molle, Cassia brasiliana, Cassia brasiliensis
Cassia mollis, Cassia pachycarpa, Cassia regia, Cathartocarpus brasilianus,
Cathartocarpus erubescens, Cathartocarpus grandis. (14)

Nombres comunes:

beef-feed, bucut, cañafistula, carago, caragua, caragüe, carámano, carao, Petén, mucut, sándal, stinkingtoe. (14)

II. DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Árbol mediano que alcanza normalmente 10-18 m de altura y 45-80 cm de DAP, pero puede alcanzar hasta 30 m y 100 cm de DAP. Tronco cilíndrico que ramifica a media altura para producir una copa irregular, redondeada o esparcida con ramas algo colgantes. La corteza es gruesa y lisa, de color gris parduzco. Las flores rosadas, grandes y vistosas son un rasgo distintivo de esta especie, y aparecen en racimos de 10-20 cm de largo, con 15 o más flores cada uno y a veces recubren toda la copa del árbol. El otro distintivo de la especie son las vainas grandes, rojizas, marrones o negras de hasta 75 cm de largo que necesitan un año para madurar. Son de las más grandes de entre las especies de esta familia y no se abren por si solas al madurar. (14)

III. DATOS AGROTECNOLÓGICOS

1. Hábitat:

Prefiere lugares húmedos, aunque también prospera en sitios con estación seca absoluta de 5-6 meses. En áreas secas prefiere los márgenes de ríos. Es parte de bosques semicaducifolios de tierras bajas y ecosistemas de ribera. También muy común en lugares de clima fresco. (14)



2. Distribución geográfica:

Ecología

El carao es una especie nativa de las regiones tropicales de América, aparentemente originario de la Amazonía. El árbol se encuentra en Cuba, Puerto Rico, Jamaica y también en Hawaii. En América continental se encuentra en estado natural desde México hasta Brasil incluyendo Surinam. En Nicaragua está en todo el País. Prefiere lugares muy húmedos y se le puede localizar a orillas de los ríos creciendo espontáneamente, formando bosques en galería. Esta especie prospera en sitios con una temperatura entre 22 °C y 26 °C y precipitación de 1.000 a 3.200 mm anuales. Es común en los claros naturales de los bosques tropicales semidecíduos y en las sabanas. Prefiere suelos de textura arenosas a francas, ligeras a medias, pH ácido y altitud de 0-800 msnm. El follaje comienza a caer a principios de la temporada seca (enero), lo que les deja completamente al desnudo en marzo. Durante el corto período sin hojas, el árbol produce abundantes flores en racimos axilares. La floración se produce entre marzo y abril donde empieza la generación de nuevo follaje. ⁽¹⁸⁾

Natural

Desde el Sur de México a través de todo América Central y las Antillas hasta Brasil. ⁽¹⁴⁾

Plantada

Se ha plantado en Guatemala, Nicaragua, Honduras y en Costa Rica en la zona de bosque húmedo, con seis meses secos, a una elevación de 40 msnm. ⁽¹⁴⁾

IV. Drogas empleadas y uso tradicional

En muchos países se utiliza por sus propiedades medicinales, pues extractos de la planta exhiben actividad contra los dermatofitos más comunes. La cocción de la hoja con sal se bebe para males del tracto digestivo. Lavado y masaje con las hojas molidas se usa para la picazón de la piel. La bebida de la hoja, flor, pulpa del fruto o semilla actúa contra la histeria, nerviosismo, pero puede provocar el aborto en mujeres embarazadas. La raíz macerada en alcohol se aplica como tintura para infecciones de la piel.



Para la fiebre y el reumatismo se bebe la infusión de la raíz y la corteza. En Honduras se machaca la hoja y se aplica sobre la piel para hongos, sarna, herpes, jiotos y paño blanco. Para la anemia se prepara el fruto en refresco o en leche y se toma un vaso por la mañana y por la noche. Para la tos y el hígado se toma un vaso del fresco del fruto tres veces al día. Las flores machacadas en manteca de cerdo se usan para curar la sarna de la cara de los perros. ⁽¹⁴⁾

V. PARA CADA DROGA

1. Denominación:

Cassia grandis L.

2. Definición:

Parte aérea de la planta, vaina, seca.

3. Obtención:

El mejor momento para la recolección en América Central es de marzo a abril. Las vainas se recolectan de los árboles cuando tienen un color marrón oscuro o negro. A continuación se secan al sol por uno o dos días (3-4 horas por día) y se golpean para liberar la semilla, la cual se separa manualmente de las vainas rotas. Se remojan en agua por 2-3 días para disolver la cubierta mucilaginoso, se lavan y se secan. ⁽¹⁴⁾

4. Descripción macroscópica:

El tronco mide 70 cm de diámetro, tiene una corteza lisa y de color grisáceo. Las hojas, son compuestas, alternas, penninervias, están colocadas en dos filas (dícticas) sobre sus ramitas. Las flores son de color rosado, tienen forma de copa y están dispuestas en inflorescencias terminales en forma de racimos cortos. El fruto es un vaina de color negro, su forma es cilíndrica, tienen varios compartimientos, cuando se abren expiden un olor desagradable y contiene muchas semillas dispuestas transversalmente. Las semillas son de color amarillo, aplanadas. ⁽¹⁴⁾



5. Descripción microscópica:

Las vainas contienen tabiques internos con una semilla negra y plana entre cada dos tabiques. Las semillas vienen recubiertas de una pulpa dulce de color café o negro. Las hojas son compuestas alternas paripinnadas con 15 a 20 pares de hojuelas opuestas oblongadas de 2 a 5 cm de largo y de 1 a 1.5 cm de ancho, ápice mucronado base redondeada, en vez verde claro y haz verde oscuro pubescente. Las inflorescencias en racimos axilares o terminales con 15 o más flores de color rosado intenso, zigomorfas, cáliz de 1.3 a 1.5 cm de largo, corola con 5 pétalos glabros, estambres dorsifijos, de antera pubescente. (17)

Composición química:

Niveles de metabolitos secundarios

Metabolitos							
Especie	FT	TT	TPP	TC	TH	SAP	Alc T
C. grandis	5,61 ^a	3,59b	3,64 ^a	4,70b	0,28b	1,62c	0,32b

§ FT: polifenoles totales; TT: taninos totales; TPP: taninos que precipitan las proteínas, como equivalente de ácido tánico; TC: taninos condensados, como equivalente de leucocianidina; TH: taninos hidrolizables, como equivalente de ácido gálico; Sap: saponinas, como equivalente dediosgenina; AlcT: alcaloides totales. nd: no detectado. EE: Error estándar. Emodina de aloe, centaureidin, catequina, miristicina, 2,4-dihydroxybenzaldehyde, 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde, 2,4,6 trimethoxybenzaldehyde-, y el beta-sitosterol.

Tinturas y extractos

La raíz macerada en alcohol se aplica como tintura para infecciones de la piel.



Caracteres organolépticos

Fruto: color café oscuro, indehiscente. Tiene una sustancia melosa color café oscuro por dentro del fruto que es dulce y un poco astringente.

Componentes terapéuticos:

Los estudios de caracterización química del polvo seco del fruto demostraron la presencia de esteroides y terpenos, aceites esenciales, azúcares reductores, aminoácidos, aminas, saponinas, glicósidos y polisacáridos. También se detectó minerales tales como potasio, magnesio, cobalto, hierro y níquel. (Águila Y. Caracterización de una materia prima con propiedades antianémica, a partir de un producto natural. Tesis de Licenciado en Farmacia. Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de la Habana, 1999). (15)

Favorece tanto el incremento de los niveles de hierro en plasma, como la formación de hemoglobina en los eritrocitos. *C. grandis* (5,61%) polifenoles, taninos que precipitan las proteínas (3,64%). (15)

FICHA TÉCNICA DE SEGURIDAD Y EFICACIA

Formas farmacéuticas:

Ungüento, tinturas, jarabe

Indicaciones terapéuticas

La decocción de hojas, fruto y corteza se usa por vía oral para tratar la anemia, hemorragia nasal, enfermedades del hígado, infección urinaria, histeria, resfrío y tos. Por vía tópica se aplica un ungüento de hojas para tratar afecciones dermatomucosas (herpes, llagas, tiña, vitiligo). De la raíz se extrae un líquido antiséptico utilizado en la cura de heridas, la corteza es utilizada como cicatrizante. (16)

A las hojas y fruto se le atribuye propiedad antianémica, antimicótica, antiséptica, astringente, depurativa, diurética, estimulante, expectorante, febrífuga, galactagoga, laxante, mineralizante, pectoral, purgante, sedante y tónica. A la raíz se le atribuye propiedad febrífuga, purgante y tónica. (16)



Posología y método de administración

Jarabe: Como antianémico, tomar 2 a 3 cdas al día.

Crema: Como antimicótico, aplicar localmente 3 veces al día.

Extracto: Como antimicótico, aplicar como pinceladas 3 veces al día.

1 ml. de tintura para 10 ml. de vehículo = Microdosis Administrar dos gotas cuatro veces al día. ⁽¹⁶⁾

Contraindicaciones:

Ninguna conocida hasta la fecha

Advertencias y precauciones especiales

Ninguna conocida hasta la fecha

Interacciones con otros medicamentos y otras interacciones

Ninguna conocida hasta la fecha

Embarazo y lactancia:

Ninguna conocida hasta la fecha

Efectos adversos

Ninguna conocida hasta la fecha

Sobredosificación

No existen reportes en la literatura

Propiedades farmacodinámicas

Experimentos in vitro

Estudios antimicrobianos demuestran que la tintura de hojas es activa contra *P. Aeruginosa*, *S. Pyogenes* y *S. Aureus*, con una concentración mínima inhibitoria (CIM) de 50 mg/mL. Es inactiva contra *C. Albicans*. ⁽¹⁶⁾



La decocción de hojas es activa contra *E. Floccosum*, *M. Gypseum*, *T. Mentagrophytes* y *T. Rubrum*, con una CIM de 300-500 mg/mL; presenta actividad fungicida y fungistática. Se ha demostrado que la infusión de las hojas no tiene actividad diurética en ratas. (16)

Experimentos in vivo

Se utilizaron ratas Wistar machos procedentes de la colonia del Laboratorio de Investigaciones Biológicas del Centro de Investigaciones y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM), con una masa corporal comprendida entre 250 y 300 g, que se mantuvieron en una sala con temperatura controlada de 22 ± 2 °C, lecho de viruta con cambio cada 48 h y ciclos de luz-oscuridad de 12 x 12 h. (15)

Procedimiento:

Todos los animales fueron sometidos durante 15 días a una dieta semisintética deficiente en hierro y extracciones de 2,5 mL de sangre del plexo ocular 3 veces por semana, hasta provocar estados anémicos en los animales con contenido de hemoglobina en sangre menores de 9 g/dL. (15)

Una vez alcanzado el estado de anemia, los animales se distribuyeron al azar en 3 tratamientos con 5 animales cada uno: 1) dieta semisintética, 2) dieta semisintética suplementada con 15 mg de hierro/ kg de dieta, 3) dieta semisintética suplementada con 15 mg de hierro/kg de dieta y 750 mg/kg de peso corporal de polvo seco de *Cassia grandis* L.

La fuente de hierro utilizada fue el sulfato ferroso mezclado en la dieta, y el polvo de *Cassia grandis* L. se administró en forma de suspensión en carboximetilcelulosa al 0,5 % con cánula intragástrica, durante 15 días. Transcurrido el tiempo de tratamiento, los animales se anestesiaron para la extracción de sangre del plexo ocular con vistas a determinar el volumen celular, la concentración de hemoglobina mediante el método de cianometahemoglobina⁷ y el contenido de hierro en plasma. (15)



Valores medios ($\bar{X} \pm DE$) de hemoglobina (Hb), hematocrito (Hto) y hierro (Fe) en plasma de ratas suplementadas con hierro con polvo seco de *Cassia grandis* L. o sin él (inicio y al final de los 15 días de tratamiento)

Tratamientos	Inicio Hb g/dL	Inicio % Hto	Final Hb g/Dl	Final % Hto	Fe-plasma final mg/100 mL
Dieta sin suplementar (control)	6,72 ± 0,60	34 ± 2,5	6,79 ± 1,18 ^a	49 ± 4,2	2,83 ± 0,91 ^a
Dieta + Fe 15 mg/kg de dieta	6,76 ± 0,66	32 ± 2,7	10,65 ± 1,54 ^b	52 ± 4,5	3,17 ± 0,66 ^a
Dieta + Fe 15 mg/kg de dieta + Cassia 750 mg/kg de peso corporal	6,82 ± 0,65	32 ± 4,5	14,06 ± 0,82 ^c	48 ± 5,5	4,7 ± 0,30 ^b
Significación	NS	NS	p < 0,01	NS	p < 0,01

Letras desiguales difieren significativamente p < 0,01 ⁽¹⁵⁾

Estudios farmacológicos en humanos

No se encontraron reportados

Estudios clínicos

Propiedades farmacocinéticas

Toxicidad

En la literatura no se encuentra referencias sobre la toxicidad de esta planta, aunque se plantea que la pulpa del fruto posee propiedades abortivas. ⁽¹⁵⁾



196 XV. Analytical procedures for stability testing of phytopharmaka

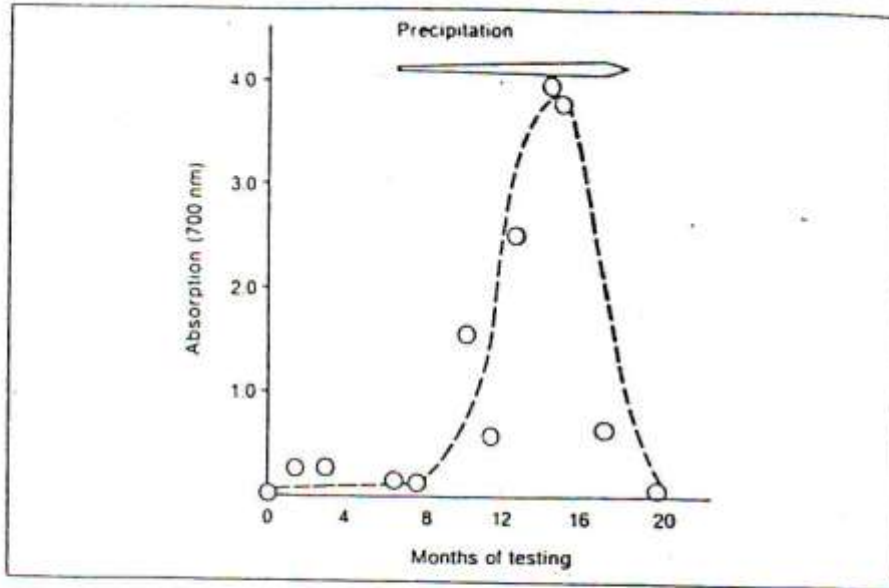


Fig. 8: Time course of turbidity and precipitation in a high-grade tannine plant extract

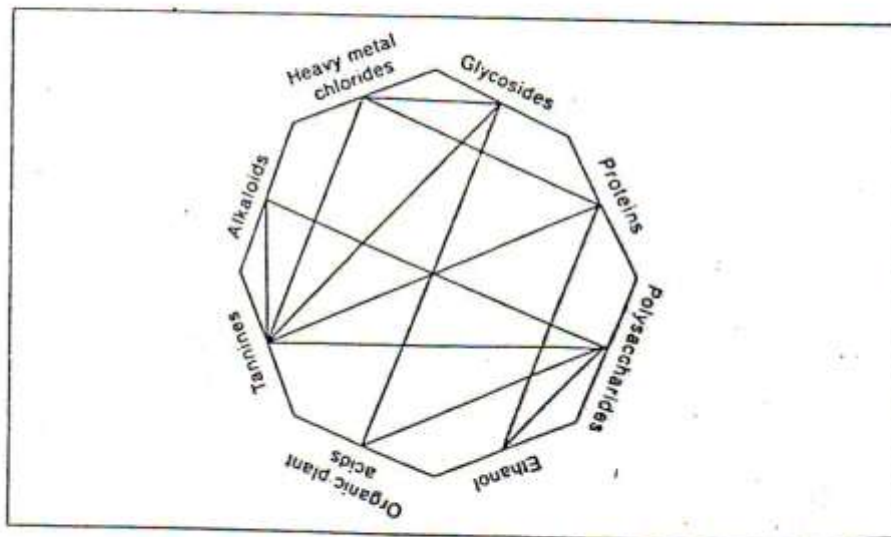


Fig. 9: Possible interactions between groups of plant ingredients and extract components

4.

Be
thi
su
thi
p
th
at

th
of
cc
e
as
q
s
p

m
r
o
c
o
c
i
e