

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



PROPUESTA DE TRES PREFORMULACIONES DE UN JARABE
ANTIDIARREICO A BASE DE LOS EXTRACTOS DE HOJAS SECAS DE
***Psidium guajava*, L. (GUAYABO).**

TRABAJO DE GRADUACION PRESENTADO POR

DENIS MARISOL MEMBREÑO CANALES

GILBERTO VLADIMIR MENJIVAR ROQUE

PARA OPTAR AL GRADO DE:

LICENCIATURA EN QUIMICA Y FARMACIA

ENERO 2009

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA.

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MSc. RUFINO ANTONIO QUEZADA SANCHEZ

SECRETARIO GENERAL

LIC. DOUGLAS VLADIMIR ALFARO CHAVEZ

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANO

LIC. SALVADOR CASTILLO AREVALO

SECRETARIA

MSc. MORENA LIZETTE MARTINEZ DE DIAZ

COMITE DE TRABAJO DE GRADUACION

COORDINADORA GENERAL

Licda. María Concepción Odette Rauda Acevedo

**ASESORA DE AREA DE CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS
FARMACEUTICOS, COSMETICOS Y VETERINARIOS**

MSc. Rocío Ruano de Sandoval

**ASESORA DE AREA DE INDUSTRIA FARMACEUTICA, COSMETICA Y
VETERINARIA.**

Licda. Mercedes Rossana Brito

DOCENTES DIRECTORES

Licda. Ana Cecilia Monterrosa Fernández

Lic. Guillermo Antonio Castillo Ruiz

AGRADECIMIENTOS

A LA FACULTAD de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, por habernos formado profesionalmente.

A NUESTROS DOCENTES DIRECTORES, Licda. Cecilia Monterrosa y Lic. Guillermo Castillo, quienes nos concedieron mucho tiempo, paciencia, orientación, apoyo y entusiasmo en la realización de nuestro trabajo de graduación.

LICENCIADOS Y LOS LABORATORISTAS DE LAS DIFERENTES CÁTEDRAS Y BODEGAS DE LA FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR Y DEMAS UNIVERSIDADES, AMIGOS Y DIRECTOR ESPIRITUAL, quienes se vieron involucrados con su ayuda en la realización de la parte bibliográfica y experimental de nuestro trabajo de graduación.

DENIS Y VLADIMIR.

DEDICATORIA

A DIOS PADRE TODOPODEROSO, porque permaneciendo con él y en él ocurren todos los grandes sucesos de la vida y en ausencia de él nada es posible.

A DIOS HIJO NUESTRO SEÑOR JESUCRISTO, por ser él gran ejemplo y modelo a seguir en mi vida, ejemplo de paciencia, constancia, humildad y trabajo.

A DIOS ESPÍRITU SANTO, por ser él la luz que ilumina mi camino y quien concede sabiduría, entendimiento y ciencia en todo gran proyecto.

A MIS PADRES, por ser ellos quienes con gran dedicación y esfuerzo me han ayudado a desarrollarme en mi vida.

Gilberto Vladimir Menjívar Roque

DEDICATORIA

A DIOS TODOPODEROSO, por darme la vida, la orientación, fortaleza y guía para seguir adelante en mi vida y porque es él quien me ha concedido la sabiduría para poder desenvolverme como profesional y de esta manera el gran don de poder servirle desde mi profesión.

A MIS PADRES, por su dedicación, esmero, apoyo y sacrificio, por luchar conmigo para que pudiera culminar mi carrera, en especial a ti Mamá gracias por tus oraciones.

A MIS SOBRINITAS, HERMANOS, HERMANAS Y MI ABUELO quienes son una bendición y parte significativa muy grande en mi familia. Gracias por darme motivos de seguir desarrollándome intelectual y profesionalmente.

A MI AMIGO Y COMPAÑERO VLADI, así como a su familia, gracias por su apoyo, amistad, confianza, paciencia, esfuerzo y oraciones para poder lograr este proyecto.

Denis Marisol Membreño Canales

INDICE

Resumen

Capítulo I

1.0 Introducción. xvi

Capítulo II

2.0 Objetivos. 19

2.1 Objetivo general

2.2 Objetivos específicos

Capítulo III

3.0 Marco teórico.

3.1 TANINOS. 21

3.2 MONOGRAFÍA de *Psidium guajava*, L. 32

3.3 Enfermedades Diarreicas Agudas (EDAS). 37

3.4 JARABES. 41

Capítulo IV

4.0 Diseño metodológico.

4.1 Investigación bibliográfica. 56

4.2 Investigación de campo.	57
4.2.1 Universo y muestra.	
4.2.2 Recolección de la muestra.	
4.2.3 Preparación de la muestra.	
4.3 Investigación de laboratorio.	58
Capítulo V	
5.0 Resultados.	81
Capítulo VI	
6.0 Conclusiones	103
Capítulo VII	
7.0 Recomendaciones.	107
Bibliografía.	
Glosario	
Anexos.	

INDICE DE ANEXOS

ANEXO N°

- 1 Identificación de taninos mediante pruebas específicas.
- 2 Análisis cualitativo.
- 3 Preparación de la muestra empleando el método espectrofotométrico del tungsto-molibdico-fosfórico para taninos.
- 4 Cálculos de cuantificación de taninos en tinturas y concentrados aplicando la ley de Beer.
- 5 Cálculo del volumen de los diferentes concentrados.
- 6 Cálculo de la cantidad de materia prima utilizadas en la fabricación de los tres lotes de jarabe.
- 7 Morfología de las colonias de bacterias patógenas.
- 8 Recuento total de microorganismos mesófilos aerobios en placa.
- 9 Técnica de elaboración del jarabe simple al 55% p/v y técnicas de fabricación de jarabes.
- 10 Monografías de las materias primas utilizadas en la fabricación del jarabe.
- 11 Fotografías de la etapa de investigación de laboratorio.
- 12 Modelo de etiqueta y caja para las preformulaciones.
- 13 Informe del análisis microbiológico del área de producción después de la descontaminación.
- 14 Informes del control microbiológico ambiental durante el proceso de producción.
- 15 Informes del análisis microbiológico de los jarabes.

INDICE DE TABLAS

TABLA N°

- 1 Datos biológicos del uso de taninos en el procesamiento de alimentos como floculante.
- 2 Resultados esperados al realizar el análisis cualitativo.
- 3 Tratamiento que se les dio a las soluciones blanco, patrón y muestra previo a la cuantificación.
- 4 Resultados de Análisis cualitativo en tinturas al 15%, 20% y 25% p/v.
- 5 Resultados de Análisis cualitativo en concentrados al 15%, 20% y 25% p/v.
- 6 Datos de absorbancia en muestras de tintura y concentrados a 700 nm.
- 7 Concentración de taninos (mg/mL) en las tinturas y en los concentrados.
- 8 Porcentaje de pérdida de taninos después del proceso de concentración.
- 9 Resultados de miscibilidad experimental.
- 10 Concentración de taninos y volumen de concentrado necesario para elaborar 60.0 mL de cada preformulación.
- 11 Cantidad de materia prima para 60.0 mL y 100.0 mL de jarabe.
- 12 Cantidad de materia prima para cada preformulación de jarabe.
- 13 Pruebas físicas oficiales: valores experimentales de pH, Viscosidad y Volumen deseable para cada lote de jarabe.
- 14 Pruebas físicas no oficiales: valores experimentales de Transparencia, Color, Olor, Sabor, Cuerpos extraños y Gravedad específica.
- 15 Cantidad de unidades formadoras de colonias en cada uno de los tres lotes de jarabe.
- 16 Cantidad de unidades formadoras de colonias obtenidas después de efectuar la descontaminación microbiológica.

- 17 Cantidad de unidades formadoras de colonias obtenidas durante el proceso de producción de los tres lotes de jarabe.
- 18 Preformulación de 60.00 mL, 100.00 mL y 1500.00 mL de jarabe con extracto concentrado al 15% p/v de material vegetal.
- 19 Preformulación de 60.00 mL, 100.00 mL y 660.00 mL de jarabe con extracto concentrado al 20% p/v de material vegetal.
- 20 Preformulación de 60.00 mL, 100.00 mL y 900.00 mL de jarabe con extracto concentrado al 25% p/v de material vegetal
- 21 ***Escherichia coli***. Morfología de las colonias en agar Mac Conkey.
- 22 ***Salmonella sp.*** Morfología de las colonias.
- 23 ***Pseudomona aeruginosa***. Morfología de las colonias.

INDICE DE FIGURAS

FIGURA N°

- 1 Estructura química del Ácido gálico.
- 2 Estructura química del Ácido hexahidroxi difénico (HHDP).
- 3 Estructura química de β – 1,2,3,4,6-pentagaloi-O-D-glucosa.
- 4 Estructura química de β -D-glucosa.
- 5 Estructura química de la Casuarictina, del radical galoi éster y del radical proveniente del ácido hexahidroxi difénico (HHDP).
- 6 Diferentes estructuras químicas de taninos condensados.
- 7 Flor y hojas de *Psidium guajava*.
- 8 Hojas frescas y hojas secas de *Psidium guajava* (guayabo).
- 9 Elaboración de la tintura hidroalcohólica de hojas secas de *Psidium guajava* (guayabo).
- 10 Resultados de Análisis cualitativo en tinturas y concentrados al 15%, 20% y 25% p/v. El número del tubo corresponde a la prueba señalada en la tabla N° 5.
- 11 Recuento total de microorganismos mesófilos aerobios en placa.
- 12 Descontaminación y comprobación de la descontaminación del área de trabajo.
- 13 Proceso de filtración de la tintura al 15% p/v.
- 14 Preparación de la dilución de tintura al 15% p/v.
- 15 Proceso de concentración de la tintura al 15% p/v.
- 16 Diferentes etapas en la producción del jarabe con extracto al 15% p/v.

RESUMEN

La presente investigación tiene como finalidad el proponer tres jarabes antidiarreicos a base de los extractos de hojas secas de *Psidium guajava*, L. (guayabo); el trabajo contempla la identificación de la especie vegetal, la obtención del extracto hidroalcohólico “tintura” por maceración, la obtención del concentrado por evaporación de la tintura, la realización de pruebas cualitativas preliminares para la identificación específica de taninos tanto en tinturas como en concentrados, la cuantificación de los taninos por el método de espectrofotometría UV-visible en tinturas como en concentrados, la producción de tres jarabes a concentraciones diferentes de extracto vegetal y por último la realización de los controles físicos en las tres preformulaciones.

La identificación y recolección de la especie en estudio se hizo en la zona paracentral del país; luego se le brindó un tratamiento previo a la muestra en laboratorio de Química General de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador y se preparó la especie vegetal para realizar una extracción hidroalcohólica por el método de maceración; este macerado obtenido de tintura se concentró hasta la cuarta parte, luego tanto a la tintura como al concentrado se les realizaron pruebas preliminares específicas de identificación de taninos hidrolizables, para posteriormente cuantificar taninos en tintura como en el concentrado por espectrofotometría UV-visible a 700 nm de longitud y aplicando la ley de Beer para obtener los cálculos respectivos. Es de suma relevancia aclarar que la concentración de taninos con la que se

formuló el jarabe empleando extracto ya concentrado, es la misma concentración de taninos que se encontró en la tintura original sin evaporar.

Al producto terminado se le realizaron controles de calidad físicos oficiales, no oficiales y controles de calidad microbiológicos.

El producto terminado presentado como jarabe, no se garantiza inocuo para el consumo humano ya que presenta cierta cantidad de bacterias aeróbicas, hongos y levaduras, además no se cuenta con especificaciones microbiológicas para jarabes elaborados con extractos vegetales; por esto se recomienda realizar análisis microbiológicos tanto al producto terminado como a las materias primas utilizadas en la producción.

Además se recomienda llevar a cabo estudios clínicos a las concentraciones propuestas en este trabajo para determinar el efecto terapéutico deseado.

I. INTRODUCCIÓN

1.0 INTRODUCCIÓN

En el año 2004, según estudios del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS), las diarreas ocuparon el cuarto lugar dentro de las diez primeras causas de morbilidad atendidas en Consulta Ambulatoria.

Así también, se observó que el grupo de edad en el que se dio el mayor número de casos fue la población infantil: niños de cuatro años de edad o menores.

Este fenómeno se ha mantenido constante a lo largo del tiempo. ⁽³¹⁾

Es necesario pues, que tanto el equipo de salud, la población en general y especialmente las personas con cierto nivel de educación, aporten algo para dar una solución efectiva a este problema que afecta a una gran parte de la sociedad.

Por otra parte el uso de la ciencia Botánica moderna empezó durante los siglos XV a XVII con los estudios y escritos de los herbolarios, quienes se dedicaron a la descripción y a la ilustración de miles de especies vegetales. ⁽¹⁰⁾ El ***Psidium***

guajava, L. (guayabo), se ha utilizado tradicionalmente como antidiarreico en muchos países latinoamericanos como por ejemplo Cuba, México, Guatemala, El Salvador; y en otros continentes tales como África Occidental y en la India. Su extracto de hojas, contiene entre otros compuestos químicos, taninos y se ha planteado que la presencia de éstos está relacionada con la actividad antidiarreica que se le atribuye. ⁽¹⁸⁾ Son estos hechos los que le dan la relevancia al farmacéutico como parte del equipo de salud y conocedor de la ciencia botánica para desarrollar un preparado medicinal antidiarreico a base de los extractos de hoja de guayabo.

Por estas razones el desarrollo de la presente investigación radica en torno a la recolección y tratamiento del material vegetal de la hoja de guayabo, la extracción de taninos, el análisis cualitativo el cual se llevará a cabo con reacciones específicas de identificación para grupos funcionales fenólicos y el análisis cuantitativo del extracto que se realizará por medio del método de espectrofotometría Ultravioleta-Visible a 700 nm, para posteriormente proponer tres preformulaciones de jarabes antidiarreicos, cada uno con diferente concentración del principio activo, con ésto se tendrá un aporte para que en futuras investigaciones nacionales se pueda determinar clínicamente cuál de las tres preformulaciones ejerce el efecto terapéutico esperado y de esta manera sirva como una forma alternativa para que pueda acompañarse al tratamiento del paciente.

II. OBJETIVOS

2.0 OBJETIVOS.

2. 1. OBJETIVO GENERAL.

Proponer tres preformulaciones de un jarabe antidiarreico a base de los extractos de hojas secas de *Psidium guajava*, L. (guayabo).

2. 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

2.2.1 Identificar la especie vegetal a utilizar.

2.2.2 Obtener por maceración el extracto hidroalcohólico.

2.2.3 Realizar las pruebas cualitativas preliminares para la identificación de taninos en el extracto vegetal.

2.2.4 Cuantificar los taninos en las tinturas y en los concentrados de la especie vegetal por espectrofotometría UV-visible.

2.2.5 Preformular tres jarabes a concentraciones diferentes de extracto vegetal.

2.2.6 Realizar los controles físicos en las tres preformulaciones.

III. MARCO TEÓRICO

3.0 MARCO TEÓRICO.

3.1 TANINOS.

Definición.

Los taninos son compuestos fenólicos hidrosolubles de sabor áspero y amargo. Suelen localizarse en determinadas partes de la planta, como las hojas, los frutos, la corteza o el tallo ⁽²⁴⁾ Si bien aparecen a menudo en los frutos inmaduros, los taninos suelen desaparecer durante la maduración.

Los taninos son compuestos químicos no cristalizables que forman con el agua soluciones coloidales de reacción ácida y de sabor muy acre. A menudo se presentan como mezclas de polifenoles, muy difíciles de separar porque no se cristalizan. Algunos autores prefieren denominarlos “extractos de taninos” y no “taninos”. Los grupos fenólicos de los taninos son los responsables de sus propiedades astringentes y antisépticas, y de las coloraciones que dan con las sales de hierro. ⁽⁷⁾

Definición Clásica

Compuestos fenólicos hidrosolubles que tienen un peso molecular comprendido entre 500 y 3.000, que presentan, junto a las reacciones clásicas de los fenoles, la propiedad de precipitar alcaloides, gelatina y otras proteínas. ⁽⁵⁾

Generalidades.

Desde la antigüedad son conocidos por sus propiedades curtientes y astringentes, por lo que se han utilizado tradicionalmente en la industria del

cuero y en terapéutica como cicatrizantes en uso externo y antidiarreicos en uso interno. En uso interno son antidiarreicos y, además de disminuir el peristaltismo, tienen acción antiséptica, esta acción se ejerce también en uso externo, por lo que son útiles en el tratamiento de dermatosis. Son también contraveneno de metales pesados y de alcaloides. Éstos no se pueden considerar ya como una mezcla de compuestos fenólicos desconocidos, sino como moléculas específicas, con estructura química definida.

Su papel en las plantas no se conoce bien todavía, pero su presencia es significativa para el hombre debido a las muchas plantas medicinales, productos alimenticios y bebidas que los contienen, junto con la ya mencionada aplicación en la industria del cuero y otras industrias como colorantes, adhesivos, etc. ⁽⁴³⁾

Propiedades Fisicoquímicas.

Son sustancias generalmente amorfas; solubles en agua para dar disoluciones coloidales; son también solubles en álcalis diluidos, alcohol, acetona y glicerina.

Las disoluciones acuosas tienen una estabilidad variable según su estructura y, en general, son moderadamente estables. En un proceso de extracción con agua caliente (cocimiento o decocción) los taninos elágicos se pueden descomponer en ácido gálico, ácido elágico y otros fragmentos.

Precipitan con numerosos reactivos: sales de metales pesados (Fe, Pb, Zn, Cu), con agua de cal, agua de barita, wolframato sódico, molibdato amónico, proteínas (polvo de piel, gelatina, albúmina, etc.) y alcaloides, para los que son contravenenos eficaces.

Por su carácter fenólico son reductores; reducen los ácidos fosfowolfrámico, fosfomolibdico, etc. Son muy sensibles a la oxidación y más en medio ácido.

Para la detección de los taninos en drogas se puede realizar una serie de ensayos comunes a todos los taninos y otros que permiten distinguir entre hidrolizables y condensados.

Todos los taninos precipitan con solución de gelatina o con fenazona. Los taninos hidrolizables y condensados se pueden diferenciar según el color o precipitación con sales férricas; los taninos hidrolizables dan coloraciones y precipitados azul-negruzcos y los taninos condensados dan precipitados pardoverdosos. Los taninos gálicos dan coloración rosa con iodato potásico y los taninos elágicos, con ácido nitroso en medio acético, dan coloración rosa que vira a púrpura y finalmente a azul. Las proantocianidinas dan color rojo con vainillina-clorhídrico y precipitan con el reactivo de Stiasny, formaldehido-clorhídrico. ⁽⁴³⁾ El material vegetal en estudio (hojas de guayabo) contiene elagitaninos que corresponden a la clasificación de taninos hidrolizables. ⁽¹⁷⁾

Los dos tipos de taninos se diferencian también por su comportamiento en medio ácido en caliente como ya se ha indicado. En el caso de los taninos hidrolizables el ácido gálico y el ácido elágico obtenidos se detectan por cromatografía; igualmente, las antocianidinas se pueden extraer del medio con alcohol amílico e identificarlas por cromatografía. Para el análisis de los taninos en los extractos de drogas se utilizan las técnicas habituales: cromatografía en capa delgada de celulosa o sílice, seguida de observación al UV y pulverización

con reactivos tales como cloruro férrico y ácido fosfowolfrámico; los condensados se pueden revelar además con vainillina-clorhídrico o ácido p-toluensulfónico. En la cromatografía líquida de alta resolución se emplean columnas de fase reversa, fluyendo con un alcohol (etanol) o acetonitrilo-agua y pequeña cantidad de ácido para reprimir la ionización de los grupos fenólicos. ⁽⁴³⁾

Mecanismo de acción de los taninos como antidiarreicos.

El mecanismo de acción que desarrollan los taninos administrados por vía oral, es la formación de una capa protectora sobre la mucosa intestinal. Esta capa protectora se forma cuando los taninos precipitan las proteínas de la superficie celular y de esta forma se evita la acción irritante sobre ella. Los taninos también disminuyen las secreciones y la absorción de toxinas. ⁽⁴⁴⁾

Análisis Cualitativo.

- Ensayo de la piel de venza (Goldbeater's Skin Test). Empapar un pequeño fragmento de venza en ácido clorhídrico al 2%; lavar el fragmento con agua destilada y sumergirlo durante 5 minutos en la solución problema. Lavar con agua destilada y llevar a una solución de sulfato ferroso al 1%. Un color pardo o negro sobre la piel denota la presencia de taninos. La piel denominada goldbeater's skin (venza en español) es una membrana obtenida del intestino del buey y se comporta de forma similar a una piel no tratada con tanino (una

muestra de referencia de polvo de piel, como la utilizada por la farmacopea Británica en el ensayo de taninos de la raíz de ***Krameria triandra*** (ratania) puede obtenerse del Secretariado de la Farmacopea Europea, Estrasburgo).

- Ensayo de la gelatina. Las soluciones de taninos (aproximadamente al 0,5-1 %) precipitan una solución de gelatina al 1% que contenga un 10% de cloruro sódico. El ácido gálico y otros pseudotaninos también precipitan la gelatina si las soluciones están suficientemente concentradas.
- Ensayo de la fenazona. A unos 5 mL de un extracto acuoso de la droga se añade 0,5 g de fosfato ácido de sodio, calentar, enfriar y filtrar. Al filtrado se adiciona solución de fenazona al 2 %. Todos los taninos dan un precipitado coposo y, con frecuencia, coloreado.
- Ensayo para la catequina. Las catequinas por calentamiento con ácidos, forman floroglucinol y, por ello, pueden detectarse mediante una modificación del conocido ensayo de la lignina. Sumergir el palito de un fósforo en el extracto de la planta, desecar, empapararlo con ácido clorhídrico concentrado y calentar cerca de una llama. El floroglucinol producido colorea la madera en rosa o rojo.
- Ensayo para el ácido clorogénico. Cuando un extracto que contiene ácido clorogénico se trata con solución acuosa de amoníaco y se expone al aire, aparece gradualmente un color verde. ⁽¹³⁾

Cuantificación.

La valoración de taninos es delicada; es difícil extraer completamente los taninos a partir del material vegetal y los métodos basados en el carácter fenólico de estos compuestos no son específicos. Se puede aprovechar la capacidad de combinarse con las proteínas, polvo de piel o hemoglobina. El método de polvo de piel es el más utilizado para el control de algunas drogas oficinales. Se puede realizar pesando el residuo de sólidos solubles (S) de un extracto acuoso de la droga y el residuo que queda después de precipitar los taninos con polvo de piel, que corresponde a las sustancias no tánicas (N). La diferencia, S-N, da el contenido en taninos. Este método se puede combinar también con los métodos colorimétricos, basados en las propiedades reductoras de los fenoles, utilizando como reactivos ácido fosfomolibdico o fosfowolfrámico; se determinan en el extracto los polifenoles totales, taninos y no taninos, por colorimetría con el reactivo elegido y después, en una parte alícuota del extracto, se precipitan los taninos con polvo de piel y, una vez filtrado el extracto, se determinan por colorimetría los polifenoles no tánicos; los taninos representan la diferencia.

En el método de la sangre se aprovecha la capacidad de los taninos para precipitar la hemoglobina; la hemoglobina residual se mide por colorimetría y se determina la astringencia relativa (AR), que es la relación de la concentración de un patrón (ácido tánico o geraniína) con la de la solución problema requerida para disminuir la absorbancia del patrón al 50%.⁽⁴³⁾

Toxicidad

Tabla N° 1: Datos biológicos del uso de taninos en el procesamiento de alimentos como floculante. ⁽¹⁵⁾

Animal	Recorrido	Material	LD ₅₀ mg/kg peso corporal	Material Referencia
Rata.	Intragástrico	Tanino del Alepo	1550	Food and Drug Res. Lab. (1964)
	Intragástrico	Tanino de laTara	3700	Food and Drug Res. Lab. (1964)
	Intragástrico	Tanino chino	2800	Food and Drug Res. Lab. (1965)
	Intragástrico	Tanino Siciliano sumac	2650	Food and Drug Res. Lab. (1967)
	Intragástrico	Tanino Douglas fir	7500	Food and Drug Res. Lab. (1967)

El tanino del alepo estimuló el lagrimeo y la depresión del Sistema Nervioso Central (SNC). Los taninos generalmente parecen producir depresión motora y diarrea. Casi todos los estudios preliminares en taninos comerciales de una variedad de fuentes han mostrado hepatotoxicidad. Su relevancia para la evaluación de taninos de grado alimenticio es pequeña porque la presencia de taninos comerciales se excluye por la especificación para materiales de grado alimenticio. Algunos taninos que se encuentran en forma natural, tal como en el té y el café, no son tóxicos. ⁽¹⁵⁾

Clasificación.

Se distinguen desde antiguo, en los vegetales superiores, dos grupos de taninos diferentes por su estructura y por su origen biosintético: taninos hidrolizables y taninos condensados. ⁽⁴³⁾

-Taninos hidrolizables.

Son poliésteres de un azúcar, generalmente glucosa, o de un poliol y un número variable de ácidos fenólicos. Son hidrolizables por ácidos, álcalis y enzimas. Según la naturaleza del ácido unido a la glucosa o al poliol se han distinguido clásicamente dos tipos de taninos hidrolizables: taninos gálicos, cuando el ácido fenólico es el ácido gálico, ácido 3,4,5-trihidroxibenzóico, (ver figura 1) y los impropriamente llamados taninos elágicos, cuando el ácido fenólico es el hexahidroxidifénico, HHDP (ver figura 2) y sus derivados de oxidación, como dehidrohexahidroxidifénico, ácido quebúlico, etc.

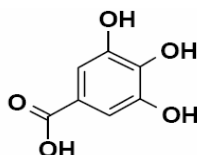


Figura N° 1. Estructura química del Ácido gálico.

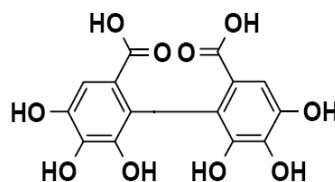


Figura N° 2. Estructura química del Ácido hexahidroxidifénico (HHDP)

Galotaninos o taninos gálicos.

Los taninos hidrolizables más simples son ésteres de ácido gálico y un poliol alifático. El último es casi siempre D-glucosa y los ésteres β -2,3,4,6-tetragaloil-D-glucosa y β -1,2,3,4,6-pentagaloil-O-D-glucosa (ver figura 3) incrementan su grado de condensación por esterificación entre unidades de ácido pentagaloil-D-glucosa son los precursores de la mayoría de los taninos hidrolizables.

Los galotaninos incrementan su grado de condensación por esterificación entre unidades de ácido gálico para producir cadenas de las llamadas unidades depsídicas. Estos dépsidos se han aislado de plantas de las familias Anacardiaceae, Combretaceae, Aceraceae, Ericaceae, Geraniaceae, Peoniaceae y Hamamelidaceae, principalmente. La materia prima de dépsidos o galotaninos más estudiada es el "galotanino chino" o "ácido tánico".⁽⁴³⁾

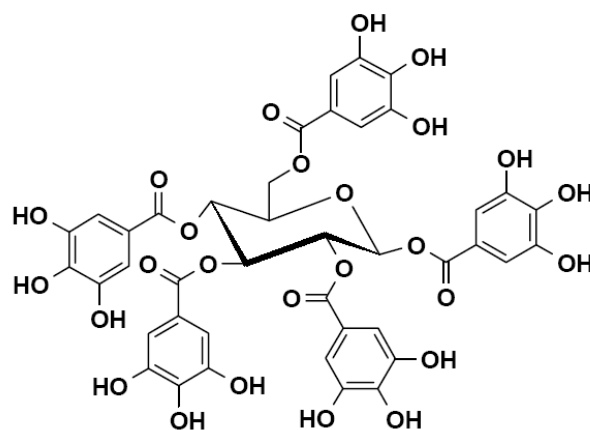


Figura N° 3. Estructura química de β – 1,2,3,4,6-pentagaloil-O-D-glucosa

Elagitaninos o taninos elágicos.

El acoplamiento oxidativo de grupos galóilo convierte a los galotaninos en los elagitaninos relacionados. Los elagitaninos simples son ésteres del ácido hexahidroxidifénico (HHDP). El HHDP se lactoniza espontáneamente a ácido elágico en solución acuosa. El acoplamiento intramolecular carbono-carbono para formar HHDP es más común entre C-4/C-6 (ej. eugenina) y entre C-2/C-3 (ej. casuarictina, también tiene C-4/C-6) (Ver figura 5), como se esperaría para la glucosa con grupos poligaloilo en la conformación más estable 4C_1 (Ver figura 4).⁽²¹⁾

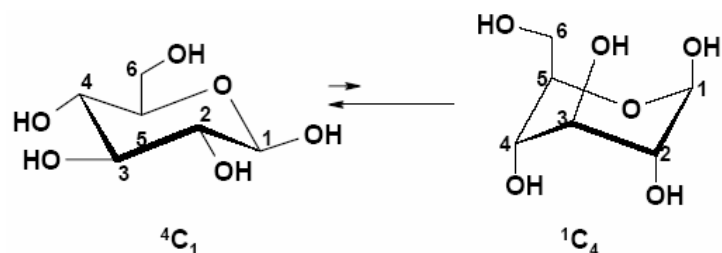


Figura N° 4. Estructura química de β -D-glucosa

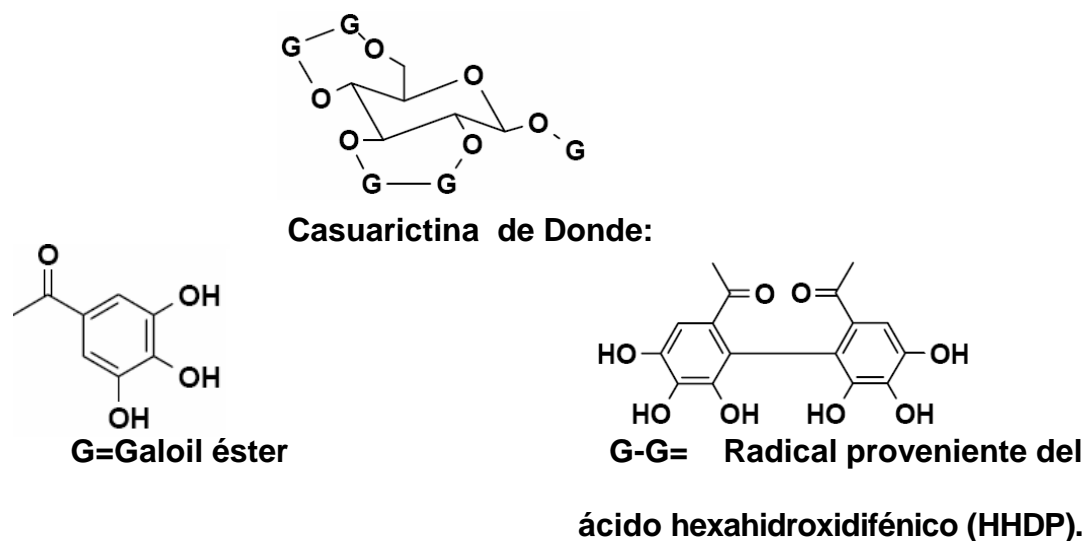


Figura N° 5. Estructura química de la Casuarictina, del radical galoiil éster y del radical proveniente del ácido hexahidroxi difénico (HHDP).

-Taninos condensados o proantocianidinas.

La unidad estructural en este grupo de taninos es el núcleo de flavan-3-ol, 3-hidroxiflavano o catequinas (ver figura 6). Las proantocianidinas resultan de la condensación de este núcleo, dando lugar a oligómeros solubles, que contienen de 2 a 6 unidades, y polímeros insolubles (ver figura 6).

Los taninos condensados o proantocianidinas son oligómeros y polímeros flavánicos. Están constituidos por unidades de flavan-3-oles o "catequinas" unidos

entre sí por enlaces C-C. Se diferencian de los taninos hidrolizables en que sus moléculas son más resistentes a la ruptura, carecen de osas y su estructura está relacionada con los flavonoides. ⁽²¹⁾

El nombre de proantocianidina deriva de que por calentamiento con ácidos dan antocianidinas y se denominan procianidinas, prodelfinidinas y propelargonidinas, etc, según que la antocianidina resultante sea cianidina, delfinidina o pelargonidina. Las catequinas principales que forman parte de las proantocianidinas pueden ser catequina o epicatequina (constituyentes de las procianidinas), galocatequina o epigalocatequina (constituyentes de las prodelfinidinas) y más raramente afcelequina y epiafcelequina (constituyentes de las propelargonidinas), y (2R, 3R)-3,5,7-trihidroxi-flavano (prodistinidina). ⁽⁴³⁾

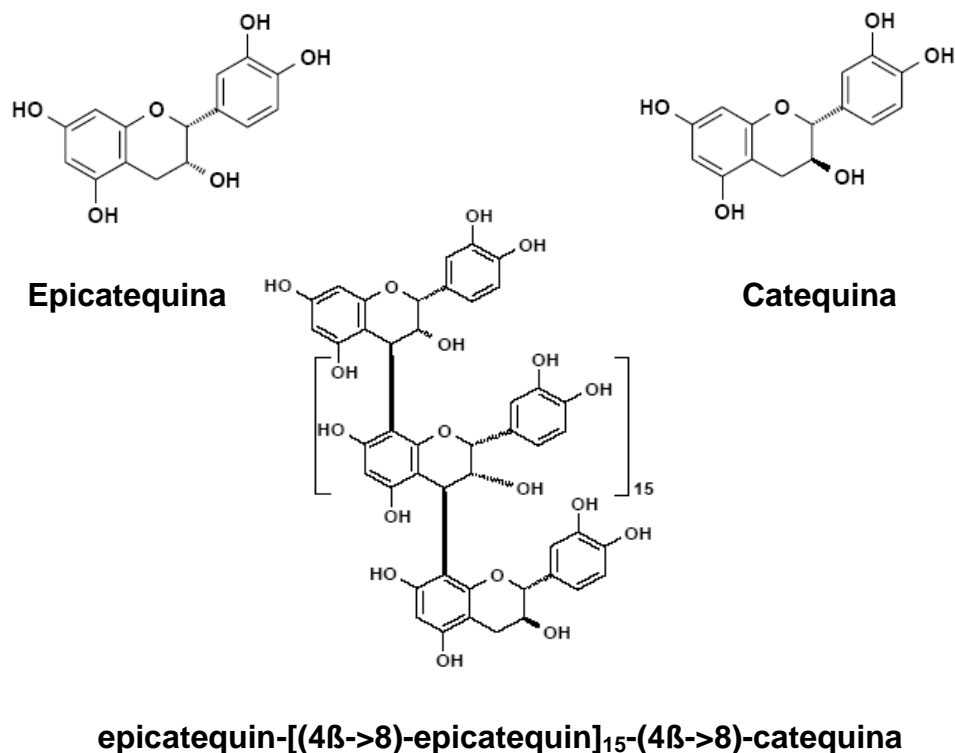


Figura N° 6. Diferentes estructuras químicas de taninos condensados.

3.2 MONOGRAFÍA. *Psidium guajava*

Familia: Myrtaceae

Nombres vernáculos:

Providencia y p. anglohablantes: guava

Países creolohablantes: goyav y gwayav

Países francohablantes: goyave

Países hispanohablantes: guayaba

Distribución Geográfica:

Originaria de América tropical, naturalizada en regiones tropicales y subtropicales del Viejo Mundo.

Descripción Botánica:

Arbusto o arbolito de hasta 7 m de alto, tronco de hasta 20 cm de largo, hojas oblongas, de 4 a 8 cm, agudas a obtusas, pubescentes, y con nervios prominentes debajo, lóbulos del cáliz de 1 a 1.5 cm, unidos en el botón; pétalos blancos, de 1.5 a 2 cm; fruto globoso, amarillo, de 3 a 6 de diámetro.

Usos populares:

Diarrea:

- fruto, consumido en su forma natural.
- jugo del fruto, con sal o azúcar, vía oral.
- hoja, decocción o infusión (a veces con sal o azúcar), vía oral.
- hoja, machacada, vía oral.



Figura N° 7. Flor y hojas de *Psidium guajava*.

- botones y brotes, infusión, vía oral.
- flor, cogollo, decocción o infusión, vía oral.

Vómitos: brotes, decocción o infusión, vía oral.

Ataque de nervios:

- hoja, decocción con sal y azúcar, vía oral y fricción en asociación, frecuentemente con *Annona muricata* (guanaba).
- hoja machacada, en inhalación.

Vértigos: hoja, decocción con azúcar y sal, vía oral en asociación, frecuentemente con *Allium sativum* (ajo) y *Bunchosia glandulosa* (sipché).

Recomendaciones.

Para todos los usos internos de partes del árbol que no sean precisamente el fruto, es preferible no prolongar su uso durante más de 30 días consecutivos, no emplearlos en embarazadas y puérperas durante el período de la lactancia materna, y en niños pequeños. ⁽¹⁷⁾

Otros usos atribuidos.

A las hojas y corteza se les atribuye propiedad antibacteriana, antiemética, antiinflamatoria, antihelmíntica, antiséptica, antitusiva, astringente, carminativa, espasmolítica y tónica. El fruto se usa para aliviar la congestión respiratoria, se le atribuye propiedad astringente, febrífuga y desinflamante. ⁽⁶⁾

Farmacología.

Administrado al ratón, el extracto acuoso de hoja disminuye de manera significativa el tránsito intestinal, con relación dosis-efecto. ⁽¹⁷⁾

Estudios experimentales.

Estudios antibacterianos demuestran que la tintura de hojas es activa contra *E. coli*, *S. dysenteriae*, *S. typhi*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. flexneri* y *P. aeruginosa*; es inactiva contra *V. cholera* y *N. gonorrhoea*. La tintura inhibe 80% de cepas de *E. coli*, *S. typhi*, *S. dysenteriae* y *S. pyogenes*.

La actividad antidiarreica y narcótica de las hojas (0.2 mL/kg de extracto de hojas frescas) se ha confirmado en otros modelos de hiperpropulsión del tránsito en el intestino delgado de ratas, actuando por un mecanismo de inhibición del aumento de las secreciones acuosas que se producen en la diarrea. ⁽⁶⁾

La decocción de hojas no mostró acción inhibitoria intestinal. Los autores de este trabajo plantean que la actividad antidiarreica atribuida popularmente a estas decocciones, debe estar relacionada con la presencia de taninos en estas soluciones. ⁽¹⁸⁾

Clínica.

Estudios destinados a comparar la actividad antidiarreica de una preparación oral de hojas con suspensión de caolín y pectina en un grupo de pacientes menores de 5 años y entre 20-40 años con diagnóstico de diarrea aguda, presentaron resultados positivos, el número de casos mejorados o curados fue siempre mayor al 70%, independientemente de la terapia empleada, lo que sugiere que el efecto es en el mejor de los casos semejante.

Composición Química.

La planta (hojas, corteza) es rica en taninos. Las hojas contienen grasa (6%), β -sitosterol, ácido maslínico y eláigico, aceite esencial (0.1 0.3%), triterpenoides (β -cariofileno, β -bisaboleno, aromadendreno, cadaleno, cineol, eugenol, limoneno, nerelidol, β -selineno), ácidos orgánicos (oleanólico, ursólico, cratególico y guayavólico), flavonoides derivados de quercetina como guayaverina (3- α -arabopiranosido) y avicularina (3-arabinósido).

El tamizaje fitoquímico del fruto indica la presencia de polifenoles, taninos, terpenos, glicósidos esteroidales (cardenólidos, bufadienólidos, saponinas), antraquinonas; la raíz contiene leucoantocianinas, esteroles y ácido gálico. La corteza contiene 10% de elagitaninos, hexahidroxidifenilglucosa, telimagrandina I y II, peduncularina, casuarinina, estaquicerina, strictinitinina, casuarina. El extracto etanólico de flores contiene ácido oleanólico, ácido eláigico, quercetina y glicósidos flavonoides (guayaverina).

Farmacognosia.

La materia vegetal con propiedades curativas son las hojas y corteza secas. Por su contenido de taninos y su actividad astringente es efectiva en el tratamiento de diarrea, indigestión y espasmo abdominal.

Toxicología.

La revisión de literatura demostró poca información sobre su toxicidad. Sin embargo, los extractos etanólicos y acuosos de hojas, raíces y tallos fueron muy tóxicos para peces del género *Mollinesia* (500 ppm). La infusión de

corteza y hojas ensayadas separadamente en ratones por vía oral en dosis de 1 a 5 g/kg no presenta toxicidad aguda. Al fruto se le atribuye actividad abortiva.

Indicaciones Terapéuticas.

Por su actividad astringente, antidiarreica y antibacteriana está indicada en el tratamiento de diarrea, disentería, cólico e infecciones respiratorias; la dosis recomendada es de 5-10 g/día de las hojas y corteza en infusión o decocción y 2-4 mL/día de la tintura 1:10 en etanol 35%.⁽⁶⁾

3.3 ENFERMEDADES DIARREICAS AGUDAS (EDAS)

La diarrea es una enfermedad caracterizada por la evacuación frecuente de deposiciones anormalmente blandas o líquidas. Es muy común en los niños, sobre todo entre los que tiene de 6 años o menores que toman leche de vaca o leches especiales para la alimentación infantil.

El número de deposiciones hechas en un día varía según la dieta y la persona. Los lactantes amamantados por la madre a menudo se denominan deposiciones blandas, flojas, agudas o líquidas. También pueden contener sangre, en cuyo caso se conoce como disentería. ⁽¹⁾

Diarrea Aguda y Persistente.

La diarrea aguda comienza súbitamente y puede continuar por varios días. Generalmente es causada por una infección intestinal.

La diarrea persistente comienza con diarrea aguda pero dura más de tres semanas.

Los dos peligros principales de la diarrea son: la muerte y la desnutrición. La muerte por diarrea aguda es causada: usualmente por la pérdida de una gran cantidad de agua y electrolitos del cuerpo, esta pérdida se llama deshidratación. Otra causa importante de muerte es la disentería.

La diarrea es mas grave y tarda mas en niños que padecen desnutrición. Además la diarrea misma puede causar desnutrición, debido a que durante la

diarrea se pierden nutrimentos del cuerpo, hay disminución del apetito; además el personal de salud o las madres contribuyen a este proceso negativo, al aconsejar erróneamente suspender o disminuir los alimentos a los niños mientras se tiene diarrea.

La deshidratación también puede ser causada por los vómitos que a menudo acompaña la diarrea.

La deshidratación se produce con más rapidez en los niños de corta edad, en especial los menores de un año, los que tienen fiebre y los que viven en climas calurosos.

Las partes más importantes del tratamiento de la diarrea son:

- Prevenir que ocurra la deshidratación.
- Tratar rápidamente la deshidratación y bien, en los niños que ya están deshidratados.
- Alimentar al niño.

Clasificación de enfermedades diarreicas agudas (EDAS).

- Diarrea Simple.
- Disentería (sangre y moco en heces).
- Diarrea persistente (por más de 14 días).
- Vómitos acompañados de poca o ninguna diarrea.
- Pérdida de heces líquidos con aspecto de agua de arroz.

Tratamiento

El primer principio del tratamiento es la prevención. En los países desarrollados se previene con altos niveles en los estándares de la manipulación de los alimentos. Así como la educación pública para evitar su dispersión, principalmente en los centros con cuidados a gran cantidad de personas (asilos, guarderías, etc.). En los países en desarrollo se contemplan los cambios en las prácticas de la alimentación a los niños, mejorar el estado nutricional de los pacientes, manejo seguro del agua potable y las excretas, y mejorar el acceso a los servicios de salud.

La mayoría de episodios de EDAS son autolimitados y no requieren de un tratamiento específico. El objetivo en el tratamiento es proveer los líquidos perdidos y prevenir la deshidratación.

Esto se obtiene por una rehidratación con líquidos y electrolitos. En los pacientes más deshidratados debe hacerse por vía intravenosa. La automedicación en casa consta de bebidas carbonatadas y remedios caseros que pueden ser útiles en los casos de EDAS, sin embargo en los casos de EDAS con pérdida de grandes volúmenes este tipo de terapia debe evitarse.

Se recomienda una repleción con electrolitos con glucosa. La glucosa en el intestino facilita la absorción del sodio. El mecanismo de cotransporte permanece intacto no obstante la infección con microorganismos o sus toxinas. El falso concepto del reposo intestinal debe abandonarse, debe instarse a los pacientes a que consuman los alimentos sin leche o derivados ya que las

infecciones bacterianas o virales cursan con estados transitorios de deficiencia de lactosa, llevando a una mal absorción de la lactosa. Los productos con cafeína deben evitarse, la cafeína incrementa los niveles de AMP-cíclico, promoviendo la secreción de líquidos y empeorando así la diarrea.

Las comunes bebidas deportivas son suficientes para proveer las necesidades en líquidos y electrolitos. La diarrea deteriora la calidad de vida de allí que se recomienda el uso de la loperamida. Su efecto antidiarreico se basa en un cambio de la función motora del intestino. Se retarda el paso de líquido a través de él. La absorción por las células intestinales no se afecta. No presenta los efectos de los opiáceos sobre el SNC, como el difenoxilato o los narcóticos. ⁽⁴¹⁾

3.4 JARABES.

En general son soluciones concentradas de azúcares, como sacarosa, en agua o en otro líquido acuoso.

Son preparaciones líquidas espesas, para uso interno, que contiene por lo menos el 50% de azúcar. Los aditivos medicamentosos o los extractos vegetales pueden también formar parte del jarabe.

Casi siempre la concentración indicada es del 60-65% de Sacarosa. Pueden agregarse otros polioles, como la glicerina o el sorbitol, para retardar la cristalización de la sacarosa o aumentar la solubilidad de los componentes agregados. A menudo se incluye el alcohol como conservador y también como solvente de las esencias aromatizantes; la incorporación de agentes antimicrobianos puede aumentar la resistencia al ataque microbiano. ⁽³⁷⁾

Definiciones.

Según la USP 25:

El jarabe es una solución de sacarosa en agua purificada. Contiene un preservante a menos que se use cuando se acabe de preparar.

Sacarosa.....	850 g
Agua purificada, en cantidad	_____
Suficiente para hacer	1000 g ⁽³⁸⁾

Según la farmacopea italiana, 8ª edición:

El jarabe es una preparación líquida, dulce, que normalmente contiene un alto porcentaje de sacarosa y que se presentan en forma de solución.

El jarabe puede contener también otros polioles (glicerina, manitol, sorbitol, etc) para evitar la cristalización de la sacarosa o para aumentar la solubilidad de las sustancias. ⁽²⁸⁾

La Farmacopea Argentina define al jarabe como una forma farmacéutica líquida, de consistencia viscosa característica, constituida por una solución concentrada de azúcar en agua destilada o en líquidos diversos.

Importancia de formular jarabes.

Algunos jarabes no medicinales contienen grandes cantidades de sustancias aromáticas y saborizantes y se emplean como vehículos para la administración de gran número de principios activos debido a que presentan la ventaja de su mayor aceptación por los niños y los ancianos. Por su bajo o nulo contenido de alcohol son excelentes solventes para un gran número de sustancias hidrosolubles.

Algunos jarabes, como el de frambuesa, tienen la propiedad de enmascarar el sabor salino de ciertos medicamentos; el jarabe de goma, por su carácter coloidal, también es un buen agente para mejorar el mal sabor de ciertos principios activos. ⁽³⁵⁾

Tipos de jarabes.

Jarabe simple.

Cuando para disolver la sacarosa se utiliza solamente el agua purificada, el jarabe resultante se llama jarabe simple.

Jarabe medicado.

Si la preparación acuosa contiene alguna sustancia medicinal agregada, el jarabe se designa con el nombre de jarabe medicado.

Jarabe aromático.

Un jarabe aromatizado consiste por lo general en un jarabe no medicado pero que contiene diversas sustancias aromáticas o de sabor agradable y suele utilizarse como vehículo o agente aromatizante en ciertas prescripciones, por ejemplo, jarabe de goma arábica, cereza, cacao y naranja (USP XXI).

Los jarabes aromatizados son adecuados como vehículo en compuestos extemporáneos y son aceptados sin inconvenientes por niños y adultos. ^{(3), (16)}

Características.

Los jarabes deben ser límpidos, transparentes, por lo que deben filtrarse generalmente por filtros prensa, presentan pocos caracteres comunes: el sabor, olor y color depende de las sustancias medicinales incorporadas.

Las características físicas son más generales: la densidad, punto de ebullición, viscosidad, son constantes físicas susceptibles de ser tomadas en cuenta en los análisis. ⁽⁸⁾

Composición química.

Componentes de los jarabes en general.

1. Sacarosa
2. Principios activos

3. Conservadores
4. Colorantes
5. Agua purificada
6. Codisolventes
7. Saborizantes ^{(11), (8)}

Sacarosa.

La sacarosa confiere un aumento de la presión osmótica que impide el desarrollo fúngico y bacteriano ya que sustrae de los microorganismos por ósmosis el agua que ellos necesitan para su desarrollo. Cuando está al 85% p/v de sacarosa no necesita conservadores.

Principios activos.

Son las sustancias o drogas principales cuya acción terapéutica caracteriza al tipo de medicamento.

Preservantes.

Sustancias que a determinada concentración evitan la proliferación de microorganismos en los preparados farmacéuticos.

Colorantes.

Compuestos que tienen la finalidad de impartir color a la preparación para una mejor apariencia.

Vehículo.

Líquidos destinados a la solubilización o dispersión de partículas sólidas para facilitar la administración del medicamento.

Codisolvente

Un codisolvente ayuda a incorporar la esencia o el activo en un jarabe y este codisolvente debe declararse en la formulación.

Edulcorantes o saborizantes.

Son sustancias destinadas a estimular los sentidos ya que éstos tienen la propiedad de enmascarar sabores desagradables en los preparados farmacéuticos.

Elección del sabor para jarabes.

Los agentes de sabor que emplea el farmacéutico en la confección de recetas se pueden dividir en cuatro clases principales, según el sabor del medicamento que se va a disimular, a saber tenemos:

- Sabor salado: El jarabe de canela es el mejor vehículo para el cloruro amónico y otras drogas saladas, como el salicilato sódico y el citrato férrico amónico, según H. N. Wright. En el estudio comparativo que hizo este de los agentes sapígenos para disimular sabores salados, compiló la siguiente

lista de vehículos útiles, enumerados en orden decreciente de importancia: jarabe de naranja, jarabe de zarzaparrilla compuesto, jarabe aromático de eriodictina (hierba santa), jarabe de ácido cítrico, jarabe de cerezas, jarabe de cacao, jarabe de cerezo silvestre, jarabe de frambuesa, elixir de regaliz, jarabe de cacao preparado N.F. VI, elixir aromático y jarabe de regaliz. Este último es particularmente útil como vehículo de bromuros en virtud de su naturaleza coloidal y el dulzor doble del orozuz y la sacarosa.

- Sabor amargo: Wright observó que el jarabe de cacao es el mejor vehículo para disimular el sabor amargo; después vienen los siguientes, enumerados por orden de importancia: jarabe de frambuesa, jarabe aromático de eriodictina, jarabe de cacao preparado N. F. VI; Jarabe de cerezas, de canela, de zarzaparrilla compuesto, de ácido cítrico y de regaliz, elixir aromático, jarabe de naranja, y de cerezo silvestre. Esta investigación se hizo con bisulfito de quinina como agente amargo.
- Sabor acre o ácido: El jarabe de frambuesa y de otras frutas es particularmente eficaz para disimular el sabor de drogas ácidas, como el ácido clorhídrico y taninos. El jarabe de gomas, de altea y vehículos mucilaginosos similares son los mejores para disimular el sabor acre de sustancias como cápsicum, ya que tienden a formar una cubierta coloidal protectora sobre la papilas gustativas de la lengua, y si una fase dispersa forman una película alrededor de cada partícula de la fase interna. El

tragacanto diferencia de la goma arábica, puede servir en vehículos alcohólicos. Los vehículos de regaliz no sirven cuando la sustancia es ácida, porque se precipita la glicirricina. Con frecuencia se utiliza el elixir aromático.

- Sabor Aceitoso: Se puede disimular el mal sabor del aceite de ricino con un volumen igual de jarabe aromático de ruibarbo, o con jarabe de zarzaparrilla compuesto, y emulsionando la mezcla con un fino chorro de agua de soda. El sabor de aceite de hígado de bacalao se disimula bien con esencia de gaulteria o de menta piperita, y son útiles las combinaciones de limón, naranja, almendra, cilantro, geranio, cardamomo y anís. Conviene mezclar la mayor parte del agente de sabor con el aceite antes de emulsificarlo, y añadir el resto después que se forma la emulsión.

Los sabores más agradables a la mayor parte de las personas producen alguna estimulación física o fisiológica. El agente puede ser estimulante del sistema nervioso central, como la cafeína, razón por la cual tantas personas gustan del té o café, o bien es un irritante, como las especies que producen sensación de picor, o una sustancia que ocasiona cosquilleo en la faringe, como el agua carbónica. El vino de jerez debe su sabor al acetaldehído que contiene, y algunos de los aceites volátiles contienen terpenos que estimulan las mucosas. ⁽⁸⁾

Métodos de preparación.

Para la elaboración de un jarabe es importante seleccionar con sumo cuidado la sacarosa y usar agua purificada desprovista de sustancias extrañas, vasos y recipientes limpios. Esta operación debe ser conducida con cuidado para evitar la contaminación y garantizar la estabilidad del producto. ⁽¹⁶⁾

Preferentemente se preparan en frío. Sin embargo, como no siempre es posible proceder así, se acude al calor que puede conferir al jarabe ligera coloración, pero sobre todo ocasionar la formación de una cantidad variable de azúcar invertido. Los dos procedimientos se efectúan como sigue.

- a. Por disolución en caliente del azúcar
- b. Por disolución en frío del azúcar. ⁽²³⁾

Solución con calor.

Este es el método habitual para preparar jarabes cuando el componente principal no es volátil ni termolábil y cuando se desee una preparación rápida.

Por regla general, la sacarosa se disuelve, agitando, en el correspondiente líquido calentado a ebullición. De esta forma, se consigue una rápida disolución del azúcar y, muere la mayor parte de los microorganismos. La solución se mantiene en ebullición durante 120 segundos del tiempo total del proceso.

Se agrega una cantidad suficiente de agua purificada hasta completar el peso o el volumen deseado.

Para la filtración de jarabes es conveniente utilizar papeles de filtro especial (filtros para jarabes), intercalando un cono filtrante de porcelana entre el embudo y el papel del filtro, para evitar la rotura o rasgamiento de la punta de este último. Por principio, la filtración se realizará en caliente (embudo con sistema calefactor por circulación de agua caliente) para evitar la cristalización del azúcar.

Finalmente, el jarabe todavía caliente se distribuye en recipientes limpios y secos, adecuados para su uso. Los recipientes se llenaran completamente, cerrándolos enseguida y agitándolos tras su enfriamiento. Todas estas medidas son necesarias para evitar la proliferación de secundaria de microorganismos. Dado que, durante el enfriamiento se condensa vapor de agua en la parte superior de los recipientes, la capa más superficial del jarabe se diluye algo y podría favorecer el crecimiento de microorganismos; por este motivo, la agitación del recipiente, después del enfriamiento, constituye una importante medida que se debe tomar para asegurar la buena estabilidad del jarabe.

Nota: si el jarabe se prepara a partir de una infusión, un extracto obtenido por cocción o una solución acuosa que contiene materiales orgánicos, como savia de arce, por lo general es apropiado calentar el jarabe hasta el punto de ebullición para coagular el material albuminoso y separarlo después mediante

el filtrado. Si la albúmina u otras impurezas permanecen en el jarabe existe el riesgo de fermentación en un ambiente caluroso.

Agitación sin calor.

Este proceso se utiliza en casos en los cuales el calor se asociaría con la pérdida de componentes volátiles importantes.

Cuando se elaboran cantidades mayores de 2000 mL la sacarosa debe agregarse a la solución acuosa en un frasco cuyo tamaño sea aproximadamente el doble del recipiente utilizado para el jarabe. Esta precaución posibilita la agitación activa con una solubilización rápida. Es importante tapar el frasco para evitar la contaminación y la pérdida de solución durante el proceso. Debe notarse que los jarabes obtenidos en frío, con ayuda de aparatos mezcladores, son incoloros y que lo mismo ocurre con los obtenidos por percolación (USP XIX ,1975). ⁽¹⁶⁾

Jarabes con extractos de drogas.

Los jarabes con extractos de drogas se preparan de diversas maneras. Los extractos de drogas se obtienen por maceración o percolación mediante agua, vino o mezclas hidroalcohólicas. En los extractos se disuelve la cantidad de azúcar prescrita. Hirviéndolos se consigue un notable aclaramiento, pues la ebullición hace flocular a los coloides procedentes del material vegetal utilizado (jarabes de malvavisco y jarabes de hinojo). En realidad, en algunas

preparaciones, estas medidas pueden dar lugar a pérdidas de sustancias activas y, en éstos casos, se recurre sencillamente a una mezcla del extracto de la droga obtenido en frío (tintura, extracto fluido) y jarabe simple (jarabe de tomillo, jarabe de naranjas, etc).

Alteraciones de jarabes.

Es importante que la concentración de sacarosa se aproxime al punto de saturación pero sin llegar a él. Las soluciones diluidas de sacarosa son un excelente medio de cultivo para hongos, levaduras y otros microorganismos, pero en concentraciones del 65% p/p o más, la solución retardará el desarrollo de éstos microorganismos. Sin embargo, una solución saturada puede conducir a la cristalización de una fracción de la sacarosa al modificarse la temperatura.

Si se utiliza calor en la preparación de los jarabes es casi inevitable que se produzca la inversión de una pequeña porción de sacarosa: si el tiempo de calentamiento del jarabe se prolonga, se forma azúcar invertido en cantidades no despreciables. La inversión del azúcar durante el calentamiento se produce especialmente a valores de pH menores de 7. El azúcar invertido es más fácilmente fermentable que la sacarosa y su color es más oscuro. Sin embargo, los dos azúcares reductores presentes en el azúcar invertido contribuyen a retardar la oxidación de otras sustancias.

El jarabe invertido se describe en la BP (Farmacopea Británica). La monografía señala que el jarabe invertido, mezclado en proporciones adecuadas con jarabe, previene la cristalización de sacarosa en la mayoría de las condiciones de almacenamiento.

El calentamiento excesivo del jarabe o de la sacarosa produce la caramelización de los mismos. Este fenómeno se refleja por una coloración amarillenta o pardusca resultante de la formación de caramelo por la acción del calor sobre la sacarosa. La levulosa formada durante la hidrólisis es causante, como hemos dicho, del oscurecimiento del jarabe pues es sensible al calor y se oscurece rápidamente.

Almacenamiento, conservación y cálculos de agua libre.

Es conveniente conservar los jarabes en un lugar fresco. Un almacenamiento prolongado da lugar a la inversión paulatina de la sacarosa. La más débil proporción de ácidos orgánicos o minerales, determina su inversión, que es acelerada por la luz y por su baja densidad.

Los jarabes deben fabricarse en cantidades que puedan consumirse en el curso de algunos meses salvo en los casos en los cuales se cuenta con métodos especiales de conservación, el método óptimo es la conservación a baja temperatura.

La concentración sin sobresaturación también es una condición de conservación favorable.

En el caso de jarabes no oficiales, se aumenta frecuentemente la conservabilidad añadiendo una pequeña cantidad de alcohol o incorporando algún agente conservador (casi siempre, ésteres de ácido p-hidroxibenzoico). ⁽²³⁾

Supongamos ahora una fórmula hipotética y el problema que representa: se trata de preparar un producto que tenga la siguiente composición por litro: 150 g de sólidos totales que no incluyen el azúcar y que ocupan un volumen aparente de 60 mL, 5% de glicerina en volumen, 5% de propilenglicol y 200 g de azúcar. ¿Qué cantidad de alcohol se necesita para conservar este jarabe?

1- Se calcula el equivalente de jarabe el que es igual a:

$$(200 \times 0.647) + (200 \times 0.53) = 200 \times 1.177 = 235 \text{ mL}$$

2- Se calcula el equivalente del agua el que será igual a:

$$(1000 - 235) \text{ mL} = 765 \text{ mL}$$

$$765 \text{ mL} - 60 \text{ mL (volumen de los sólidos totales diferentes al azúcar)} = 705 \text{ mL}$$

$$705 \text{ mL} - 100 \text{ mL (volumen de la glicerina x 2)} = 605 \text{ mL}$$

Si el propilenglicol no estuviera presente en la fórmula: $605 \times 0.18 = 109 \text{ mL}$ sería la cantidad necesaria de alcohol absoluto para conservar el preparado.

Estos 109 mL representan el 10.9%, pero como hay 5% de propilenglicol debemos restar $10.9 - 5 = 5.9\%$ que será la cantidad de alcohol necesaria para conservar el preparado. ⁽³⁵⁾

Controles de calidad del producto terminado.

Físicos:

- pH.
- Transparencia.
- Sabor.
- Olor.
- Color.
- Viscosidad.
- Densidad.
- Cuerpos extraños.
- Volumen deseable. ^{(9), (38)}

Microbiológicos: Los análisis microbiológicos que se efectuaran en el presente trabajo son los que remite la Farmacopea 25 para las formas farmacéuticas de jarabes:

- Recuento de aerobios totales (método recuento en placa).
- Recuento de hongos y levaduras.
- Determinación de ***Escherichia coli***.
- Determinación de ***Salmonella sp.***
- Determinación de ***Pseudomona aeruginosa***. ^{(14), (38), (39)}

IV. DISEÑO METODOLÓGICO.

4.0 DISEÑO METODOLÓGICO.

Tipo de estudio.

La investigación es de tipo retrospectivo, prospectivo y experimental.

Retrospectivo: se hizo partiendo de datos ya existentes (antecedentes).

Prospectivo: se llevó a cabo dándole seguimiento a un problema existente, tomando nota de los datos tal como sucedieron los hechos.

Experimental: tuvo dos partes de laboratorio la primera en la que se trabajó con la especie vegetal y la segunda en la que se preformuló el jarabe con el extracto vegetal.

Metodología.

La metodología se desarrolló en tres etapas:

- Investigación bibliográfica.
- Investigación de campo.
- Investigación de laboratorio.

4.1 Investigación bibliográfica.

Se llevó a cabo en:

- Centro de documentación de la Asociación de Promotores Comunales Salvadoreños (APROCSAL).
- Biblioteca de la Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer (USAM).
- Tesario de la Biblioteca Central de la Universidad de El Salvador (UES).

- Biblioteca de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador (UES).
- Biblioteca de la Organización Panamericana de la Salud (OPS).
- Internet.

4.2 Investigación de campo:

4.2.1 Universo y muestra.

Universo: las especies vegetales con propiedades antidiarreicas.

Muestra: hojas secas y molidas de *Psidium guajava* (guayabo).

-Muestreo.

Dirigido, porque se seleccionó deliberadamente el tipo de muestra con la que se trabajó.

4.2.2 Recolección de la muestra.

Se recolectó el material vegetal que consiste en las hojas frescas del árbol de guayabo. La muestra se obtuvo de árboles de la finca San Francisco en el municipio de San Luis Talpa departamento de La Paz, ubicado a una altitud de aproximadamente 30 metros sobre el nivel del mar.

El número de árboles que se tomó en cuenta para el muestreo fue de diez; estos árboles estaban localizados en un área de aproximadamente medio kilómetro cuadrado en la región noroeste dentro de la finca. Se recolectó una cantidad estimada de 20 libras de hojas frescas.

4.2.3 Preparación de la muestra.

La muestra vegetal se sometió a un procedimiento de limpieza utilizando solución de hipoclorito al 10% v/v (10 mL de la solución de hipoclorito de sodio en 100 mL de solución). Luego se sometió a secado solar hasta que tuvo una consistencia rígida, posteriormente se pulverizó en molino.

4.3 Investigación de laboratorio:

La etapa de laboratorio comprendió las siguientes partes:

- Extracción por maceración de la tintura al 15%, 20% y 25% p/v con el vehículo hidroalcohólico al 70% v/v.
- Concentración del extracto.
- Análisis cualitativo.
- Cuantificación de taninos en las tinturas y en el concentrado vegetal.
- Preformulación.
- Controles de calidad físicos de las preformulaciones.

– **Extracción:** (12), (16)

Se elaboró 1800 mL de cada tintura, al 15%, 20% y 25% p/v de material vegetal en etanol al 70% v/v.

Cálculo del material vegetal utilizado para la obtención de la tintura al 15% p/v.

100 mL de tintura al 15% p/v → 15.00 g de material vegetal.

1800 mL de tintura al 15% p/v → X

X = 270.00 g de material vegetal para elaborar 1800 mL de tintura al 15% p/v.

Preparación de 1800 mL de tintura al 15% p/v.

- Pesar en balanza semianalítica 270 g de hojas secas y molidas de guayabo y transferir a un recipiente tapado.
- Agregar 1350 mL de etanol al 70% v/v, cerrar el recipiente y dejar en reposo durante 3 días en un lugar fresco agitando con frecuencia.
- Calibrar un recipiente a 1800 mL.
- Filtrar a presión la tintura haciendo uso de papel whatman 50 (círculos de 15 cm de diámetro) y coleccionar el filtrado en el recipiente calibrado.
- Lavar el residuo presente en el filtro con etanol al 70% v/v coleccionando los lavados.
- Hacer los lavados hasta alcanzar el volumen de 1800 mL.
- Almacenar en un frasco de vidrio color ámbar bien cerrado y rotulado.

Cálculo del material vegetal utilizado para la obtención de la tintura al 20% p/v.

100 mL de tintura al 20% p/v → 20.00 g de material vegetal.

1800 mL de tintura al 20% p/v → X

X = 360.00 g de material vegetal para elaborar 1800 mL de tintura al 15% p/v.

Preparación de 1800 mL de tintura al 20% p/v.

- Pesar en balanza semianalítica 360 g de hojas secas y molidas de guayabo y transferir a un recipiente tapado.
- Agregar 1350 mL de etanol al 70% v/v, cerrar el recipiente y dejar en reposo durante 3 días en un lugar fresco agitando con frecuencia.

- Calibrar un recipiente a 1800 mL.
- Filtrar a presión la tintura haciendo uso de papel whatman 50 (círculos de 15 cm de diámetro) y coleccionar el filtrado en el recipiente calibrado.
- Lavar el residuo presente en el filtro con etanol al 70% v/v coleccionando los lavados.
- Hacer los lavados hasta alcanzar el volumen de 1800 mL.
- Almacenar en un frasco de vidrio color ámbar bien cerrado y rotulado.

Cálculo del material vegetal utilizado para la obtención de la tintura al 25% p/v.

100 mL de tintura al 25% p/v → 25.00 g de material vegetal.

1800 mL de tintura al 25% p/v → X

X = 450.00 g de material vegetal para elaborar 1800 mL de tintura al 25% p/v.

Preparación de 1800 mL de tintura al 25% p/v.

- Pesar en balanza semianalítica 450 g de hojas secas y molidas de guayabo y transferir a un recipiente tapado.
- Agregar 1350 mL de etanol al 70% v/v, cerrar el recipiente y dejar en reposo durante 3 días en un lugar fresco agitando con frecuencia.
- Calibrar un recipiente a 1800 mL.
- Filtrar a presión la tintura haciendo uso de papel whatman 50 (círculos de 15 cm de diámetro) y coleccionar el filtrado en el recipiente calibrado.

- Lavar el residuo presente en el filtro con etanol al 70% v/v colectando los lavados.
- Hacer los lavados hasta alcanzar el volumen de 1800 mL.
- Almacenar en un frasco de vidrio color ámbar bien cerrado y rotulado.

– Concentración del extracto.

Antes de llevar a cabo el proceso de concentración de las diferentes tinturas, hubo necesidad de guardar un volumen disponible de aproximadamente 30 mL de cada una de las tinturas, con el objeto de realizar el análisis cualitativo y cuantitativo. El volumen restante de cada tintura se sometió al proceso de concentración.

La concentración se realizó en un beaker con capacidad para 2000 mL aplicando calor con un aparato hot plate a una temperatura de aproximadamente 60°C. De esta manera se eliminó parte del vehículo hidroalcohólico y se obtuvo un extracto concentrado. El volumen de tintura se redujo hasta 400 mL, aproximadamente una cuarta parte del volumen inicial.

– Análisis cualitativo en las tinturas y en los extractos concentrados. ⁽¹¹⁾

Se realizaron las siguientes pruebas preliminares fitoquímicas para identificación de taninos, en la tintura y en el concentrado obtenido. Para mayor detalle de los análisis Ver Anexo N° 1.

Tabla N° 2: Resultados esperados al realizar el análisis cualitativo.

Prueba	Resultado esperado.
Cloruro férrico 5% p/v	Coloración azul oscura.
Gelatina 10 % p/v	Precipitado blanco.
Acetato de plomo 5% p/v	Precipitado blanco.
Dicromato de potasio 5% p/v	Precipitado café-rojizo.
Agua de bromo 5% v/v	Precipitado blanco.
Clorhidrato de quinina 5% p/v	Precipitado blanco.

– Cuantificación de taninos en las tinturas y concentrados:

La cuantificación se realizó por espectrofotometría ultravioleta-visible, a una longitud de onda de 700 nm empleando celdas de 1 cm de longitud. Este método de cuantificación se basa en una reacción redox que ocurre al poner en contacto los taninos con el reactivo para taninos donde se forma un complejo azul. Se utilizó ácido tánico como solución de referencia y se hizo uso de la Ley de Beer para los cálculos posteriores.

El proceso de cuantificación se realizó en las tinturas y en los concentrados, de esta manera se cuantificaron los taninos antes y después de concentrar la tintura. Previo a la elaboración de las preformulaciones finales, se elaboraron dos pruebas piloto, la primera prueba se trabajó a concentraciones de 5, 20 y 35% p/v de material vegetal, y la segunda prueba piloto se trabajó a concentraciones de 15, 20 y 25% p/v de material vegetal.

Fueron dos razones las que determinaron la elección de este último conjunto de concentraciones para utilizarlo en las preformulaciones finales:

Se cuenta con parámetros más cercanos a la concentración donde según antecedentes internacionales se han realizado estudios clínicos en Cuba con tintura al 20 % p/v y con la cual se ha demostrado el efecto terapéutico deseado como antidiarreico, la otra razón es que se presentó complicaciones al hacer la tintura al 35% p/v debido a que el volumen de vehículo que recomienda la técnica general de elaboración de la tintura según la referencia bibliográfica⁽¹⁶⁾, no permitió macerar todo el material vegetal y como consecuencia no se logró efectuar una buena filtración debido a que la alta proporción del material vegetal se impregnó de casi todo el volumen de vehículo incorporado.

Ambas pruebas piloto incluyeron todo el proceso de maceración, filtración de las tinturas, cuantificación en las tinturas, concentración, filtración de los concentrados, medición de volúmenes obtenidos de los concentrados, cuantificación en los concentrados, cálculos de las alícuotas de los concentrados que se necesitaban para la producción.

-Esquemas de dilución utilizados en la preparación de la muestra para leer en el espectrofotómetro UV-Visible.

Previo a la cuantificación se diluyó con agua destilada la muestra (ya sea tinturas o concentrados), tomando en cuenta la concentración final que se obtuvo al hacer el esquema de dilución incluido en el apartado "Preparación

de la muestra” del método espectrofotométrico del tungsto-molibdico-fosfórico para taninos. ⁽¹⁹⁾ Ver Anexo 3.

A continuación se muestran los esquemas de dilución para las tinturas al 15%, 20% y 25% p/v, los esquemas de dilución de los concentrados al 15%, 20% y 25% p/v se encuentran en el Anexo N° 4.

Esquema de dilución de la tintura al 15% p/v.

270g hojas secas → en 1800 mL de tintura (alcohol 70%v/v)
y molidas ↓ Filtrar
5.0 mL → a 100.0 mL con agua destilada

↓

5.0 mL → a 50.0 mL con agua destilada

↓

1.0 mL → a 50.0 mL con agua
destilada
(0.000015 g / mL)

Esquema de dilución de la tintura al 20% p/v.

360 g hojas secas → en 1800 mL de tintura (alcohol 70%v/v)
y molidas ↓ Filtrar
5.0 mL → a 100.0 mL con agua destilada

↓

5.0 mL → a 50.0 mL con agua destilada

↓

1.0 mL → a 50.0 mL con agua
destilada
(0.00002 g / mL)

Esquema de dilución de la tintura al 25% p/v.

450 g hojas secas → en 1800 mL de tintura (alcohol 70%v/v)
y molidas ↓ Filtrar
5.0 mL → a 100.0 mL con agua destilada

↓

5.0 mL → a 50.0 mL con agua destilada

↓

1.0mL → a 50.0mL con agua
destilada
(0.000025 g / mL)

-Solución de referencia de ácido tánico. ⁽¹⁹⁾

Pesar exactamente en balanza analítica 25.0 mg de ácido tánico previamente secado a $100^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ y disolverlo con agua destilada en un balón volumétrico de 100.0 mL y llevar a aforo.

-Preparación del reactivo para taninos empleado en la cuantificación. ⁽¹⁹⁾

Pesar 10 g de Tungstato de sodio dihidratado, 0.2 g de ácido fosfomolibdico y 5.0 mL de ácido fosfórico al 85% p/p y diluir uno a uno en 75 mL de agua destilada con agitación constante. Reflujar por 2 horas y después completar el volumen a 100.0 mL con agua destilada.

-Elaboración de las soluciones Blanco, Patrón y Muestra. ⁽¹⁹⁾

Antes de efectuar las lecturas, se prepararon matraces aforados de 50.0 mL, lo cual corresponde a la última dilución del esquema, en los cuales el volumen indicado de las soluciones blanco, patrón y muestra de tintura o de concentrado recibieron el siguiente tratamiento en el orden mostrado en la siguiente tabla.

Tabla N° 3: Tratamiento que se les dio a las soluciones blanco, patrón y muestra previo a la cuantificación.

Reactivos y Soluciones	Blanco	Patrón	Muestra
Solución muestra (Smx)	-	-	1.0 mL
Solución de referencia de Ácido tánico.	-	3.0 mL	-
Agua destilada.	5.0 mL	2.0 mL	4.0 mL
Reactivo para taninos (se agita y se deja en reposo por 5 minutos).	2.0 mL	2.0 mL	2.0 mL
Solución de carbonato de sodio al 20% p/v.	1.0 mL	1.0 mL	1.0 mL

*Smx = Solución muestra: tinturas o concentrados.

Después de adicionar el reactivo para taninos en las soluciones blanco, patrón y muestra se dejaron en reposo. Durante el tiempo de reposo (cinco minutos) se desarrolló una coloración azul esto debido a la producción de una reacción redox entre los taninos y el reactivo para taninos; luego se les agregó solución de carbonato de sodio al 20% p/v, se llevaron a volumen con agua destilada a 50.0 mL, se mezclaron y se leyeron a una longitud de onda de 700 nm en celdas de 1 cm de longitud.

Nota: La cuantificación de taninos se obtuvo en términos de ácido tánico por la solución de referencia que se utilizó y las lecturas se efectuaron a esta longitud de onda porque es la región donde se da la mayor absorción del ácido tánico.

-Cálculos para la cuantificación de taninos utilizando la ley de Beer.

La expresión que se utilizó para los cálculos de cuantificación de taninos fue la siguiente:

$$C_{mx} = \frac{A_{mx} \cdot C_{st} \cdot FD}{A_{st}}$$

Donde:

A_{mx} = Absorbancia de la tinturas al 15%, 20% y 25% p/v o concentrados al 15%, 20% y 25% p/v.

A_{st} = Absorbancia de la solución de referencia.

C_{mx} = Concentración de ácido tánico en la la tinturas al 15%, 20% y 25% p/v o concentrados al 15%, 20% y 25% p/v.

C_{st} = Concentración de ácido tánico en la solución de referencia.

FD = Factor de dilución.

- Preformulación:

Previo a la elaboración de las preformulaciones finales se elaboraron dos pruebas pilotos, las cuales incluyeron todo el proceso de maceración, filtración de las tinturas, cuantificación en las tinturas, concentración, filtración de los concentrados, medición de volúmenes obtenidos de los concentrados, cuantificación de taninos en los concentrados, cálculos de las alícuotas de los concentrados que se necesitaban para preformular y la producción.

Se produjeron tres lotes de jarabe y se nombraron como: jarabe al 15% p/v, jarabe al 20% p/v y jarabe al 25% p/v. La diferencia esencial entre cada lote fue la procedencia del extracto concentrado con la que se produjeron. Por ejemplo para producir el jarabe al 15% p/v se utilizó extracto concentrado al 15% p/v, proveniente de la evaporación de la tintura al 15% p/v. Explicación similar se toma en cuenta para el lote de jarabe al 20% p/v y para el lote de jarabe al 25% p/v. De

esta manera se buscó que la concentración teórica de taninos del jarabe fuese equivalente a la concentración de taninos de la tintura de la que proviene el extracto concentrado utilizado en su producción.

-Ensayos de miscibilidad del extracto concentrado.

Se comprobó la miscibilidad del extracto concentrado con las diferentes materias primas líquidas que podrían utilizarse en la preformulación del jarabe: glicerina, agua, jarabe simple al 45% p/v, jarabe simple al 50% p/v y jarabe simple al 55% p/v. Para ello se colocó en cinco tubos de ensayo 1 mL del extracto concentrado y se añadió una de las materias primas líquidas por tubo poco a poco (0.1 mL a la vez) hasta lograr la incorporación del extracto con éstas. Ver resultados de miscibilidad en tabla N° 9.

-Producción.

Para la etapa de producción de las preformulaciones finales se escogió el jarabe simple al 55% p/v con el cual el extracto concentrado presentó una mejor estabilidad física aparente y mejores características organolépticas.

Se produjo tres lotes de jarabe, y se estimó que el número de frascos de jarabe por lote sería de 15 a 25 unidades (estuvo delimitado en base al volumen de extracto concentrado obtenido). El volumen de cada frasco fue de 60 mL. Los pasos que se llevaron a cabo durante y después del proceso de producción fueron los siguientes:

- Preparación del área de trabajo.
- Descontaminación del área de trabajo.

- Comprobación de la descontaminación microbiológica del área de trabajo.
- Tratamiento previo al material de envase.
- Producción.
- Controles de calidad.

-Preparación del área de trabajo.

La producción de los jarabes se llevó a cabo en el área de balanzas analíticas del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, ya que cuenta con las condiciones óptimas para su elaboración.

Para efectos de comprobación de la descontaminación microbiológica del área de producción, ésta se clasificó en área N°1 y área N°2 las cuales corresponden a cada una de las esquinas opuestas del área de balanzas analíticas del Laboratorio.

-Descontaminación del área de trabajo.

Previo a la descontaminación se realizó una limpieza profunda en paredes, techos, suelos y mesas de trabajo; para dicha limpieza se utilizó detergente, agua e hipoclorito de sodio al 3.5 % v/v. También se lavó toda la cristalería y se limpió el equipo y material a utilizar para la producción de los jarabes.

Para la descontaminación se utilizó gases de formaldehído, preparándose de la siguiente forma:

- En un beaker de 250 mL pesar 17 g de Permanganato de Potasio (KMnO_4), colocarlo en el área donde se producirán los 3 lotes de jarabes, añadir al

beaker 17 mL de formalina (de esta manera se producirá gases de formaldehído).

- Dejar el área bien cerrada por 72 horas, para dar lugar a que actúen los gases y no se escapen. ⁽³⁾

-Comprobación de la descontaminación microbiológica del área de trabajo y control microbiológico ambiental durante el proceso de producción. ⁽²⁰⁾

Se utilizó el método de recuento en placa.

Antes de la producción, se efectuó la comprobación de la descontaminación microbiológica el tiempo de exposición de las placas fue de 1.32 horas (aproximadamente 1 hora, 20 minutos) previo a la producción y para el control microbiológico ambiental el tiempo de exposición fue definido por el tiempo que demoró el proceso de producción. Se llevó a cabo de la siguiente manera:

- Ubicar dos placas de petri abiertas, una placa conteniendo Tripticasa Soya Agar (TSA) y otra conteniendo Agar Papa Dextrosa (APD) en cada uno de los dos extremos del área de trabajo (área N° 1 y área N° 2).
- Dejarlas en exposición durante el tiempo indicado.
- Determinar el crecimiento de colonias de microorganismos contaminantes de dicha zona, haciendo recuento en placa. ^{(3), (20)}

-Tratamiento previo del material de envase.

A un conjunto de 25 frascos de vidrio color ámbar con capacidad de 60 mL, se le efectuó un tratamiento previo al envasado, éste consistió en un enjuague con una solución de hipoclorito de sodio de 3.5 % v/v. ⁽³⁾

-Producción.

Las técnicas de fabricación del jarabe que se utilizaron en la producción de los tres lotes se detallan en el Anexo 9.

- Controles de calidad.

Los controles que se llevaron a cabo en el producto terminado se detallan a continuación.

- Fisicoquímicos Oficiales: pH, Viscosidad, Volumen deseable. ^{(38), (39)}
- Físicos No Oficiales: Transparencia, Sabor, Olor, Color, Cuerpos extraños ⁽⁹⁾ y Gravedad específica (metodología no oficial). ⁽³⁾
- Controles de calidad microbiológicos: Recuento total de aerobios mesófilos, Recuento total de Hongos y Levaduras, Ausencia de bacterias patógenas: ***Escherichia coli*, *Salmonella sp*, *Pseudomona aeruginosa* y *Stafilococos aureus***. ^{(14), (38)}

Procedimientos para pruebas fisicoquímicas oficiales.

-pH. ^{(38), (39)}

El pH es definido como el valor dado por un instrumento potenciométrico (pHmetro) adecuado, estandarizado apropiadamente, capaz de reproducir valores de pH de hasta 0.02 unidades de pH usando un electrodo indicador sensitivo a la actividad del ion hidrógeno, un electrodo de vidrio y un electrodo de referencia adecuado.

Procedimiento:

- Encender el equipo y colocarlo en la opción calibrar

- Calibrar el equipo con Buffer pH 4.0 y Buffer pH 7.01
- Colocar el equipo en la opción medición.
- Tomar 50 mL de jarabe, colocar en beaker de 100 mL.
- Sumergir el electrodo en la muestra y hacer la lectura de pH. Para esta prueba no existe especificación.

Las lecturas se realizaron a temperaturas de $25^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$.

Nota: Antes y después de cada medición de pH, tanto para la calibración del equipo como para las lecturas de las muestras, se debe lavar el electrodo con suficiente cantidad de agua destilada libre de dióxido de carbono, luego se seca con papel toalla.

-Viscosidad. ^{(38), (39)}

La viscosidad es una propiedad de los líquidos que está estrechamente relacionada con la resistencia a fluir. Ésta se define en términos de la fuerza requerida para moverse continuamente y pasar de una superficie plana a otra cuando el espacio entre ellas es llenado por el líquido en cuestión bajo condiciones regulares.

Procedimiento:

- Lavar las agujas del viscosímetro y el portamuestras.
- Encender el equipo y regularlo a 20 rpm (revoluciones por minuto) y a 20°C .
- Ajustar la temperatura de la muestra a 20°C y colocarla en el portamuestras.
- Realizar la lectura correspondiente, utilizar la aguja N° 1. Para esta prueba no existe especificación.

Nota: Es importante aclarar que este fue el único procedimiento que se llevó a cabo en el laboratorio de la división de jugos y bebidas carbonatadas de Industrias la Constancia, esto por no contar con el equipo requerido en nuestro laboratorio.

-Volumen deseable. ^{(38), (39)}

La prueba esta diseñada para asegurar que las soluciones y suspensiones orales suministrarán, cuando se transfieran desde el contenedor original, el volumen de la forma de dosificación que se declara en la etiqueta del artículo. Esta prueba se aplica a productos etiquetados para contener no más de 250 mL, suministrados ya sea, como preparaciones líquidas o preparaciones líquidas que se reconstituyen a partir de sólidos con la adición del volumen diseñado de un diluyente específico.

Procedimiento:

- Verter el contenido (60 mL) de cada contenedor en una probeta de 100 mL.
- Tener cuidado evitando la formación de burbujas.
- Medir el volumen de 10 contenedores.
- El promedio de los 10 contenedores debe ser igual a lo rotulado (60 mL) y ningún volumen individual debe ser menor a 95% (57mL) de lo rotulado.

Procedimientos para pruebas físicas no oficiales.

-Gravedad específica. ⁽³⁾

Gravedad específica es la razón del peso de un volumen de una sustancia en el aire a 25°C, entre el peso de un volumen igual de agua a la misma temperatura.

Procedimiento:

- Colocar la muestra en un beaker de 1000 mL.

- Limpiar el hidrómetro y sumergirlo en la solución bajo prueba.
- Soltar el hidrómetro y esperar a que deje de oscilar. Esperar que estabilice.
- Realizar la lectura correspondiente, dada en las unidades de g entre cm³.

-Transparencia.⁽⁹⁾

Transparencia: Calidad de transparente. Transparente: dicese del cuerpo a través del cual pueden verse claramente los objetos.

Procedimiento:

- Tomar 10 mL de jarabe y colocarlos en tubo de ensayo de 15 x 150 mm.
- Se observará el tubo contra un fondo blanco.
- El fondo debe verse con claridad a través de la solución.

-Sabor.⁽⁹⁾

El Sabor: es la sensación por la cual una forma farmacéutica oral es percibida cuando esta es colocada sobre la lengua.

Procedimiento:

Se hará método organoléptico, este simplemente consiste en comparar el sabor de la preparación, con el sabor de la muestra de referencia.

-Olor.⁽⁹⁾

El olor es una característica organoléptica impartida a varias formas farmacéuticas para hacerlas más aceptables.

Procedimiento:

Se hará por el método organoléptico que consiste en comparar el olor de la preparación con una muestra de referencia.

-Color. ⁽⁹⁾

El color puede ser definido como: la impresión que los rayos de luz reflejados por un cuerpo producen al incidir en la retina del ojo. Procedimiento: Por observación visual.

- Tomar 10.0 mL de jarabe de referencia y colocarlos en tubo de ensayo de 15 x 150 mm.
- En otro tubo colocar 10.0 mL del jarabe en estudio.
- Comparar ambos tubos sobre un fondo blanco.
- El color del jarabe en estudio debe ser igual al de la muestra de referencia.

-Cuerpos extraños. ⁽⁹⁾

La detección y la evaluación de cuerpos extraños y materia particulada eventualmente presentes en líquidos transparentes puede darse por agitación del contenido hasta tener en movimiento los cuerpos extraños y observándolos contra la luz. Procedimiento:

- Tomar 10.0 mL de jarabe y colocarlos en tubo de ensayo de 15 x 150 mm.
- Se observará el tubo contra un fondo blanco.
- No debe observarse en movimiento ninguna partícula o cuerpo extraño.

Procedimientos para pruebas microbiológicas oficiales.**Técnicas analíticas.****-Recuento Total de bacterias aeróbicas mesófilas.** ^{(14), (38)}

- Tomar 10.0 mL del jarabe antidiarréico y adicionarlos en un frasco que contiene 90.0 mL de solución buffer fosfato 7.2 (dilución 1:10).

- Tomar 10.0 mL de la dilución anterior y adicionarlos en un frasco que contiene 90.0 mL de solución buffer fosfato 7.2 (dilución 1:100).
- Tomar 10.0 mL de la dilución anterior y adicionarlos en un frasco que contiene 90.0 mL de solución buffer fosfato 7.2 (dilución 1:1000)
- Pipetear 1.0 mL de cada dilución, por duplicado, y colocarlo en placas de petri estériles debidamente identificadas con el número de muestra, fecha y dilución.
- Adicionar, prontamente, a cada una de las placas 15 - 20 mL de agar tripticasa soya (TSA) que ha sido previamente fundido y llevado a 45⁰C.
- Mezclar la muestra con el agar rotando las placas suavemente en forma de ocho.
- Invertir las placas e incubar a 37⁰C durante 24 - 48 horas.
- Contar las colonias que han crecido en cada placa y expresar el resultado como UFC/mL. Ver esquema en Anexo 8.

UFC/mL= Unidades formadoras de colonias por mililitro.

-Recuento Total de Hongos y Levaduras. (14), (38)

- Tomar 10.0 mL del jarabe antidiarreico y adicionarlos en un frasco que contiene 90.0 mL de solución buffer (dilución 1:10).
- Tomar 10.0 mL de la dilución anterior y adicionarlos en un frasco que contiene 90.0 mL de solución buffer (dilución 1:100).
- Tomar 10.0 mL de la dilución anterior y adicionarlos en un frasco que contiene 90.0 mL de solución buffer (dilución 1:1000).

- Pipetear 1.0 mL de cada dilución por duplicado, y colocarlo en placas de petri estériles debidamente identificadas con el número de muestra, fecha y dilución.
- Adicionar, prontamente, a cada una de las placas 15 – 20 mL de agar papa dextrosa acidificado con ácido tartárico al 10%, que ha sido previamente fundido y llevado a 45⁰C.
- Mezclar la muestra con el agar rotando las placas suavemente en forma de ocho.
- Invertir las placas e incubar a 25⁰C durante 7 días.
- Contar las colonias que han crecido en cada placa y expresar el resultado como Unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/mL).

-Prueba para determinar la presencia de *Escherichia Coli*. (14), (38)

- Adicionar 10.0 mL de jarabe antidiarreico a un tubo que contiene 90.0 mL de caldo lactosado y mezclar suavemente.
- Incubar a 37⁰C durante 24 - 48 horas.
- Examinar si el medio presenta crecimiento (turbidez).
- Si hay crecimiento, mezclar suavemente e inocular, con ayuda de un asa bacteriológica estéril, porciones del medio sobre la superficie del agar MacConkey.
- Incubar la placa invertida a 37⁰C durante 24 horas.
- Si después de la incubación sobre la superficie del medio hay colonias de color rosado oscuro con una zona de precipitación alrededor, es porque hay presencia de *Escherichia Coli* ver, Anexo 7.

- Puede confirmarse haciendo la prueba del medio EMB.

-Prueba para determinar la presencia de *Salmonella sp.* ^{(14), (38)}

- Adicionar 10.0 mL de jarabe antidiarréico a un tubo que contiene 90.0 mL de caldo lactosado y mezclar suavemente.
- Incubar a 37°C durante 24-48 horas.
- Examinar si el medio presenta crecimiento (turbidez).
- Si hay crecimiento, mezclar suavemente, pipetear 1.0 mL y adicionar en un tubo que contiene 10.0 mL de caldo tetratonato.
- Mezclar e incubar a 37°C durante 24-48 horas.
- Del tubo con caldo tetratonato sembrar por el método de estrías sobre la superficie del medio XLD o RAMBACH.
- Incubar las placas invertidas a 37 °C por 24-48 horas.
- Si después del período de incubación sobre la superficie del medio hay colonias de color anaranjado con centro negro (XLD) o rojas (RAMBACH) es porque hay presencia de *Salmonella sp.*, Ver Anexo 7.
- Puede confirmarse haciendo pruebas bioquímicas específicas, como la del medio de triple azúcar-hierro-agar

-Prueba para determinar la presencia de *Pseudomona aeruginosa.* ^{(14), (38)}

- Adicionar 10.0 mL jarabe antidiarreico a un tubo que contiene 90.0 mL de caldo caseína soya (CASOY) y mezclar suavemente.
- Incubar a 37°C durante 24 - 48 horas.
- Examinar si el medio presenta crecimiento.

- Si hay crecimiento, mezclar suavemente e inocular, con ayuda de un asa bacteriológica estéril, porciones del medio sobre la superficie de agar Cetrimide.
- Incubar la placa invertida a 37°C durante 24 horas.
- Si después de la incubación, sobre la superficie del medio hay colonias azul verdosas es que hay presencia de *Pseudomona aeruginosa*, ver Anexo 7.
- Puede confirmarse haciendo la prueba de la oxidasa o pruebas bioquímicas específicas si es necesario.

-Prueba para determinar la presencia de *Stafilococos aureus*. (14), (38)

- Adicionar 10.0 mL jarabe antidiarreico a un tubo que contiene 90.0 mL de caldo caseína soya (CASOY) y mezclar suavemente.
- Incubar a 37°C durante 24 - 48 horas.
- Examinar si el medio presenta crecimiento.
- Si hay crecimiento, mezclar suavemente e inocular, con ayuda de un asa bacteriológica estéril, porciones del medio sobre la superficie de agar Baird Parker (enriquecido con Telurito + yema de huevo).
- Incubar la placa invertida a 37°C durante 24 horas.
- Si después de la incubación, sobre la superficie del medio hay colonias negras con brillo y con una zona clara alrededor es que hay presencia de *Stafilococos aureus*.
- Puede confirmarse haciendo la prueba de la coagulasa.

V. RESULTADOS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

5.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

Identificación de la especie vegetal utilizada.

A continuación se muestra el material vegetal antes y después del proceso de secado solar.



Figura N° 8: Hojas frescas y hojas secas de *Psidium guajava* (guayabo)

Las características físicas (forma de la hoja, color y brillo) de la muestra vegetal en estado fresco, concuerdan con su descripción botánica. Al someter al proceso de secado solar, las características físicas cambiaron: consistencia rígida, menos brillo y color. No obstante el olor característico se mantuvo presente.

Obtención por maceración del extracto hidroalcohólico.

La siguiente figura presenta algunas etapas de la elaboración de la tintura.

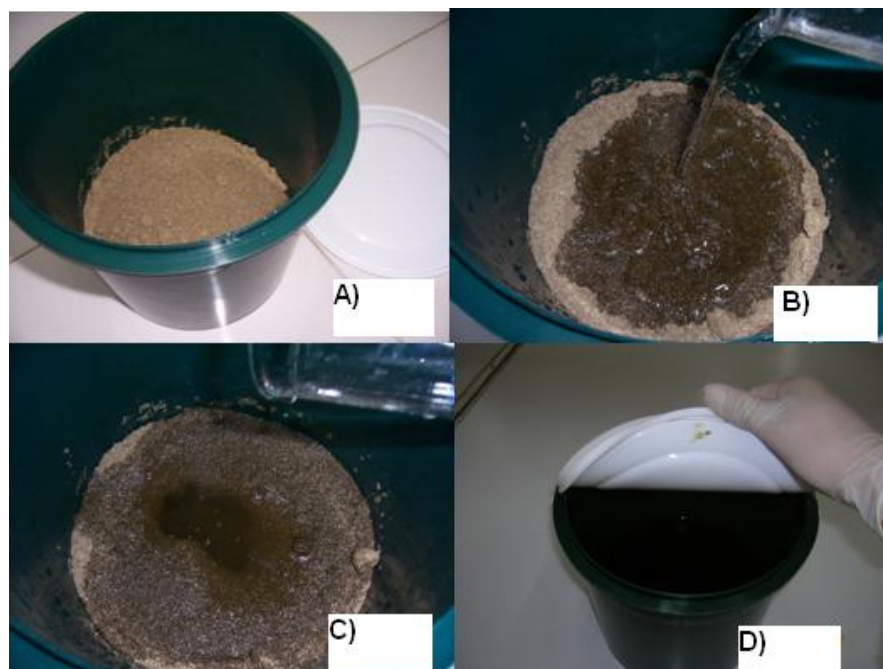


Figura N° 9: Elaboración de la tintura hidroalcohólica de hojas secas de *Psidium guajava* (guayabo).

La etapa A) muestra la cantidad adecuada de material vegetal seco y molido que se sometió al proceso de maceración. La etapa B) presenta la adición del etanol al 70% v/v. Etapa C) aspecto que tenía el material vegetal en el vehículo. Etapa D) después de tres días se filtró la mezcla y se hizo los lavados al residuo. (Ver la cantidad real de material vegetal para cada tintura en las páginas de Anexo 4).

Realización de las pruebas cualitativas preliminares para la identificación de taninos en el extracto vegetal.

Tabla N° 4. Resultados de Análisis cualitativo en tinturas al 15%, 20% y 25% p/v.

Prueba	Resultado especificado ^{(5), (7), (43)}	Resultado obtenido
1. Cloruro férrico 5% p/v	Coloración azul oscura.	Coloración azul oscura.
2. Gelatina 10% p/v	Precipitado blanco.	Se da la formación de un escaso precipitado blanco.
3. Acetato de plomo al 5% p/v	Precipitado blanco.	Formación de precipitado blanco.
4. Dicromato de potasio 5% p/v	Precipitado café-rojizo.	Hay formación de un escaso precipitado color café-rojizo.
5. Agua de bromo 5% v/v	Precipitado blanco.	Se observa escaso precipitado blanco al fondo del tubo.
6. Clorhidrato de quinina 5% p/v	Precipitado blanco.	Ocurre una formación inmediata de un precipitado blanco.

Tabla N° 5. Resultados de Análisis cualitativo en concentrados al 15%, 20% y 25% p/v.

Prueba	Resultado especificado ^{(5), (7), (43)}	Resultado obtenido
1. Cloruro férrico 5% p/v	Coloración azul oscura.	Coloración azul oscura.
2. Gelatina 10% p/v	Precipitado blanco.	Se da la formación de un precipitado blanco.
3. Acetato de plomo al 5% p/v	Precipitado blanco.	Formación de precipitado blanco.
4. Dicromato de potasio 5% p/v	Precipitado café-rojizo.	Hay formación de un precipitado color café-rojizo.
5. Agua de bromo 5% v/v	Precipitado blanco.	Se observa precipitado blanco al fondo del tubo.
6. Clorhidrato de quinina 5% p/v	Precipitado blanco.	Ocurre una formación inmediata de un precipitado blanco.

El análisis cualitativo se llevó a cabo en las tinturas y en los concentrados dando resultados positivos en ambos. Los resultados especificados se apreciaban con mayor facilidad en las pruebas de Gelatina 1% p/v, Dicromato de potasio al 5% p/v y Agua de bromo 5% v/v para los concentrados debido a la

cantidad de precipitado que se formó en estos. Situación contraria ocurrió en las tinturas en las cuales se formó sólo una ligera cantidad de precipitado para las tres pruebas mencionadas. (Ver figura N° 10 en Anexo 2).

Cuantificación de los taninos en las tinturas y en los concentrados de la especie vegetal por espectrofotometría UV-Visible.

Los resultados se detallan en el siguiente orden: 1. Tabla de datos de absorbancias de tinturas y concentrados, 2. Concentración de taninos en tinturas y concentrados, y 3. Porcentaje de pérdida de taninos después del proceso de concentración.

Los cálculos de cuantificación de taninos (incluyendo concentración del estándar, esquemas y factores de dilución) se detallan en Anexo 4.

El volumen total de cada tintura fue filtrado a presión y con papel whatman 50 antes de realizar la cuantificación. No obstante para cuantificar los concentrados sólo se filtró el volumen necesario para cuantificar en el espectrofotómetro, debido a los sólidos suspendidos que el extracto presentaba, ya que de no ser así se podría obtener lecturas de absorbancia erróneas, el volumen restante de extracto concentrado fue filtrado una vez incorporado al jarabe empleando papel Whatman 91.

Las concentraciones de taninos en la tabla N° 7, se obtienen a partir de los datos de absorbancia de tinturas y concentrados que se muestran en la tabla N° 6.

Tabla N° 6. Datos de absorbancia en muestras de tintura y concentrados a 700 nm.

Absorbancias %de mat. vegetal (%p/v)	A1	A2	A3
TINTURAS			
15%	0.016	0.017	0.016
20%	0.059	0.047	0.050
25%	0.052	0.055	0.074*

Tabla N° 6. Continuación.

Absorbancias %de mat. vegetal (%p/v)	A1	A2	A3
CONCENTRADOS			
15%	0.090	0.103	0.095
20%	0.110	0.124	0.114
25%	0.151	0.150	0.151

*Este dato de absorbancia fue descartado debido a que se aleja demasiado de los otros dos datos de absorbancia.

Tabla N° 7. Concentración de taninos (mg/mL) en las tinturas y en los concentrados.

Concent. de taninos (mg/mL) %de material vegetal (% p/v)	C1	C2	C3	C prom
TINTURAS				
15%	5.63	5.98	5.63	5.75
20%	18.83	15.00	15.96	16.60
25%	17.29	18.29	-----	17.79
CONCENTRADOS				
15%	31.69	36.27	33.45	33.80
20%	35.11	39.57	36.38	37.02
25%	50.22	49.89	50.22	50.11

Si se observa la primera y última columnas de esta tabla, se comprueba que a medida aumenta la cantidad de material vegetal en una tintura, aumenta la concentración de taninos en ella, este comportamiento se observa también en los concentrados. Ver cálculos de cuantificación de taninos en Anexo 4.

Tabla N° 8. Porcentaje de pérdida de taninos después del proceso de concentración.

Porcentaje en peso de material vegetal	mg de taninos en 1800 mL de tintura	mg de taninos en 400 mL de concentrado	Porcentaje de pérdida
20% p/v	29880 mg	14808 mg	50%
25% p/v	32022 mg	20044 mg	37%

El porcentaje de pérdida de taninos se obtuvo relacionando la cantidad de taninos antes (en tintura) y después (en concentrado) del proceso de concentración. A continuación se detalla el cálculo utilizado para determinar el porcentaje de pérdida de taninos en el concentrado al 20% p/v, utilizando datos de la tabla N°7:

Donde:

Conctt =Concentración de taninos en tintura al 20% p/v (16.60 mg/mL)

Vpt =Volumen preparado de tintura al 20% p/v (1800 mL)

Canttt = Cantidad de taninos en tintura al 20% p/v (?)

Conctc =Concentración de taninos en concentrado al 20% p/v (37.02 mg/mL)

Voc = Volumen obtenido de concentrado al 20% p/v (400 mL)

Canttc = Cantidad de taninos en concentrado al 20% p/v (?)

Solución.

$Canttt = Conctt \times Vpt$

$$\text{Canttt} = 16.60 \text{ mg/mL} \times 1800 \text{ mL} = 29880 \text{ mg}$$

$$\text{Canttc} = \text{Conctc} \times \text{Voc}$$

$$\text{Canttc} = 37.02 \text{ mg/mL} \times 400 \text{ mL} = 14808 \text{ mg}$$

$$\% \text{Pérdida} = (100\% - \% \text{de taninos después de la concentración})$$

$$\% \text{Pérdida} = 100 - 100(\text{Canttc}/\text{Canttt})$$

$$\% \text{Pérdida} = 100 - 100(14808/29880)$$

$$\% \text{Pérdida} = 50\%$$

El procedimiento para determinar el porcentaje de pérdida en el concentrado al 25% p/v es el mismo que el anterior.

Por otra parte se espera que la cantidad de taninos de un concentrado sea igual o menor que la cantidad de taninos de la tintura de la cual proviene, (debido a la posible pérdida de taninos que ocurre en el momento de la concentración). Como se observa en la tabla N° 8, se puede apreciar esta pérdida de manera significativa en los concentrados al 20% p/v y al 25% p/v. No se detalla el porcentaje de pérdida de taninos en el concentrado al 15% p/v debido a que no fue significativa la pérdida de taninos durante el proceso de evaporación de la tintura hasta la obtención de éste.

Preformulación de tres jarabes a concentraciones diferentes de extracto vegetal.

Estos resultados se presentan en el siguiente orden: 1. Miscibilidad experimental, 2. Determinación del volumen de extracto concentrado que se utilizará en el jarabe y 3. Cantidad de materia prima para la obtención del jarabe (ver cálculos en Anexo 6).

Tabla N° 9. Resultados de miscibilidad experimental.

Materia prima líquida	Volumen con el que es miscible 1 mL de extracto concentrado.		
	15% p/v	20% p/v	25% p/v
Glicerina	α	α	α
Agua	α	α	α
Jarabe simple al 45% p/v	α	α	α
Jarabe simple al 50% p/v	α	α	α
Jarabe simple al 55% p/v	α	α	α

α: Miscible en todas las proporciones.

El grado de miscibilidad que posee el extracto concentrado con este tipo de materia prima es una característica que no pone inconvenientes en la elección de cualquiera de ellas para elaborar la preformulación. Asimismo, una característica de gran importancia que necesita la preformulación es enmascarar el sabor acre y astringente de los taninos, por tal razón se escogió el jarabe simple de mayor concentración que corresponde al jarabe simple al 55% p/v.

Tabla N° 10. Concentración de taninos y volumen de concentrado necesario para elaborar 60.0 mL de cada preformulación.

Preformulación	Concentración teórica de taninos en el jarabe.	Volumen de concentrado para 60.0 mL de jarabe
Al 15% p/v de material vegetal	5.75 mg/mL	10.20 mL
Al 20% p/v de material vegetal	16.60 mg/mL	26.90 mL
Al 25% p/v de material vegetal	17.79 mg/mL	21.30 mL

Es necesario aclarar que la materia prima de origen vegetal que se utilizó en la producción del jarabe fue el extracto concentrado obtenido después del proceso de evaporación de la respectiva tintura, por ejemplo para producir 60.0 mL de jarabe al 20% p/v, se utilizó 26.90 mL de concentrado al 20% p/v, proveniente de la evaporación de la tintura al 20% p/v.

La concentración de taninos de la tintura es la que teóricamente conservó el jarabe y únicamente fue una guía para realizar el cálculo del volumen de concentrado que se necesitaba para producir 60.0 mL de jarabe.

El volumen necesario de concentrado por cada 60.0 mL de jarabe se obtiene según la relación $V_1C_1 = V_2C_2$

A continuación se mostrarán los cálculos para la determinación del volumen de extracto concentrado necesario para elaborar 60.0 mL de jarabe al 20% p/v aplicando la relación anterior.

Donde:

V_1 = volumen de concentrado (?).

C_1 = concentración de taninos en concentrado al 20% p/v: 37.02 mg/mL (según tabla N° 7).

V_2 = volumen de jarabe (60.0 mL).

C_2 = concentración necesaria de taninos en el jarabe al 20% p/v: 16.60 mg/mL.

Finalmente se despeja y sustituyen datos:

$$V_1 C_1 = V_2 C_2$$

$$V_1 = V_2 C_2 / C_1$$

$$V_1 = (60.0 \text{ mL})(16.60 \text{ mg/mL}) / 37.02 \text{ mg/mL}$$

$V_1 = 26.90$ mL de extracto concentrado al 20% p/v se necesitan para producir 60.0 mL de jarabe al 20% p/v.

Cálculos similares se realizaron para obtener el volumen de concentrado necesario para elaborar 60.0 mL de jarabe al 15% p/v y 60.0 mL de jarabe al 25% p/v. Ver cálculos en Anexo 5.

Tabla N° 11. Cantidad de materia prima para 60.0 mL y 100.0 mL de jarabe.

Materia prima	Jarabe al 15% p/v		Jarabe al 20% p/v		Jarabe al 25% p/v	
	60 mL	100 mL	60 mL	100 mL	60 mL	100 mL
Extracto concentrado	10.20 mL	17.00 mL	26.90 mL	44.83 mL	21.30 mL	35.50 mL
Glicerina	9.00 mL	15.00 mL	9.00 mL	15.00 mL	9.00 mL	15.00 mL
Jarabe simple al 55% p/v	25.00 mL	41.67 mL	20.00 mL	33.33 mL	25.00 mL	41.67 mL
Metilparabeno	0.014 g	0.023 g	0.023 g	0.038 g	0.014 g	0.023 g
Propilparabeno	0.002 g	0.003 g	0.003 g	0.005 g	0.002 g	0.003 g
Agua dest. C.S.P.	60.00 mL	100.0 mL	60.00 mL	100.0 mL	60.00 mL	100.0 mL

Nótese que en la preformulación al 20% p/v el volumen de jarabe simple utilizado fue menor con respecto a las otras dos preformulaciones, esto fue debido a que el volumen de concentrado requerido para esta preformulación y por consiguiente el agua libre (agua que necesita ser preservada) fueron superiores. La razón del incremento del concentrado dentro de esta preformulación fue causada por el mayor porcentaje de pérdida de taninos durante el proceso de evaporación en la tintura al 20 % p/v.

El hecho de tener una proporción mayor de agua libre en la segunda preformulación, nos ubicó en una posición en la que fue necesario agregar un poco más de preservantes, y como resultado también fue necesario aumentar el agua disponible para disolver la nueva cantidad de parabenos.

Dado que el agua disponible es una magnitud que se obtiene de una diferencia de volúmenes:

Volumen de jarabe que se prepara – (Volumen de concentrado + volumen de jarabe simple 55% p/v + volumen de glicerina); sólo es posible controlarla indirectamente, es decir, modificando una de las variables que intervienen en esa diferencia, de entre ellas la variable que estuvo sujeta a modificación fue el volumen de jarabe simple 55% p/v. De esta manera se contó con el volumen mínimo necesario de agua disponible para disolver los parabenos. Ver cálculos en Anexo 6.

Tabla N° 12. Cantidad de materia prima para cada preformulación de jarabe.

Materia prima	Preformulación al 15% p/v	Preformulación al 20% p/v	Preformulación al 25% p/v
Extracto concentrado	255.00 mL	295.90 mL	319.50 mL
Glicerina	225.00 mL	99.00 mL	135.00 mL
Jarabe simple al 55% p/v	625.00 mL	220.00 mL	375.00 mL
Metilparabeno	0.35 g	0.253 g	0.21 g
Propilparabeno	0.05 g	0.033 g	0.03 g
Agua destilada C.S.P.	1500.00 mL	660.00 mL	900.00 mL

La tabla N° 11 se propone para efectos de comparación entre los diferentes lotes y la tabla N° 12 muestra las cantidades reales de materias primas con las que se realizó la producción. (Ver cálculos en Anexo 6).

Los tres parámetros que se utilizaron para delimitar el número de frascos de jarabe que se produciría por cada lote fueron: el volumen total de extracto concentrado obtenido después del proceso de evaporación, el porcentaje de pérdida de taninos después del proceso de evaporación y la concentración de taninos que se requiere en el jarabe. A pesar de que se tenía planificado producir 1500 mL de jarabe (25 frascos de 60 mL) por cada lote, al final se produjo un volumen diferente para cada preformulación, siendo la variable más delimitante el % de pérdida de taninos después del proceso de evaporación.

Es importante recordar que se asumió que la concentración teórica de taninos en determinado jarabe es equivalente a la concentración de taninos de la tintura que lo origina.

Número de unidades obtenidas en el primer lote: 25 frascos de 60 mL cada uno, de los cuales se envió dos unidades para análisis microbiológico y con las unidades restantes se efectuó los controles de calidad físicos oficiales y no oficiales.

Número de unidades obtenidas en el segundo lote: 11 frascos de 60 mL cada uno.

Número de unidades obtenidas en el tercer lote: 15 frascos de 60 mL cada uno.

Del segundo y tercer lote se envió una unidad para análisis microbiológico y con las unidades restantes se efectuó los controles de calidad físicos oficiales y no oficiales.

Es necesario aclarar que previo a la realización de los tres lotes de jarabe se efectuó dos pruebas piloto. La primera prueba piloto se trabajó a concentraciones de 5%, 20% y 35% p/v de material vegetal, la segunda se trabajó a 15%, 20% y 25% p/v de material vegetal. Fueron dos razones las que determinaron la elección de este último conjunto de concentraciones para utilizarlo en las preformulaciones finales:

1. Se cuenta con parámetros más cercanos a la concentración donde según antecedentes internacionales se han realizado estudios clínicos en Cuba con tintura al 20 % p/v y con la cual se ha demostrado el efecto terapéutico deseado como antidiarreico. ⁽¹²⁾
2. Se presentó complicaciones al hacer la tintura al 35% p/v debido a que el volumen de vehículo que recomienda la técnica general de elaboración de la

tintura según la referencia bibliográfica ⁽¹⁶⁾, no permitió macerar todo el material vegetal y como consecuencia no se logró efectuar una buena filtración debido a que el material vegetal se impregnó con todo el volumen de vehículo incorporado.

Realización de los controles físicos en las tres preformulaciones.

Además de los controles físicos oficiales y no oficiales, se incluyó controles microbiológicos en producto y en área de producción.

Resultados de controles físicos en producto terminado.

Tabla N° 13. Pruebas físicas oficiales: valores experimentales de pH, Viscosidad y Volumen deseable para cada lote de jarabe.

Prueba	Jarabe al 15% p/v	Jarabe al 20% p/v	Jarabe al 25% p/v	Especificaciones
pH ^{*1}	5.31	5.57	5.55	No existe
Viscosidad [*]	16.4 cPs	13.4 cPs	35.3 cPs	No existe
Volumen deseable [*]	61.2 mL	61.5 mL	61.1 mL	“Promedio de 10 es igual a lo rotulado, ningún volumen es menor al 95% de lo rotulado.”

*Valor promedio.

¹Medición realizada 25° C ± 2°C

Los valores de pH promedio del producto terminado se asemejan a los correspondientes valores de las pruebas piloto (pH = 6).

Es normal que en los jarabes al 15% p/v y al 25% p/v se presente una mayor viscosidad, esto se debió al volumen más alto de solución de sacarosa que se incorporó en ellos. Caso contrario ocurrió con el jarabe al 20% p/v donde se usó el volumen más bajo de solución de sacarosa motivo por el cual registra una viscosidad menor. Además de entre los dos jarabes cuya viscosidad resultó superior, en el jarabe al 25% p/v se utilizó un volumen mayor de concentrado y por lo tanto alcanzó el valor más alto.

El volumen deseable cumple con las especificaciones que establece la USP 25 para productos etiquetados para contener no más de 250 mL: “El promedio de 10 contenedores debe ser igual a lo rotulado (60.0 mL) y ningún volumen individual debe ser menor a 95% (57.0 mL) de lo rotulado”.

Tabla N° 14. Pruebas físicas no oficiales: valores experimentales de Transparencia, Color, Olor, Sabor, Cuerpos extraños y Gravedad específica.

Prueba	Jarabe al 15% p/v	Jarabe al 20% p/v	Jarabe al 25% p/v
Gravedad específica ₁	1.12 g/cm ³	1.13 g/cm ³	1.13 g/cm ³
Transparencia	El fondo se aprecia con mucha claridad a través de la muestra.	El fondo se aprecia levemente a través de la muestra.	El fondo no se aprecia con claridad a través de la muestra.
Color	Color ámbar.	Color café.	Café oscuro.
Olor	Tiene leve olor característico al concentrado vegetal.	Tiene moderado olor característico al concentrado vegetal.	Fuerte olor característico al concentrado vegetal.
Sabor	Dulce, levemente astringente.	Dulce y astringente.	Dulce, astringencia marcada.
Cuerpos extraños	No se observa.	No se observa.	No se observa.

₁Medición realizada 25.0 °C

*Valor promedio.

No existe especificación bibliográfica para resultados de las pruebas de Transparencia, Color, Olor, Sabor, Cuerpos extraños ni Gravedad específica en jarabes con extractos vegetales.

Resultados de análisis microbiológicos del jarabe antidiarreico.

Tabla N° 15. Cantidad de unidades formadoras de colonias en cada uno de los tres lotes de jarabe.

Determinación	Resultados			Especificaciones ^{(38),(39)}
	Jarabe al 15% p/v	Jarabe al 20% p/v	Jarabe al 25% p/v	
Recuento Total de Bacterias Aeróbicas	<10 UFC/mL	<10 UFC/mL	200 UFC/mL	No existe especificación para líquidos orales con extractos vegetales.
Recuento Total de Hongos y Levaduras	40 UFC/mL	35 UFC/mL	90 UFC/mL	No existe especificación para líquidos orales con extractos vegetales.
Determinación de <i>Escherichia coli</i>	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia
Determinación de <i>Salmonella sp.</i>	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia
Determinación de <i>Stafilococos aureus</i>	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia
Determinación de <i>Pseudomona aeruginosa</i>	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia

Para jarabes con extractos vegetales, no existe especificación bibliográfica para cada tipo de microorganismo, sin embargo el producto no presenta microorganismos patógenos.

Resultados de comprobación de la descontaminación microbiológica del área de producción.

Tabla N° 16. Cantidad de unidades formadoras de colonias obtenidas después de efectuar la descontaminación microbiológica.

Determinación	Resultados		Especificaciones ⁽³⁸⁾
	Área N° 1*	Área N° 2*	
Recuento Total de Bacterias Aeróbicas	15 UFC	14 UFC	100,000 UFC
Recuento Total de Hongos y Levaduras	46 UFC	32 UFC	100,000 UFC

*Área N° 1: corresponde a la esquina inferior izquierda a la entrada principal del área de balanzas.

*Área N° 2: corresponde a la esquina superior derecha a la entrada principal del área de balanzas.

En la industria farmacéutica las áreas de elaboración de productos orales y tópicos son ISO clase 8 equivalente a la clase 100.000 (Federal Standard 209E, USP 25).⁽³⁸⁾ La especificación designa el número de partículas de naturaleza viable y no viable cuyo tamaño es igual o mayor a 0.5 µm.

Resultados del control microbiológico ambiental durante el proceso de producción.

Tabla N° 17. Cantidad de unidades formadoras de colonias obtenidas durante el proceso de producción de los tres lotes de jarabe.

Determinación	Resultados			Especificaciones ⁽³⁸⁾
	Jarabe al 15% p/v	Jarabe al 20% p/v	Jarabe al 25% p/v	
Recuento Total de Bacterias Aeróbicas	17 UFC	15 UFC	17 UFC	100,000 UFC
Recuento Total de Hongos y Levaduras	50 UFC	35 UFC	2 UFC	100,000 UFC

En la industria farmacéutica las áreas de elaboración de productos orales y tópicos son ISO clase 8 equivalente a la clase 100.000 (Federal Standard 209E, USP 25). ⁽³⁸⁾ La especificación designa el número de partículas de naturaleza viable y no viable cuyo tamaño es igual o mayor a 0.5 µm.

VI. CONCLUSIONES

6.0 CONCLUSIONES.

- 6.1 De acuerdo a los resultados obtenidos en el análisis cualitativo se comprueba la presencia de taninos hidrolizables en la tintura y en el concentrado de hojas secas de guayabo que tienen el efecto terapéutico de ser antidiarreicos.
- 6.2 No es posible obtener tinturas a concentraciones mayores o iguales al 35% p/v con la técnica de preparación de tinturas utilizada, esto se debe a que el material vegetal no alcanza a ser macerado totalmente por el volumen de vehículo hidroalcohólico indicado.
- 6.3 Se comprueba que a medida aumenta la cantidad de material vegetal para una tintura, también aumenta su absorbancia, esto se debe a la mayor intensidad de color del complejo formado y a la mayor cantidad de energía absorbida, empleando la ley de Beer.
- 6.4 Se comprueba que el método de cuantificación por espectrofotometría UV-VIS a 700 nm de longitud, es un método sencillo y rápido para determinar concentraciones y cantidades de taninos presentes en tinturas y concentrados provenientes de tinturas de especies vegetales secas.

- 6.5 El porcentaje de pérdida de taninos después de efectuar el proceso de concentración de tinturas se encuentra en el rango del 37 al 50%, este hecho comprueba la propiedad química que poseen los taninos hidrolizables de presentar reacciones de polimerización a temperaturas superiores a 60°C.
- 6.6 El concentrado vegetal no muestra problemas de incompatibilidad con ninguna de las materias primas líquidas propuestas, esto indica la naturaleza polar del extracto vegetal.
- 6.7 El jarabe simple que se utilizó en las preformulaciones fue el de mayor concentración (jarabe simple al 55% p/v), para enmascarar el sabor acre del principio activo e impartir mayor viscosidad a los jarabes.
- 6.8 La concentración de taninos de la tintura fue la concentración que teóricamente conservó el jarabe y únicamente fue una guía para realizar el cálculo del volumen de extracto concentrado que se necesitaba para producir 60.0 mL de jarabe.
- 6.9 De acuerdo a lo que establecen los libros oficiales, los datos de volumen deseable cumplen con los límites establecidos según la USP 25.

- 6.10 Si se infiere que el límite superior de partículas de naturaleza viable y no viable es 100,000 UFC se concluye que el área de producción cumplió los requerimientos para áreas de elaboración de productos orales tras efectuar el muestreo de la comprobación de la descontaminación microbiológica y el muestreo para el control microbiológico ambiental durante el proceso de producción.
- 6.11 El producto se encuentra libre de las cuatro bacterias patógenas, sin embargo contiene cierta cantidad de hongos y levaduras por lo tanto no se garantiza su inocuidad para la salud después de su ingestión.
- 6.12 El volumen total de jarabe que puede producirse está delimitado por el volumen de concentrado disponible, por la concentración de taninos necesaria en la preformulación y sobre todo por el contenido de taninos en el concentrado.
- 6.13 La cantidad de algunas de las materias primas depende del volumen de concentrado dentro de la preformulación, por lo tanto se comprueba que el volumen de concentrado es una variable independiente la cual no debe cambiarse después de calcular su contenido de taninos.

VII. RECOMENDACIONES

7.0 RECOMENDACIONES.

- 7.1 Realizar estudios para determinar la época y zona geográfica óptimas de recolección del material vegetal ya que el contenido de metabolitos activos dentro de la especie vegetal puede variar según la estación del año y el territorio en el que se encuentra la especie.
- 7.2 Seleccionar un área de secado solar que cuente con las condiciones necesarias y óptimas para ello, como lo son: suficiente espacio para colocar la muestra, facilidad para ser limpiada periódicamente, adecuada ventilación e iluminación solar; de lo contrario se correrá el riesgo de crecimiento fúngico sobre el material vegetal.
- 7.3 Controlar la temperatura del proceso de evaporación, ya que si se asciende a los 60° C los taninos sufren reacciones de polimerización y de esta forma la cantidad de ellos se reduce.
- 7.4 Diluir el extracto concentrado para realizar el análisis cualitativo ya que éste posee una coloración oscura y de esta manera se facilitará la observación de los resultados.

- 7.5 Filtrar la tintura utilizando papel Whatman 50 y el concentrado como el jarabe producido con papel Whatman 91, esta clase de papel elimina las pequeñas partículas de material vegetal e impurezas aún presentes, además lo realiza a una velocidad adecuada.
- 7.6 Emplear una bomba de succión al vacío para filtrar las tinturas, concentrados y jarabe producido, esto con el objeto de realizar el proceso de filtración en menos tiempo, ya que la filtración por gravedad se lleva a cabo a una velocidad muy lenta.
- 7.7 Manipular con precaución el extracto concentrado en el momento de aforar porciones u homogenizar diluciones de éste, ya que una de sus características físicas es su capacidad de formar espuma.
- 7.8 Realizar las lecturas de absorbancia de soluciones muestras, blanco y patrón el día en que se preparen, ya que si las lecturas no se hacen en el mismo día, la reacción continuará llevándose a cabo, las soluciones intensificarán su color y por consiguiente se obtendrán resultados de absorbancia mayores.
- 7.9 Llevar a cabo estudios clínicos al final con la nueva forma farmacéutica propuesta para seleccionar la preformulación que ejerce el mejor efecto terapéutico.

- 7.10 Procurar que la concentración de taninos en el jarabe propuesto mantenga las concentraciones de taninos de la tintura al 20% p/v que según estudios clínicos ya está demostrado que ejerce el efecto terapéutico.
- 7.11 Realizar ensayos de preformulación utilizando sacarosa en polvo en vez de solución de sacarosa, esto si se desea impartir una mayor viscosidad y sabor dulce de manera que enmascare con menos materia prima el sabor acre del extracto en el jarabe.
- 7.12 Desarrollar un método de cuantificación de principio activo en producto terminado, esto con el objeto de garantizar la concentración óptima de taninos en tal producto.
- 7.13 Desarrollar una metodología que contemple la validación del método de cuantificación de taninos en tinturas, concentrados y jarabes elaborados a partir de hojas secas y molidas de *Psidium guajava*, L. (guayabo).
- 7.14 Llevar a cabo estudios de estabilidad acelerada, los cuales contemplen el monitoreo de las propiedades físicas, químicas y microbiológicas con el objeto de determinar el período de vida útil del jarabe propuesto.

- 7.15 Establecer un procedimiento de manejo y tratamiento de cada una de las materias primas antes y durante el proceso de producción del jarabe, el cual garantice la inocuidad del producto terminado.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Alvarenga Lobos, S. y otros. 2001. Medicinas alternativas utilizadas en las zonas rurales y su incidencia en el control de enfermedades diarreicas agudas e infecciones respiratorias agudas en niños de 0 – 5 años. Estudio realizado en la comunidad San Rafael La Bermuda, Suchitoto en el período de noviembre de 2000 a febrero de 2001. Universidad de El Salvador. San Salvador, El Salvador. P. 10-11, 18.
2. Anaya Von Beck, A. M. Estudio de Medicamentos antidiarreicos de mayor demanda en farmacias comerciales del área metropolitana de San Salvador. Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer. San Salvador, El Salvador. 1996. P. 77-78.
3. Arévalo Canizález, I. B. y otros. 2002. Propuesta para mejorar el sabor del jarabe de acetaminofeno. Universidad de El Salvador. San Salvador, El Salvador. P. 2-10.
4. Beatty, W. K. Stedman Diccionario de Ciencias Médicas, 2ª edición. Editorial Médica Panamericana. 1993.
5. Bruneton, J. Elementos de Fitoquímica y de Farmacognosia. Editorial ACRIBIA, S.A. 1ª edición. Zaragoza, España, 1991. P. 176-181.

6. Cáceres, A. Plantas de uso medicinal en Guatemala, 1ª Edición. Editorial Universitaria.1996. P. 194-197.
7. Claus, E. P. y Tyler, V. E. Farmacognosia, 5ª edición. "El Ateneo" Editorial. Buenos Aires, Argentina. 1968. P. 135-140.
8. Cook-Martin. Farmacia Práctica de Remington 10ª edición. UTEHA. México. 1953.
9. Colombo, Bruno M. Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms, First edition. Organizzazione Editoriale Medico-Farmaceutica. Milano, Italy. 1976. P. 114, 122, 123, 177, 202, 211.
10. Correa, M. y otros. A.1993. Reformulación de la suspensión de trimetoprim-sulfametoxazol usando diferentes agentes suspensores y el cremophor rh 40 como solubilizante a nivel industrial. Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer. San Salvador, El Salvador. P. 5-6.
11. Cruz Garay, J. F. y otros. 2004. Formulación de un jarabe y caramelos de uso laxantes a base de los extractos etanólicos de la pulpa de los frutos de Tamarindos indica (tamarindo) y Cassia fistula (caña fístula). Universidad de El Salvador. San Salvador, El Salvador. P. 24-26.

12. Echemendía Salix, C. E. y otros. 2004, Tintura de hojas de *Psidium guajava* L. en pacientes con diarrea aguda simple (en línea), *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 9(3), Habana, Cuba, Editorial Ciencias Médicas, Consultado 12 febrero 2006. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/pla/vol9_3_04/pla08304.htm.
13. Evans, W. C. *Farmacognosia Trease-Evans*. Interamericana-McGraw-Hill. 13a edición. México. 1991. P. 410-412.
14. Facultad de Química y Farmacia. 2005. *Manual de Microbiología Aplicada III de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador*.
15. FAO (Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, IT) 1970. *Toxicological Evaluation of some extraction solvents and certain other substances* (en línea). Fourteenth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva. FAO Nutrition Meetings Report Series No. 48A WHO/FOOD ADD/70.39 Consultado el 30 de marzo 2006. Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48aje14.htm>

16. Gennaro, A. R. Remington Farmacia. 20^a edición. Editorial Médica Panamericana, Argentina. 2003. P. 848-851, 872, 873.
17. Germasen-Robineau, L. Farmacopea Caribeña, 1^a edición. Editor Limel Germasen-Robineau. Santo Domingo. 1996. P. 277-279
18. Gupta, M. P. 270 Plantas medicinales iberoamericanas. Editorial Presencia Ltda., Santafé de Bogotá D. C. Colombia. 1995. P. 413-417.
19. Gutiérrez Gaitén, Y. I. y otros. 2000. Validación de 2 métodos espectrofotométricos para la cuantificación de taninos y flavonoides (quercetina) en *Psidium guajaba*, L. (en línea), Revista Cubana de Plantas Medicinales, 34(1), Habana, Cuba, Editorial Ciencias Medicas, Consultado 12 febrero 2006, Disponible en: [http:// bvs.sld.cu/revistas/far/vol34_1_00/far07100.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol34_1_00/far07100.htm)
20. Guzmán Julián, O. D. y otros. 2000. Propuesta de un sistema de acreditación para un laboratorio de evaluación microbiológica de productos farmacéuticos. Universidad de El Salvador. San Salvador, El Salvador.
21. Hagerman, A. E. 2002. Tannin Handbook. Tannin chemistry (en línea). Oxford, OH, USA. Department of Chemistry and Biochemistry, Miami

University. Consultado el 30 de marzo 2006. Disponible en:
www.users.muohio.edu/hagermae/tannin.pdf.

22. Heinerman, J. Milagrosas Hierbas Curativas. Prentice Hall Press. New Jersey, Estados Unidos de América. 1999. P. 26
23. Helman, J. Farmacotecnia Teórica Práctica. Compañía Editorial Continental, S.A. de C.V. Tomo 7, México, 1982. P. 2222-2226.
24. Jiménez Molina, M. M. y otros. 2005. Determinación de taninos en epicarpio de *Persea americana* G. (aguacate), corteza de *Psidium guajava* L. (guayabo) y semillas de *Vitis vinífera* DC (vid). Universidad de El Salvador. San Salvador, El Salvador. P. 20-23.
25. Lagos, J. A. Compendio de Botánica Sistemática, 2ª edición. Consejo Nacional Para la Cultura y el Arte (CONCULTURA). San Salvador, El Salvador. 1997. P. 119.
26. Martínez, M. Catálogo de Nombres Vulgares y Científicos de Plantas Mexicanas, 1ª ed. Fondo de Cultura Económica. México D. F. 1ª edición. 1979. P. 1064, 827.

27. Ministerio de Sanidad y Consumo de España. Secretaría General Técnica. 1989. Información de medicamentos. USP DI, de la 8ª edición del USP DI: "Drug Information for the Health Care Professional". España. Einsa Ediciones Informatizadas, S. A. Vols. I y II. P. 919-921, 1464-1465.

28. Ministero della Sanita. FARMACOPEA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA. Ottava edizione, Tomus II, II Volume (monografie). Istituto Poligrafico dello Statu P.V., Roma, 1973. P. 911.

29. MSPAS (Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, ES). Diez primeras causas de egresos hospitalarios total-general. El Salvador, enero-diciembre de 2004 (en línea). San Salvador, El Salvador. Dirección de Planificación de los Servicios de Salud. Unidad de Información en Salud. Consultado 16 mar 2006. Disponible en:
http://www.mspas.gob.sv/pdf/Egresos_Todas_las_Edades_2004.pdf

30. MSPAS (Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, ES) 2005. Incidencia de las Principales Enfermedades en Vigilancia Epidemiológica Especial. Consolidado Nacional de Reporte Epidemiológico Diario. Consolidado Nacional del 02 de Enero al 22 de Diciembre de 2005 (en línea). San Salvador, El Salvador. Consultado 16 mar 2006. Disponible en: http://www.mspas.gob.sv/vigi_epide2005/edad_consolidado2005.asp

31. MSPAS (Ministerio de Salud y Asistencia Social, ES). Informe de Labores 2004-2005. Ministerio de Salud. Unidad de Planeación Estratégica. Dirección de Planificación. P. 48-49, 92-94.

32. Naranjo, J. y otros. 2004, Suspensión oral antidiarreica de *Psidium guajava*, L. (en línea), Revista Cubana de Plantas Medicinales, 9(3), Habana, Cuba, Editorial Ciencias Medicas, Consultado 12 febrero 2006, Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol34_1_00/far06100.htm. Sar

33. Nuñez Couhaza, A. Tratado de Tecnología Farmacéutica, 3ª edición. Editorial Acribia. Zaragoza, España, 1982. P. 362 – 364.

34. Océano. 1998. Diccionario Enciclopédico Color. Edición 1998. Barcelona, España. Editorial Océano.

35. Pareja, B. y Banarer, M. Farmacotecnia. Lima, Perú, 1967. Campodonico ediciones S.A. P. 53-56.

36. MSPAS (Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, ES) Programa Nacional ITS VIH SIDA. 2004. Sistematización del “Curso para el Abordaje de Enfermedades Oportunistas en Pacientes Viviendo con VIH/SIDA” (en línea). San Salvador, El Salvador. PNUD

Proyecto Fondo Global. Consultado 16 de mar 2006. Disponible en:
http://www.mspas.gob.sv/pdf/SIDA_DOC/Sistematización_Curso_para_el_Abortaje_de_Enfermedades_Oportunistas_en_Pacientes_Viviendo_con_VHI_SIDA.pdf

37. Reyes Gómez, R. A. y otros. 1998. Aplicación del concepto de agua libre en la preservación del jarabe simple. Universidad de El Salvador. San Salvador El Salvador. P. 55-66.
38. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. The United States Pharmacopeia. USP 25. The National Formulary. NF 20. Webcom limited. USA. P. 1876, 1877, 1878, 2008, 2052, 2053, 2084, 2085, 2206, 2632.
39. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. The United States Pharmacopeia. Twenty-eighth Revision. USP 28. The National Formulary. NF 23. USA. 2005. P. 2455, 2456, 2510, 2408-2410.
40. Universidad Central de Venezuela, VE Tema 15: Áreas para la elaboración de medicamentos, cosméticos y alimentos. Cátedras Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Farmacia (En línea). Caracas, Venezuela. Consultado 30 de abril 2007. Disponible en: http://www.ucv.ve/Farmacia/Micro_web/Catedras02/microgeneral.html

41. Urrutia, J. J. y otros. Actualización en control de enfermedades diarreicas y cólera. Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá INCAP/OPS. Unidades I, III Y IV. P. 5-6, 18-20, 26-27.

42. Vélez, H. y otros. Fundamentos de medicina. Enfermedades Infecciosas, 6^a edición. Editorial Corporación para investigaciones biológicas. Medellín, Colombia. 2003. P. 168-169.

43. Villar del Fresno, A. M. Farmacognosia General. Editorial SINTESIS, S. A. Madrid, España 1999. P. 219-233.

44. <http://eureka.ya.com/juanrads/Farmacodinamia/digestivo.html>

GLOSARIO

GLOSARIO. (34), (4)

Acre. Penetrante o picante, amargo y desagradable para el olfato o para el gusto.

Antiemético. Relativo a una sustancia o procedimiento que previene o atenúa las náuseas y los vómitos.

Antiemético (fármaco o agente). Los derivados de la belladona los bromuros, los barbitúricos y otros sedantes así como las sustancias que protegen la pared del estómago tales como el agua de cal y los astringentes gástricos suaves tienen propiedades antieméticas débiles.

Antiespasmódico. Fármaco u otro tipo de agente que previene los espasmos de la musculatura lisa como por ejemplo la del útero, el tubo digestivo o el aparato urinario.

Antiséptico. Que tiende a inhibir el crecimiento y la reproducción de los microorganismos. Sustancia que tiende a inhibir el crecimiento y la reproducción de los microorganismos.

Astringente. Sustancia utilizada generalmente de forma tópica que al ser aplicada produce constricción de los tejidos.

Carminativo. Relativo o perteneciente a las sustancias que alivian las flatulencias y la distensión abdominal.

Carminativo (agente). Que alivia la distensión gaseosa y los espasmos dolorosos especialmente después de las comidas.

Dermatosis. Cualquier proceso de la piel, especialmente si no lleva asociada inflamación.

Diarrea. Evacuación frecuente de heces blandas acuosas generalmente con resultado del aumento de la motilidad del colon. Las heces pueden contener también moco, pus, sangre o cantidades excesivas de grasa. Los procesos en los que la diarrea es un síntoma importante son enfermedades disentéricas, síndrome de malabsorción, intolerancia a la lactosa, síndrome del colon irritable, tumores gastrointestinales y enfermedad inflamatoria intestinal. Sin tratamiento la diarrea puede conducir rápidamente a deshidratación y desequilibrio electrolítico y debe ser tratada sintomáticamente hasta que se haga el diagnóstico adecuado. Las características que la definen son dolor abdominal, cólico, aumento de la frecuencia de evacuaciones y ruidos intestinales, heces blandas o líquidas, urgencia defecatoria y cambio en el color de las heces.

Diarrea aguda. Episodio brusco e intenso de diarrea.

Diarrea osmótica. Forma de diarrea asociada a la retención de agua en el intestino como consecuencia de una acumulación de solutos solubles en agua no absorbibles, la ingesta excesiva de hexitoles, sorbitol y manitol (utilizados como sustitutos de la azúcar) puede producir una absorción lenta y una motilidad rápida en el intestino delgado.

Diarrea simple. Forma de diarrea con heces normales.

Disentería. Inflamación del intestino sobre todo del colon que puede estar producida por irritantes químicos, bacterias, protozoos o parásitos, se caracteriza por heces frecuentes, sanguinolentas, dolor abdominal y tenesmo.

Disentería amebiana. Inflamación del intestino causada por infestación con *Entamoeba histolytica* que se caracteriza por la eliminación frecuente de heces blandas, punteadas de sangre y de moco.

Electrólito. Elemento o compuesto que cuando se disuelve en agua u otro solvente se disocia en iones y es capaz de conducir una corriente eléctrica. Los electrolitos tienen concentraciones diferentes en el plasma, en el líquido intersticial y en el líquido celular e influyen en los movimientos de las sustancias entre estos compartimientos. La cantidad adecuada de los electrolitos principales y el equilibrio entre los mismos son esenciales para un metabolismo

normal, por ejemplo el calcio es necesario para la contracción del músculo esquelético y la relajación del músculo cardíaco, mientras que el sodio es esencial para mantener el equilibrio hídrico. La monitorización regular de los electrolitos y la reposición intravenosa de líquidos y de electrolitos forman parte de los cuidados agudos de muchas enfermedades.

Endémico. En relación con una enfermedad o un microorganismo (propio de una cierta región geográfica o población).

Epidemia. Enfermedad generalmente contagiosa que se difunde rápidamente entre un determinado segmento de la población humana por ejemplo entre todos los que viven en una determinada zona geográfica y que se suele manifestar de forma periódica.

Espasmo. Contracción muscular involuntaria de aparición brusca como contracciones habituales: hipo, tartamudeo o tic. Contracción brusca y transitoria de un vaso sanguíneo, bronquio, esófago, píloro, uréter u otros órganos huecos.

Indigestión (dispepsia). Vago sentimiento de molestia en el epigastrio que se nota después de comer, se tiene una sensación desagradable de plenitud, flatulencia y náuseas.

Infusión. Hervido de una sustancia como una hierba para extraer sus propiedades medicinales. Extracto obtenido del proceso de hervido.

Narcótico. Pertenece o relativo a una sustancia que produce insensibilidad o estupor.

Narcótico (fármaco). Los analgésicos derivados del opio o sintéticos alteran la percepción del dolor, inducen euforia, cambios de comportamiento, obnubilación mental y sueño profundo, deprimen la respiración y el reflejo de la tos, producen miosis ocular y ocasionan espasmos musculares, disminución del peristaltismo, emesis y náuseas. Su empleo repetido puede llegar a producir dependencia física y psicológica.

Opiáceo. Fármaco narcótico que contiene opio, derivados del opio o cualquiera de los diversos fármacos semisintéticos o sintéticos con actividad similar a la del opio. Relativo o perteneciente a una sustancia que causa sueño o alivio del dolor.

Percolación. Acto de filtrar cualquier líquido a través de un medio poroso.

Peristaltismo. Contracción coordinada rítmica y en series de la musculatura lisa que obliga a los alimentos a avanzar por el tubo digestivo, a la bilis a través del conducto biliar y a la orina a circular por los uréteres.

Puérpera. Mujer que acaba de dar a luz o que está de parto.

Tenesmo. Espasmo persistente e ineficaz del recto o de la vejiga acompañada de deseo de defecar u orinar.

Viable. Capaz de desarrollarse, crecer o de cualquier otra forma mantener la vida como un feto humano normal a las veintiocho semanas de gestación.

ANEXOS

ANEXO N° 1

IDENTIFICACIÓN DE TANINOS MEDIANTE PRUEBAS ESPECÍFICAS.

IDENTIFICACIÓN DE TANINOS MEDIANTE PRUEBAS ESPECÍFICAS ⁽¹¹⁾

- Cloruro férrico al 5% p/v:

Colocar 2 mL del extracto concentrado (o tintura) en un tubo de ensayo.

Agregar 3 gotas de solución de Cloruro férrico al 5% p/v.

Si la prueba es positiva, observar coloración azul oscuro en el caso de taninos hidrolizables y verde o gris para taninos condensados.

- Gelatina al 10% p/v:

Colocar 2 mL del extracto concentrado (o tintura) en un tubo de ensayo.

Agregar 2 mL de solución de gelatina al 10% p/v.

Si la prueba es positiva, observar un precipitado blanco.

- Acetato de plomo al 5% p/v:

Colocar 2 mL del extracto concentrado (o tintura) en un tubo de ensayo.

Agregar 2 mL de solución de acetato de plomo al 5% p/v.

Si la prueba es positiva, observar un precipitado blanco.

- Dicromato de potasio al 5% p/v:

Colocar 2 mL del extracto concentrado (o tintura) en un tubo de ensayo.

Agregar 1 mL de dicromato de potasio al 5% p/v.

Si la prueba es positiva, observar un precipitado café-rojizo.

– Agua de bromo 5% v/v:

Colocar 2 mL del extracto concentrado (o tintura) en un tubo de ensayo.

Agregar 3 gotas de agua de bromo v/v.

Si la prueba es positiva, observar la formación de un precipitado.

– Clorhidrato de quinina 5% p/v:

Colocar 2 mL del extracto concentrado (o tintura) en un tubo de ensayo.

Agregar de 2 a 3 gotas de clorhidrato de quinina p/v.

Si la prueba es positiva, observar la formación de un precipitado blanco.

ANEXO N° 2
ANÁLISIS CUALITATIVO.



Figura N° 10: Resultados de Análisis cualitativo en tinturas y concentrados al 15%, 20% y 25% p/v. El número del tubo corresponde a la prueba señalada en la tabla N° 5.

Nótese que en los tubos N° 2 (prueba de la gelatina al 10 % p/v), N° 4 (prueba del dicromato de potasio al 5% p/v) y N° 5 (prueba del agua de bromo al 5% v/v) se observa una coloración oscura. La facilidad con la que se observa esta coloración se debe a que la muestra proviene del extracto concentrado.

ANEXO N° 3

PREPARACIÓN DE LA MUESTRA EMPLEANDO EL MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO DEL TUNGSTO-MOLÍBDICO-FOSFÓRICO PARA TANINOS. ⁽¹⁹⁾

Colocar 10 g de hojas secas de *Psidium guajava*, L. en un beaker de 500 mL agregar 500 mL de etanol al 50% v/v y agitar durante 6 horas, deje en reposo 8 horas y agite nuevamente por 30 minutos, para posteriormente filtrar. Del extracto filtrado tomar 3 mL y transferirlo a un matraz aforado de 50 mL y diluirlo con agua destilada hasta el enrase (Smx: solución de muestra). Finalmente se preparan matraces aforados de 50 mL, los cuales contendrán 1 mL de la solución de muestra.

10g de hojas secas → en 500 mL de etanol al 50 % v/v

↓

3.0 mL → a 50.0 mL con agua destilada

↓

1.0 mL → a 50.0 mL con agua destilada

(0.000024g / mL)

ANEXO N° 4

**CÁLCULOS DE CUANTIFICACIÓN DE TANINOS EN TINTURAS Y
CONCENTRADOS APLICANDO LA LEY DE BEER.**

**CÁLCULOS DE CUANTIFICACIÓN DE TANINOS EN TINTURAS Y
CONCENTRADOS APLICANDO LA LEY DE BEER.**

La siguiente tabla de absorbancias ya ha sido mostrada en resultados, sin embargo debido a la importancia que tiene para llevar a cabo los cálculos se presenta nuevamente.

Tabla N° 6. Datos de absorbancia en muestras de tintura y concentrados a 700 nm.

Absorbancias %de mat. vegetal (%p/v)	A1	A2	A3
TINTURAS			
15%	0.016	0.017	0.016
20%	0.059	0.047	0.050
25%	0.052	0.055	0.074*
CONCENTRADOS			
15%	0.090	0.103	0.095
20%	0.110	0.124	0.114
25%	0.151	0.150	0.151

*Este dato de absorbancia fue descartado debido a que se aleja demasiado de los otros dos datos de absorbancia.

Dilución del estándar.

25 mg ácido tánico → a 100.0 mL con agua destilada

↓

3.0 mL → a 50.0 mL con agua destilada

(0.015 mg/mL)

Cuantificación de taninos en tintura y concentrado al 15% p/v.

El volumen real de tintura preparado fue de 1800 mL y la cantidad de material vegetal fue de 270 gramos.

Esquema de dilución:

270 g material seco → a 1800.0 mL con alcohol al 70 % v/v

↓ Filtración

5.0 mL → a 100.0 mL con agua destilada

↓

5.0 mL → a 50.0 mL con agua destilada

↓

1.0 mL → a 50 mL con agua destilada

$$FD = \frac{(100\text{mL}) (50\text{mL}) (50\text{mL})}{(5\text{mL}) (5\text{mL}) (1\text{mL})} = 10000$$

Datos.

$$A_{1mx} = 0.016$$

$$C_{st} = 0.015 \text{ mg/mL}$$

$$FD = 10000$$

$$A_{st} = 0.426$$

$$C_{1mx} = \frac{A_{1mx} C_{st} FD}{A_{st}}$$

$$C_{1mx} = \frac{(0.016)(0.015 \text{ mg/mL})(10000)}{0.426}$$

$$C_{1mx} = 5.63 \text{ mg/mL de taninos en la tintura al 15\% p/v.}$$

$$A_{2mx} = 0.017$$

$$C_{st} = 0.015 \text{ mg/mL}$$

$$FD = 10000$$

$$A_{st} = 0.426$$

$$C_{2mx} = \frac{A_{2mx} \cdot C_{st} \cdot FD}{A_{st}}$$

$$C_{2mx} = \frac{(0.017)(0.015 \text{ mg/mL})(10000)}{0.426}$$

$$C_{2mx} = 5.98 \text{ mg/mL de taninos en la tintura al 15\% p/v.}$$

$$A_{3mx} = 0.016$$

$$C_{st} = 0.015 \text{ mg/mL}$$

$$FD = 10000$$

$$A_{st} = 0.426$$

$$C_{3mx} = \frac{A_{3mx} \cdot C_{st} \cdot FD}{A_{st}}$$

$$C_{3mx} = \frac{(0.016)(0.015 \text{ mg/mL})(10000)}{0.426}$$

$$C_{3mx} = 5.63 \text{ mg/mL de taninos en la tintura al 15\% p/v.}$$

$$C_{prom_{15\%}} = \frac{(5.63 \text{ mg/mL} + 5.98 \text{ mg/mL} + 5.63 \text{ mg/mL})}{3}$$

$$C_{prom_{15\%}} = 5.75 \text{ mg/mL de taninos en la tintura al 15\% p/v.}$$

Cuantificación de taninos en concentrado al 15% p/v.

El volumen de 1800 mL de tintura se concentró hasta 400 mL, se filtró una porción de este concentrado y se tomó una alícuota de 5.0 mL.

Esquema de dilución:

5.0 mL → a 100.0 mL con agua destilada

↓

5.0 mL → a 50.0 mL con agua destilada

↓

1.0 mL → a 50.0 mL con agua destilada

$$FD = \frac{(100\text{mL}) (50\text{mL}) (50\text{mL})}{(5\text{mL}) (5\text{mL}) (1\text{mL})} = 10000$$

Datos.

$$A_{1mx} = 0.090$$

$$C_{st} = 0.015 \text{ mg/mL}$$

$$FD = 10000$$

$$A_{st} = 0.426$$

$$C_{1mx} = \frac{(0.090)(0.015 \text{ mg/mL})(10000)}{0.426}$$

$C_{1mx} = 31.69 \text{ mg/mL}$ de taninos en el concentrado al 15% p/v.

$$A_{2mx} = 0.103$$

$$C_{st} = 0.015 \text{ mg/mL}$$

$$FD = 10000$$

$$A_{st} = 0.426$$

$$C_{2mx} = \frac{A_{2mx} C_{st} FD}{A_{st}}$$

$$C_{2mx} = \frac{(0.103)(0.015 \text{ mg/mL})(10000)}{0.426}$$

$C_{2mx} = 36.27 \text{ mg/mL}$ de taninos en el concentrado al 15% p/v.

$$A_{3mx} = 0.095$$

$$C_{st} = 0.015 \text{ mg/mL}$$

$$FD = 10000$$

$$A_{st} = 0.426$$

$$C_{3mx} = \frac{A_{3mx} \cdot C_{st} \cdot FD}{A_{st}}$$

$$C_{3mx} = \frac{(0.095)(0.015 \text{ mg/mL})(10000)}{0.426}$$

$C_{3mx} = 33.45 \text{ mg/mL}$ de taninos en el concentrado al 15% p/v.

$$C_{prom_{15\%}} = \frac{(31.69 \text{ mg/mL} + 36.27 \text{ mg/mL} + 33.45 \text{ mg/mL})}{3}$$

$C_{prom_{15\%}} = 33.80 \text{ mg/mL}$ de taninos en el concentrado al 15% p/v.

Cuantificación de taninos en tintura y concentrado al 20% p/v.

El volumen real de tintura preparado fue de 1800 mL y la cantidad de material vegetal fue de 360 gramos.

Esquema de dilución:

360 g material seco → a 1800.0 mL con alcohol al 70 % v/v

↓ Filtración

5.0 mL → a 100.0 mL con agua destilada

↓

5.0 mL → a 50.0 mL con agua destilada

↓

1.0 mL → a 50.0 mL con agua destilada

$$FD = \frac{(100\text{mL}) (50\text{mL}) (50\text{mL})}{(5\text{mL}) (5\text{mL}) (1\text{mL})} = 10000$$

Datos.

$$A_{1mx} = 0.059$$

$$Cst = 0.015 \text{ mg/mL}$$

$$FD = 10000$$

$$Ast = 0.470$$

$$C_{1mx} = \frac{A_{1mx} Cst FD}{Ast}$$

$$C_{1mx} = \frac{(0.059)(0.015 \text{ mg/mL})(10000)}{0.470}$$

$C_{1mx} = 18.83 \text{ mg/mL}$ de taninos en la tintura al 20% p/v.

$$A_{2mx} = 0.047$$

$$Cst = 0.015 \text{ mg/mL}$$

$$FD = 10000$$

$$Ast = 0.470$$

$$C_{2mx} = \frac{A_{2mx} Cst FD}{Ast}$$

$$C_{2mx} = \frac{(0.047)(0.015 \text{ mg/mL})(10000)}{0.470}$$

$C_{2mx} = 15.00 \text{ mg/mL}$ de taninos en la tintura al 20% p/v.

$$A_{3mx} = 0.050$$

$$Cst = 0.015 \text{ mg/mL}$$

$$FD = 10000$$

$$A_{st} = 0.470$$

$$C_{3mx} = \frac{A_{3mx} \cdot C_{st} \cdot FD}{A_{st}}$$

$$C_{3mx} = \frac{(0.050)(0.015 \text{ mg/mL})(10000)}{0.470}$$

$C_{3mx} = 15.96 \text{ mg/mL}$ de taninos en la tintura al 20% p/v.

$$C_{prom_{20\%}} = \frac{(18.83 \text{ mg/mL} + 15.00 \text{ mg/mL} + 15.96 \text{ mg/mL})}{3}$$

$C_{prom_{20\%}} = 16.60 \text{ mg/mL}$ de taninos en la tintura al 20% p/v.

Cuantificación de taninos en concentrado al 20% p/v.

El volumen de 1800 mL de tintura se concentró hasta 400 mL, se filtró una porción de este concentrado y se tomó una alícuota de 5.0 mL.

Esquema de dilución:

5.0 mL → a 100.0 mL con agua destilada

↓

5.0 mL → a 50.0 mL con agua destilada

↓

1.0 mL → a 50.0 mL con agua destilada

$$FD = \frac{(100\text{mL}) (50\text{mL}) (50\text{mL})}{(5\text{mL}) (5\text{mL}) (1\text{mL})} = 10000$$

Datos.

$$A_{1mx} = 0.110$$

$$C_{st} = 0.015 \text{ mg/mL}$$

$$FD = 10000$$

$$A_{st} = 0.470$$

$$C_{1mx} = \frac{A_{1mx} \cdot C_{st} \cdot FD}{A_{st}}$$

$$C_{1mx} = \frac{(0.110)(0.015 \text{ mg/mL})(10000)}{0.470}$$

$C_{1mx} = 35.11 \text{ mg/mL}$ de taninos en el concentrado al 20% p/v.

$$A_{2mx} = 0.124$$

$$C_{st} = 0.015 \text{ mg/mL}$$

$$FD = 10000$$

$$A_{st} = 0.470$$

$$C_{2mx} = \frac{A_{2mx} \cdot C_{st} \cdot FD}{A_{st}}$$

$$C_{2mx} = \frac{(0.124)(0.015 \text{ mg/mL})(10000)}{0.470}$$

$C_{2mx} = 39.57 \text{ mg/mL}$ de taninos en el concentrado al 20% p/v.

$$A_{3mx} = 0.114$$

$$C_{st} = 0.015 \text{ mg/mL}$$

$$FD = 10000$$

$$A_{st} = 0.470$$

$$C_{3mx} = \frac{A_{3mx} \cdot C_{st} \cdot FD}{A_{st}}$$

$$C_{3mx} = \frac{(0.114)(0.015 \text{ mg/mL})(10000)}{0.470}$$

$C_{3mx} = 36.38 \text{ mg/mL}$ de taninos en el concentrado al 20% p/v.

$$C_{\text{prom}_{20\%}} = \frac{(35.11 \text{ mg/mL} + 39.57 \text{ mg/mL} + 36.38 \text{ mg/mL})}{3}$$

$C_{\text{prom}_{20\%}} = 37.02 \text{ mg/mL}$ de taninos en el concentrado al 20% p/v.

Cuantificación de taninos en tintura y concentrado al 25% p/v.

El volumen real de tintura preparado fue de 1800 mL y la cantidad de material vegetal fue de 450 gramos.

Esquema de dilución:

450 g material seco → a 1800.0 mL con alcohol al 70 % v/v

↓ Filtración

5.0 mL → a 100.0 mL con agua destilada

↓

5.0 mL → a 50.0 mL con agua destilada

↓

1.0 mL → a 50.0 mL con agua destilada

$$FD = \frac{(100\text{mL}) (50\text{mL}) (50\text{mL})}{(5\text{mL}) (5\text{mL}) (1\text{mL})} = 10000$$

Datos.

$$A_{1\text{mx}} = 0.052$$

$$C_{\text{st}} = 0.015 \text{ mg/mL}$$

$$FD = 10000$$

$$A_{\text{st}} = 0.451$$

$$C_{1\text{mx}} = \frac{A_{1\text{mx}} C_{\text{st}} FD}{A_{\text{st}}}$$

$$C_{1mx} = \frac{(0.052)(0.015 \text{ mg/mL})(10000)}{0.451}$$

$C_{1mx} = 17.29 \text{ mg/mL}$ de taninos en la tintura al 25% p/v.

$$A_{2mx} = 0.055$$

$$C_{st} = 0.015 \text{ mg/mL}$$

$$FD = 10000$$

$$A_{st} = 0.451$$

$$C_{2mx} = \frac{A_{2mx} C_{st} FD}{A_{st}}$$

$$C_{2mx} = \frac{(0.055)(0.015 \text{ mg/mL})(10000)}{0.451}$$

$C_{2mx} = 18.29 \text{ mg/mL}$ de taninos en la tintura al 25% p/v.

$$C_{prom_{25\%}} = \frac{(17.29 \text{ mg/mL} + 18.29 \text{ mg/mL})}{2}$$

$C_{prom_{25\%}} = 17.79 \text{ mg/mL}$ de taninos en la tintura al 25% p/v.

Cuantificación de taninos en concentrado al 25% p/v.

El volumen de 1800 mL de tintura se concentró hasta 400 mL, se filtró una porción de este concentrado y se tomó una alícuota de 5.0 mL.

Esquema de dilución:

5.0 mL → a 100.0 mL con agua destilada

↓

5.0 mL → a 50.0 mL con agua destilada

↓

1.0 mL → a 50.0 mL con agua destilada

$$FD = \frac{(100\text{mL}) (50\text{mL}) (50\text{mL})}{(5\text{mL}) (5\text{mL}) (1\text{mL})} = 10000 \text{ mL}$$

Datos.

$$A_{1mx} = 0.151$$

$$C_{st} = 0.015 \text{ mg/mL}$$

$$FD = 10000$$

$$A_{st} = 0.451$$

$$C_{1mx} = \frac{A_{1mx} C_{st} FD}{A_{st}}$$

$$C_{1mx} = \frac{(0.151)(0.015 \text{ mg/mL})(10000)}{0.451}$$

$C_{1mx} = 50.22 \text{ mg/mL}$ de taninos en el concentrado al 25% p/v.

$$A_{2mx} = 0.150$$

$$C_{st} = 0.015 \text{ mg/mL}$$

$$FD = 10000$$

$$A_{st} = 0.451$$

$$C_{2mx} = \frac{A_{2mx} C_{st} FD}{A_{st}}$$

$$C_{2mx} = \frac{(0.150)(0.015 \text{ mg/mL})(10000)}{0.451}$$

$C_{2mx} = 49.89 \text{ mg/mL}$ de taninos en el concentrado al 25% p/v.

$$A_{3mx} = 0.151$$

$$C_{st} = 0.015 \text{ mg/mL}$$

$$FD = 10000$$

$$A_{st} = 0.451$$

$$C_{3mx} = \frac{A_{3mx} \cdot C_{st} \cdot FD}{A_{st}}$$

$$C_{3mx} = \frac{(0.151)(0.015 \text{ mg/mL})(10000)}{0.451}$$

$C_{3mx} = 50.22 \text{ mg/mL}$ de taninos en el concentrado al 25% p/v.

$$C_{prom_{25\%}} = \frac{(50.22 \text{ mg/mL} + 49.89 \text{ mg/mL} + 50.22 \text{ mg/mL})}{3}$$

$C_{prom_{25\%}} = 50.11 \text{ mg/mL}$ de taninos en el concentrado al 25% p/v.

ANEXO N° 5

CÁLCULO DEL VOLUMEN DE LOS DIFERENTES CONCENTRADOS.

CÁLCULO DEL VOLUMEN DE LOS DIFERENTES CONCENTRADOS.

Determinación del volumen de concentrado necesario para preparar 60 mL de jarabe al 15% p/v.

El volumen necesario de concentrado por cada 60.0 mL de jarabe se obtiene según la relación $V_1C_1 = V_2C_2$

Para elaborar 60.0 mL de jarabe al 15% p/v aplicando la relación anterior se tiene:

V_1 = volumen de concentrado (?).

C_1 = concentración de taninos en concentrado al 15% p/v: 33.80 mg/mL (según tabla N° 7).

V_2 = volumen de jarabe (60.0 mL).

C_2 = concentración necesaria de taninos en el jarabe al 15% p/v: 5.75 mg/mL.

Finalmente se despeja y sustituyen datos:

$$V_1C_1 = V_2C_2$$

$$V_1 = V_2C_2/C_1$$

$$V_1 = (60.0 \text{ mL})(5.75 \text{ mg/mL}) / 33.80 \text{ mg/mL}$$

$V_1 = 10.20$ mL de extracto concentrado al 15% p/v se necesitan para producir 60.0 mL de jarabe al 15% p/v.

Determinación del volumen de concentrado necesario para preparar 60 mL de jarabe al 20% p/v.

El volumen necesario de concentrado por cada 60.0 mL de jarabe se obtiene según la relación $V_1C_1 = V_2C_2$

Para elaborar 60.0 mL de jarabe al 20% p/v aplicando la relación anterior se tiene:

V_1 = volumen de concentrado (?).

C_1 = concentración de taninos en concentrado al 20% p/v: 37.02 mg/mL (según tabla N° 7).

V_2 = volumen de jarabe (60.0 mL).

C_2 = concentración necesaria de taninos en el jarabe al 20% p/v: 16.60 mg/mL.

Finalmente se despeja y sustituyen datos:

$$V_1 C_1 = V_2 C_2$$

$$V_1 = V_2 C_2 / C_1$$

$$V_1 = (60.0 \text{ mL})(16.60 \text{ mg/mL}) / 37.02 \text{ mg/mL}$$

$V_1 = 26.90$ mL de extracto concentrado al 20% p/v se necesitan para producir 60.0 mL de jarabe al 20% p/v.

Determinación del volumen de concentrado necesario para preparar 60 mL de jarabe al 25% p/v.

El volumen necesario de concentrado por cada 60.0 mL de jarabe se obtiene según la relación $V_1 C_1 = V_2 C_2$

Para elaborar 60.0 mL de jarabe al 25% p/v aplicando la relación anterior se tiene:

V_1 = volumen de concentrado (?).

C_1 = concentración de taninos en concentrado al 25% p/v: 50.11 mg/mL (según tabla N° 7).

V_2 = volumen de jarabe (60.0 mL).

C_2 = concentración necesaria de taninos en el jarabe al 25% p/v: 17.79 mg/mL.

Finalmente se despeja y sustituyen datos:

$$V_1C_1 = V_2C_2$$

$$V_1 = V_2C_2/C_1$$

$$V_1 = (60.0 \text{ mL})(17.79 \text{ mg/mL}) / 50.11 \text{ mg/mL}$$

$V_1 = 21.30 \text{ mL}$ de extracto concentrado al 25% p/v se necesitan para producir

60.0 mL de jarabe al 25% p/v.

ANEXO N° 6

**CÁLCULO DE LA CANTIDAD DE MATERIA PRIMA UTILIZADAS EN
LA FABRICACIÓN DE LOS TRES LOTES DE JARABE.**

**CÁLCULO DE LA CANTIDAD DE MATERIA PRIMA UTILIZADAS EN LA
FABRICACIÓN DE LOS TRES LOTES DE JARABE.**

**Cálculos de materias primas para la obtención de 60.0 mL de jarabe
al 15% p/v.**

Las materias primas que se utilizan para la elaboración del jarabe serán:

Extracto concentrado 15% p/v

Glicerina

Metilparabeno y propilparabeno

Jarabe simple al 55% p/v

Agua destilada

El volumen de glicerina fijado para preparar 60.0 mL de jarabe es de 9.0 mL.

La concentración a la que se utilizan el metilparabeno y propilparabeno para el
agua libre del jarabe es de 0.18% y 0.02% respectivamente.

Volumen de agua libre.

Volumen de jarabe que se preparará – (Volumen de agua preservada por
glicerina + volumen de glicerina + volumen de jarabe simple 55% p/v)

$$60.0 \text{ mL} - (18.0 \text{ mL} + 9.0 \text{ mL} + 25.0 \text{ mL}) = 8 \text{ mL}$$

Cantidad de parabenos que se utilizará en la preformulación:

Metilparabeno 100.0 mL -----0.18 g

8.0 mL ----- X

$$X = 0.014 \text{ g}$$

Propilparabeno 100.0 mL -----0.02 g

8.0 mL ----- X

$$X = 0.002 \text{ g}$$

Cantidad de agua necesaria para disolver los parabenos.

1.0 g metilparabeno -----50.0 mL agua

0.014 g metilparabeno ----- X

$$X = 0.7 \text{ mL agua}$$

1.0 g propilparabeno-----400.0 mL agua

0.002 g propilparabeno----- X

$$X = 0.8 \text{ mL agua}$$

Volumen total = 0.7 mL + 0.8 mL = 1.5 mL de agua

Volumen de agua disponible.

Volumen de jarabe que se preparará – (Volumen de concentrado + volumen de jarabe simple 55% p/v + volumen de glicerina)

$$60.0 \text{ mL} - (10.2 \text{ mL} + 25.0 \text{ mL} + 9.0 \text{ mL}) = 15.8 \text{ mL}$$

Tabla N° 18. Preformulación de 60.00 mL, 100.00 mL y 1500.00 mL de jarabe con extracto concentrado al 15% p/v de material vegetal.

Materia prima	Para 60.00 mL	Para 100.00 mL	Para 1500.00 mL*
Extracto concentrado 15%p/v	10.20 mL	17.00 mL	255.00 mL
Glicerina	9.00 mL	15.00 mL	225.00 mL
Jarabe simple al 55% p/v	25.00 mL	41.67 mL	625.00 mL
Metilparabeno	0.014 g	0.023 g	0.35 g
Propilparabeno	0.002 g	0.003 g	0.05 g
Agua destilada C.S.P.	60.00 mL	100.00 mL	1500.00 mL

*Datos para: agua de disolución de parabenos 37.5mL, agua disponible 395.0mL,

según el factor de corrección: $FC = \frac{1500.0 \text{ mL}}{60.0 \text{ mL}} = 25$

Número de unidades obtenidas en el primer lote: 23 frascos de 60 mL cada uno.

Cálculos de materias primas para la obtención de 60.0 mL de jarabe al 20% p/v.

Las materias primas que se utilizan para la elaboración del jarabe serán:

Extracto concentrado 20% p/v

Glicerina

Metilparabeno y propilparabeno

Jarabe simple al 55% p/v

Agua destilada

El volumen de glicerina fijado para preparar 60.0 mL de jarabe es de 9.0 mL.

La concentración a la que se utilizarán el metilparabeno y propilparabeno para el agua libre del jarabe será de 0.18% y 0.02% respectivamente.

Volumen de agua libre.

Volumen de jarabe que se preparará – (Volumen de agua preservada por glicerina + volumen de glicerina + volumen de jarabe simple 55% p/v)

$$60.0 \text{ mL} - (18.0 \text{ mL} + 9.0 \text{ mL} + 20.0 \text{ mL}) = 13 \text{ mL}$$

Cantidad de parabenos que se utilizará en la preformulación:

Metilparabeno 100.0 mL -----0.18 g

$$13.0 \text{ mL} \text{ ----- } X$$

$$X = 0.023 \text{ g}$$

Propilparabeno 100.0 mL -----0.02 g

$$13.0 \text{ mL} \text{ ----- } X$$

$$X = 0.003 \text{ g}$$

Cantidad de agua necesaria para disolver los parabenos.

1.0 g metilparabeno -----50.0 mL agua

0.023 g metilparabeno ----- X

$$X = 1.2 \text{ mL agua}$$

1.0 g propilparabeno-----400.0 mL agua

0.003 g propilparabeno----- X

$$X = 1.2 \text{ mL agua}$$

Volumen total = 1.2 mL + 1.2 mL = 2.4 mL de agua

Volumen de agua disponible.

Volumen de jarabe que se preparará – (Volumen de concentrado + volumen de jarabe simple 55% p/v + volumen de glicerina)

$$60.0 \text{ mL} - (26.9 \text{ mL} + 20.0 \text{ mL} + 9.0 \text{ mL}) = 4.1 \text{ mL}$$

Tabla N° 19. Preformulación de 60.00 mL, 100.00 mL y 660.00 mL de jarabe con extracto concentrado al 20% p/v de material vegetal.

Materia prima	Para 60.00 mL	Para 100.00 mL	Para 660.00 mL*
Extracto concentrado 20%p/v	26.90 mL	44.83 mL	295.90 mL
Glicerina	9.00 mL	15.00 mL	99.00 mL
Jarabe simple al 55% p/v	20.00 mL	33.33 mL	220.00 mL
Metilparabeno	0.023 g	0.038 g	0.253 g
Propilparabeno	0.003 g	0.005 g	0.033 g
Agua destilada C.S.P.	60.00 mL	100.00 mL	660.00 mL

*Datos para: agua de disolución de parabenos 26.4 mL, agua disponible

45.1 mL, según el factor de corrección: $FC = \frac{660.0 \text{ mL}}{60.0 \text{ mL}} = 11$

Número de unidades obtenidas en el segundo lote: 10 frascos de 60 mL cada uno.

Cálculos de materias primas para la obtención de 60.0 mL de jarabe al 25% p/v.

Las materias primas que se utilizan para la elaboración del jarabe serán:

Extracto concentrado 25% p/v

Glicerina

Metilparabeno y propilparabeno

Jarabe simple al 55% p/v

Agua destilada

El volumen de glicerina fijado para preparar 60.0 mL de jarabe es de 9.0 mL.

La concentración a la que se utilizarán el metilparabeno y propilparabeno para el agua libre del jarabe será de 0.18% y 0.02% respectivamente.

Volumen de agua libre.

Volumen de jarabe que se preparará – (Volumen de agua preservada por glicerina + volumen de glicerina + volumen de jarabe simple 55% p/v)

$$60.0 \text{ mL} - (18.0 \text{ mL} + 9.0 \text{ mL} + 25.0 \text{ mL}) = 8 \text{ mL}$$

Cantidad de parabenos que se utilizará en la preformulación:

Metilparabeno 100.0 mL -----0.18 g

8.0 mL ----- X

$$X = 0.014 \text{ g}$$

Propilparabeno 100.0 mL -----0.02 g

8.0 mL ----- X

$$X = 0.002 \text{ g}$$

Cantidad de agua necesaria para disolver los parabenos.

1.0 g metilparabeno -----50.0 mL agua

0.014 g metilparabeno ----- X

$$X = 0.7 \text{ mL agua}$$

1.0 g propilparabeno-----400.0 mL agua

0.002 g propilparabeno----- X

$$X = 0.8 \text{ mL agua}$$

Volumen total = 0.7 mL + 0.8 mL = 1.5 mL de agua

Volumen de agua disponible.

Volumen de jarabe que se preparará – (Volumen de concentrado + volumen de jarabe simple 55% p/v + volumen de glicerina)

$$60.0 \text{ mL} - (21.3 \text{ mL} + 25.0 \text{ mL} + 9.0 \text{ mL}) = 4.7 \text{ mL}$$

Tabla N° 20. Preformulación de 60.00 mL, 100.00 mL y 900.00 mL de jarabe con extracto concentrado al 25% p/v de material vegetal.

Materia prima	Para 60.00 mL	Para 100.00 mL	Para 900.00 mL*
Extracto concentrado 25%p/v	21.30 mL	35.50 mL	319.50 mL
Glicerina	9.00 mL	15.00 mL	135.00 mL
Jarabe simple al 55% p/v	25.00 mL	41.67 mL	375.00 mL
Metilparabeno	0.014 g	0.023 g	0.21 g
Propilparabeno	0.002 g	0.003	0.03 g
Agua destilada C.S.P.	60.00 mL	100.00 mL	900.00 mL

*Datos para: agua de disolución de parabenos 16.5 mL, agua disponible 51.7 mL, según el factor de corrección: $FC = \frac{900.0 \text{ mL}}{60.0 \text{ mL}} = 15$

Número de unidades obtenidas en el tercer lote: 14 frascos de 60 mL cada uno.

ANEXO N° 7

MORFOLOGÍA DE LAS COLONIAS DE BACTERIAS PATÓGENAS.

Tabla N° 21: *Escherichia coli*. Morfología de las colonias en agar Mac Conkey. ⁽³⁸⁾

Tinción al gram.	Características Morfológicas.
Gram negativa (rojo)	Colonias rojo ladrillo,

Tabla N° 22: *Salmonella sp.* Morfología de las colonias. ⁽³⁸⁾

MEDIOS DE CULTIVO.	Características Morfológicas.
AGAR BISMUTO SULFITO.	Colonias negras o verdosas, Brillo metálico.
AGAR XLD. (xilosa-lisina-desoxicolato)	Colonias rojas con o sin centros negros.
AGAR VERDE BRILLANTE.	Colonias pequeñas transparentes, incoloras, rosas o blancas opacas. Frecuentemente rodeada de una zona rosa o roja.

Tabla N° 23: *Pseudomona aeruginosa*. Morfología de las colonias. ⁽³⁸⁾

MEDIO DE CULTIVO.	Características Morfológicas.
AGAR CETRIMIDE	Colonias verdes azulosas, con luz ultravioleta se observan de color verdoso.
AGAR PSEUDOMONA PARA DETECCIÓN DE FLUORESCENCIA.	Colonias incoloras o amarillentas, con luz ultravioleta se observan de color amarillento.
AGAR PSEUDOMONA PARA DETECCIÓN DE PIOCIANINA.	Colonias verde-azulosas, con luz ultravioleta se observan de color azul

ANEXO N° 8

RECUENTO TOTAL DE MICROORGANISMOS MESÓFILOS AEROBIOS EN PLACA⁽³⁸⁾

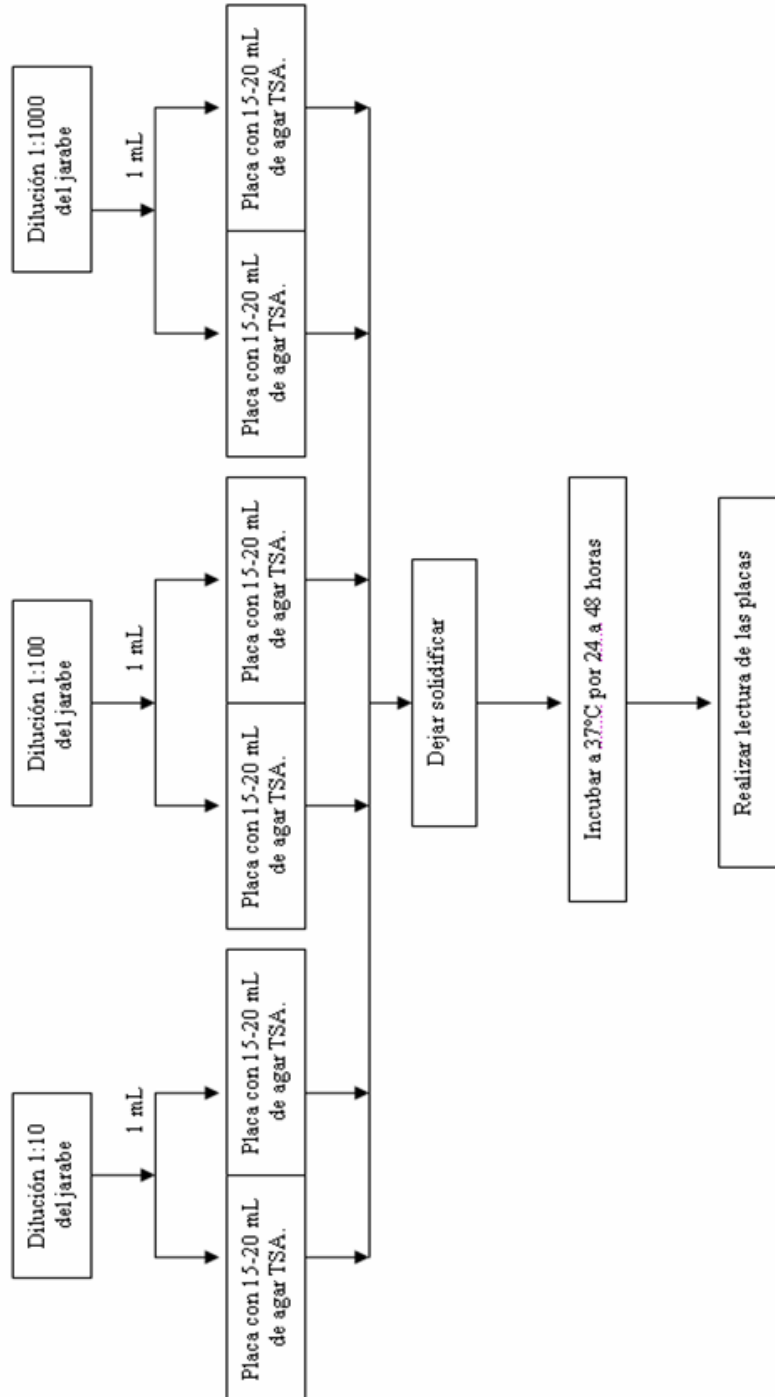


Figura N° 11. Recuento total de microorganismos mesófilos aerobios en placa⁽³⁸⁾

ANEXO N° 9

**TÉCNICA DE ELABORACIÓN DEL JARABE SIMPLE AL 55% P/V
Y TÉCNICAS DE FABRICACIÓN DE JARABES.**

TÉCNICA DE ELABORACIÓN DEL JARABE SIMPLE AL 55% P/V Y

TÉCNICAS DE FABRICACIÓN DE JARABES.

A continuación se muestra la técnica de fabricación de 1500.00 mL de jarabe simple al 55% p/v. Este volumen bastó para producir los tres lotes de jarabe. Posteriormente se presentan las técnicas de elaboración de cada lote de jarabe con las cantidades exactas de cada materia prima.

Cálculos de materia prima para la elaboración de 1500 mL de jarabe simple al 55% p/v.

Sacarosa: Para 100 mL de Jarabe simple al 55% p/v → 55 g de Sacarosa

Para 1500 mL de Jarabe simple al 55% p/v → X

X = 825 g de Sacarosa.

Cálculos de agua libre para el jarabe simple al 55% p/v:

1g de Sacarosa Preserva → 0.53 mL de Jarabe simple al 55% p/v.

825 g de Sacarosa preservan → X

X = 437.25 mL de Jarabe simple serán preservados por los 825 g de Sacarosa a utilizar.

1 g de Sacarosa desplaza un volumen de → 0.647 mL de Jarabe simple al 55% p/v.

825 g de Sacarosa desplazará un volumen de → X

X = 533.77 mL de Jarabe Simple al 55% p/v serán desplazados por 825 g de Sacarosa.

Ahora se suma algebraicamente la cantidad de Jarabe Simple al 55% p/v que es preservada y desplazada por los 825 g de Sacarosa.

Entonces se tiene:

$(437.25 - 533.77)$ mL de Jarabe simple al 55% p/v = 971.02 mL de Jarabe Simple al 55% p/v que es preservado y desplazado sólo por la cantidad de sacarosa que llevará el jarabe. Una vez conocido este volumen, se le sustrae a los 1500 mL de volumen total de jarabe simple al 55% p/v a elaborar, para conocer así el volumen de agua libre del jarabe simple al 55% a preservar con los parabenos.

A continuación se detalla la cantidad de parabenos que llevará el agua libre del jarabe simple al 55% p/v.

Cálculos de metilparabeno:

100 mL de agua libre \rightarrow 0.18 g de Metilparabeno.

528.98 mL de agua libre \rightarrow X

X = 0.952 g de Metilparabeno para elaborar 1500 mL de Jarabe al 55% p/v.

Cálculos de Propilparabeno:

100 mL de agua libre \rightarrow 0.02g de Propilparabeno.

528.98 mL de agua libre \rightarrow X

X = 0.106 g de Propilparabeno para elaborar 1500 mL de Jarabe al 55% p/v.

Ahora ya se tiene preservado todo el jarabe simple al 55% p/v.

Técnica de elaboración de 1500.00 mL de jarabe simple al 55% p/v.

1. Pulverizar y pesar 825.0 g de sacarosa.

2. Pesar en balanza analítica 0.952 g de metilparabeno y 0.106 g de propilparabeno.
3. Medir agua destilada disponible (966.2 mL) en probeta de 1000 mL.
4. Calibrar un beaker "A" de 1000 mL a 966.2 mL y otro recipiente "B" de 3000.00 mL a 1500.00mL.
5. Pasar 500.00 mL del agua disponible al beaker "A", taparlo y llevar a temperatura de ebullición 98°C.
6. Adicionar en el beaker "A" el propilparabeno a la temperatura de 98°C y agitar mecánicamente hasta disolución.
7. Agregar el metilparabeno a una temperatura de 96°C, agitar mecánicamente hasta disolución, añadir agua destilada hasta el volumen de calibración.
8. Trasladar el agua preservada a un recipiente de mayor capacidad (3000.00 mL).
9. Agregar la sacarosa poco a poco con agitación eléctrica a 700 rpm y a una temperatura de 40°C hasta solubilización total.
10. Filtrar con papel whatman N°91 y recibir en recipiente "B", llevar a volumen con agua destilada.
11. Envasar, etiquetar y almacenar.

Técnica de fabricación de 1500.00 mL de jarabe al 15% p/v con el extracto de *Psidium guajava*.

1. Limpieza y sanitización del área y equipo.

2. Medir 255.00 mL de extracto concentrado al 15% p/v en probeta de 500.00 mL.
3. Pesar en balanza analítica 0.35 g de metilparabeno y 0.05 g de propilparabeno.
4. Medir 225.00 mL de glicerina en probeta de 500.00 mL y 625.00 mL de jarabe simple al 55% p/v en probeta de 1000.00 mL.
5. Calibrar un recipiente "A" con capacidad de 3000.00 mL a 1500.00 mL.
6. Calibrar un beaker "B" con capacidad de 1000.00 mL a 395.00 mL y colocar el agua destilada disponible (395.00 mL), taparlo y llevar a temperatura de ebullición 98°C.
7. Adicionar en el beaker "B" el propilparabeno a la temperatura de 98°C. y agitar mecánicamente hasta disolución.
8. Agregar el metilparabeno a una temperatura de 96°C, agitar mecánicamente hasta disolución, llevar a volumen para recuperar el agua volatilizada.
9. Trasladar el agua preservada a una temperatura de 40°C sobre el recipiente "A".
10. Del volumen total de jarabe simple al 55% p/v (625 mL), separar un volumen de 280.00 mL y almacenarlo en un beaker de 400 mL para posteriormente arrastrar el residuo de glicerina en la operación 12. Adicionar el volumen restante de jarabe simple al 55% p/v (345.00 mL)

al agua preservada, poco a poco, agitando mecánicamente hasta homogenización total.

11. Agregar el extracto concentrado sobre el recipiente "A" y luego la glicerina, con agitación mecánica constante después de cada adición, hasta solución homogénea.
12. Arrastrar el residuo de glicerina con la porción del jarabe simple separado en el numeral 10 (280.00 mL), pasar al recipiente "A" con agitación mecánica.
13. Filtrar el producto utilizando papel whatman N°91 y coleccionar en otro recipiente calibrado a 1500.00 mL, llevar a volumen con agua destilada.
14. Envasar, etiquetar y almacenar.

Técnica de fabricación de 660.00 mL de jarabe al 20 % p/v con el extracto de *Psidium guajava*.

1. Limpieza y sanitización del área y equipo.
2. Medir 295.90 mL de extracto concentrado al 20% p/v en probeta de 500.00 mL.
3. Pesar en balanza analítica 0.253 g de metilparabeno y 0.033 g de propilparabeno.
4. Medir 99.00 mL de glicerina en probeta de 100.00 mL y 220.00 mL de jarabe simple al 55% p/v en probeta de 500.00 mL.
5. Calibrar un recipiente "A" con capacidad de 1000.00 mL a 660.00 mL.

6. Calibrar un beaker "B" con capacidad de 100.00 mL a 45.10 mL y colocar el agua destilada disponible (45.10 mL), taparlo y llevar a temperatura de ebullición 98°C.
7. Adicionar en el beaker "B" el propilparabeno a la temperatura de 98°C. y agitar mecánicamente hasta disolución.
8. Agregar el metilparabeno a una temperatura de 96°C, agitar mecánicamente hasta disolución, llevar a volumen para recuperar el agua volatilizada.
9. Trasladar el agua preservada a una temperatura de 40°C sobre el recipiente "A".
10. Del volumen total de jarabe simple al 55% p/v (220.00 mL), separar un volumen de 100.00 mL y almacenarlo en un beaker de 250 mL para posteriormente arrastrar el residuo de glicerina en la operación 12. Adicionar el volumen restante de jarabe simple al 55% p/v (120.00 mL) al agua preservada, poco a poco, agitando mecánicamente hasta homogenización total.
11. Agregar el extracto concentrado sobre el recipiente "A" y luego la glicerina, con agitación mecánica constante después de cada adición, hasta solución homogénea.
12. Arrastrar el residuo de glicerina con la porción de jarabe simple separado en el numeral 10 (100.00 mL), pasar al recipiente "A" con agitación mecánica.

13. Filtrar el producto utilizando papel whatman N°91 y coleccionar en otro recipiente calibrado a 660.00 mL, llevar a volumen con agua destilada.
14. Envasar, etiquetar y almacenar.

Técnica de fabricación de 900.00 mL de jarabe al 25 % p/v con el extracto de *Psidium guajava*.

1. Limpieza y sanitización del área y equipo.
2. Medir 319.50 mL de extracto concentrado al 25% p/v en probeta de 500.00 mL.
3. Pesar en balanza analítica 0.21 g de metilparabeno y 0.03 g de propilparabeno.
4. Medir 135.00 mL de glicerina en probeta de 250.00 mL y 375.00 mL de jarabe simple al 55% p/v en probeta de 500.00 mL.
5. Calibrar un recipiente "A" con capacidad de 1000.00 mL a 900.00 mL.
6. Calibrar un beaker "B" con capacidad de 100.00 mL a 70.50 mL y colocar el agua destilada disponible (70.50 mL), taparlo y llevar a temperatura de ebullición 98°C.
7. Adicionar en el beaker "B" el propilparabeno a la temperatura de 98°C. y agitar mecánicamente hasta disolución.
8. Agregar el metilparabeno a una temperatura de 96°C, agitar mecánicamente hasta disolución, llevar a volumen para recuperar el agua volatilizada.

9. Trasladar el agua preservada a una temperatura de 40°C sobre el recipiente "A".
10. Del volumen total de jarabe simple al 55% p/v (375.00 mL), separar un volumen de 175.00 mL y almacenarlo en un beaker de 250 mL para posteriormente arrastrar el residuo de glicerina en la operación 12. Adicionar el volumen restante de jarabe simple al 55% p/v (200.00 mL) al agua preservada, poco a poco, agitando mecánicamente hasta homogenización total.
11. Agregar el extracto concentrado sobre el recipiente "A" y luego la glicerina, con agitación mecánica constante después de cada adición, hasta solución homogénea.
12. Arrastrar el residuo de glicerina con la porción de jarabe simple separado en el numeral 10 (175.00 mL), pasar al recipiente "A" con agitación mecánica.
13. Filtrar el producto utilizando papel whatman N°91 y coleccionar en otro recipiente calibrado a 900.00 mL, llevar a volumen con agua destilada.
14. Envasar, etiquetar y almacenar.

ANEXO N° 10

**MONOGRAFÍAS DE LAS MATERIAS PRIMAS UTILIZADAS EN LA
FABRICACIÓN DEL JARABE.**

MONOGRAFÍAS DE LAS MATERIAS PRIMAS UTILIZADAS EN LA FABRICACIÓN DEL JARABE.

Metilparabeno U.S.P. Methylparabenum⁽⁸⁾

(Parasept metílico, solbrol, parahidroxibenzoato de metilo, nipagín M, tegosept M)

El metilparabeno, desecado a 80° (dos horas), contiene no menos de 99° de $C_8H_8O_3$ (152,14).

Preparación. Para preparar el metilparabeno se esterifica ácido parahidroxibenzoico con metanol, según se dice en el artículo sobre salicilato de metilo. El ácido parahidroxibenzoico se obtiene pasando dióxido de carbono bajo presión por fenolato potásico seco calentado a unos 200°. La sal potásica que resulta se descompone con ácido clorhídrico, con lo cual se produce ácido *para* libre. Este procedimiento es muy semejante a la elaboración del ácido salicílico. Los dos ácidos son isómeros, pero se diferencian en sus propiedades químicas; por ejemplo, a diferencia del ácido salicílico, la solución del ácido *p* – hidroxibenzoico no se tiñe de manera perceptible con las sales férricas.

Descripción y propiedades. Cristales blancos, o polvo cristalizado blanco. Es inodoro o tiene débil olor característico y ligero sabor urente. Se funde entre 125 y 128°. El ácido parahidroxibenzoico, que se obtiene tratando con ácido clorhídrico diluído la solución para valoración, después de lavarlo con agua y secarlo a 80°, se funde entre 213 y 215°. Un gramo es soluble en 400 mL de

agua. Es poco soluble en benceno y tetracloruro de carbono, y más soluble en acetona, glicerina, aceites y grasas.

Usos. Como preservante de preparados galénicos en concentraciones desde 0,05 hasta 0,25%. Se utiliza también para la preparación de cosméticos que contienen grasas y aceites vegetales y animales y que son susceptibles de descomponerse. Si se desea intenso efecto antiséptico, la concentración puede ser de tres a cinco veces mayor, ya que el metilparabeno y otros ésteres de ácido *p* – hidroxibenzoico son inodoros, oleosolubles e inofensivos para la piel en las concentraciones ordinarias. Los ésteres suelen disolverse en agua hirviendo y luego se incorporan en el preparado, pero si la fórmula no contiene agua se pueden disolver en alcohol, acetona, trietanolamina, glicerina, aceites perfumados o grasas derretidas. La mixtura de dos o más ésteres de ácido parahidroxibenzoico produce efecto antiséptico sinérgico, esto es, la virtud antiséptica de la mezcla es mayor que el efecto que se obtendría con una cantidad igual de uno u otro de los componentes; por ejemplo, un preparado que contiene 0,15% de éster propílico (propilparabeno, *tegosept P*, *nipasol M*) y 0,05% del éster bencílico tiene mayor potencia antiséptica que 0,2% del solo éster bencílico. El éster bencílico (*nipabencilo*) tiene gran potencia antiséptica y es adecuado para preparar cremas antisépticas. Con el mismo fin se usan también los ésteres etílico (*nipagín A*) y butílico (*butobeno*).

La pomada hidrófila U.S.P. contiene como preservativo una mezcla de metilparabeno y propilparabeno. Está aprobada una combinación de 0,18% de metilparabeno y 0,02% de propilparabeno para que sirva de preservativo en ciertas soluciones parentéricas, como las suspensiones acuosas de penicilina procaínica.

Propilparabeno U.S.P. Propylparabenum⁽⁸⁾

(Parasept propílico, parahidroxibenzoato de propilo, tegosept P, nipasol M)

El propilparabeno, desecado a 60° (dos horas), contiene no menos de 99% de $C_{10}H_{12}O_3$ (180,20).

Preparación. De igual manera que se prepara el metilparabeno, sino que se esterifica alcohol propílico.

Descripción y propiedades. Cristales incoloros o polvo blanco. Es inodoro o tiene olor débil. Se funde entre 95 y 98°, y el ácido que resulta de la solución de valoración, según se dijo en el artículo anterior, se funde entre 212 y 215°. Un gramo de propilparabeno se disuelve en 2000 mL de agua. Es soluble en alcohol, acetona, éter y aceites.

Conservación. En recipientes firmemente tapados.

Usos. Véase metilparabeno.

Glicerina⁽¹⁶⁾

1,2,3-Propanetriol; Glycerol; Ophthalgan; Osmoglyn

$C_3H_8O_3$ (92,09).

Preparación. Esta droga se obtiene durante la producción de jabones y ácidos grasos a través de la hidrólisis o por hidratación con propileno.

Descripción. La glicerina es un líquido almibarado con un sabor dulzón; higroscópico. Líquido siruposo límpido incoloro, con sabor dulce y no más que un ligero olor característico, que no es ni áspero ni desagradable; cuando se expone al aire húmedo, absorbe agua y también gases como H_2S y SO_2 ; las soluciones son neutras; su densidad no es menor de 1,249 (no menos de 95% de $C_3H_3(OH)_3$); hierve a alrededor de $290^\circ C$ a 1 atm, con descomposición, pero puede destilarse intacta al vacío.

Solubilidad. Esta sustancia es completamente soluble en agua o alcohol e insoluble en la mayor parte de los solventes no polares.

Incompatibilidades. Puede ocurrir una explosión si se tritura glicerina con agentes oxidantes fuertes como el trióxido de cromo, el clorato de potasio o el permanganato de potasio. En soluciones diluidas, las reacciones tienen una velocidad menor, formando varios productos de oxidación. El hierro es un contaminante ocasional de la glicerina y puede ser la causa de un

oscurecimiento del color en las mezclas que contienen fenoles, salicilatos, taninos, etcétera.

Con el ácido bórico o borato de sodio forma un complejo, generalmente denominado como ácido glicerobórico, que es un ácido mucho más fuerte que el ácido bórico.

Usos. Es uno de los productos más valiosos que se conocen en farmacia en virtud de su propiedad como disolventes. Es útil como humectante para mantener sustancias húmedas, debido a su higroscopicidad. Su sabor agradable y alta viscosidad la hacen apta para muchos fines.

Sacarosa ⁽¹⁶⁾

α -D-Glucopiranosido, β -D-fructofuranosil, azúcar; azúcar de caña; azúcar de remolacha.

Sacarosa $C_{12}H_{22}O_{11}$ (342,30); azúcar obtenido de *Saccharum officinarum* Linneo (fam. Gramíneas) *Beta vulgaris* Linneo (fam. Quenopodiáceas), y otras fuentes. No contiene sustancias adicionales.

Descripción. Cristales incoloros o blancos, masas o bloques cristalinos, o polvo cristalino blanco; inodoro; sabor dulce; estable al aire; soluciones neutras al tornasol; funde con descomposición entre 160°C y 185°C; densidad alrededor de 1,57; rotación específica a 20° no menor de +65,9°; a diferencia de lo que

sucede con los otros azúcares oficiales (dextrosa, fructosa y lactosa), no reduce el licor de Fehling ni siquiera en soluciones calientes, también se diferencia de estos azúcares en que se oscurece y se carboniza por el ácido sulfúrico en frío; es fermentable, y en soluciones diluidas acuosas, fermenta a alcohol y finalmente a ácido acético.

La sacarosa es hidrolizada por ácidos minerales diluidos, lentamente en frío, y con rapidez al calentarla, en una molécula de dextrosa y otra de levulosa. Este proceso se conoce técnicamente como inversión y el producto se denomina azúcar invertida; el término inversión deriva del cambio, debido a la hidrólisis, de la rotación óptica de la forma dextrógira de la sacarosa a la levógira del producto hidrolizado. La enzima invertasa también hidroliza la sacarosa.

Solubilidad. Un gramo en 0,5 mL de agua, 170 mL de alcohol o en un poco más de 0,2 mL de agua hirviente; insoluble en cloroformo o en éter.

Usos. Principalmente se usa en farmacia para la preparación de jarabes y tabletas. Confiere viscosidad y consistencia a los líquidos.

La administración intravenosa de soluciones hipertónicas de sacarosa se ha empleado sobre todo para iniciar la diuresis osmótica. Este procedimiento no es completamente inocuo y puede causar daño tubular renal, sobre todo particularmente en pacientes con patología renal existente. Se dispone de diuréticos más seguros y eficaces.

ANEXO N° 11

FOTOGRAFÍAS DE LA ETAPA DE INVESTIGACIÓN DE

LABORATORIO.

FOTOGRAFÍAS DE LA ETAPA DE INVESTIGACIÓN DE LABORATORIO.



Figura N° 12: Descontaminación y comprobación de la descontaminación del área de trabajo. La imagen del lado izquierdo muestra el instante en el que se desprenden los gases de formaldehído. La imagen del lado derecho presenta la ubicación de las placas de petri de Trypticasa Soya Agar (TSA) y Agar Papa Dextrosa (APD).



Figura N° 13: Proceso de filtración de la tintura al 15% p/v. La imagen muestra la bomba de succión que se utilizó para facilitar el proceso de filtración de las tinturas al 15% p/v, 20% p/v y 25% p/v.



Figura N° 14: Preparación de la dilución de tintura al 15% p/v. Puede apreciarse que la dilución de la muestra se realizó por triplicado.



Figura N° 15: Proceso de concentración de la tintura al 15% p/v. Se observa el aspecto de la tintura antes (imagen izquierda) y después (imagen derecha) de llevar a cabo el proceso de concentración.



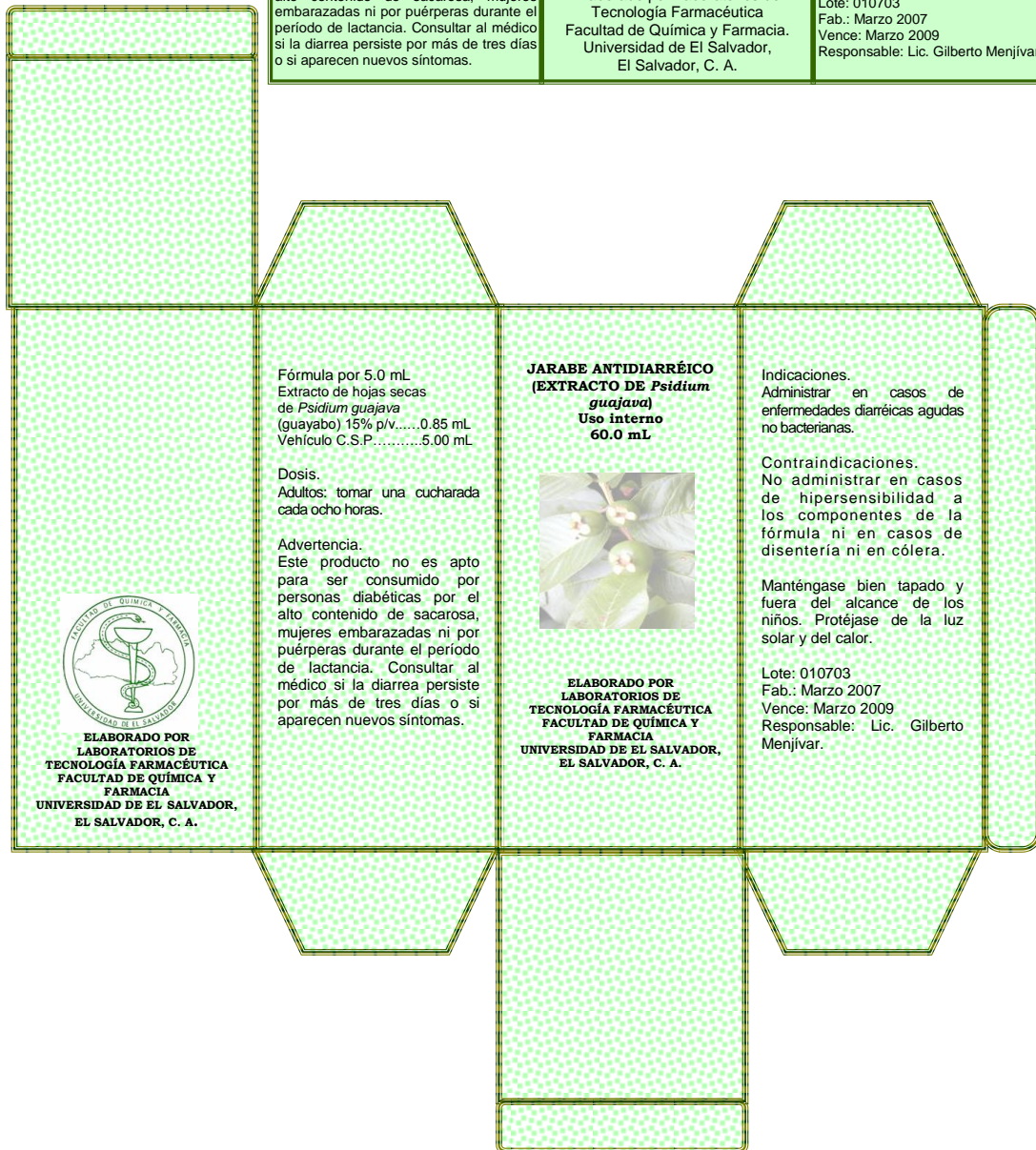
Figura Nº 16: Diferentes etapas en la producción del jarabe con extracto al 15% p/v. La imagen en la parte superior muestra la medición del volumen de cada materia prima. En la imagen inferior izquierda se aprecia el aspecto del jarabe en el momento de ser filtrado y la imagen inferior derecha muestra los frascos ámbar en los que se envasó el jarabe.

ANEXO N° 12

MODELO DE ETIQUETA Y CAJA PARA LAS PREFORMULACIONES.

MODELO DE ETIQUETA Y CAJA PARA LAS PREFORMULACIONES.

<p>Fórmula por 5.0 mL Extracto de hojas secas de <i>Psidium guajava</i> (guayabo) 15% p/v..... 0.85 mL Vehículo C.S.P. 5.00 mL</p> <p>Dosis. Adultos: tomar una cucharada cada ocho hrs.</p> <p>Advertencia. Este producto no es apto para ser consumido por personas diabéticas por el alto contenido de sacarosa, mujeres embarazadas ni por púerperas durante el período de lactancia. Consultar al médico si la diarrea persiste por más de tres días o si aparecen nuevos síntomas.</p>	<p>JARABE ANTIDIARREICO (Extracto de <i>Psidium guajava</i>) Uso interno 60.0 mL</p>  <p>Elaborado por Laboratorios de Tecnología Farmacéutica Facultad de Química y Farmacia. Universidad de El Salvador, El Salvador, C. A.</p>	<p>Indicaciones. Administrar en casos de enfermedades diarreicas agudas no bacterianas.</p> <p>Contraindicaciones. No administrar en casos de hipersensibilidad a los componentes de la fórmula ni en casos de disentería ni en cólera.</p> <p>Manténgase bien tapado y fuera del alcance de los niños. Protéjase de la luz solar y el calor.</p> <p>Lote: 010703 Fab.: Marzo 2007 Vence: Marzo 2009 Responsable: Lic. Gilberto Menjivar</p>
---	---	---



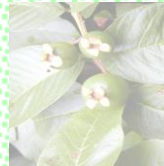
ELABORADO POR
 LABORATORIOS DE
 TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA
 FACULTAD DE QUÍMICA Y
 FARMACIA
 UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR,
 EL SALVADOR, C. A.

Fórmula por 5.0 mL
 Extracto de hojas secas
 de *Psidium guajava*
 (guayabo) 15% p/v..... 0.85 mL
 Vehículo C.S.P. 5.00 mL

Dosis.
 Adultos: tomar una cucharada
 cada ocho horas.

Advertencia.
 Este producto no es apto
 para ser consumido por
 personas diabéticas por el
 alto contenido de sacarosa,
 mujeres embarazadas ni por
 púerperas durante el período
 de lactancia. Consultar al
 médico si la diarrea persiste
 por más de tres días o si
 aparecen nuevos síntomas.

JARABE ANTIDIARRÉICO
(EXTRACTO DE *Psidium*
***guajava*)**
Uso interno
60.0 mL



ELABORADO POR
 LABORATORIOS DE
 TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA
 FACULTAD DE QUÍMICA Y
 FARMACIA
 UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR,
 EL SALVADOR, C. A.

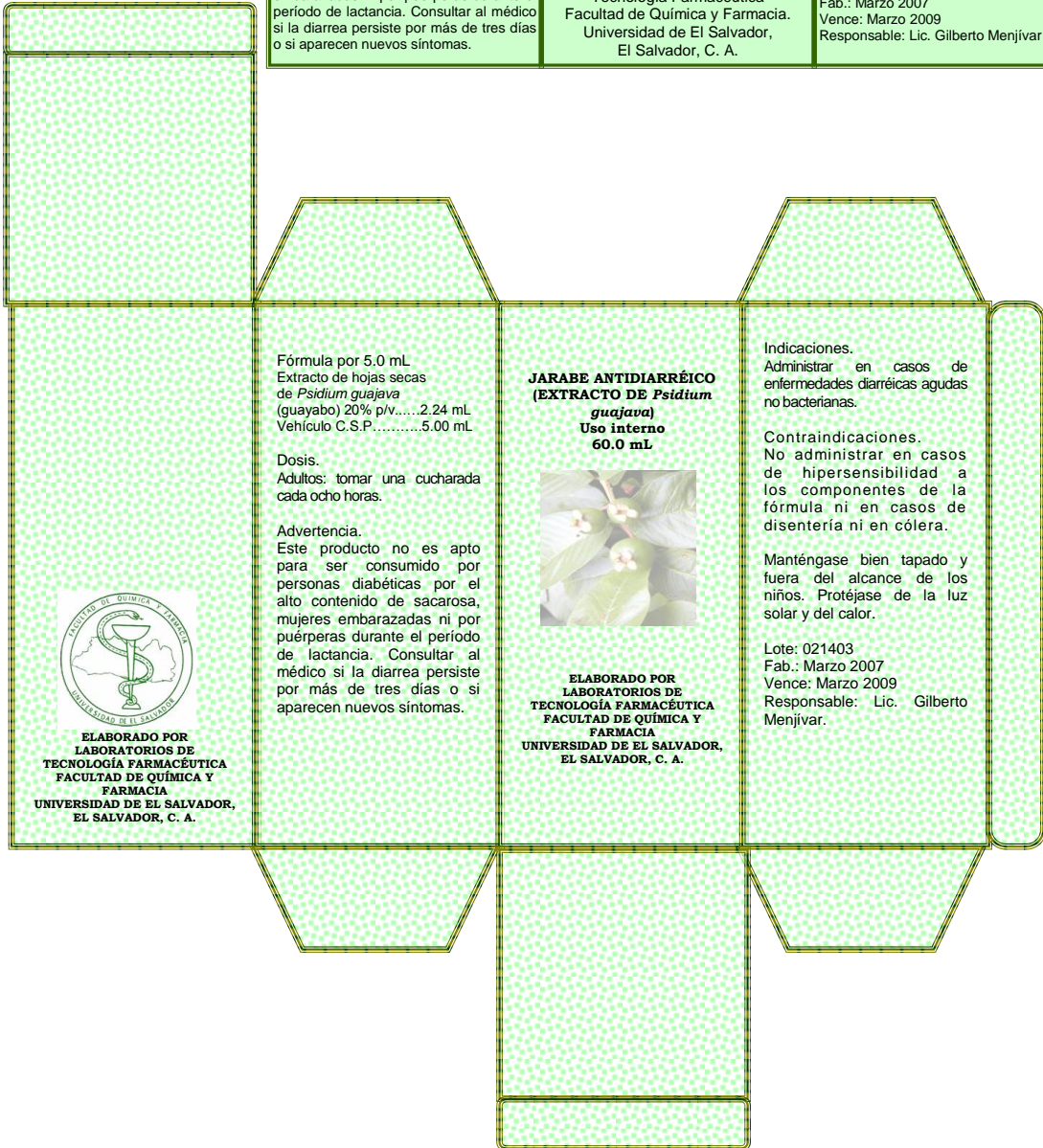
Indicaciones.
 Administrar en casos de
 enfermedades diarreicas agudas
 no bacterianas.


Contraindicaciones.
 No administrar en casos
 de hipersensibilidad a
 los componentes de la
 fórmula ni en casos de
 disentería ni en cólera.

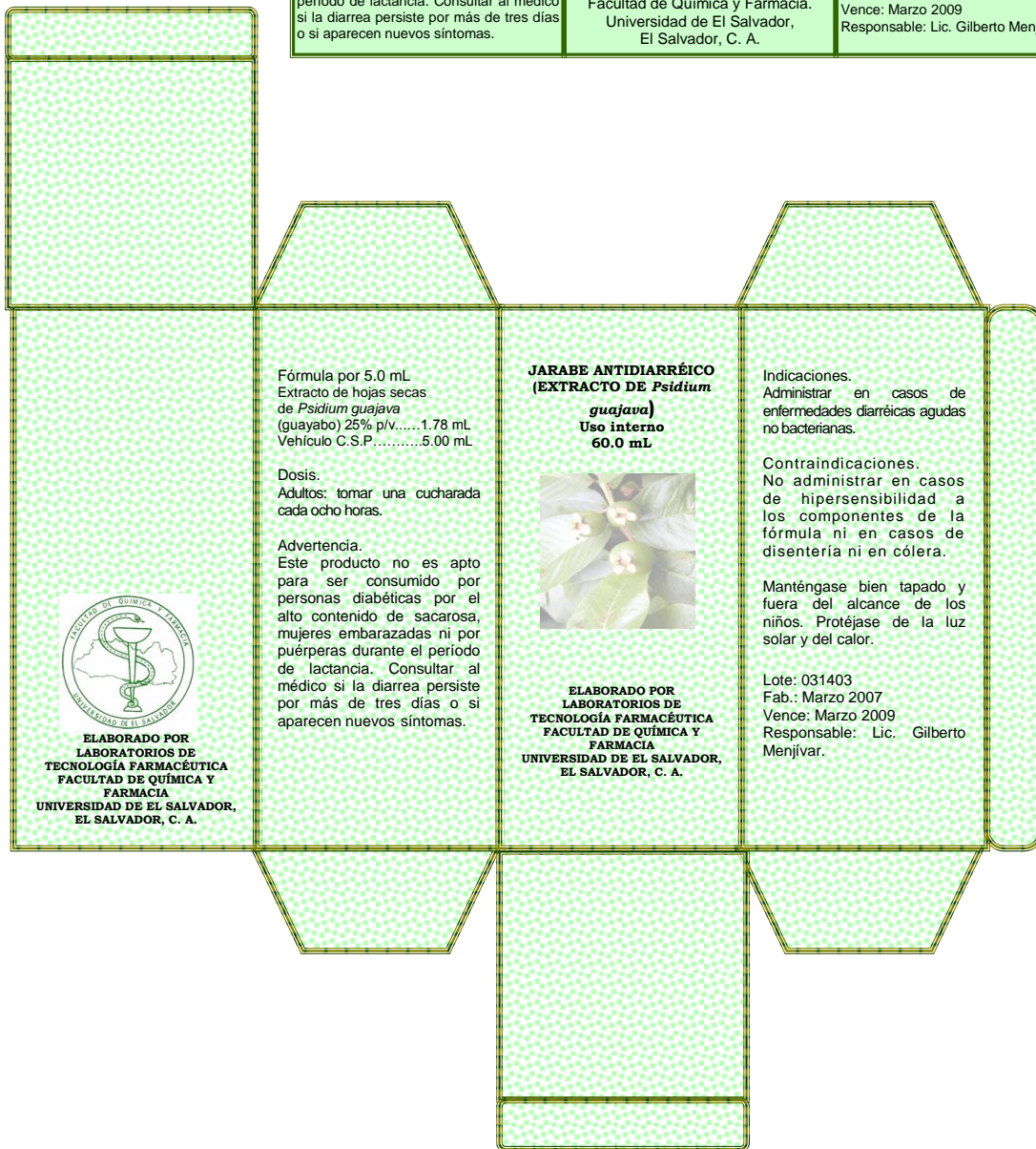
Manténgase bien tapado y
 fuera del alcance de los
 niños. Protéjase de la luz
 solar y del calor.

Lote: 010703
 Fab.: Marzo 2007
 Vence: Marzo 2009
 Responsable: Lic. Gilberto
 Menjivar.

<p>Fórmula por 5.0 mL Extracto de hojas secas de <i>Psidium guajava</i> (guayabo) 20% p/v..... 2.24 mL Vehículo C.S.P. 5.00 mL</p> <p>Dosis. Adultos: tomar una cucharada cada ocho hrs.</p> <p>Advertencia. Este producto no es apto para ser consumido por personas diabéticas por el alto contenido de sacarosa, mujeres embarazadas ni por puérperas durante el periodo de lactancia. Consultar al médico si la diarrea persiste por más de tres días o si aparecen nuevos síntomas.</p>	<p>JARABE ANTIDIARREICO (Extracto de <i>Psidium guajava</i>) Uso interno 60.0 mL</p>  <p>Elaborado por Laboratorios de Tecnología Farmacéutica Facultad de Química y Farmacia. Universidad de El Salvador, El Salvador, C. A.</p>	<p>Indicaciones. Administrar en casos de enfermedades diarreicas agudas no bacterianas.</p> <p>Contraindicaciones. No administrar en casos de hipersensibilidad a los componentes de la fórmula ni en casos de disenteria ni en cólera.</p> <p>Manténgase bien tapado y fuera del alcance de los niños. Protéjase de la luz solar y el calor.</p> <p>Lote: 021403 Fab.: Marzo 2007 Vence: Marzo 2009 Responsable: Lic. Gilberto Menjivar</p>
---	---	---



<p>Fórmula por 5.0 mL Extracto de hojas secas de <i>Psidium guajava</i> (guayabo) 25% p/v..... 1.78 mL Vehículo C.S.P. 5.00 mL</p> <p>Dosis. Adultos: tomar una cucharada cada ocho hrs.</p> <p>Advertencia. Este producto no es apto para ser consumido por personas diabéticas por el alto contenido de sacarosa, mujeres embarazadas ni por puerperas durante el período de lactancia. Consultar al médico si la diarrea persiste por más de tres días o si aparecen nuevos síntomas.</p>	<p>JARABE ANTIDIARRÉICO (Extracto de <i>Psidium guajava</i>) Uso interno 60.0 mL</p>  <p>Elaborado por Laboratorios de Tecnología Farmacéutica Facultad de Química y Farmacia. Universidad de El Salvador, El Salvador, C. A.</p>	<p>Indicaciones. Administrar en casos de enfermedades diarréicas agudas no bacterianas.</p> <p>Contraindicaciones. No administrar en casos de hipersensibilidad a los componentes de la fórmula ni en casos de disentería ni en cólera.</p> <p>Manténgase bien tapado y fuera del alcance de los niños. Protéjase de la luz solar y el calor.</p> <p>Lote: 031403 Fab.: Marzo 2007 Vence: Marzo 2009 Responsable: Lic. Gilberto Menjivar</p>
---	---	---



ANEXO N° 13

**INFORME DEL ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DEL ÁREA DE
PRODUCCIÓN DESPUÉS DE LA DESCONTAMINACIÓN.**

INFORME DEL ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DEL ÁREA DE PRODUCCIÓN DESPUÉS DE LA DESCONTAMINACIÓN.



**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN SALUD
LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD MICROBIOLÓGICO**



162 Años
Al servicio de la
Educación Superior
salvadoreña

Ciudad Universitaria
Final 25 Avenida Norte
San Salvador, El Salvador

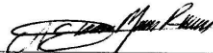
Telefax No. (503) 225-8826 y 225-8434
Correo: CEN_SALUD_UES@hotmail.com
cedillos@navegante.com.sv

INFORME DE ANÁLISIS DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS

Nombre de la muestra: AREA # 1 Código: M-90
 Forma Farmacéutica: _____
 Solicitante: Denis Canales / Gilberto Menjívar Fecha de emisión 24-04-07
 Laboratorios de Tecnología
 Fabricante: Farmacéutica Lote No. _____ Vencimiento: _____
 Método: Sedimentación en Placa expuesta. US 209E.
 Contenido rotulado: No aplica

Descripción: Placas de Agar Tripticasa Soya y Agar Papa Dextrosa expuestas para
monitoreo ambiental de área descontaminada.

DETERMINACIÓN	RESULTADOS	ESPECIFICACIONES
Recuento Total de Bacterias Aeróbicas	15 UFC	100,000 UFC*
Recuento Total de Hongos y Levaduras	46 UFC	100,000 UFC*
Fecha de Muestreo: <u>26-02-2007</u>		
Tiempo de Exposición: <u>1 hora 20 minutos</u>		
Persona que tomó la muestra: <u>Gilberto Menjívar.</u>		
UFC: Unidades Formadoras de Colonia.		
OBSERVACIONES: <u>El informe corresponde a la muestra remitida 26-02-07.</u>		
* Referencia USP 24: <u>En la industria farmacéutica las áreas de elaboración de productos orales y tópicos son ISO clase 8 equivalente a M 6.5 (100.000) según USP. (Fed.Std. 209E).</u>		


Lic. Amy Elieth Morán Rodríguez
QUÍMICA – MICROBIÓLOGA



Fecha de análisis: 26-02-07



**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN SALUD
LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD MICROBIOLÓGICO**



162 Años
Al servicio de la
Educación Superior
salvadoreña

Ciudad Universitaria
Final 25 Avenida Norte
San Salvador, El Salvador

Telefax No. (503) 225-8826 y 225-8434
Correo: CEN_SALUD_UES@hotmail.com
cedillos@navegante.com.sv

INFORME DE ANÁLISIS DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS

Nombre de la muestra: AREA # 2 Código: M-91
 Forma Farmacéutica: _____
 Solicitante: Denis Canales / Gilberto Menjivar Fecha de emisión 24-04-07
Laboratorios de Tecnología
 Fabricante: Farmacéutica Lote No. _____ Vencimiento: _____
 Método: Sedimentación en Placa expuesta. US 209E.
 Contenido rotulado: No aplica

Descripción: Placas de Agar Trypticasa Soya y Agar Papa Dextrosa expuestas para
monitoreo ambiental de área descontaminada.

DETERMINACIÓN	RESULTADOS	ESPECIFICACIONES
Recuento Total de Bacterias Aeróbicas	14 UFC	100,000 UFC*
Recuento Total de Hongos y Levaduras	32 UFC	100,000 UFC*
Fecha de Muestreo: 26-02-2007		
Tiempo de Exposición: 1 hora 20 minutos		
Persona que tomó la muestra: Gilberto Menjivar.		
UFC: Unidades Formadoras de Colonia.		
OBSERVACIONES: El informe corresponde a la muestra remitida 26-02-07. * Referencia USP 24: En la industria farmacéutica las áreas de elaboración de productos orales y tópicos son ISO clase 8 equivalente a M 6.5 (100.000) según USP. (Fed.Std. 209E).		


Lic. Amy Elieth Morán Rodríguez
QUÍMICA – MICROBIÓLOGA



Fecha de análisis: 26-02-07

ANEXO N° 14

INFORMES DEL CONTROL MICROBIOLÓGICO AMBIENTAL

DURANTE EL PROCESO DE PRODUCCIÓN.

INFORMES DEL CONTROL MICROBIOLÓGICO AMBIENTAL DURANTE EL PROCESO DE PRODUCCIÓN.



**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN SALUD
LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD MICROBIOLÓGICO**



162 Años
Al servicio de la
Educación Superior
salvadoreña

Ciudad Universitaria
Final 25 Avenida Norte
San Salvador, El Salvador


Telefax No. (503) 225-8826 y 225-8434
Correo: CEN_SALUD_UES@hotmail.com
recdillos@navegante.com.sv

INFORME DE ANÁLISIS DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS

Nombre de la muestra: AREA DE PRODUCCION Código: M-92
 Forma Farmacéutica: -----
 Solicitante: Denis Canales / Gilberto Menjivar Fecha de emisión 24-04-07
 Laboratorios de Tecnología
 Fabricante: Farmacéutica Lote No. 010703 Vencimiento: -----
 Método: Sedimentación en Placa expuesta. US 209E.
 Contenido rotulado: No aplica

Descripción: Placas de Agar Trypticosa Soya y Agar Papa Dextrosa expuestas para
monitoreo ambiental de área de producción.

DETERMINACIÓN	RESULTADOS	ESPECIFICACIONES
Recuento Total de Bacterias Aeróbicas	17 UFC	100,000 UFC*
Recuento Total de Hongos y Levaduras	50 UFC	100,000 UFC*
Fecha de Muestreo: 07-03-2007		
Tiempo de Exposición: 1 hora		
Persona que tomó la muestra: Gilberto Menjivar.		
UFC: Unidades Formadoras de Colonia.		
OBSERVACIONES: El informe corresponde a la muestra remitida 07-03-07. * Referencia USP 24: En la industria farmacéutica las áreas de elaboración de productos orales y tópicos son ISO clase 8 equivalente a M 6.5 (100.000) según USP. (Fed.Std. 209E).		


Lic. Amy Elieth Morán Rodríguez
QUÍMICA – MICROBIOLOGA



Fecha de análisis: 07-03-07



**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN SALUD
LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD MICROBIOLÓGICO**



162 Años
Al servicio de la
Educación Superior
salvadoreña

Ciudad Universitaria
Final 25 Avenida Norte
San Salvador, El Salvador

Telefax No. (503) 225-8826 y 225-8434
Correo: CEN_SALUD_UES@hotmail.com
rcedillos@navegante.com.sv

INFORME DE ANÁLISIS DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS

Nombre de la muestra: AREA DE PRODUCCION Código: M-95
 Forma Farmacéutica: -----
 Solicitante: Denis Canales / Gilberto Menjivar Fecha de emisión 24-04-07
Laboratorios de Tecnología
 Fabricante: Farmacéutica Lote No. 021403 Vencimiento: -----
 Método: Sedimentación en Placa expuesta. US 209E.
 Contenido rotulado: No aplica

Descripción: Placas de Agar Trypticase Soya y Agar Papa Dextrosa expuestas para
monitoreo ambiental de área de producción.

DETERMINACIÓN	RESULTADOS	ESPECIFICACIONES
Recuento Total de Bacterias Aeróbicas	15 UFC	100,000 UFC*
Recuento Total de Hongos y Levaduras	35 UFC	100,000 UFC*
Fecha de Muestreo: 14-03-2007		
Tiempo de Exposición: 2 horas		
Persona que tomó la muestra: Denis Canales.		
UFC: Unidades Formadoras de Colonia.		
OBSERVACIONES: El informe corresponde a la muestra remitida 14-03-07. * Referencia USP 24: En la industria farmacéutica las áreas de elaboración de productos orales y tópicos son ISO clase 8 equivalente a M 6.5 (100.000) según USP. (Fed.Std. 209E).		

Lic. Amy Elieth Morán Rodríguez
QUÍMICA – MICROBIOLOGA



Fecha de análisis: 14-03-07



**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN SALUD
LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD MICROBIOLÓGICO**



162 Años
Al servicio de la
Educación Superior
salvadoreña

Ciudad Universitaria
Final 25 Avenida Norte
San Salvador, El Salvador

Telefax No (503) 225-8826 y 225-8434
Correo: CEN_SALUD_UES@hotmail.com
cedillos@navegante.com.sv

INFORME DE ANÁLISIS DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS

Nombre de la muestra: AREA DE PRODUCCION Código: M-97
 Forma Farmacéutica: -----
 Solicitante: Denis Canales / Gilberto Menjívar Fecha de emisión 24-04-07
Laboratorios de Tecnología
 Fabricante: Farmacéutica Lote No. 031403 Vencimiento: -----
 Método: Sedimentación en Placa expuesta. US 209E.
 Contenido rotulado: No aplica

Descripción: Placas de Agar Trypticasa Soya y Agar Papa Dextrosa expuestas para
monitoreo ambiental de área de producción.

DETERMINACIÓN	RESULTADOS	ESPECIFICACIONES
Recuento Total de Bacterias Aeróbicas	17 UFC	100,000 UFC*
Recuento Total de Hongos y Levaduras	2 UFC	100,000 UFC*
Fecha de Muestreo: 14-03-2007		
Tiempo de Exposición: 1 hora		
Persona que tomó la muestra: Gilberto Menjívar.		
UFC: Unidades Formadoras de Colonia. OBSERVACIONES: El informe corresponde a la muestra remitida 14-03-07. * Referencia USP 24: En la industria farmacéutica las áreas de elaboración de productos orales y tópicos son ISO clase 8 equivalente a M 6.5 (100.000) según USP. (Fed.Std. 209E).		


 Lic. Amy Elieth Morán Rodríguez
 QUÍMICA – MICROBIÓLOGA



Fecha de análisis: 14-03-07

ANEXO N° 15

INFORMES DEL ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DE LOS JARABES.

INFORMES DEL ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DE LOS JARABES.



**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN SALUD
LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD MICROBIOLÓGICO**



162 Años
Al servicio de la
Educación Superior
salvadoreña

Ciudad Universitaria
Final 25 Avenida Norte
San Salvador, El Salvador

Telefax No. (503) 225-8826 y 225-8434
Correo: CEN_SALUD_UES@hotmail.com
rcedillos@navegante.com.sv

INFORME DE ANÁLISIS DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

Nombre de la muestra: **JARABE ANTIDIARREICO** Código: **M-93**
 Forma Farmacéutica: **Jarabe**
 Solicitante: **Denis Canales / Gilberto Menjívar** Fecha de emisión **24-04-07**
 Laboratorios de Tecnología Farmacéutica. Facultad de Química y Farmacia.
 Fabricante: **Universidad de El Salvador**
 Lote No. **010703** Fecha Fabricación: **Marzo 2007**
 Recuento Total de Bacterias Aeróbicas, Recuento Total de Hongos y Levaduras,
 por el método de vertido en placa. Determinación de presencia de *E.coli*,
 Método: *Salmonella*, *St.aureus* y *Pseudomona aeruginosa*. USP 26.
 Fórmula por 5.0 mL
 Extracto de hojas secas de *Psidium*
guajava (guayabo) 15% p/v 0.85 mL
 Contenido rotulado: Vehículo c.s.p..... 5.0 mL

Descripción: Líquido transparente, de color café, con olor característico a guayaba;
 contenido en frasco de vidrio ámbar por 60 mL.

DETERMINACIÓN	RESULTADOS	ESPECIFICACIONES
Recuento Total de Bacterias Aeróbicas	< 10 UFC/mL	-----
Recuento Total de Hongos y Levaduras	40 UFC/mL	-----
Determinación de <i>E.coli</i>	Ausencia	Ausencia
Determinación de <i>Salmonella sp.</i>	Ausencia	Ausencia
Determinación de <i>Stafilococcus aureus</i>	Ausencia	Ausencia
Determinación de <i>Pseudomona aeruginosa</i>	Ausencia	Ausencia

UFC/mL: Unidades Formadoras de Colonia por mililitro de la muestra.

OBSERVACIONES: El informe corresponde a la muestra remitida 07-03-2007.


 Lic. Amy Elieth Morán Rodríguez
 QUÍMICA – FARMACEUTICA



Fecha de análisis: 12-03-07



**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN SALUD
LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD MICROBIOLÓGICO**



162 Años
Al servicio de la
Educación Superior
salvadoreña

Ciudad Universitaria
Final 25 Avenida Norte
San Salvador, El Salvador

Telefax No. (503) 225-8826 y 225-8434
Correo: CEN_SALUD_UES@hotmail.com
ccdillos@navegante.com.sv

INFORME DE ANÁLISIS DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

Nombre de la muestra: JARABE ANTIDIARREICO Código: M-96

Forma Farmacéutica: Jarabe

Solicitante: Denis Canales / Gilberto Menjivar Fecha de emisión 24-04-07
Laboratorios de Tecnología Farmacéutica. Facultad de Química y Farmacia.

Fabricante: Universidad de El Salvador

Lote No. 021403 Fecha Fabricación: Marzo 2007

Recuento Total de Bacterias Aeróbicas, Recuento Total de Hongos y Levaduras,
por el método de vertido en placa. Determinación de presencia de *E.coli*,

Método: Salmonella, St.aureus y Pseudomona aeruginosa. USP 26.

Fórmula por 5.0 mL

Extracto de hojas secas de *Psidium*

guajava (guayabo) 20% p/v 2.24 mL

Contenido rotulado: Vehículo c.s.p. 5.0 mL

Descripción: Líquido transparente, de color café, con olor característico a guayaba;
contenido en frasco de vidrio ámbar por 60 mL.

DETERMINACIÓN	RESULTADOS	ESPECIFICACIONES
Recuento Total de Bacterias Aeróbicas	< 10 UFC/mL	-----
Recuento Total de Hongos y Levaduras	35 UFC/mL	-----
Determinación de <i>E.coli</i>	Ausencia	Ausencia
Determinación de <i>Salmonella sp.</i>	Ausencia	Ausencia
Determinación de <i>Stafilococcus aureus</i>	Ausencia	Ausencia
Determinación de <i>Pseudomona aeruginosa</i>	Ausencia	Ausencia

UFC/mL: Unidades Formadoras de Colonia por mililitro de la muestra.

OBSERVACIONES: El informe corresponde a la muestra remitida 15-03-2007.


Lic. Amy Elieth Morán Rodríguez
QUÍMICA – FARMACEUTICA



Fecha de análisis: 15-03-07



**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN SALUD
LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD MICROBIOLÓGICO**



162 Años
El servicio de la
Educación Superior
salvadoreña

Ciudad Universitaria
Final 25 Avenida Norte
San Salvador, El Salvador

Telefax No. (503) 225-8826 y 225-8434
Correo: CEN_SALUD_UES@hotmail.com
redillos@navegante.com.sv

INFORME DE ANÁLISIS DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

Nombre de la muestra: **JARABE ANTIDIARREICO** Código: **M-98**

Forma Farmacéutica: **Jarabe**

Solicitante: **Denis Canales / Gilberto Menjívar** Fecha de emisión **24-04-07**
Laboratorios de Tecnología Farmacéutica. Facultad de Química y Farmacia.

Fabricante: **Universidad de El Salvador**

Lote No. **031403** Fecha Fabricación: **Marzo 2007**

Recuento Total de Bacterias Aeróbicas, Recuento Total de Hongos y Levaduras,
por el método de vertido en placa. Determinación de presencia de *E.coli*,

Método: **Salmonella, St.aureus y Pseudomona aeruginosa. USP 26.**

Fórmula por 5.0 mL
Extracto de hojas secas de *Psidium*
guajava (guayabo) 25% p/v 1.78 mL

Contenido rotulado: **Vehículo c.s.p. 5.0 mL**

Descripción: Líquido transparente, de color café, con olor característico a guayaba;
contenido en frasco de vidrio ámbar por 60 mL.

DETERMINACIÓN	RESULTADOS	ESPECIFICACIONES
Recuento Total de Bacterias Aeróbicas	200 UFC/mL	-----
Recuento Total de Hongos y Levaduras	90 UFC/mL	-----
Determinación de <i>E.coli</i>	Ausencia	Ausencia
Determinación de <i>Salmonella sp.</i>	Ausencia	Ausencia
Determinación de <i>Stafilococcus aureus</i>	Ausencia	Ausencia
Determinación de <i>Pseudomona aeruginosa</i>	Ausencia	Ausencia

UFC/mL: Unidades Formadoras de Colonia por mililitro de la muestra.

OBSERVACIONES: El informe corresponde a la muestra remitida 15-03-2007.

Lic. Amy Elieth Morán Rodríguez
QUÍMICA – FARMACEUTICA



Fecha de análisis: **15-03-07**