

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA



FORMULACION DE UN JARABE Y CAMELOS DE USO LAXANTE A
BASE DE LOS EXTRACTOS ETANOLICOS DE LA PULPA DE LOS
FRUTOS DE *TAMARINDUS INDICA* (*TAMARINDO*) Y *CASSIA FÍSTULA*
(*CAÑA FÍSTULA*)

TRABAJO DE GRADUACIÓN PRESENTADO POR:

JORGE FERNANDO CRUZ GARAY
LEONIDAS ALEXANDER CUÉLLAR GALDÁMEZ

PARA OPTAR AL GRADO DE:

LICENCIADO EN QUÍMICA Y FARMACIA

16 DE FEBRERO
DE 1841

ENERO DE 2004

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMÉRICA



©2004, DERECHOS RESERVADOS

Prohibida la reproducción total o parcial de este documento,
sin la autorización escrita de la Universidad de El Salvador

<http://virtual.ues.edu.sv/>

SISTEMA BIBLIOTECARIO, UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR.

RECTORA

DRA. MARÍA ISABEL RODRÍGUEZ

SECRETARIA GENERAL

LICDA. LIDIA MARGARITA MUÑOZ VELA

FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA

DECANO

LIC. SALVADOR CASTILLO ARÉVALO

SECRETARIA

MSc. MIRIAM DEL CARMEN RAMOS DE AGUILAR

[Ver Índice](#)

COORDINADORA GENERAL DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN.

LICDA. MARÍA C. ODETTE RAUDA ACEVEDO

ASESORA DE ÁREA

**CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
COSMÉTICOS, HUMANOS Y VETERINARIOS**

MSc. ROCÍO RUANO DE SANDOVAL

ASESOR DE ÁREA

APROVECHAMIENTO DE RECURSOS NATURALES

MSc. ARMANDO NELSON GENOVEZ LEONOR

DOCENTE DIRECTORA

LICDA. RHINA ANTONIETA TOLEDO MENDOZA

DOCENTE DIRECTOR

LIC. RENÉ ANTONIO RODRIGUEZ SORIANO

[Ver Índice](#)

AGRADECIMIENTOS.

- A Dios, por brindarme salud, protección y los conocimientos necesarios para culminar una de mis metas.
- A mis padres Leonidas Cuéllar Alvarado y Aurelia Dolores Galdámez de Cuéllar, por ser mi apoyo incondicional.
- A mi hermano Carlos Roberto, por su cariño y por estar conmigo en todo momento.
- A nuestros asesores: Licda. Rhina Antonieta Toledo Mendoza y Lic. René Antonio Rodríguez Soriano quienes brindaron sus valiosos conocimientos y experiencia para dirigirnos adecuadamente.
- A mi compañero Jorge por su valiosa amistad, compañerismo, dedicación y entusiasmo para alcanzar una de nuestras metas.
- A mis familiares y amigos por sus muestras de apoyo, cariño y buenos deseos.
- Agradecimientos especiales al “Centro Nacional de Tecnología Agropecuaria” (CENTA), a Industrias HENKEL de El Salvador, “Ministerio de Agricultura y Ganadería” (MAG), a todos ellos por su colaboración en el desarrollo de esta Investigación.

Muchas Gracias

Leonidas Alexander Cuéllar

[Ver Índice](#)

DEDICATORIA.

Dedico mi trabajo de graduación a Dios por haberme permitido culminarlo satisfactoriamente.

A mis padres Leonidas Cuéllar Alvarado y Aurelia Dolores Galdámez de Cuellar con todo mi amor, admiración y respeto.

A mi hermano Carlos Roberto con amor y gratitud.

A mis Familiares y amigos con cariño y aprecio.

Leonidas Alexander Cuéllar Galdámez

[Ver Índice](#)

AGRADECIMIENTOS.

- A Dios en primer lugar, por ser el dador de vida, sabiduría, paciencia y gozo, por permitirme llegar a la conclusión de una de mis metas anheladas.
- A mis padres Jorge Alberto Cruz y Rosa Scarleth Garay, por brindarme su apoyo y motivación constante.
- A mi hermano Boris Andrés, por su amor y apoyo incondicional.
- A nuestros asesores: Licda. Rhina Antonieta Toledo y Lic. René Antonio Soriano, por sus valiosos aportes y orientaciones.
- A mi compañero Leonidas por su amistad, esfuerzo, dedicación y por su deseo contagioso de superación.
- A mis familiares y amigos por sus muestras de afecto y cariño.
- Agradecimientos especiales a todas las personas y organismos que de una u otra forma fueron claves para el desarrollo de nuestro trabajo.

Mis más sinceros agradecimientos

Jorge Fernando Cruz Garay

[Ver Índice](#)

DEDICATORIA.

Dedico mi trabajo de graduación a Dios Todopoderoso con todo mi amor, por permitirme cumplirlo a cabalidad.

A mis padres Jorge Alberto Cruz y Rosa Scarleth Garay con profundo amor.

A mi hermano Borisito con amor y gratitud.

A mi tío Carlitos con mucho amor.

A mis abuelos Papá Nando y Mamá Betty; Papá Carlos y Mamá Lucita con amor, cariño, admiración y respeto.

A mis Familiares y Amigos con cariño.

Jorge Fernando Cruz Garay.

[Ver Índice](#)

ÍNDICE

| | Nº Pág. |
|--|---------|
| I. <u>INTRODUCCIÓN</u> | |
| 1.0 <u>Introducción</u> | xii |
| II. <u>OBJETIVOS</u> | |
| 4.3 <u>Objetivos</u> | 15 |
| 4.4 <u>Objetivo General</u> | 15 |
| 4.5 <u>Objetivos Específicos</u> | 15 |
| III. <u>MARCO TEÓRICO</u> | |
| 3.0 <u>Marco Teórico</u> | 17 |
| 3.1 <u>Generalidades sobre estreñimiento</u> | 17 |
| 3.1.1 <u>Causas del estreñimiento</u> | 17 |
| 3.1.2 <u>Síntomas del estreñimiento</u> | 18 |
| 3.1.3 <u>Tratamiento del estreñimiento</u> | 19 |
| 3.2 <u>Generalidades sobre laxantes</u> | 20 |
| 3.2.1 <u>Clasificación de los laxantes</u> | 20 |
| 3.3 <u>Glicósidos</u> | 21 |
| 3.3.1 <u>Glicósidos antraquinónicos</u> | 22 |
| 3.3.2 <u>Mecanismos de acción de antraquinonas</u> | 23 |
| 3.4 <u>Jarabes</u> | 24 |
| 3.4.1 <u>Características de los jarabes</u> | 24 |

ÍNDICE

| | | |
|---------|---|-----------|
| 3.4.2 | <u>Preparación y conservación de jarabes</u> | 25 |
| 3.4.3 | <u>Conservación de jarabes</u> | 25 |
| 3.4.4. | <u>Composición química de un jarabe</u> | 26 |
| 3.4.5 | <u>Controles de calidad de producto terminado para jarabes</u> .. | 26 |
| 3.4.5.1 | <u>Físico – químicos</u> | <u>26</u> |
| 3.4.5.2 | <u>Microbiológicos</u> | 27 |
| 3.5 | <u>Caramelos</u> | 27 |
| 3.5.1 | <u>Controles de calidad para caramelos</u> | 28 |
| IV. | METODOLOGÍA | |
| 4.0 | <u>Metodología</u> | 30 |
| 4.1 | <u>Revisión bibliográfica</u> | 30 |
| 4.2 | <u>Etapas de campo</u> | 31 |
| 4.3 | <u>Etapas de laboratorio</u> | 31 |
| 4.3.1 | <u>Extracciones</u> | 32 |
| 4.3.2 | <u>Pruebas de identificación</u> | 33 |
| 4.3.3 | <u>Pre-formulación</u> | 47 |
| 4.3.3.1 | <u>Pre-formulación de jarabe y caramelos</u> | 47 |
| 4.3.3.2 | <u>Pre-formulación de jarabes</u> | 47 |
| 4.3.3.3 | <u>Pre-formulación de caramelos</u> | 55 |
| 4.3.4 | <u>Formulación</u> | 60 |
| 4.3.4.1 | <u>Formulación de jarabes</u> | 60 |

ÍNDICE

| | | |
|---------|--|-----|
| 4.3.4.2 | Formulación de caramelos | 61 |
| 4.3.5 | Controles de calidad | 61 |
| 4.3.5.1 | Controles de calidad para producto terminado. Especificaciones para jarabe | 62 |
| 4.5.5.2 | Controles de calidad para producto terminado. Especificaciones para caramelos | 76 |
| 4.4 | Etapa clínica | 80 |
| V. | RESULTADOS | |
| 5.0 | Resultados | 83 |
| VI. | ANÁLISIS DE RESULTADOS | |
| 6.0 | Análisis de resultados | 102 |
| VII. | CONCLUSIONES | |
| 7.0 | Conclusiones | 112 |
| VIII. | RECOMENDACIONES | |
| 8.0 | Recomendaciones | 116 |

[BIBLIOGRAFÍA](#)

[ANEXOS](#)

I. INTRODUCCIÓN

1.0 INTRODUCCIÓN.

El Hombre empezó a utilizar plantas medicinales desde tiempos muy antiguos, se cree que fue por la observación que éste realizó de animales enfermos, los cuales para sanarse recurrían a comer hierbas cuyo efecto benéfico conocían por instinto. La acción curativa puede radicar en una parte de la planta raíz, tallo, hoja, etc . O en toda ella, según sea la parte utilizable.

En sus numerosas aplicaciones populares la planta se clasifica de acuerdo con sus propiedades medicinales : En astringente, aperitivas , emolientes , refrescantes, estimulantes , calmantes , febrífugas , digestivas , diuréticas, antiespasmódicas , purgantes , laxantes , estupefacientes , venenosas y otras ¹⁰.

Una de las enfermedades que más aqueja al hombre es el Estreñimiento que hoy en día sigue afectando a muchas personas debido a causas múltiples tanto orgánicas como funcionales , dietéticas y por falta de ejercicio. El estreñimiento es una afección muy extendida en todos los países y una forma adecuada de luchar contra el estreñimiento es con el uso habitual de laxantes.

Es por ello , que el desarrollo de este trabajo radica en la obtención y formulación de preparados adecuados para tratar dicha patología, para lo cual se contempla la formulación de un jarabe y caramelos medicinales realizándoles ensayos clínicos y sus respectivos controles de calidad , para obtener finalmente un producto adecuadamente elaborado. Para este trabajo de investigación se utilizará la pulpa del fruto tanto de Tamarindus indica como de Cassia fístula los cuales poseen propiedades Laxantes .

II. OBJETIVOS

2.0 OBJETIVOS.

2.1 OBJETIVO GENERAL:

Formular Jarabe y Caramelos de uso laxante a base de los extractos etanólicos de la pulpa de los frutos de Tamarindus indica (Tamarindo) y Cassia Fístula (Caña fístula).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Obtener los extractos de la pulpa de los frutos de Tamarindus indica y Cassia fístula, y realizarles el ensayo fitoquímico preliminar.
2. Preformular Jarabes y Caramelos de uso laxante a partir de los extractos de la pulpa de los frutos.
3. Formular un Jarabe y Caramelos de uso laxante a partir de los extractos de la pulpa de los frutos, haciendo uso de las Buenas Prácticas de Manufactura.
4. Realizar los respectivos controles de calidad Físico-Químicos y Microbiológicos a los jarabes; y controles Físico-Químicos a caramelos.
5. Comprobar la eficacia de estos productos realizándoles para ello un ensayo clínico con supervisión médica.

/

III. MARCO TEÓRICO

II 3.0. MARCO TEORICO.

3.1 GENERALIDADES SOBRE ESTREÑIMIENTO. ³⁸

El estreñimiento es la incapacidad o el retraso en la eliminación de las heces a menudo demasiado duras.

El estreñimiento supone un problema cotidiano para muchas personas , es un padecimiento muy molesto que no debe dejarse de lado ya que puede desembocar en complicaciones más graves .Precisa un estudio atento y particular de cada caso.

El estreñimiento depende en gran parte de un estado de colitis y de atonía funcional del intestino grueso (motilidad insuficiente) , o de trastornos hepatobiliares.

3.1.1. CAUSAS DEL ESTREÑIMIENTO. ³⁸

a) Causas Funcionales: Mal funcionamiento del mecanismo de defecación , por no tener horario fijo para evacuar , músculos débiles , lesiones de colon, tumores , enfermedades metabólicas como el hipotiroidismo.

b) Causas Dietéticas: Volumen inadecuado por aporte insuficiente de alimentos , falta de fibra vegetal en la dieta , consumo elevado de alimentos procesados o refinados , cantidad inadecuada de líquido.

c) Falta de Ejercicio: La gente que tiene ocupaciones sedentarias , o que pasa mucho tiempo sentada frente al televisor no hace ejercicio suficiente, lo que debilita los músculos abdominales y entorpece las funciones de eliminación.

- Influyen también factores psicológicos , tendencias obsesivas , conflictos familiares o profesionales .

- Específicamente las mas importantes causas del estreñimiento , son: la ingestión de alimentos desprovistos de celulosa, así como de lignina, sustancias que se encuentran en la composición de la fibra vegetal.

3.1.2 SÍNTOMAS DEL ESTREÑIMIENTO.²⁶

a) Evacuación de heces dos veces por semana o menos.

b) Sus deposiciones son duras e incompletas.

c) Se suele sentir el vientre hinchado.

d) Cada visita al baño es un esfuerzo agotador.

e) Depresión general.

f) Lengua sucia y mal aliento.

g) Dolor de cabeza.

h) Insomnio.

- i) Anemia.
- j) Reumatismo.
- k) Hemorroides, etc.

3.1.3 TRATAMIENTO DEL ESTREÑIMIENTO. ²⁶

Existen cinco alternativas de tratamiento del estreñimiento:

- a) Tratamiento Dietético: Alimentación rica en celulosa (fibra vegetal) : pan integral , hortalizas, frutas , ensaladas, las ciruelas y algunos tisanas de plantas medicinales estimulan la función intestinal y con las restantes medidas, se consigue en muchos casos vencer el estreñimiento.
- b) Tratamiento Físico: Mucho ejercicio (paseos , gimnasia , natación) , masajes en el vientre, lavados intestinales o enemas simples , fricciones frías en todo el cuerpo.
- c) Medidas Psicoterapéuticas: Ejercicio de relajación , conversaciones con el médico eventualmente acerca de problemas psíquicos no resueltos.
- d) Tratamiento con Medicina Natural: Laxantes ligeros a base de plantas medicinales (Hinojo, Angélica, Linaza, Malva, Sen, Ruibarbo, Tamarindo, Zaragatona, Caña fístula), no conviene usar laxantes químicos pues su acción consiste en irritar la mucosa intestinal, provocando así la evacuación.

e) Tratamiento con Medicina Alopática: Enemas, supositorios, aceite de Ricino, fenoltaleína y otros.

3.2 GENERALIDADES SOBRE LAXANTES. ²

Son drogas que afectan la consistencia fecal , acelerando el tránsito de las heces a lo largo del colon y facilitando su eliminación por el recto, con la ventaja que no dan molestias de irritación, ni cólicos por que no se absorben .

USOS : Se emplean para aliviar el dolor de la eliminación fecal en pacientes con desórdenes ano réctales como hemorroides , fisuras , abscesos perianales u otros procesos inflamatorios réctales.

Los laxantes también se utilizan para facilitar la excreción de parásitos luego de una terapia antihelmíntica, ayuda además a eliminar drogas y elementos tóxicos del tracto gastrointestinal.

3.2.1 CLASIFICACIÓN DE LOS LAXANTES. ²

Tradicionalmente los laxantes se dividen en 5 grupos:

a) Laxantes Estimulantes: Actúan sobre el tracto intestinal aumentando su actividad motora. Ej. : Laxantes antraquinónicos (Cáscara sagrada, Sen,

Aceite de Ricino). Ejercen su acción después de 6 – 12 horas de su administración.

b) Laxantes Sólidos: Son Cationes y Aniones que no son absorbidos por el tracto gastrointestinal por vía oral en solución hipertónica actúan extrayendo agua de los tejidos hacia el intestino, aumentan el peristaltismo y hay defecación profusa y acuosa Ej.: Sales de Magnesio, Sulfatos, Tartratos, etc.

c) Laxantes de Volumen: Son medicamentos que se hinchan con la presencia de agua formando una solución viscosa o gel, aumentando el peristaltismo por reflujo, disminuyendo el tiempo del tránsito colónico produciendo heces blandas, su tiempo de acción puede oscilar entre 12 – 24 horas. Ej.: Polisacáridos naturales.

d) Laxantes Lubricantes: Actúan lubricando el tracto gastrointestinal, ablandando el contenido fecal y facilitan el tránsito de las heces. Ej.: Vaselina líquida y Aceites vegetales.

e) Ablandadores Fecales: Actúan disminuyendo la tensión superficial, esto provoca que los líquidos intestinales penetren a la masa fecal más fácilmente produciendo así heces blandas que se eliminan más rápido.

Ej.: Sustancias tensoactivas y Humectantes no tóxicos².

3.3 GLICÓSIDOS. ⁴³

Los glicósidos son compuestos que resultan de la combinación de un azúcar más una sustancia no glucídica, con la eliminación de una molécula de agua.

Producen por hidrólisis uno o más azúcares. Si el azúcar formado es glucosa, la sustancia puede denominarse glucósido, sin embargo, debido a que por hidrólisis pueden obtenerse otros azúcares se aplica el término glicósido. Se consideran éteres hidrocarbonados. El componente no hidrocarbonado se llama aglicona, mientras que el hidrocarbonado glicona.

3.3.1 GLICÓSIDOS ANTRAQUINÓNICOS. ⁴³

Incluye O-heterósidos y C-heterósidos. La acción más específica de este grupo de sustancias es su capacidad de estimular la musculatura lisa intestinal, produciendo un mayor peristaltismo. Producen un claro efecto laxante que no se manifiesta al instante, sino después de unas 6 ó 7 horas.

USOS Y ACCIONES:

Las plantas que contienen antraquinonas se comportan como laxantes o purgantes según la dosis y, por tanto, tienen una acción específica contra el estreñimiento. Se recomienda mantener el tratamiento durante unos días como máximo para educar de nuevo al intestino (proceso muy difícil en casos de estreñimiento crónico). Este tipo de laxantes están contraindicados en casos de embarazo, menstruación y hemorroides. En determinadas ocasiones se han descrito dolores abdominales.

3.3.2 MECANISMOS DE ACCIÓN DE ANTRAQUINONAS. ⁴²

Los glicósidos antraquinónicos son hidrolizados en el intestino por bacterias, liberando de esta forma antraquinonas libres que son los compuestos activos. Las antraquinonas libres estimulan la mucosa intestinal, aumentando el peristaltismo y la secreción de agua y electrolitos hacia la luz intestinal. Esos dos factores aumentan el bolo fecal y reducen su consistencia, promoviendo un mejor funcionamiento intestinal.

Las antraquinonas libres actúan directamente en la mucosa del intestino, siendo por tanto llamados: laxantes de contacto, los cuales poseen dos mecanismos de acción clásicos:

1^{er} Mecanismo: A través de la estimulación de terminaciones nerviosas en la mucosa intestinal, lo que causa un aumento reflejo de la actividad peristáltica del intestino, llevando al aumento de la velocidad de propulsión del bolo alimentario, evitando la absorción excesiva de agua y el resecamiento de las heces.

2^{do} Mecanismo: A través de la acción directa en las células de la mucosa intestinal, esto aumenta el paso de agua y electrolitos de la mucosa hacia la luz intestinal, humedeciendo así, el bolo alimentario.

- Autores Italianos proponen la existencia de una inhibición de la bomba sodio – potasio ATPasa, aumentando el paso de agua del medio intra hacia el extracelular.

3.4 JARABES

Los jarabes son soluciones concentradas de azúcares , como sacarosa , en agua o en otro líquido acuoso.¹⁷

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.

Los líquidos que habitualmente integran el jarabe son el agua destilada , soluciones, soluciones extractivas , zumos , etc .

Los preparados que contienen de un 48 – 85 % de azúcar , si se utiliza agua purificada solamente para preparar la solución de sacarosa , la preparación se conoce con el nombre de Jarabe o Jarabe Simple .

Además de la sacarosa pueden agregarse otros polioles como glicerina o el sorbitol .²²

Si la preparación acuosa contiene alguna sustancia medicinal agregada , el jarabe se designa con el nombre de Jarabe Medicado .¹⁷

3.4.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS JARABES.

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 mas generales : La densidad , punto de ebullición , viscosidad , son constantes físicas susceptibles de ser tomadas en cuenta en los análisis.²²

3.4.2 PREPARACIÓN Y CONSERVACIÓN DE JARABES.

Los jarabes se preparan de diversas maneras y la selección del método apropiado depende de las características físicas y químicas de las sustancias que forman parte de la preparación .¹⁷

Existen dos métodos de preparación : un método en frío y un método en caliente.²²

Si se utiliza calor en la preparación de los jarabes es casi inevitable que se produzca la inversión de una pequeña porción de sacarosa .¹⁷

3.4.3 CONSERVACIÓN DE JARABES.

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. Los jarabes pueden contener conservadores como :

Glicerina , Metilparaben , Propil paraben y ácido benzoico para prevenir el desarrollo de bacterias y hongos.¹⁷

Los jarabes deben conservarse en frascos bien secos , de preferencia , previamente esterilizados .

3.4.4 COMPOSICIÓN QUÍMICA DE UN JARABE ²²:

- a) Principio Activo
- b) Conservadores
- c) Antioxidantes
- d) Solubilizantes
- e) Colorantes
- f) Saborizantes
- g) Vehículo

3.4.5 CONTROLES DE CALIDAD DE PRODUCTO TERMINADO PARA JARABES.

3.4.5.1 FÍSICO – QUÍMICOS ^{5, 40,49}:

- a) Identificación y cuantificación de el (los) principio (s) activo (s)
- b) pH
- c) Transparencia

- d) Sabor
- e) Olor
- f) Color
- g) Viscosidad
- h) Densidad
- i) Cuerpos extraños
- j) Volumen deseable

3.4.5.2 MICROBIOLÓGICOS. ⁴⁰

Método Recuento en Placa:

- a) Recuento de Aerobios Totales.
- b) Recuento de Hongos y Levaduras.
- c) Determinación de Escherichia coli.

3.5 CARAMELOS. ⁵

Estas formas de medicación oral también son conocidas como pastillas , por lo general son de forma de disco , conteniendo el agente medicinal en una adecuada base saborizada . La base puede ser un dulce de azúcar dura , gelatina glicerinada o la combinación de un azúcar con suficiente mucílago para dar forma .

3.5.1 CONTROLES DE CALIDAD PARA CAMELOS^{5 y 40}:

- a) Identificación y cuantificación de el (los) principio (s) activo (s)
- b) Sabor
- c) Color
- d) Olor
- e) Forma
- f) Tamaño
- g) Aspecto
- h) Variación de peso.

NOTA : Ver monografías de plantas y reactivos a utilizar en esta investigación en Anexos del 2 al 10.

IV. METODOLOGÍA

III 4.0 METODOLOGÍA.

III.I La metodología se desarrollo en 4 etapas:

4.1 Revisión bibliográfica.

4.2 Etapa de campo.

4.3 Etapa de laboratorio.

4.4 Etapa clínica

4.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA:

- Biblioteca Facultad de Química y Farmacia “Dr. Benjamín Orozco”.
Universidad de El Salvador.
- Biblioteca Facultad de Ingeniería Agronómica, Universidad de El Salvador.
- Biblioteca Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer. (USAM).
- Centro de Documentación de la Asociación de Promotores Comunales Salvadoreños (APROCSAL)
- Internet (Direcciones electrónicas).

4.2 ETAPA DE CAMPO.

En la etapa de campo se recolectó el material vegetal consistente en frutos completamente maduros, estos se tomaron directamente del árbol. El material vegetal procedió del Cantón San Francisco Nahualapa, Departamento de la Paz ubicado aproximadamente a una altitud de 30 metros sobre el nivel del mar , donde se obtuvo el fruto del Tamarindus indica en una cantidad estimada de 40 libras; el fruto de la Cassia fístula se recolectó en una cantidad estimada de 60 libras en el Municipio de Jayaque Departamento de La Libertad , ubicado a una altitud de 1000 metros sobre el nivel del mar.

4.3 ETAPA DE LABORATORIO.

La etapa de laboratorio comprendió las siguientes partes :

4.3.1 Extracciones

4.3.2 Pruebas de identificación

4.3.3 Pre-formulación

4.3.4 Formulación

4.3.5 Controles de calidad de producto terminado.

4.3.1 EXTRACCIONES.

OBTENCION DE LOS EXTRACTOS ETANÓLICOS DE LA PULPA DE LOS FRUTOS DE TAMARINDUS INDICA Y CASSIA FÍSTULA.

La extracción se realizó por el método de reflujo, utilizando para esto alcohol a 70 ° GL procediendo de la siguiente manera:

Lavar los frutos, quitar la vaina y las semillas,
dejando libre la pulpa



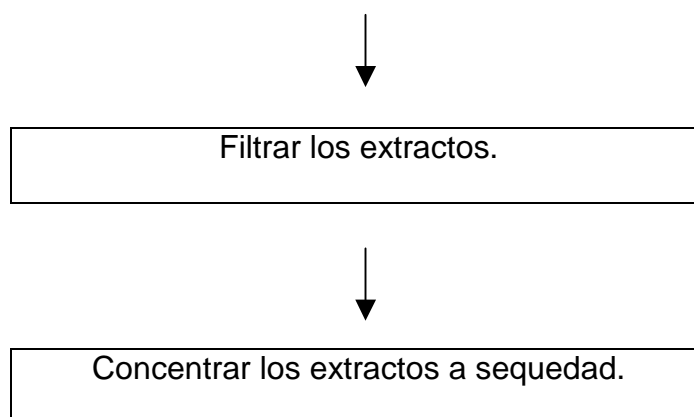
Colocar en Balón de reflujo fondo redondo
460 g de fruto con 2 litros de alcohol a 70° GL



Reflujar por cuatro horas, manteniendo la
temperatura a 60°C



Dejar en maceración por 24 horas



Nota: Este procedimiento fue similar para ambos frutos, pero cada uno se trabajó por separado.

4.3.2 PRUEBAS DE IDENTIFICACIÓN¹¹ :

Método de análisis: ANÁLISIS FITOQUÍMICO PRELIMINAR

Las pruebas de identificación que se realizaron a los extractos etanólicos son las siguientes:

ANTRAQUINONAS: Bornträger.

ALCALOIDES: Mayer, Wagner, Dragendorff.

TANINOS: Tricloruro de Hierro, Solución Gelatina, Acetato de Plomo, Dicromato de Potasio, Agua de Bromo, Clorhidrato de quinina.

GLICÓSIDOS SAPONÍNICOS: Espuma, Salkowski, Lieberman Buchard.

SESQUITERPENLACTONAS Legal, Baljet.

GLICOSIDOS CARDIOTONICOS: Kéller Killiani, Legal, Lieberman Buchard
Kedde,

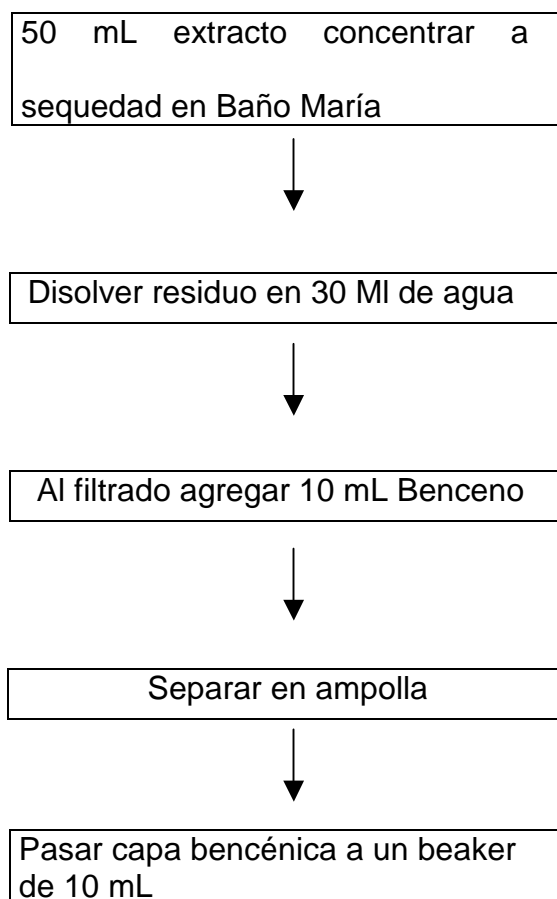
FLAVONOIDES: Shinoda, Hidróxido de Sodio .

ANÁLISIS FITOQUÍMICO PRELIMINAR ¹¹.

Procedimiento de cada prueba:

Prueba de Identificación de ANTRAQUINONAS:

BORNTRÄGUER ¹¹





Agregar 5 mL Amoníaco, observar coloración rosada en la capa Bencénica

Pruebas de Identificación de ALCALOIDES ¹¹:

➤ Prueba de MAYER :

Evaporar a sequedad 50 mL extracto



Disolver en 10 mL HCL 1 N

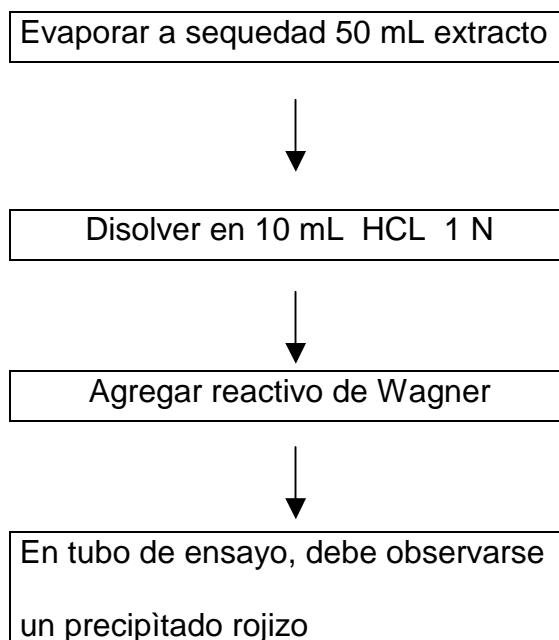


Agregar reactivo de Mayer

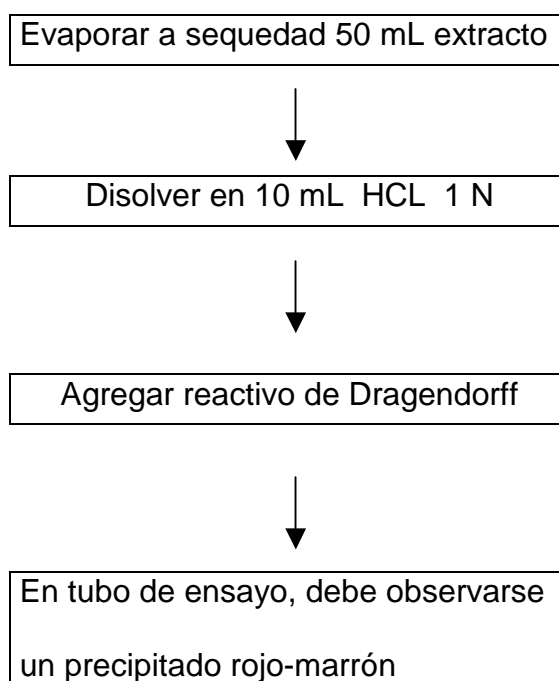


En tubo de ensayo, debe observarse un precipitado amarillo

➤ Prueba de WAGNER :

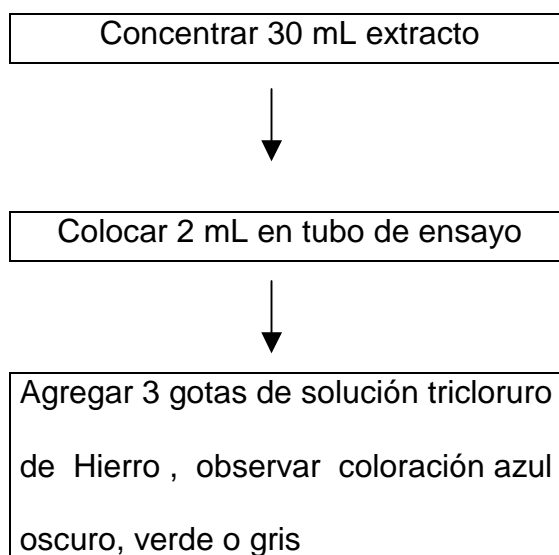


➤ Prueba de DRAGENDORFF :

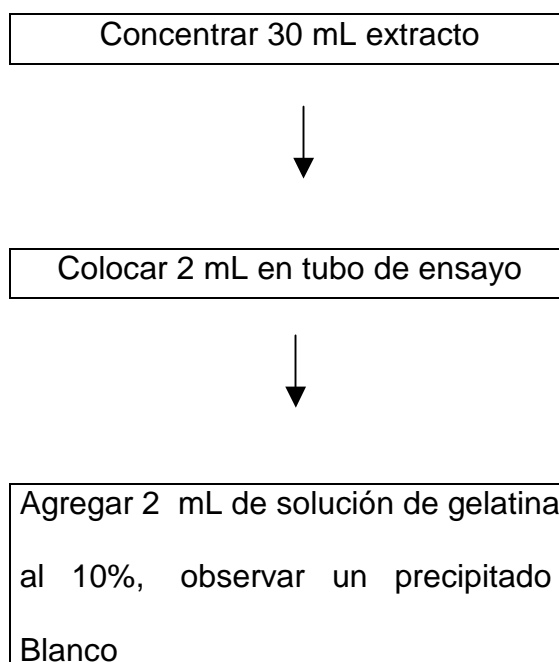


Prueba de Identificación de TANINOS ¹¹:

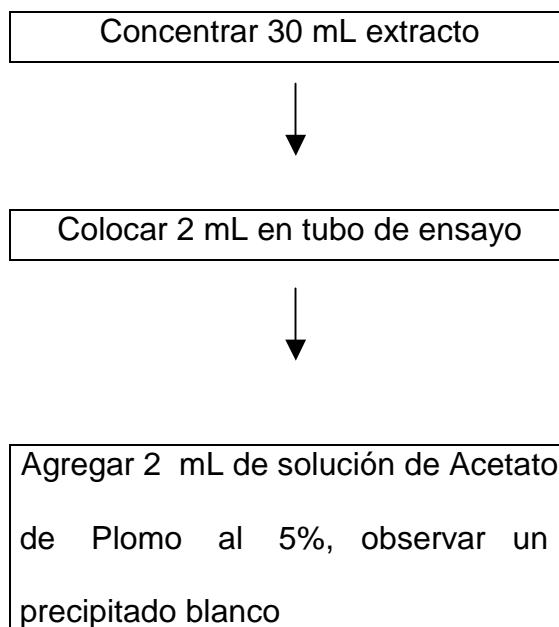
➤ Prueba 1: Tricloruro de Hierro



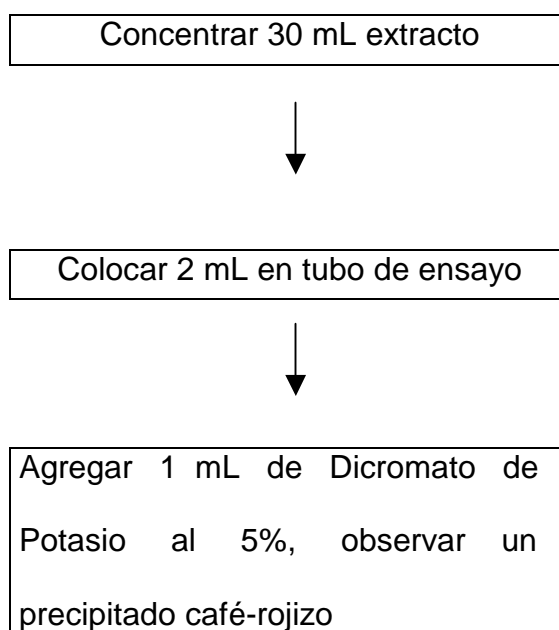
➤ Prueba 2: Gelatina al 10%



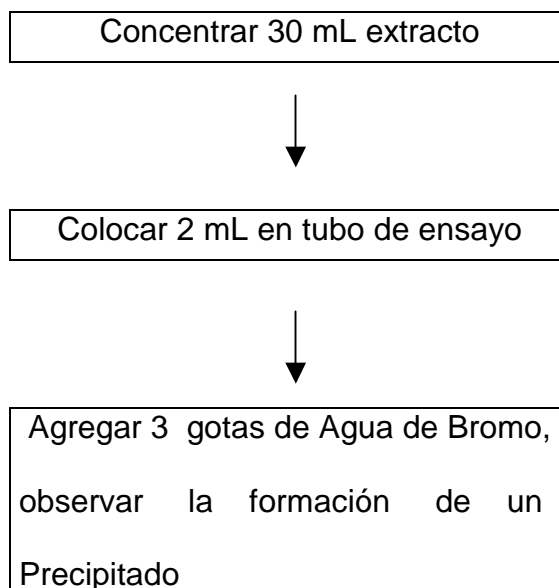
➤ Prueba 3: Acetato de Plomo al 5%



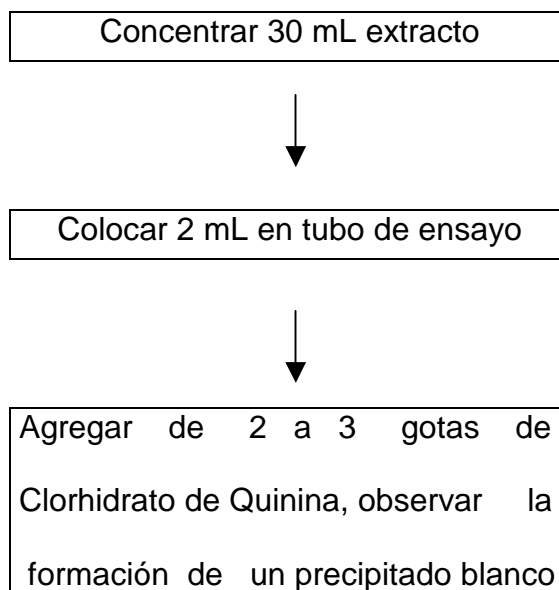
➤ Prueba 4: Dicromato de Potasio al 5%



➤ Prueba 5: Agua de Bromo

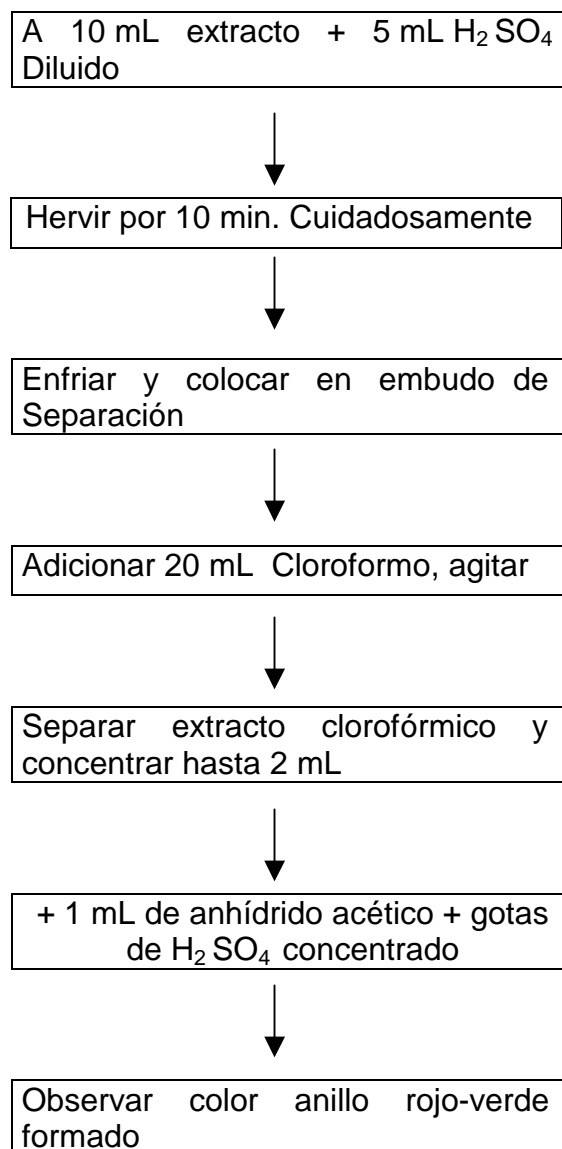


➤ Prueba 6: Clorhidrato de Quinina



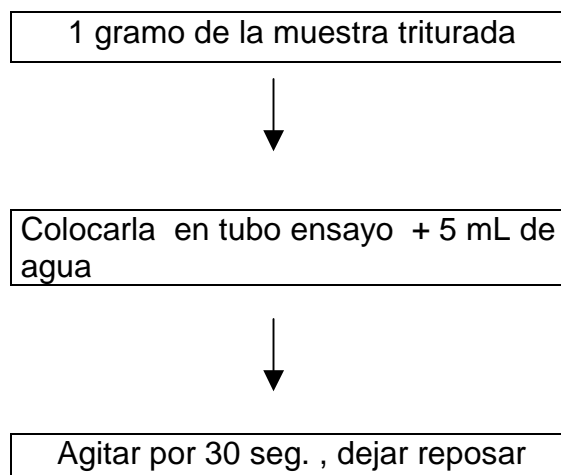
Pruebas de Identificación de GLICOSIDOS SAPONÍNICOS ¹¹:

➤ Prueba de LIEBERMAN BURCHARD :



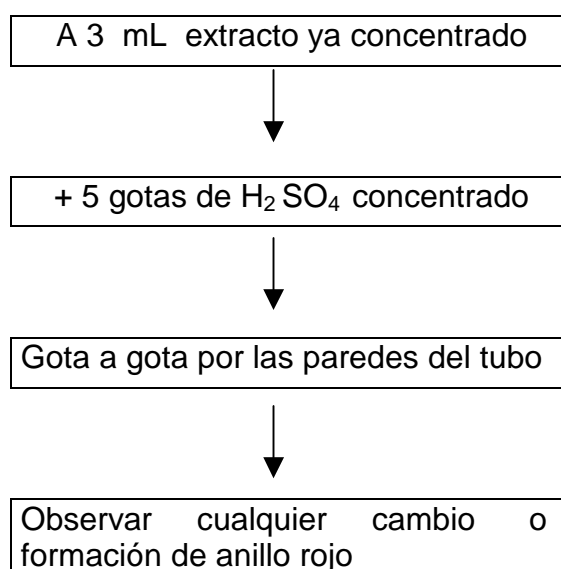
NOTA : Realizar esta prueba en baño de hielo debido a que es una reacción exotérmica .

➤ Prueba Método de la espuma :



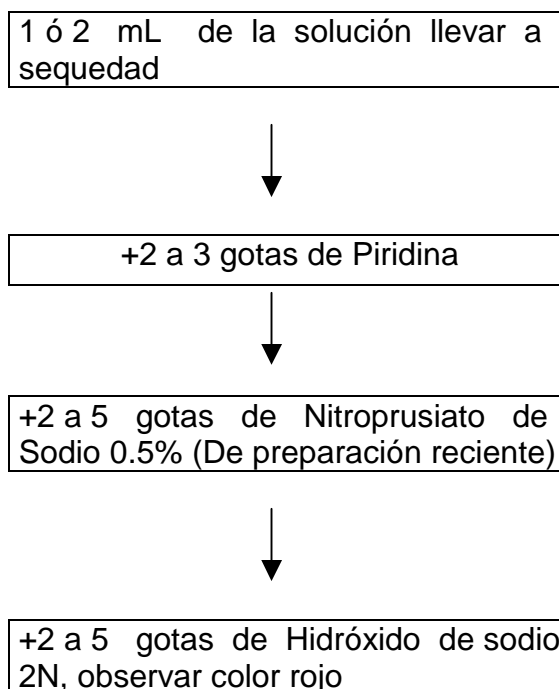
NOTA: Si se forma espuma de 3 cm. arriba de la superficie del líquido y persiste por 15 min. Se presume la presencia de saponinas.

➤ Prueba de SALKOWSKI :

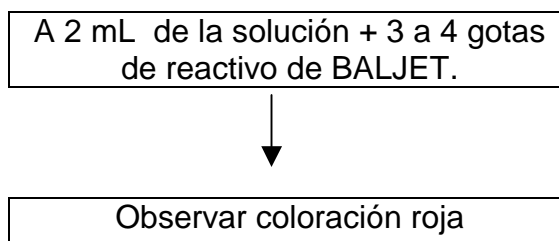


Pruebas de Identificación de SESQUITERPENLACTONAS ¹¹:

➤ Prueba de LEGAL :



➤ Prueba de BALJET :



NOTA: Preparación de Reactivo de Baljet: se prepara mezclando volúmenes iguales de solución A y solución B. Solución A (Ácido Pícrico en solución etanólica) y el B (Hidróxido de Sodio acuoso)

Pruebas de Identificación de GLICÓSIDOS CARDIOTÓNICOS ¹¹:

➤ Prueba de LEGAL :

1 ó 2 mL de la solución llevar a sequedad



+2 a 3 gotas de Piridina



+1 ó 2 gotas de Nitroprusiato de sodio 0.5 % (De preparación reciente)



+1 a 3 gotas de Hidróxido de sodio 2N, observar color rojo

➤ Prueba de KÉLLER KILLIANI :

Colocar 2 mL en tubo, llevar a sequedad en baño María



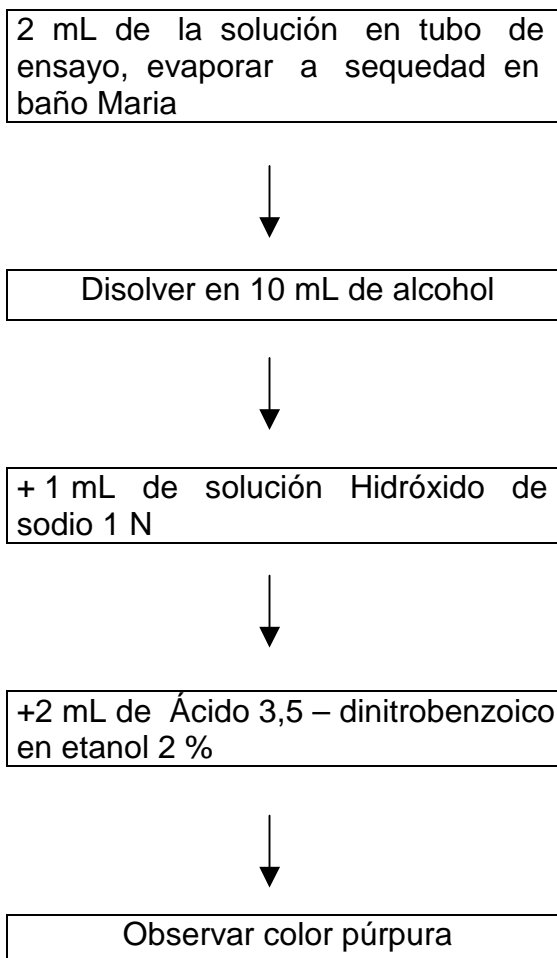
Disolver residuo en 2 mL de reactivo de KÉLLER



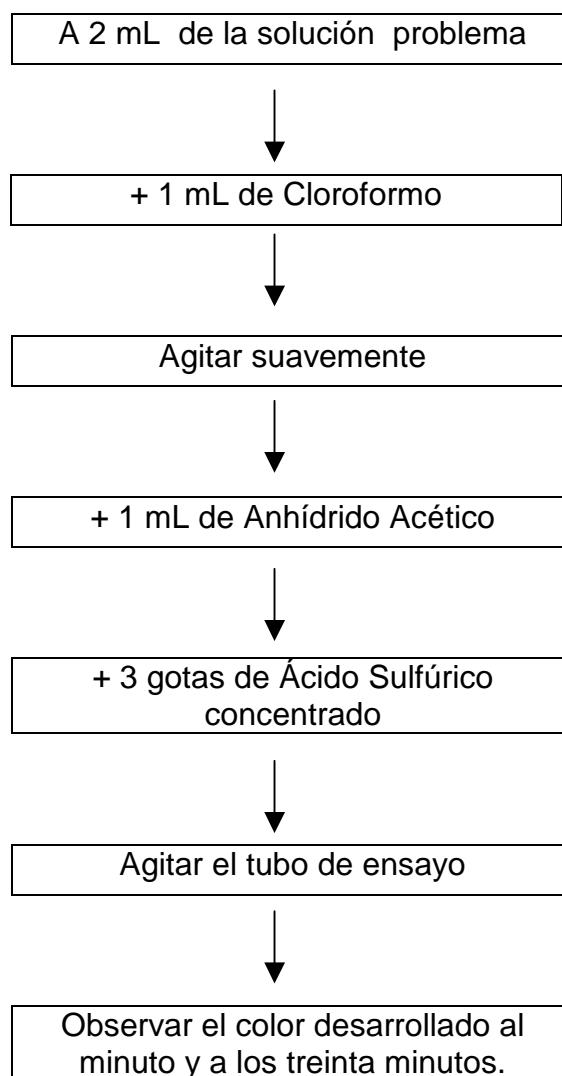
Cuidadosamente gota a gota reactivo de KILLIANI , observar color violeta o pardo rojizo

NOTA: Preparación de reactivo: se prepara mezclando volúmenes iguales de Reactivo de Kéller (ácido acético glacial conteniendo trazas de Tricloruro de Hierro) y Reactivo de Killiani (ácido sulfúrico concentrado con trozos de Sulfato Ferroso).

➤ Prueba de KEDDE :



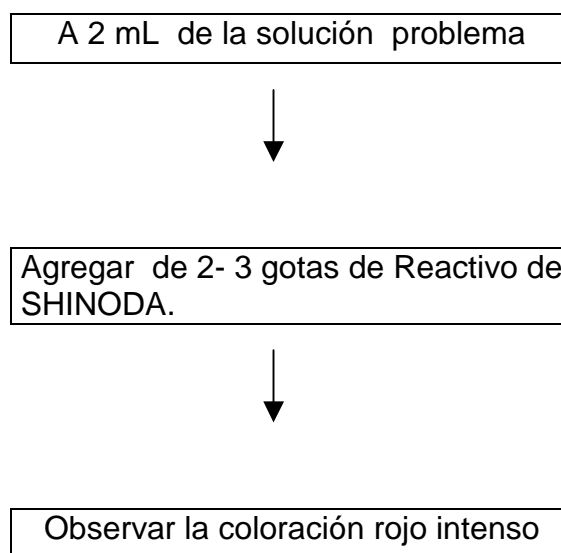
➤ Prueba de LIEBERMAN BUCHARD :



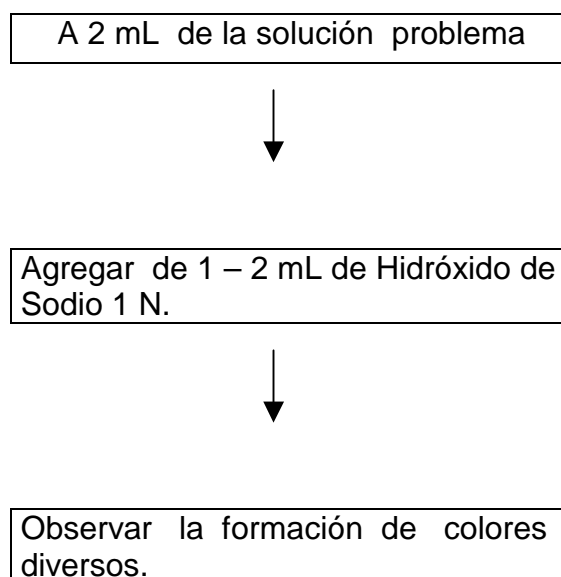
NOTA : Realizar esta prueba en baño de hielo debido a que es una reacción exotérmica .

Pruebas de identificación de FLAVONOIDEOS¹¹:

➤ Prueba de SHINODA :



➤ Prueba de Hidróxido de Sodio 1 N :



4.3.3 PRE-FORMULACIÓN.

4.3.3.1 Pre-formulación de jarabe y caramelos :

Se realizaron ensayos de elaboración de jarabe y caramelos, los primeros ensayos se trabajaron con concentraciones de 10% (5 : 5) de cada uno de los extractos y 15% (7.5 : 7.5) de cada uno de los extractos.

4.3.3.2 Pre-formulación de jarabes:

Se ensayo con 8 pre-formulaciones para jarabes, cuatro de estas correspondieron para jarabes al 10% de extractos (pre-formulaciones N° 1, 3,5 y 7) y las restantes a jarabes al 15% de extractos (pre-formulaciones N° 2, 4,6 y 8). La pre-formulación que al final se utilizó fue aquella que presento una mejor estabilidad y características organolépticas.

A continuación se presentan las distintas pre-formulaciones realizadas, así como la técnica empleada para su preparación:

PRE-FÓRMULA PARA JARABE 1 y 2.

| | 10% | 15% |
|------------------------------|----------|-----------|
| | (1) | (2) |
| Sacarosa..... | 50- 60 g | 50- 60 g |
| Glicerina..... | 10- 15 g | 10 -15 g |
| Metilparaben..... | 0.18 g | 0.18 g |
| Propilparaben..... | 0.02 g | 0.02 g |
| Extracto de Tamarindo..... | 5.00 g | 7.50 g |
| Extracto de Cañafístula..... | 5.00 g | 7.50 g |
| Agua c.s.p..... | 100.0 mL | 100 .0 mL |

TÉCNICA DE PREPARACIÓN 1.

1. Limpieza y sanitización del área de trabajo.
2. Pesar sólidos: Sacarosa pulverizada , Glicerina , Metilparaben , Propilparaben, extracto de Tamarindo, extracto de Cañafístula
3. Medir líquidos: Agua (9.4 mL, 31.8 mL y 20 mL).
4. Calibrar el tanque 1 y el tanque 3 a 100 mL.
5. En un tanque 1 (Beaker de 100 mL), colocar los 9.4 mL de agua libre y marcar para luego compensar el agua que se evapora, calentar hasta ebullición, cuando se logre esto, colocar el Propilparaben y disolverlo, controlando que la temperatura no baje de 90 ° C, para luego disolver el Metilparaben y así tener el agua libre preservada.

6. En un tanque 2 (Beaker de 100 mL), colocar 31.8 mL de agua, agregarle poco a poco la sacarosa y agitar después de cada incorporación hasta disolver por completo los 50 - 60 g, filtrar la solución.
7. En un tanque 3 (Beaker de 100 mL), colocar 20 mL de agua, luego agregarle 10 mL de glicerina, agitar hasta disolverla. A continuación agregar el extracto de Tamarindo, agitar hasta completa disolución, después agregar el extracto de Cañafístula disolver por completo.
8. Dejar caer a chorro continuo la mezcla del tanque 2 sobre la mezcla del tanque 3, hasta completa homogenización (realizar ensayos previos a la incorporación de las fases).
9. Hacer ensayos para incorporar esta última mezcla, con la mezcla del Tanque 1. Agitar hasta homogenizar
10. Filtrar el jarabe utilizando gasa como filtro.
11. Envasar y etiquetar
12. Realizar los respectivos controles de calidad.

NOTA: El procedimiento para la preparación del jarabe al 15% es idéntico a la técnica de preparación 1, lo que cambiará nada más son las cantidades de extracto: Tamarindo 7.5g y Cañafístula 7.5g

PRE-FÓRMULA PARA JARABE 3 y 4.

| | 10% | 15% |
|------------------------------|------------|------------|
| | (3) | (4) |
| Sacarosa..... | 60- 70 g | 60- 70 g |
| Glicerina..... | 5- 10 g | 5- 10 g |
| Metilparaben..... | 0.18 g | 0.18 g |
| Propilparaben..... | 0.02 g | 0.02 g |
| Extracto de Tamarindo..... | 5.00 g | 7.50 g |
| Extracto de Cañafístula..... | 5.00 g | 7.50 g |
| Agua c.s.p..... | 100.0 mL | 100 .0 mL |

TÉCNICA DE PREPARACIÓN 2.

1. Limpieza y sanitización del área de trabajo.
2. Pesar sólidos: Sacarosa pulverizada, Glicerina, Metilparaben, Propilparaben, extracto de Tamarindo, extracto de Cañafístula.
3. Medir líquidos: Agua (8.0 mL, 37.0 mL y 10 mL).
4. Calibrar el tanque 2 y el tanque 3 a 100 mL.
5. En un tanque 1 (Beaker de 100 mL), colocar 10 mL de agua, luego agregarle 5 -10 mL de glicerina, agitar hasta disolverla.
6. En un tanque 2 (Beaker de 100 mL), colocar los 8.0 mL de agua libre, mas los 10 mL de agua que han sido preservados con glicerina,

marcar para luego compensar el agua que se evapora, calentar hasta ebullición, cuando se logre esto, colocar el Propilparaben y disolverlo, controlando que la temperatura no baje de 90 ° C, para luego disolver el Metilparaben y así tener el agua libre preservada.

7. En un tanque 3 (Beaker de 100 mL), colocar 37.0 mL de agua , agregarle poco a poco la sacarosa y agitar después de cada incorporación hasta disolver por completo los 60 - 70 g, filtrar la solución.
8. A continuación agregar al tanque 3 el extracto de Tamarindo, agitar hasta completa disolución, después agregar el extracto de Cañafístula y disolverlo por completo.
9. Dejar caer a chorro continuo la mezcla del tanque 2 sobre la mezcla del tanque 3, hasta completa homogenización (realizar ensayos previos a la incorporación de las fases).
10. Filtrar el jarabe utilizando gasa como filtro.
11. Envasar y etiquetar.
12. Realizar los respectivos controles de calidad.

NOTA: El procedimiento para la preparación del jarabe al 15% es idéntico a la técnica de preparación 2, lo que cambiará nada más son las cantidades de extracto: Tamarindo 7.5g y Cañafístula 7.5g

PRE-FÓRMULA PARA JARABE 5 y 6.

| | 10% | 15% |
|------------------------------|--------------|--------------|
| | (5) | (6) |
| Sacarosa..... | 70- 80 g | 70-80 g |
| Glicerina..... | 1- 4 g | 1- 4 g |
| Extracto de Tamarindo..... | 5.00 g | 7.50 g |
| Extracto de Cañafístula..... | 5.00 g | 7.50 g |
| Agua c.s.p..... | 100.0 mL | 100 .0 mL |

TÉCNICA DE PREPARACIÓN 3.

1. Limpieza y sanitización del área de trabajo.
2. Pesar sólidos: Sacarosa pulverizada, Glicerina, extracto de Tamarindo, extracto de Cañafístula.
3. Medir líquidos: Agua (42.0 mL y 6.0 mL).
4. Calibrar el tanque 2 a 100 mL.
5. En un tanque 1 (Beaker de 100 mL), colocar 42.0 mL de agua, agregarle poco a poco la sacarosa y agitar después de cada incorporación hasta disolver por completo los 70 - 80 g, filtrar la solución.
6. En un tanque 2 (Beaker de 100 mL), colocar 6.0 mL de agua, luego agregarle 1 - 4 mL de glicerina, agitar hasta disolverla. A continuación agregar el extracto de Tamarindo, agitar hasta completa disolución, después agregar el extracto de Cañafístula y disolverlo por completo.

7. Dejar caer a chorro continuo la mezcla del tanque 1 sobre la mezcla del tanque 2, hasta completa homogenización (realizar ensayos previos a la incorporación de las fases).
8. Filtrar el jarabe utilizando gasa como filtro.
9. Envasar y etiquetar
10. Realizar los respectivos controles de calidad.

NOTA: El procedimiento para la preparación del jarabe al 15% es idéntico a la técnica de preparación 3, lo que cambiará nada más son las cantidades de extracto: Tamarindo 7.5g y Cañafístula 7.5g

PRE-FÓRMULA PARA JARABE 7 y 8.

| | 10% | 15% |
|------------------------------|------------|------------|
| | (7) | (8) |
| Sacarosa..... | 70- 80 g | 70- 80 g |
| Glicerina..... | 1- 4 g | 1- 4 g |
| Propilparaben..... | 0.2 g | 0.2 g |
| Extracto de Tamarindo..... | 5.00 g | 7.50 g |
| Extracto de Cañafístula..... | 5.00 g | 7.50 g |
| Agua c.s.p..... | 100.0 mL | 100 .0 mL |

TÉCNICA DE PREPARACIÓN 4.

1. Limpieza y sanitización del área de trabajo.
2. Pesar sólidos: Sacarosa pulverizada, Glicerina, Propilparaben, extracto de Tamarindo, extracto de Cañafístula.
3. Medir líquidos: Agua (6.0 mL, 42.0 mL y 4.0 mL).
4. Calibrar el tanque 2 y el tanque 3 a 100 mL.
5. En un tanque 1 (Beaker de 100 mL), colocar 4.0 mL de agua, luego agregarle 1 -4 mL de glicerina, agitar hasta disolverla.
6. En un tanque 2 (Beaker de 100 mL), colocar los 6.0 mL de agua libre mas los 4 mL de agua que han sido preservados con glicerina y marcar para luego compensar el agua que se evapora, calentar hasta ebullición, cuando se logre esto, colocar el Propilparaben y disolverlo, controlando que la temperatura no baje de 90 ° C y así tener el agua libre preservada.
7. En un tanque 3 (Beaker de 100 mL), colocar 42.0 mL de agua, agregarle poco a poco la sacarosa y agitar después de cada incorporación hasta disolver por completo los 70 - 80 g, filtrar la solución.
8. A continuación agregar al tanque 3 el extracto de Tamarindo, agitar hasta completa disolución, después agregar el extracto de Cañafístula y disolverlo por completo.
9. Dejar caer a chorro continuo la mezcla del tanque 2 sobre la mezcla del tanque 3, hasta completa homogenización (realizar ensayos previos a la incorporación de las fases).

10. Filtrar el jarabe utilizando gasa como filtro.
11. Envasar y etiquetar.
12. Realizar los respectivos controles de calidad.

NOTA: El procedimiento para la preparación del jarabe al 15% (Preformulación 8), es idéntico a la técnica de preparación 4, lo que cambiará nada más son las cantidades de extracto: Tamarindo 7.5g y Cañafístula 7.5g

4.3.3.3 Pre-formulación de caramelos:

Se ensayo con 5 pre-formulaciones para caramelos, tres de estas correspondieron para caramelos con 10 g de extractos en 100 g de mezcla (pre-formulaciones N° 1,3 y 5) y las dos restantes para caramelos con 15 g de extractos en 100 g de mezcla (pre-formulaciones N° 2 y 4). La pre-formulación que al final se utilizó fue aquella que presentó una mejor estabilidad y características organolépticas.

A continuación se presentan las distintas pre-formulaciones realizadas, así como la técnica empleada para su preparación:

PRE-FÓRMULA PARA CAMELOS 1 y 2.

| | 10 g de extracto | 15 g de extracto |
|--|------------------|------------------|
| | (1) | (2) |
| Extracto de <u>Tamarindus indica</u> | 5.0 g | 7.5 g |
| Extracto de <u>Cassia fístula</u> | 5.0 g | 7.5 g |
| Sacarosa pulverizada | 460.0 g | 460.0 g |
| Agua destilada | 100.0 mL | 100.0mL |

TÉCNICA DE PREPARACIÓN 1.

1. Limpieza y sanitización del área de trabajo.
2. Pesar sólidos: Sacarosa pulverizada (460.0 g), extracto de Tamarindo (5.0 g), extracto de Cañafístula (5.0 g) .
3. Medir líquidos: Agua destilada (100 mL) .
4. En un recipiente de teflón con capacidad de 5 L., verter el agua y la sacarosa más los extractos.
5. Calentar la mezcla a una temperatura de 90 °C con agitación, hasta disolución.
6. Seguir calentando con constante agitación hasta obtener la consistencia sólida de dulce (punto de caramelo).

NOTA: Pasado este tiempo se hace una prueba para saber si ya esta en su punto, de la siguiente manera: con la paleta que se esta agitando el caramelo se extrae una pequeña porción, esta se sumerge en el agua, al contacto con el agua se solidificará. La muestra solidificada se extrae del agua y se quiebra utilizando los dedos para este propósito, la muestra debe crujir, señal que esta en su punto.

Además la muestra solidificada debe morderse y si no se adhiere a los dientes, es también señal que el caramelo esta en su punto.

7. Dejar enfriar parcialmente la mezcla.
8. Tomar una pequeña porción de la mezcla para tomar los datos de sus características organolépticas (Sabor, Olor, Color).
9. Verter la mezcla en moldes para darle forma a los caramelos.
10. Raspar con una paleta la parte superior del molde para darle un mejor acabado al caramelo.
11. Sacar los caramelos de los moldes.
12. Realizarles los respectivos controles de calidad.
13. Antes de empacar los caramelos, cubrirlos con una pequeña capa de azúcar pulverizada. Empacar en papel glassín.

NOTA: El procedimiento para la preparación de los caramelos con 15g de extractos es idéntico a la técnica de preparación 1, lo que cambiará nada más son las cantidades de extracto: Tamarindo 7.5g y Cañafístula 7.5g.

PRE-FÓRMULA PARA CAMELOS 3 y 4.

NOTA: La técnica y el procedimiento de preparación fueron idénticos a los empleados en las pre-formulas 1 y 2. Lo único que cambió fue la cantidad de sacarosa empleada, la cual se aumentó al doble.

| | 10g de extractos | 15g de extractos |
|--|------------------|------------------|
| | (3) | (4) |
| Extracto de <u>Tamarindus indica</u> | 5.0g | 7.5g |
| Extracto de <u>Cassia fistula</u> | 5.0g | 7.5g |
| Sacarosa pulverizada..... | 920.0g | 920.0g |
| Agua destilada | 100.0mL | 100.0mL |

TECNICA DE PREPARACIÓN 2.

Nota : La técnica y el procedimiento de preparación fueron idénticos a los empleados en las pre-fórmulas 1 y 2 (Ver páginas 56 y 57) .

PRE-FÓRMULA PARA CAMELOS 5.

| | 10% |
|--|---------|
| | (5) |
| Extracto de <u>Tamarindus indica</u> | 5.0 g |
| Extracto de <u>Cassia fistula</u> | 5.0 g |
| Sacarosa pulverizada..... | 37.5 g |
| Glucosa | 20.8g |
| Agua destilada c.s..... | 100.0mL |

TECNICA DE PREPARACION 3.

1. Colocar en un recipiente de teflón 100 mL de agua, calentar.
2. Colocar los extractos, calentar por 5 minutos aproximadamente a una temperatura no mayor de 80 °C
3. Agregar la sacarosa poco a poco, agitar hasta que se disuelva completamente.
4. Pasar la mezcla por un tamiz # 1 para eliminar cualquier tipo de residuo o partícula extraña.
5. Calentar nuevamente a una temperatura de 80°C, agitar por momentos.
6. Agregar la glucosa poco a poco, agitar, esperar a que espese.

NOTA: Cuando se dice que espese, es cuando la mezcla se hincha y se llena de espuma, por lo que no hay que darle mucho calor, ya que puede rebasar.

7. Seguir calentando aproximadamente por media hora, hasta que llegue al punto de caramelo.

NOTA: Pasado este tiempo se hace una prueba para saber si ya esta en su punto, de la siguiente manera: con la paleta que se esta agitando el caramelo se extrae una pequeña porción, esta se sumerge en el agua, al contacto con el agua se solidificará. La muestra solidificada se extrae del agua y se quiebra utilizando los dedos para este propósito , la muestra debe crujir, señal que esta en su punto.

Además la muestra solidificada debe morderse y si no se adhiere a los dientes, es también señal que el caramelo está en su punto.

8. Cuando el caramelo ya está en su punto se saca el recipiente, se agita fuera del fuego por cinco minutos para enfriarlo, posteriormente se agrega la mezcla a los moldes los cuales han sido previamente lavados, llenándolos hasta que rebasen, esperar a que solidifiquen, por aproximadamente veinte minutos.
9. Tomar una pequeña porción de la mezcla para tomar los datos de sus características organolépticas (Sabor, Olor, Color).
10. Raspar con una paleta la parte superior del molde para darle un mejor acabado al caramelo.
11. Sacar los caramelos de los moldes, luego cubrirlos con una pequeña capa de azúcar pulverizada.
12. Realizarles los respectivos controles de calidad.
13. Luego empacar con papel celofán.

NOTA : Solamente se trabajó con caramelos que contenían 10g de extractos en 100 g de mezcla y no con los de 15g debido a resultados (efectos adversos) obtenidos con jarabes al 15 % (Técnica 1)

4.3.4 Formulación:

4.3.4.1 Formulación de jarabes:

En base a los ensayos de pre-formulación de jarabes y a los resultados obtenidos , se descartaron las técnicas N° 2, 3 y 4, en estas se buscaba mejorar

la viscosidad del producto , los inconvenientes de estabilidad (crecimiento de hongos) y los problemas de preparación (dificultad al disolver e incorporar los parabenos) hicieron que se retomara la técnica N° 1(Pre – formulación 1 y 2), quedando esta ya no como pre-formulación, sino como formulación final, es decir, se sacrificó la viscosidad que se buscaba en el producto, por su estabilidad.

4.3.4.2 Formulación de caramelos:

En base a los ensayos de pre-formulación de caramelos y a los resultados obtenidos , se descartaron las técnicas N° 1 y 2 , en estas se buscaba mejorar y mantener la consistencia del producto por una mayor cantidad de tiempo.

La técnica N° 3 (Pre - formulación 5) fue con la que se obtuvo mejores resultados en cuanto al producto terminado, ya que no se presentaron los inconvenientes (poca duración del aspecto sólido y cristalización de la sacarosa) de las técnicas anteriores, por lo cual se optó trabajar con esta técnica ya no como pre-formulación, sino como formulación final.

4.3.5 CONTROLES DE CALIDAD^{5, 40 y 49}.

Finalmente se realizaron los respectivos controles de calidad a los productos terminados .

Controles para jarabe : pH, Viscosidad, Volumen deseable, Transparencia, Sabor, Olor, Color, Gravedad específica, Cuerpos extraños, Análisis microbiológicos.

Controles para caramelos : Sabor , Olor , Color, Forma , Dimensiones, Aspecto, Variación de peso.

4.3.5.1 CONTROLES DE CALIDAD PARA PRODUCTO TERMINADO. **ESPECIFICACIONES PARA JARABE.**

PRUEBAS OFICIALES

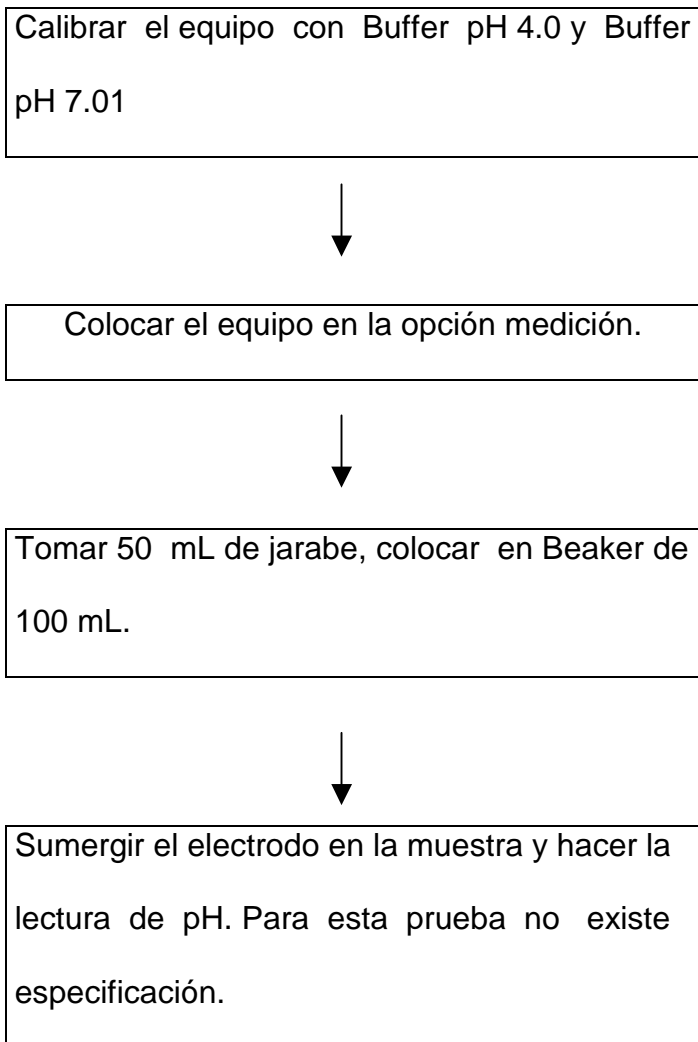
pH (Prueba Oficial)⁴⁰

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 ión Hidrógeno, un electrodo de vidrio y un electrodo de referencia adecuado

Procedimiento :

Encender el equipo y colocar el equipo en la opción calibrar





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

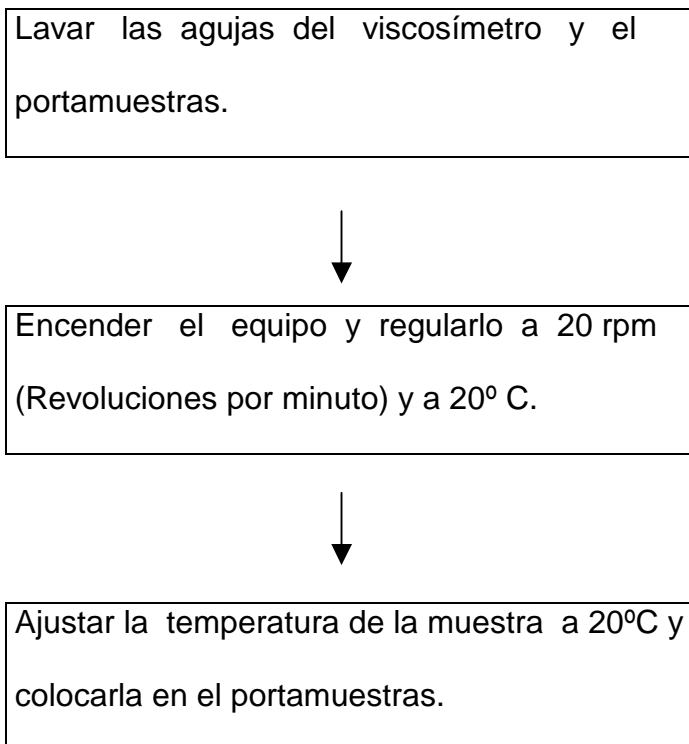
Nota : Antes y después de cada medición de pH , tanto para la calibración del equipo como para las lecturas de las muestras , se deberá lavar el electrodo con suficiente cantidad de agua destilada libre de Dióxido de carbono, luego se seca con papel toalla .

Nota: Ver ANEXO N° 15 para más detalles.

VISCOSIDAD. (Prueba Oficial) ⁴⁰

La viscosidad es una propiedad de los líquidos que está estrechamente relacionada con la resistencia a fluir. Esta es definida en términos de la fuerza requerida para moverse continuamente y pasar de una superficie plana a otra cuando el espacio entre ésta es llenada por el líquido en cuestión bajo condiciones constantes.

Procedimiento:





Realizar la lectura correspondiente, utilizar la aguja N° 1. Para esta prueba no existe especificación

Nota: Ver ANEXO N° 15 para más detalles.

VOLUMEN DESEABLE. (Prueba Oficial)⁴⁰

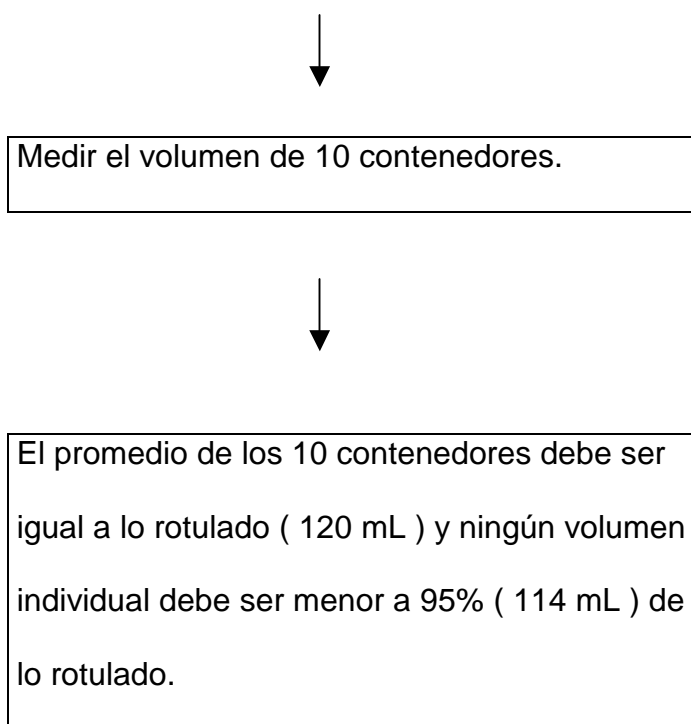
La prueba está diseñada para asegurar que las soluciones y suspensiones orales empacadas en contenedores de dosis múltiple cuando el volumen etiquetado no es mayor a 250 mL, ya sea que originalmente sean líquidos o sean sólidos para construir con un diluyente , deberán cumplir con el volumen que ha sido declarado en la etiqueta , partiendo del contenedor original.

Procedimiento:

Verter el contenido (120 mL) de cada contenedor en una probeta de 200 mL.



Tener cuidado, evitando la formación de burbujas.



Nota: Ver ANEXO N° 15 para más detalles.

PRUEBAS NO OFICIALES

TRANSPARENCIA. (Prueba No Oficial)⁵

Transparencia: calidad de transparente.

Transparente: Dícese 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 observo el tubo contra un fondo blanco.



El fondo debe verse con claridad a través de la solución.

SABOR. (Prueba No Oficial)⁵

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

Procedimiento :

Se hará por el método organoléptico, este simplemente consiste en comparar el sabor de la preparación, con el sabor de la muestra de referencia⁵.

NOTA: La muestra de referencia que se utilizará será el primer jarabe que se obtuvo a partir de la Técnica 1, por ser la que se aceptó como formulación final, luego de realizados los ensayos de pre-formulación.

OLOR. (Prueba No Oficial)⁵

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 referencia⁵.

NOTA: La muestra de referencia que se utilizará será el primer jarabe que se obtuvo a partir de la Técnica 1, por ser la que se aceptó como formulación final, luego de realizados los ensayos de pre-formulación.

COLOR. (Prueba No Oficial)^{5 y 27}

El color puede ser definido como la impresión producida en los ojos por la luz difundida por los cuerpos.

Procedimiento: Por observación visual.

Tomar 10 mL de jarabe de referencia y colocarlos en tubo de ensayo de 15 x 150 mm.



En otro tubo colocar 10 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

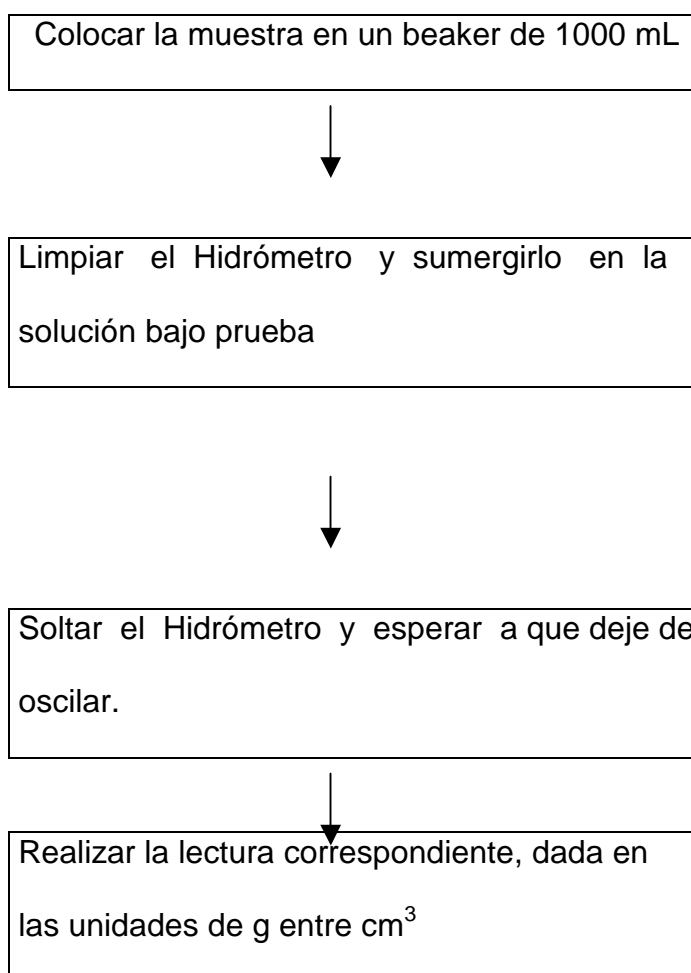
NOTA: La muestra de referencia que se utilizará será el primer jarabe que se obtuvo a partir de la Técnica 1, por ser la que se aceptó como formulación final, luego de realizados los ensayos de pre-formulación.

Nota: Ver ANEXO N° 15 para más detalles.

GRAVEDAD ESPECIFICA. (Prueba No Oficial)⁴⁹

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:



Nota: Ver ANEXO N° 15 para más detalles.

CUERPOS EXTRAÑOS. (Prueba No Oficial)⁵

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 observándolo contra la luz.

Procedimiento:

Tomar 10 mL de jarabe y colocarlos en tubo de ensayo de 15 x 150 mm.



Se observo el tubo contra un fondo blanco.

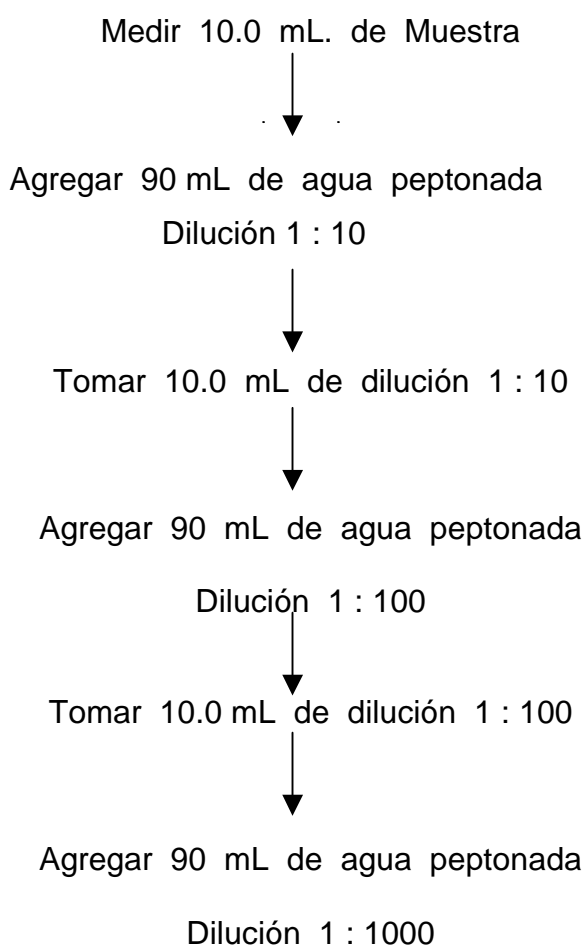


No debe observarse en movimiento ninguna partícula o cuerpo extraño

Nota: Ver ANEXO N° 15 para más detalles.

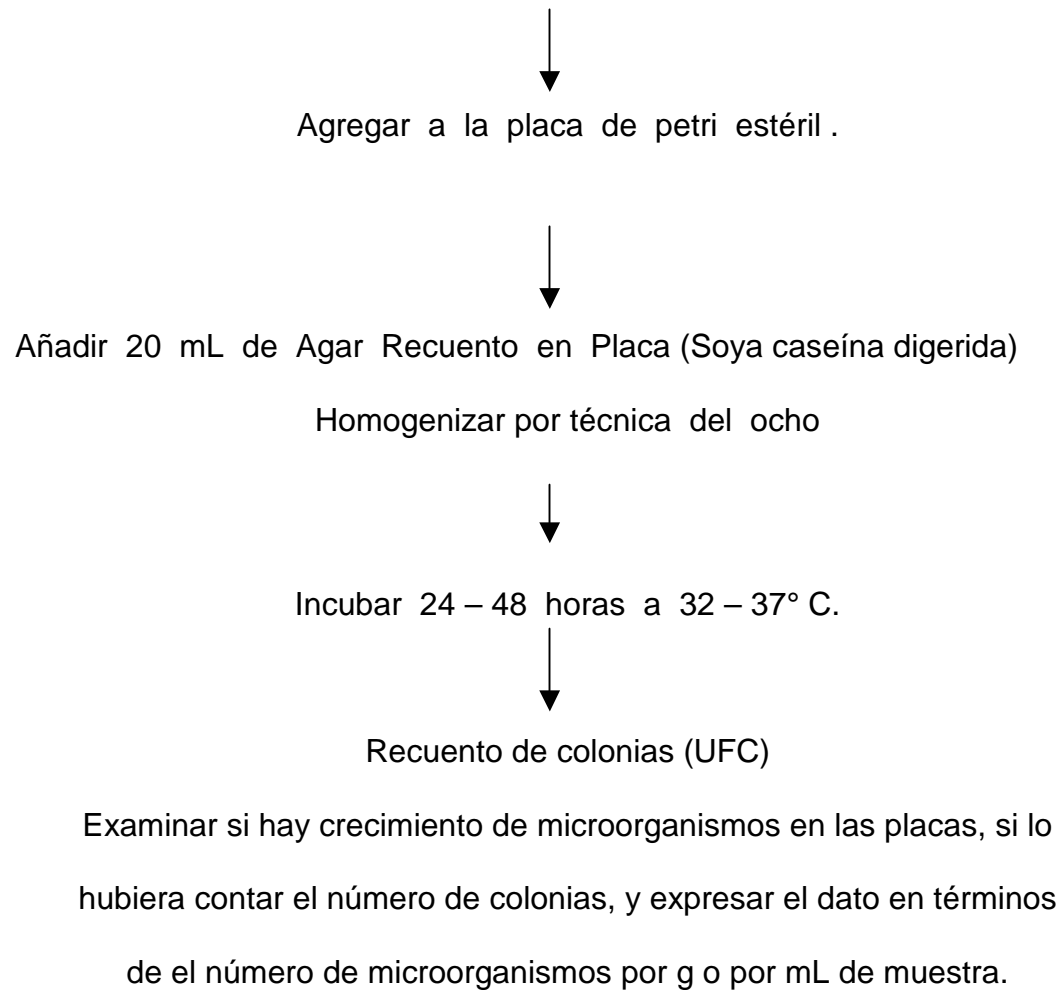
- **ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO PARA JARABES**¹³

1. Realización de diluciones de cada pre-formulación 1 (10 %) y 2 (15 %):

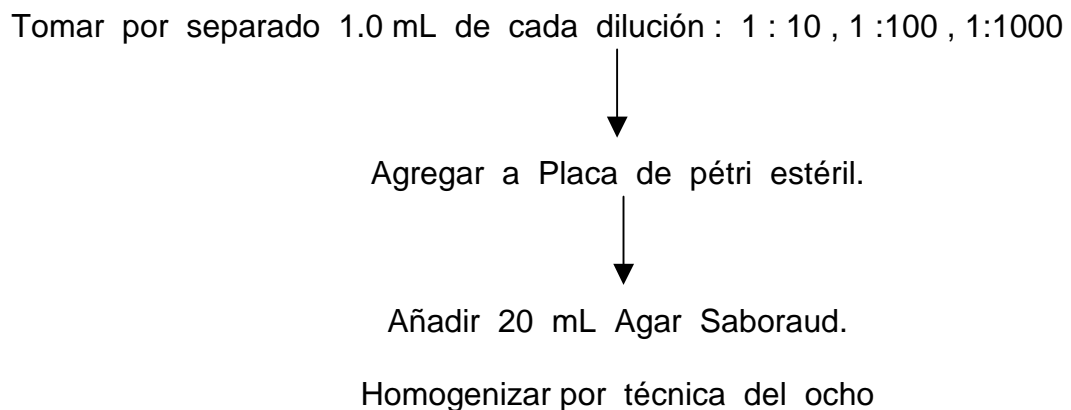


2. Recuento Aerobios Totales : Método recuento en placa

Tomar por separado 1.0 mL de cada dilución : 1 :10 , 1 : 100 , 1 : 1000



3. Recuento de Hongos y Levaduras





Incubar 5 – 7 días a temperatura ambiente



Lectura de placa

Examinar si hay crecimiento de hongos o levaduras en las placas, si lo hubiera contar el número de colonias, no debe haber un incremento del conteo inicial, luego de transcurridos de 14 a 28 días.

3. Determinación de ausencia de Escherichia coli .

Preparación de la muestra :

Medir 10.0 mL de la Muestra original



Agregar 90.0 mL de Caldo Lactosado

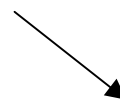
Incubar 24 – 48 horas a 32 - 37 ° C



Si hay crecimiento



Realizar las determinaciones de
Escherichia coli .



Si no hay crecimiento



Dar por finalizada la prueba

- Determinación de Escherichia coli :

Tomar con una asa la muestra del caldo Lactosado inoculado



Sembrar por estrías en Agar McConkey



Incubar 24 horas a 32 - 37° C



Recuento de UFC



Si hubiera crecimiento de colonias sospechosas de color rosado, en el

Agar McConkey, sembrar por estrías en Agar EMB.



Incubar 24 horas a 32 - 37° C



Lectura de placa¹³

Si hubiera crecimiento de colonias, que presenten un brillo metálico, se confirma la presencia de Escherichia coli.

4.3.5.2 CONTROLES DE CALIDAD PARA PRODUCTO TERMINADO.

ESPECIFICACIONES PARA CAMELOS.

SABOR. (Prueba No Oficial)⁵

El sabor es la sensación por la cual una forma farmacéutica oral es percibida cuando está es colocada sobre la lengua.

Procedimiento :

Se hará por el método organoléptico, este simplemente consiste en comparar el sabor de la preparación, con el sabor de la muestra de referencia⁵. El sabor de los caramelos en estudio deberá ser similar al de los caramelos de referencia.

NOTA: La muestra de referencia que se utilizará será el primer caramelo que se obtuvo a partir de la Técnica 3, por ser la que se aceptó como formulación final, luego de realizados los ensayos de pre-formulación.

OLOR. (Prueba No Oficial)⁵

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 referencia⁵. El olor de los caramelos en estudio deberá ser similar al de los caramelos de referencia.

NOTA: La muestra de referencia que se utilizará será el primer caramelo que se obtuvo a partir de la Técnica 3, por ser la que se aceptó como formulación final, luego de realizados los ensayos de pre-formulación.

COLOR. (Prueba No Oficial)^{5 y 27}

El color puede ser definido como la impresión producida en los ojos por la luz difundida por los cuerpos.

Procedimiento: Por observación visual

Se hará por el método organoléptico que consiste en comparar el color de la preparación con una muestra de referencia⁵. El color de los caramelos en estudio deberá ser igual al de los caramelos de referencia.

NOTA: La muestra de referencia que se utilizará será el primer caramelo que se obtuvo a partir de la Técnica 3, por ser la que se aceptó como formulación final, luego de realizados los ensayos de pre-formulación.

Nota: Ver ANEXO N° 16 para más detalles

FORMA. (Prueba No Oficial)⁵

La forma es una característica particular de un cuerpo u objeto sólido que tiene una superficie externa o un contorno específico de una forma o figura .

Procedimiento:

Se realizará por observación visual del producto terminado. Se espera que todos los caramelos presenten forma cilíndrica.

DIMENSIONES. (Prueba No Oficial)⁵

Las dimensiones son las magnitudes medidas en una dirección en particular o a lo largo del diámetro o de un eje principal. Son una de las características de los preparados compactos .

Procedimiento:

Medir el espesor y la dimensión horizontal (diámetro o eje) de 20 caramelos, usando un calibrador o un micrómetro. Calcular las dimensiones promedio.

Cada medida individual no debe desviarse del promedio medido por mas, ni por menos del 10 % en lo que concierne al espesor, y ni por mas, ni por menos del 2 % para las otras mediciones.

ASPECTO. (Prueba No Oficial)⁵

Aspecto: Apariencia.

Apariencia: Aspecto exterior que tiene un objeto.

Procedimiento:

Se realizará por simple observación visual. Observar la consistencia del producto (sólido, semisólido, esponjoso, etc.)

VARIACIÓN DE PESO. (Prueba No Oficial)⁵

Variación de peso es la variabilidad que existe entre el peso de varios caramelos.

Procedimiento:

Pesar 20 caramelos individualmente, y calcular el peso promedio. Los pesos de no más de 2 de los caramelos difiere del peso promedio por más del porcentaje listado y ninguno difiere al incrementar un 5% a los límites.

Tolerancias de variación de peso para caramelos.

| Peso Promedio de Caramelos, mg | Diferencia de Porcentajes |
|--------------------------------|---------------------------|
| 130 o menos | 10 - 15 |
| De 130 hasta 324 | 7.5 - 12.5 |
| Más de 324 | 5 - 10 |

Nota: Ver Anexo N° 16 para mayores detalles.

4.4 ETAPA CLÍNICA.

Una vez elaborado el jarabe y los caramelos, y verificados los controles de calidad a producto terminado se desarrolló la fase clínica de la siguiente manera :

- El producto que se sometió a fase clínica fue aquel que cumplió todas las especificaciones de calidad. (Técnica 1 para jarabes, Técnica 3 para caramelos, ver pre-formulaciones 1,2 y 5 respectivamente)
- Se contó con la ayuda de un médico que realizó la etapa clínica, en su respectivo consultorio. A quien se le hizo entrega de los medicamentos.
- Se elaboró y se entregó una ficha control para cada paciente, la cual consto de datos generales del paciente , diagnóstico, si ha tomado medicamentos laxantes anteriormente , tratamiento y dosificación , control de días de tratamiento , observaciones sobre el producto y sobre la evaluación clínica , firma y sello del médico tratante.(ver Anexo N° 17).
- Se trabajó con 25 pacientes voluntarios , adultos , ambos sexos, de la siguiente manera :

- Cada paciente seleccionado fue llevado a la clínica , donde se le realizó el chequeo médico , para determinar el tratamiento a seguir.
- A la vez la información primaria era recopilada en la ficha control.
- Finalmente se le entregó el producto: caramelos o jarabes, según prescripción médica .
- Posteriormente se hizo un segundo chequeo por el médico en el cual se recopiló la información de los días de tratamiento totales, se verificó la eficacia de los productos , además en este chequeo el médico logro completar la información en la ficha clínica de cada individuo.

V. RESULTADOS

CUADRO Nº 1
RESULTADOS DEL ANÁLISIS FITOQUIMICO PRELIMINAR EN EXTRACTO ETANOLICO DE
PULPA DE TAMARINDO.

| METABOLITOS SECUNDARIOS | PRUEBAS | RESULTADO EXTRACTO DE PULPA | RESULTADO ESPERADO |
|---------------------------------|---|------------------------------------|--|
| ANTRAQUINONAS | * Bornträger | + | Color rosado encendido en la capa bencénica. |
| ALCALOIDES | * Mayer * Wagner * Dragendorff | - - - | Precipitado Amarillo floculento. Precipitado rojizo. Precipitado rojo-marrón. |
| GLICOSIDOS SAPONINICOS | * Método de la espuma * Salkowski * Lieberman Buchard | + + + | Más de 1 cm de espuma en el tubo x 15 min. Anillo rojo. Anillo rojo-verde |
| GLICOSIDOS CARDIOTONICOS | * Legal * Keller Killiani * Kedde * Lieberman Buchard | + - - + | Color rojo Color violeta o pardo rojizo Color púrpura Anillo rojo-verde |
| SESQUITERPENLACTONAS | * Legal * Baljet | + + | Color rojo Color rojo |
| FLAVONOIDES | * Shinoda * Hidróxido de sodio | - - | Rojo intenso Diferentes colores |
| TANINOS | * Tricloruro de hierro * Solución de gelatina * Acetato de plomo * Dicromato de potasio * Agua de bromo * Clorhidrato de quinina | + + + + - + | Color azul oscuro, verde o gris Precipitado blanco Precipitado blanco Precipitado café-rojizo Precipitado para taninos (diversos colores) Precipitado color violeta |

CUADRO Nº 2
RESULTADOS DEL ANÁLISIS FITOQUÍMICO PRELIMINAR EN EXTRACTO ETANÓLICO DE
PULPA DE CAÑAFÍSTULA.

| METABOLITOS SECUNDARIOS | PRUEBAS | RESULTADO EXTRACTO DE PULPA | RESULTADO ESPERADO |
|---------------------------------|---|------------------------------------|---|
| ANTRAQUINONAS | * Bornträger | + | Color rosado encendido en la capa bencénica. |
| ALCALOIDES | * Mayer * Wagner * Dragendorff | - - - | Precipitado Amarillo floculento. Precipitado rojizo. Precipitado rojo-marrón. |
| GLICOSIDOS SAPONINICOS | * Método de l espuma. * Salkowski * Lieberman Buchard | + + + | Más de 1 cm de espuma en el tubo x 15 min. Anillo rojo. Anillo rojo-verde |
| GLICOSIDOS CARDIOTONICOS | * Legal * Keller Killiani * Kedde * Lieberman Buchard | + - + + | Color rojo Color violeta o pardo rojizo Color púrpura Anillo rojo-verde |
| SESQUITERPENLACTONAS | * Legal * Baljet | + + | Color rojo Color rojo |
| FLAVONOIDES | * Shinoda * Hidróxido de sodio | - - | Rojo intenso Diferentes colores |
| TANINOS | * Tricloruro de hierro * Solución de gelatina * Acetato de plomo * Dicromato de potasio * Agua de bromo * Clorhidrato de quinina | + + + - - + | Color azul oscuro, verde o gris Precipitado blanco Precipitado blanco Precipitado café-rojizo Precipitado para taninos (diversos colores) Precipitado color blanco |

CUADRO Nº 3

RESULTADOS DE LAS PRE – FORMULACIONES PARA JARABES

| Nº DE PRE – FORMULACIONES | OBSERVACIONES |
|---------------------------|--|
| 1 (10%) 2(15%) | Los jarabes obtenidos fueron poco viscosas. No presentaron ningún otro Inconveniente. |
| 3(10%) 4(15%) | Se aumento la viscosidad , pero esta aun no era satisfactoria. Presentaron crecimiento de hongos, después de transcurrida una semana |
| 5(10%) 6 (15%) | Se obtuvo la viscosidad deseada , pero transcurrido diez días hubo crecimiento de hongos. |
| 7 (10%) 8 (15%) | Se obtuvieron jarabes con la viscosidad deseada , pero transcurridos diez días hubo crecimiento de hongos |

Nota: Las pre-formulaciones seleccionadas finalmente fueron la Nº 1 y 2.

- RESULTADOS DE LOS CONTROLES DE CALIDAD PARA JARABES.

CUADRO Nº 4

DETERMINACIÓN DE pH:

| pH | | |
|--|---------------------------|------------------|
| PRODUCTO | ESPECIFICACIÓN | RESULTADO |
| Jarabe al 10% de extractos (Pre-fórmula 1) | No existe especificación. | 3.05 (A 24.8 °C) |
| Jarabe al 15% de extractos (Pre-fórmula 2) | No existe especificación. | 2.93 (A 24.8°C) |

CUADRO Nº 5

RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE VISCOSIDAD PARA JARABE

| VISCOSIDAD | | |
|--|---------------------------|--------------------|
| PRODUCTO | ESPECIFICACIÓN | RESULTADO |
| Jarabe al 10% de extractos (Pre-fórmula 1) | No existe especificación. | 42.0 cps (A 20 °C) |
| Jarabe al 15% de extractos (Pre-fórmula 2) | No existe especificación. | 52.5 cps (A 20°C) |

CUADRO Nº 6
RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE VOLUMEN DESEABLE PARA
JARABE.

| VOLUMEN DESEABLE | | |
|--|---|--------------------------------------|
| PRODUCTO | ESPECIFICACIÓN | RESULTADO |
| Jarabe al 10% de extractos (Pre-fórmula 1) | El promedio del volumen de 10 frascos no es menor del 100% de lo declarado (120 mL), y el volumen de ningún contenedor individual es menor al 95% de lo declarado (114 mL). | CONFORME Min 117 mL Max 120 mL |
| Jarabe al 15% de extractos (Pre-fórmula 2) | El promedio del volumen de 10 frascos no es menor del 100% de lo declarado (120 mL), y el volumen de ningún contenedor individual es menor al 95% de lo declarado (114 mL). | CONFORME Min 118 mL Max 120 mL |

CUADRO Nº 7
RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE TRANSPARENCIA PARA
JARABE.

| TRANSPARENCIA | | |
|--|--|-----------|
| PRODUCTO | ESPECIFICACIÓN | RESULTADO |
| Jarabe al 10% de extractos (Pre-fórmula 1) | Debe verse con claridad a través de la solución. | CONFORME |
| Jarabe al 15% de extractos (Pre-fórmula 2) | Debe verse con claridad a través de la solución. | CONFORME |

CUADRO N° 8**RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE SABOR PARA JARABES**

| SABOR | | |
|--|---|--------------------------|
| PRODUCTO | ESPECIFICACIÓN | RESULTADO |
| Jarabe al 10% de extractos (Pre-fórmula 1) | El sabor debe ser similar al de la muestra de referencia. | CONFORME Sabor dulce. |
| Jarabe al 15% de extractos (Pre-fórmula 2) | El sabor debe ser similar al de la muestra de referencia. | CONFORME Sabor dulce |

CUADRO N° 9**RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE OLOR PARA JARABES**

| OLOR | | |
|--|--|--------------------------------|
| PRODUCTO | ESPECIFICACIÓN | RESULTADO |
| Jarabe al 10% de extractos (Pre-fórmula 1) | El olor debe ser similar al de la muestra de referencia. | CONFORME Olor a Cañafístula |
| Jarabe al 15% de extractos (Pre-fórmula 2) | El olor debe ser similar al de la muestra de referencia. | CONFORME Olor a Cañafístula |

CUADRO Nº 10
RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE COLOR PARA JARABE

| COLOR | | |
|--|---|-------------------------|
| PRODUCTO | ESPECIFICACIÓN | RESULTADO |
| Jarabe al 10% de extractos (Pre-fórmula 1) | El color debe ser similar al de la muestra de referencia. | CONFORME Color negro |
| Jarabe al 15% de extractos (Pre-fórmula 2) | El color debe ser similar al de la muestra de referencia. | CONFORME Color negro |

CUADRO Nº 11
RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE GRAVEDAD ESPECIFICA
PARA JARABE

| GRAVEDAD ESPECIFICA | | |
|--|---------------------------|----------------------------------|
| PRODUCTO | ESPECIFICACIÓN | RESULTADO |
| Jarabe al 10% de extractos (Pre-fórmula 1) | No existe especificación. | 1.238g/cm ³ (26.1°C) |
| Jarabe al 15% de extractos (Pre-fórmula 2) | No existe especificación. | 1.248g/cm ³ (26.1°C) |

CUADRO Nº 12
RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE CUERPOS EXTRAÑOS EN
JARABE

| CUERPOS EXTRAÑOS | | |
|--|--------------------------------------|----------------------|
| PRODUCTO | ESPECIFICACIÓN | RESULTADO |
| Jarabe al 10% de extractos (Pre-fórmula 1) | Verificar la ausencia de partículas. | CONFORME Ausentes |
| Jarabe al 15% de extractos (Pre-fórmula 2) | Verificar la ausencia de partículas. | CONFORME Ausentes |

DETERMINACIONES DEL ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO PARA JARABES

CUADRO Nº 13

RESULTADOS DE LA DETERMINACION DE AEROBIOS TOTALES:

| RECUENTO EN PLACA DE AEROBIOS TOTALES. | | |
|--|-------------------|------------------------------|
| PRODUCTO | ESPECIFICACIÓN | RESULTADO |
| Jarabe al 10% de extractos (Pre-fórmula 1) | Menos de 100 UFC. | CONFORME Menor de 100 UFC |
| Jarabe al 15% de extractos (Pre-fórmula 2) | Menos de 100 UFC. | CONFORME Menor de 100 UFC |

CUADRO N° 14
RESULTADOS DE LA DETERMINACION DE HONGOS Y LEVADURAS
PARA JARABES

| RECUEENTO DE HONGOS Y LEVADURAS. | | |
|--|------------------|-----------------------------|
| PRODUCTO | ESPECIFICACIÓN | RESULTADO |
| Jarabe al 10% de extractos (Pre-fórmula 1) | Menos de 10 UFC. | CONFORME Menor de 10 UFC |
| Jarabe al 15% de extractos (Pre-fórmula 2) | Menos de 10 UFC. | CONFORME Menor de 10 UFC |

CUADRO N° 15
RESULTADOS DE LA DETERMINACION DE ESCHERICHIA COLI
PARA JARABES

| PRUEBA DE AUSENCIA DE ESCHERICHIA COLI. | | |
|--|---------------------|----------------------|
| PRODUCTO | ESPECIFICACIÓN | RESULTADO |
| Jarabe al 10% de extractos (Pre-fórmula 1) | Debe estar ausente. | CONFORME Ausentes |
| Jarabe al 15% de extractos (Pre-fórmula 2) | Debe estar ausente. | CONFORME Ausentes |

Nota : Para todos los análisis microbiológicos se utilizaron las diluciones 1:10, 1:100, 1:1000.

CUADRO N° 16**RESULTADOS DE LAS PREFORMULACIONES PARA CAMELOS**

| N° DE PRE – FORMULACIONES | OBSERVACIONES |
|----------------------------------|--|
| 1 (10g) 2 (15g) | Los caramelos obtenidos fueron de consistencia sólida, pero transcurrida una semana perdieron su consistencia inicial volviéndose suaves y pastosas, se empacaron en papel glassín. |
| 3 (10g) 4 (15g) | Los caramelos obtenidos fueron de consistencia sólida , pero transcurridos veinte días perdieron su consistencia inicial volviéndose suaves y pastosas ,la sacarosa sufrió cristalización y fueron empacados en papel glassín. |
| 5 (10 %) | Se obtuvieron caramelos de consistencia sólida , los cuales mantuvieron las características iniciales, no se volvieron pastosas, ni suaves, los cuales fueron empacados en papel glassín |
| 6 (15 %) | Solamente se trabajo con caramelos al 10 % y no al 15 % debido a resultados (efectos adversos) obtenidos con jarabes al 15 %. |

Nota: La pre-formulación seleccionada fue la N° 5.

- RESULTADOS DE LOS CONTROLES DE CALIDAD DE CAMELOS.

CUADRO Nº 17

RESULTADOS DE LA DETERMINACION DE SABOR EN CAMELOS

| SABOR | | |
|--|--|------------------------------------|
| PRODUCTO | ESPECIFICACIÓN | RESULTADO |
| Caramelo 10% extracto (Pre-formula 5) | El sabor debe ser similar al de la muestra de referencia | CONFORME Sabor a Cañafístula |

CUADRO Nº 18

RESULTADOS DE LA DETERMINACION DE OLOR EN CAMELOS

| OLOR | | |
|--|---|-----------------------------------|
| PRODUCTO | ESPECIFICACIÓN | RESULTADO |
| Caramelo 10% extracto (Pre-formula 5) | El olor debe ser similar al de la muestra de referencia | CONFORME Olor a Cañafístula |

CUADRO Nº 19**RESULTADOS DE LA DETERMINACION DE COLOR EN CAMELOS**

| COLOR | | |
|--|---|-------------------------|
| PRODUCTO | ESPECIFICACIÓN | RESULTADO |
| Caramelo 10% extracto (Pre-formula 5) | El color debe ser similar al de muestra de referencia | CONFORME Color negro |

CUADRO Nº 20**RESULTADOS DE LA DETERMINACION DE FORMA EN CAMELOS**

| FORMA | | |
|--|--|------------------------|
| PRODUCTO | ESPECIFICACIÓN | RESULTADO |
| Caramelo 10% extracto (Pre-formula 5) | Debe ser similar al de la muestra de referencia, con forma cilíndrica. | CONFORME Cilíndrica |

CUADRO N° 21**RESULTADOS DE LA DETERMINACION DE DIMENSIONES EN
CAMELOS**

| DIMENSIONES | | |
|--|--------------------------|--|
| PRODUCTO | ESPECIFICACIÓN | RESULTADO |
| Caramelo 10% extracto (Pre-formula 5) | No existe especificación | Diámetro ₂₀ = 1.10cm Altura ₂₀ = 2.8 cm |

CUADRO N° 22**RESULTADOS DE LA DETERMINACION DE ASPECTO EN CAMELOS**

| ASPECTO | | |
|--|--------------------------|----------------|
| PRODUCTO | ESPECIFICACIÓN | RESULTADO |
| Caramelo 10% extracto (Pre-formula 5) | No existe especificación | Aspecto sólido |

CUADRO Nº 23**RESULTADOS DE LA DETERMINACION DE VARIACION DE PESO EN
CAMELOS**

| VARIACIÓN DE PESO | | |
|--|---|--|
| PRODUCTO | ESPECIFICACION | RESULTADO |
| Caramelo 10% extracto (Pre-formula 5) | Los pesos de no más de 2 de los caramelos difiere del peso promedio de 20 caramelos por más del porcentaje listado (5%) y ninguno difiere por más del doble del porcentaje (10%). | NO CONFORME Min. 805 mg Max. 992 mg |

CUADRO Nº 24

**RESULTADOS DE LA EVALUACION CLINICA, PARA JARABE
FORMULADO AL 10 % CON EXTRACTO DE TAMARINDUS INDICA Y
CASSIA FISTULA.**

| Nº PACIENTE | SEXO (MASCULINO O FEMENINO) | EDAD (AÑOS) | Nº DÍAS EN QUE HIZO EFECTO | DÓSIS EFECTIVA | | EFECTOS ADVERSOS REPORTADOS |
|----------------|-----------------------------------|------------------|-------------------------------|--|-------|-----------------------------------|
| | | | | (Nº de cucharadas y su equivalente en gramos) | | |
| 1 | F | 27 | 1 | 1 | 1.5g | NINGUNO |
| 2 | F | 44 | 3 | 5 | 7.5g | NINGUNO |
| 3 | F | 50 | 4 | 6 | 9.0g | NINGUNO |
| 4 | M | 25 | 4 | 8 | 12.0g | NINGUNO |
| 5 | F | 24 | 1 | 1 | 1.5g | NINGUNO |
| 6 | F | 20 | 3 | 2 | 3.0g | NINGUNO |
| 7 | F | 48 | 1 | 3 | 4.5g | NINGUNO |

1 Cucharada equivale a 1.5 g.

➤ Promedio de días en que hizo efecto: $(1+3+4+4+1+3+1)$ días = 17días / 7
= 2.43 días, aproximadamente dos días y medio.

➤ Promedio de dosis efectiva:

$(1.5+7.5+9+12+1.5+3+4.5)$ gramos = 39 gramos / 7 = 5.57 gramos

(aproximadamente cuatro cucharadas), entre 2 = 2.78 g de cada extracto.

CUADRO Nº 25

RESULTADOS DE LA EVALUACION CLÍNICA DEL JARABE AL 15 % DE EXTRACTO DE TAMARINDUS INDICA Y CASSIA FISTULA.

| Nº PACIENTE | SEXO (MASCULINO O FEMENINO) | EDAD (AÑOS) | Nº DÍAS EN QUE HIZO EFECTO | DÓSIS EFECTIVA | | EFECTOS ADVERSOS REPORTADOS |
|----------------|-----------------------------------|------------------|----------------------------------|--|--------|-----------------------------------|
| | | | | (Nº de cucharadas y su equivalente en gramos) | | |
| 1 | F | 41 | 2 | 3 | 6.75g | NINGUNO |
| 2 | F | 28 | 2 | 2 | 4.50g | DOLOR ABDOMINAL |
| 3 | M | 49 | 2 | 3 | 6.75g | NINGUNO |
| 4 | F | 34 | 3 | 5 | 11.25g | NINGUNO |
| 5 | F | 23 | 2 | 1 | 2.25g | NINGUNO |
| 6 | F | 52 | 3 | 6 | 13.5g | NINGUNO |
| 7 | F | 50 | 2 | 4 | 9.0g | DOLOR ABDOMINAL |

1 Cucharada equivale a 2.25 g

- Promedio de días en que hizo efecto: $(2+2+2+3+2+3+2)$ días= 16días / 7
= 2.28 días, aproximadamente dos días.
- Promedio de dosis efectiva:
 $(6.75+4.50+6.75+11.25+2.25+13.5+9.0)$ gramos =54 / 7 =7.71 gramos
(aproximadamente tres cucharadas y media) , entre 2 =3.85 g de cada
extracto

CUADRO Nº 26

**RESULTADOS DE LA EVALUACION CLÍNICA DE LOS CAMELOS AL 10
% DE EXTRACTO TAMARINDUS INDICA Y CASSIA FISTULA**

| Nº PACIENTE | SEXO (MASCULINO O FEMENINO) | EDAD (AÑOS) | Nº DÍAS EN QUE HIZO EFECTO | DÓSIS EFECTIVA | | EFECTOS ADVERSOS REPORTADOS |
|----------------|-----------------------------------|------------------|-------------------------------|---|-------|--------------------------------|
| | | | | (Nº de caramelos y su equivalente en gramos) | | |
| 1 | F | 40 | No presento mejoría | 15 | 1.35g | NINGUNO |
| 2 | F | 36 | 2 | 4 | 0.36g | NINGUNO |
| 3 | F | 28 | 4 | 6 | 0.54g | NINGUNO |
| 4 | F | 24 | 1 | 1 | 0.09g | NINGUNO |
| 5 | M | 44 | 3 | 5 | 0.45g | NINGUNO |
| 6 | F | 33 | 3 | 6 | 0.54g | NINGUNO |
| 7 | F | 22 | No presento mejoría | 15 | 1.35 | NINGUNO |
| 8 | F | 23 | 2 | 2 | 0.18 | NINGUNO |
| 9 | M | 28 | 2 | 2 | 0,18 | NINGUNO |
| 10 | F | 40 | 4 | 3 | 0.27 | NAUSEAS MUY LEVES |
| 11 | F | 28 | 2 | 2 | 0.18 | NINGUNO |

1 Caramelo equivale a 0.09 g

- Promedio de días en que hizo efecto en un total de 9 pacientes:

$(2+4+1+3+3+2+2+4+2)$ días = 23 días/9 = 2.55 días, aproximadamente dos días y medio.

- Promedio de dosis efectiva:

$(.8+4.2+.7+3.5+4.2+1.4+1.4+2.1+1.4)$ gramos = 21.7 gramos /9 = 2.41 gramos (aproximadamente tres caramelos y medio), entre 2 = 1.205 g de cada extracto.

VI. ANÁLISIS DE RESULTADOS

6.0 ANÁLISIS DE RESULTADOS.

- En base a los análisis fitoquímicos realizados a los extractos etanólicos tanto de Tamarindus indica como de Cassia fistula, los principios activos presentes en ellos son: Glicósidos antraquinónicos, glicósidos saponínicos, sesquiterpenlactonas y taninos, de todos estos metabolitos solamente los glicósidos antraquinónicos son los responsables de la actividad laxante, ya que estos tienen la capacidad de estimular la musculatura lisa intestinal produciendo un mayor peristaltismo.

Los glicósidos antraquinónicos fueron identificados a través de la prueba de Bornträger (Ver cuadro N° 1 y 2).

- En los cuadros N° 3 y 16 se presentan algunas de las observaciones que se pudieron encontrar en cada una de las pre-formulaciones de jarabes y caramelos.

De acuerdo a las características principales que debe cumplir un jarabe como lo son: su transparencia, viscosidad y la no presencia de microorganismos patógenos, se tomó como mejor pre-formulación la técnica N° 1 (pre-formulaciones 1 y 2), ya que, aunque esta no tenía la viscosidad deseada, sí presentó una mejor estabilidad con respecto a las demás, pues no presentó crecimiento de microorganismos, como ocurrió con las otras pre-formulaciones.

- En las pre-formulaciones 3 y 4 para jarabes se presentaron inconvenientes a la hora de incorporar los parabenes, debido a la poca cantidad de agua libre

presente en la pre-fórmula por lo cual se varió el orden de mezclado de las fases. Además hubo aparición de hongos en los jarabes después de transcurrida una semana de su preparación.

A pesar de que se aumentó la viscosidad, esta no era del todo favorable y se optó por aumentar la cantidad de sacarosa (pre-formulaciones 5 y 6) para intentar solucionar este problema.

- En las pre-formulaciones 5 y 6 para jarabes se obtuvo la viscosidad deseada, pero debido a la ausencia de parabenos, la elevada cantidad de sacarosa y al pH ácido resultante en la pre-formula, se dio un crecimiento de hongos, luego de transcurridos diez días.

- En las pre-formulaciones 7 y 8 para jarabes solamente se preservó el agua con propilparaben por ser este antifúngico y tratar así de corregir los problemas de las pre-formulaciones anteriores (5 y 6). Esto no fue posible, pues siempre hubo crecimiento de hongos, a pesar de que el producto presentaba la viscosidad deseada.

- Por todas estas razones se optó el tomar como formulación final, las pre-formulaciones 1 y 2 (Técnica N° 1), en donde, se sacrificó la viscosidad que se buscaba por un producto que mantuviera sus características físico – químicas y microbiológicas por una mayor cantidad de tiempo.

- En los controles de calidad realizados a los jarabes resultantes de la técnica de preparación N° 1, se encontró que las determinaciones de: volumen deseable, transparencia, de características organolépticas, cuerpos extraños y

ensayos microbiológicos del producto mostraron resultados conformes a lo estipulado por las referencias en cuanto al control de calidad; sin embargo, en la determinación de la viscosidad, gravedad específica y pH no se contaba con la existencia de ninguna especificación para este tipo de productos elaborados a partir de plantas (fitomedicamentos), pero si se presentan los resultados obtenidos.

- Con respecto al pH de los jarabes (Cuadro N° 4), se puede observar que ambos jarabes (10 % y 15 %) mostraron un pH ácido, esto es debido a que los pH de los extractos también resultaron ser ácidos y de acuerdo al uso para el cual se necesitaban los jarabes era requerido un pH ácido, ya que de esta manera se facilita su actividad laxante.

CARAMELOS :

- Con respecto a los caramelos, fueron ensayadas varias pre-formulaciones, tal como se muestra en el cuadro N° 16, en donde se puede observar que en la pre-formulación 1 y 2 se obtuvieron caramelos que a un inicio presentaban aspecto sólido, pero luego de transcurrida una semana perdían sus características iniciales volviéndose suaves y pastosos, lo que causaba que se pegaran al papel glassín e incluso que se salieran de el, por lo cual no mostraban buena apariencia.

- En las pre-formulaciones 3 y 4 para caramelos, la técnica y el procedimiento fueron idénticos a los empleados para las pre-formulaciones 1 y 2, lo único que cambió fue que se agrego una mayor cantidad de sacarosa, logrando con esto

una consistencia sólida durante veinte días, después de este tiempo perdieron su consistencia y aspecto por lo cual se pegaron al papel glassín, además la sacarosa sufrió cristalización.

Por estas razones se efectuó una quinta pre-formulación, utilizando los extractos al 10%, no se ensayo con los extractos al 15% debido a los resultados obtenidos en la fase clínica con los jarabes al 15%, los cuales nos muestran a dos pacientes que presentaron dolor abdominal (Cuadro N° 25).

En la pre-formulación 5 se disminuyo la cantidad de sacarosa, pero se incluyo dentro de la fórmula glucosa líquida, la cual contribuyo a que estos mantuvieran su consistencia sólida por mayor tiempo, y además no presentaron cristalización de la sacarosa. Para empacarlos se utilizo papel celofán en lugar de papel glassín, presentando la ventaja de que este es menos permeable y a la vez brindaba una mejor presentación por ser transparente.

Debido a lo mencionado anteriormente se optó por escoger la pre-formulación 5 como formulación final.

Cabe mencionar que en cada ensayo de formulación de caramelos se obtuvo un rango de 102 – 105 caramelos por cada 100 gramos de fórmula.

- Con respecto a los controles de calidad de caramelos la determinación de: sabor, color, olor y forma cumplieron con las especificaciones dadas; para el tamaño y el aspecto no se contaba con ninguna especificación, y en cuanto a la prueba de variación de peso estos no cumplieron con la especificación

debido a que los moldes empleados para su elaboración eran de tipo artesanal, lo cual dificultó obtener productos con dimensiones simétricas.

- Después de pre-formular, realizar los respectivos controles de calidad y encontrar la fórmula más adecuada, fueron sometidos a evaluación clínica los jarabes al 10% (pre-formulación 1) y al 15% (pre-formulación 2), así como los caramelos al 10% (pre-formulación 5).

Según el Cuadro N° 24, fueron sometidos a evaluación 7 personas, 6 del sexo femenino y 1 del sexo masculino, a quienes se les prescribió el jarabe al 10%, obteniéndose efecto en número de días variables entre los diferentes pacientes, en 3 de los cuales el producto hizo efecto en el primer día, en 2 pacientes a los tres días y en 2 pacientes a los cuatro días, esto fue debido a la especificidad de su problema: es decir, si su estreñimiento era de tipo agudo o crónico, de su dieta alimenticia, de su régimen de ejercicio, de la edad y otros, razón por la que las dosis efectivas variaron en el número de cucharadas que tomaron, estas fluctuaron desde 1 cucharada hasta 8 cucharadas. Es importante mencionar que ninguno de estos pacientes sufrió algún efecto adverso, lo cual indica que el producto fue además bien asimilado.

En este cuadro también se puede observar que obteniendo un promedio de días en que el medicamento hizo efecto, se tiene que este fue de 2 días y medio aproximadamente, por lo tanto, este se puede tomar como en rango de días de tratamiento en los cuales se espera que el producto haga efecto, este dato es importante ya que en el caso de los laxantes según los fundamentos

teóricos no deben utilizarse por más de 15 días, además obteniendo el promedio de dosis efectiva se puede decir que una cantidad de 5.57 gramos (2.78 gramos de cada extracto) son necesarios para que ejerza su acción.

En este jarabe, cada cucharada (15 mL) contiene 1.5 gramos de extractos y como para lograr la eficacia del producto se consume un aproximado de 5.57 gramos, podemos decir que este dato equivale a un estimado de 3 cucharadas y media para lograr su efectividad, por lo dicho anteriormente y según la evaluación del Dr. Carlos Galdamez, se recomienda que la dosis sea de 1 a 2 cucharadas por día.

- El Cuadro N° 25 muestra los resultados de la evaluación clínica del jarabe al 15%, en donde, fueron evaluados 7 pacientes, 6 del sexo femenino y 1 del sexo masculino, el número de días en que el producto hizo efecto fue variable, así tenemos que en 5 pacientes tardo dos días y en 2 pacientes tardo tres días, la dosis efectiva oscilo entre 1 y 6 cucharadas.

El promedio de días en que hizo efecto el medicamento resulto ser de 2.28 días, siendo esto, aproximadamente 2 días y medio, el promedio de dosis efectiva resulto ser de 7.71 gramos (3.85 gramos de cada extracto). En este jarabe cada cucharada (15 mL) rotula 2.25 gramos de extractos, por lo cual la dosis efectiva es de aproximadamente 3 cucharadas y media.

De los 7 pacientes, dos de ellos reportaron dolor abdominal como efecto adverso, lo que representa un 28.57% de efectos adversos, lo cual si bien es cierto es un porcentaje bajo, pero es importante tomarlo en cuenta ya que

podría ser que de alguna manera se comiencen a presentar problemas y reacciones nocivas para la salud, debido al aumento en la cantidad de extractos.

Se nota en este Cuadro N° 25 que el número de días que tarda en hacer efecto el jarabe al 15% disminuye con respecto a los jarabes al 10%, pero con el inconveniente de que presentan más efectos adversos.

- Relacionando la efectividad del jarabe al 10% y los jarabes al 15% podemos decir, que se recomienda mas el jarabe al 10% ,con el cual no se reporto ningún efecto adverso , caso contrario con el jarabe al 15% en donde dos pacientes sí reportaron efectos adversos. Ya que en ambos casos fue igual número de personas las que se sometieron a dicho estudio.

Por otro lado el promedio de días en que hicieron efecto ambos jarabes no varía demasiado : el jarabe al 10% hizo efecto en 2.43 días, aproximadamente dos días y medio y el jarabe al 15% hizo efecto en 2.28 días , aproximadamente dos días y medio. En cuanto al promedio de dosis efectiva, el resultado para el jarabe al 10% fue de 5.57 gramos y para el jarabe al 15% fue de 7.71 gramos. Lo cual no representa gran diferencia, pero se recomienda el jarabe al 10% donde la cantidad de principio activo esta en una concentración mas baja , evitando así con la de mayor concentración futuros efectos adversos.

- En el cuadro N° 26 se presenta la evaluación clínica de los caramelos al 10%, esta se realizó en 11 pacientes de los cuales 9 fueron del sexo femenino y dos del sexo masculino.

El numero de días en que hicieron efecto los caramelos van en un rango de 1- 4 días, observándose que en 1 caso se obtuvo el efecto en un día , en 4 casos se obtuvo efecto a los dos días , en 2 casos se obtuvo efecto a los tres días y en otros 2 casos a los cuatro días. Es de hacer notar que dos pacientes no presentaron mejoría, inclusive después de comer todos los caramelos del tratamiento, según el medico posiblemente esto se deba a un padecimiento crónico de estreñimiento con lo cual requiera de una mayor concentración , además en uno de los casos el paciente no consumía abundante líquidos, lo que pudo influir en la efectividad del producto, pero debido al corto tiempo de evaluación no se le pudo dar seguimiento al paciente por un mayor lapso de tiempo y no se dio la oportunidad de ser tratado con jarabe .

De los nueve pacientes en los que si fueron efectivos los caramelos, uno de ellos presento nauseas leves , esto pudo deberse a que el mismo paciente reportó que los caramelos eran de un sabor muy dulce.

El promedio días en que hicieron efecto los caramelos en un total de nueve pacientes fue de : 2.55 días , aproximadamente dos días y medio , y el promedio de dosis efectiva fue de 0.31 gramos, tomando en consideración que cada caramelo rotula 0.09 gramos de extractos, 0.31 gramos equivale aproximadamente a tres y medio caramelos , por lo tanto se puede decir que las personas también pueden consumir los caramelos entre 1 y 7 días , con una dosis de entre tres y cuatro caramelos diarios de acuerdo a los resultados obtenidos.

- Al observar los resultados de la fase clínica se puede decir que el promedio de días en que hicieron efecto tanto los jarabes como los caramelos fueron iguales , es decir , de dos días y medio aproximadamente, pero en cuanto al promedio de dosis efectiva con los caramelos se obtiene un buen efecto laxante cuando se consumen tres caramelos y medio lo que equivale a 0.31 gramos de extractos, en comparación con el jarabe al 10% donde se necesitan 5.57 gramos de extractos. La diferencia de concentraciones efectivas entre estos dos productos puede deberse posiblemente a que en el caso de los caramelos en su formulación contienen menor cantidad de materias primas con respecto a los jarabes , otra posibilidad es que se halla dado una mayor absorción del principio activo a nivel del intestino.

- Se observo durante la fase clínica una mayor aceptación por los pacientes hacia los caramelos , ya que estos resultan ser prácticos y que no requieren de medición de la dosis .

VII. CONCLUSIONES

7.0 CONCLUSIONES.

1. De acuerdo a los resultados obtenidos durante el desarrollo de este trabajo se comprueba que los extractos de TAMARINDUS INDICA (TAMARINDO) y CASSIA FISTULA (CAÑA FISTULA), según lo dicho por las referencias bibliográficas tienen una actividad contra el estreñimiento.
2. La técnica seleccionada para jarabes fue la N° 1 que corresponde a las pre-formulaciones 1 y 2, la cual presento mejor estabilidad, mejores características organolépticas y no presento ningún cambio significativo en su tiempo de cuarentena.
3. En base a los resultados físico- químicos y microbiológicos realizados a los jarabes se determinó que estas preparaciones son aptas para el consumo humano, ya que cumplen con los requisitos mínimos de calidad.
4. En la fase clínica se comprobó que el jarabe al 10% resulto ser mas efectivo que el jarabe al 15% ya que con una concentración menor se alcanza el efecto deseado y no se observa ningún efecto adverso en los pacientes .
5. La pre-formulación seleccionada de caramelos fue la Pre- formula número 5, que corresponde a la técnica número 3, la cual presento mejor estabilidad, características organolépticas y no presento ningún cambio significativo en su tiempo de cuarentena.

6. Al final no se trabajo con caramelos de 15g debido a los problemas que se presentaron con los jarabes al 15% durante la evaluación clínica, ya que éstos provocaron dolor abdominal y náuseas.
7. Los caramelos resultaron ser mucho mas efectivos que los jarabes pues se necesitó una menor cantidad de extractos para alcanzar el efecto deseado, además resultaron tener mayor aceptación ya que éstos son mas prácticos y de fácil administración.
8. En base a los resultados obtenidos podemos decir que tanto los jarabes y caramelos son una alternativa en el tratamiento del estreñimiento.
9. Con los resultados obtenidos en la fase clínica se determino que un 92 % de los pacientes mostró un alivio de los síntomas del estreñimiento, parte de esta efectividad tiene relación no solo con el medicamento, sino también con el estilo de vida de cada individuo.
10. Durante la fase clínica se detectó un mayor porcentaje de pacientes femeninos que padecen de estreñimiento, y en menor porcentaje los hombres .

VIII. RECOMENDACIONES

8.0 RECOMENDACIONES.

1. Se recomienda la búsqueda de zonas de cultivo adecuadas para **Tamarindus Indica** (Tamarindo) y **Cassia fístula** (Caña Fístula), y un adecuado mantenimiento de estas con el propósito de obtener materias primas de alta calidad y de acuerdo a la demanda.
2. Es necesario que se realicen estudios de estabilidad más profundos tanto para jarabes y caramelos , con el fin de normalizar estos productos y que posteriormente puedan ser comercializados.
3. Con la finalidad de ayudar a la eficacia del medicamento con el objeto De Contrarrestar el estreñimiento se sugiere, realizar una dieta rica en frutas y verduras, una ingesta abundante de agua, la práctica de ejercicios o actividades que impliquen cierto esfuerzo físico.
4. Se recomienda para la elaboración de caramelos el uso de moldes de acero inoxidable, y que los orificios del molde tengan dimensiones simétricas para asegurar la uniformidad en el tamaño y forma.

5. Es necesario que se haga un estudio en niños para verificar la eficacia de estos productos y encontrar una alternativa natural al problema del estreñimiento .

6. Se recomienda la investigación de otro tipo de plantas que posean acción laxante y la elaboración de otros preparados distintos a los formulados en este trabajo, con el fin de obtener una amplia gama de plantas y preparados que ayuden a resolver los problemas de estreñimiento.

7. Es de importancia promover los productos fitoquímicos como alternativa en la solución de los problemas de salud .

8. Se recomienda a las autoridades competentes incentivar o gestionar la compra de equipo adecuado para los trabajos de graduación de tipo investigativo.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFIA

1. ARIAS ALZATE, P. E. El Libro de las Plantas Medicinales. Medicina Homeopática para el Hogar. 20° Edición, Editorial Oveja Negra, Colombia, 1991.
2. BARAHONA CARDONA, K. E. RODRÍGUEZ ORELLANA , A. L. “ Aprovechamiento del Extracto de Tamarindus Indica en la Obtención de Preparados de Uso Dermatológico “. El Salvador : Facultad de Química -Farmacia y Biología , Universidad Salvadoreña Dr. Alberto Masferrer (USAM), Diciembre 1995.
3. BOX, J. M. M. Leguminosas de Grano. 1° Edición . Editorial Revolucionaria , Vedado , La Habana , Cuba ,1961.
4. CLARKE´S ISOLATION AND IDENTIFICACIÓN OF DRUGS IN Pharmaceuticals, body , fluids, and post – martem material, 1986 . The Pharmaceutical press, Londres Inglaterra. 2a Edition . page. 128- 136.
5. COLOMBO B. M., Control of Phisical Properties in Pharmaceutical Forms., Edición 1976 , Editorial Médico Farmacéutica, Milano (Italy) .
6. CEMAT; FARMAYA S. A. Fichas Populares sobre Plantas Medicinales. Tomo II. 2° Edición , Guatemala, 1996.
7. CHAMOULEAU, A. y J. La Curación por las Plantas , Guía Practica de Fitoterapia . Ediciones Martínez Roca , Barcelona, España, 1989.

8. CHOussy, F. Flora Salvadoreña . Tomo IV, Vol . 2, 2° Edición, Editorial Universitaria , San Salvador , El Salvador, 1978.
9. CLAUS, E. P. ; TYLER, V. E. Farmacognocia. 5° Edición , Editorial El Ateneo , Lanus Oeste , Argentina, 1968.
10. CUMBRE , Enciclopedia Ilustrada . Tomo X , Tercera Edition , Editorial Cumbre, S. A. , México , 1962 , pp 218 .
11. DOMÍNGUEZ , Dr. X. A., Métodos de Investigación Fitoquímico .1ª Edición , Editorial Limusa , S. A. , México / Buenos Aires / 1973.
12. ESCOBAR, R. Guía de Medicina Natural . Vol. II Tratamientos Naturales. 3° Edición , Editorial Printer Colombia Ltda.. , Bogota , Colombia.
13. Facultad de Química y Farmacia, Manual de Microbiología Aplicada III de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.
14. Fichas Populares sobre Plantas Medicinales. 2° Serie , 2° Edición , Guatemala , 1996.
15. FUENTES, V ; GRANDA, M. Conozca las Plantas Medicinales. Editorial Científico - Técnica , La Habana , Cuba, 1997.
16. GEILFUS, F. El Árbol al Servicio del Agricultor : Manual de Agroforesteria para el Desarrollo Rural . Vol. 2 ,1° Edición.
17. GENNARO, A. R. Rémington Farmacia .19° Edición. Tomo 2 .Editorial Medica Panamericana , Buenos Aires , Argentina , 1998.

18. GONZALEZ, AYALA, J. C. Botánica Medicinal Popular . Etnobotánica Medicinal de El Salvador Cuscatlania , una Publicación a la Flora Salvadoreña, Vol. 2, 1994.
19. GUPTA, M. P. 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. 1ª Edición. Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo (CYTED) , Subprograma de Química Fina Farmacéutica , Santa fe de Bogota, Colombia , 1995.
20. GUZMÁN , D. J. Especies Útiles de la Flora Salvadoreña (Medico - Industrial con Aplicación a la Medicina , Farmacia , Agricultura, Artes, Industria y Comercio). Tomo I , 3ª Edición , Editado por el Ministerio de Educación , El Salvador . Centroamérica , 1975.
21. HARBORNE , J. B. ; BOULTER , D. TURNER, B. L. Chetoxanomy of the Leguminosae. 1ª Edition , Academic Press Inc. , Londres , Gran Bretaña , 1971.
22. HELMAN, Dr. J. Farmacotecnia Teórica y Practica . 3ª Edición Tomo VII, Editorial Continental S. A. de C.V. , 1985.
23. HOUSE, P. R. ; LAGUS- WITTE, S. ; OCHOA, L. ; TORRES, C. ; MEJIA , T. ; RIVAS , M. Plantas Medicinales Comunes de Honduras . 1ª Edición , Editorial Litografía López , Tegucigalpa , Honduras , Centroamérica.
24. INCAP, (Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá) Plantas Alimenticias y Medicinales de las Zonas Semiáridas de Guatemala. Editado por INCAP AÑO 1988.

25. JOVEL REYES, A. R. ; PINEDA ANDRADE , R del C.
“Aprovechamiento de la Pectina a partir de la Pulpa del Tamarindo” . El Salvador: Facultad de Química y Farmacia , Universidad Nueva San Salvador (UNSSA) , Enero 1998.
26. KOSEL, C. Guía de Medicina Natural , Salud y Curación . 11° Edición , Editorial de la Misión , 1985.
27. LAROUSSE, Diccionario básico escolar, 1ª Edición , Editorial Larousse , 1987.
28. Mil Plantas Medicinales Aromáticas y Culinarias , 1° Edición . Serví libro Ediciones , Madrid , España, 1999.
29. MIRANDA DURAN, E. N. A. “ Estudio Etnobotánico y Farmacognóstico de 15 Especies Medicinales de la Flora Salvadoreña en la Zona Oriental . El Salvador : Facultad de Química y Farmacia , Universidad de El Salvador (UES), Abril 1980.
30. MOSBY . Diccionario de Medicina Océano, 4° Edición , Grupo Editorial Océano , España, 1998.
31. OPS (Organización Panamericana de la Salud) / OMS (Organización Mundial de la Salud). Botánica Medica –El Salvador. Obtención y Aprovechamiento de Extractos Vegetales de la Flora Salvadoreña (PLANTER) . Vol 1. 1° Edición Publicada con el apoyo financiero de OPS / OMS 1989.

32. PAREJA BERTA, BANARER MOISES. Farmacotecnia. Campodonico Ediciones S.A Lima, Perú. 1967.
33. PNUD PRODERE, COOPERACIÓN ITALIANA , USAC, OPS, OMS. Plantas de Uso Medicinal en Centroamérica . Editado por Lic. Eva Sazo de Méndez, OPS / OMS, Guatemala.
34. QUER, Dr. P. F. Medicamenta . Guía Teórica- Practica para Farmacéuticos y Médicos . 6° Edición , Tomo III, Editorial Labor S.A. Barcelona , España, 1962.
35. RUDDER, Dr. E. A. M. Chantal de. Diccionario Familiar de Medicina Natural . 1° Edición . Ediciones Matinez Roca S. A. , Barcelona , España, 1981.
36. SCHNEIDER, Dr. E. Naturama: Enciclopedia Científica de Medicina Natural . Tomo II, 5° Edición , Editorial Safeliz, Aravaca Madrid , España, 1986.
37. SILVA BONILLA , R E . “ Evaluación de Extractos de Plantas Comúnmente Usadas para el Tratamiento de Piadermias Producidas por Bacterias y Levaduras ” . El Salvador : Facultad de Química y Farmacia , Universidad de El Salvador (UES). Junio 1984.
38. SOSA GOMEZ, R. El Poder Medicinal de las Plantas . 2° Edición , Asociación Publicadora Interamericana (APIA) , Madrid, España, 1997.

39. Universidad de El Salvador (UES); Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS); Organización de Estados Americanos (OEA); Obtención y Aprovechamiento de Extractos Vegetales de la Flora Salvadoreña. 2° Edición . Editorial Universitaria , El Salvador , 1994.
40. UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, INC. THE UNITED STATES PHARMACOPEIA 24, Twenty – Fourth Edition, United States of America, 2000.
41. UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION INC. THE NATIONAL FORMULARY 19, Nineteenth Edition, United States of America, 2000.
42. www.floramedicinal.com.br/frbula.asp?id_producto=32
43. www.galeon.com/inistor/pagina2.htm
44. bvs.sld.cu/revistas/far/vol.32_198/far09198.htm
45. biblio68.ibiologia.unam.mx/FullText/lfl6.html
46. personal.redestb.es/martin/activos.htm
47. www.fisterra.com/guias2/estrenimiento.htm#Tratamiento
48. www.geocities.com/maderasdecostarica/TERMINOLOGIA/terminologia.html
49. www.physics.edu.com

ANEXOS

III.II ANEXO N° 1

GLOSARIO :

| | |
|-------|---|
| V S | : Solución Volumétrica |
| T S | : Solución de Prueba |
| C S | : Solución Colorimétrica |
| A C S | : Sociedad Americana de Químicos |
| N | : Normalidad |
| E M B | : Eosina Azul de Metileno |
| UFC | : Unidades Formadoras de Colonias ⁴⁰ |

-Agua Libre : Cantidad de agua que queda sin ser preservada por la sacarosa y en la cual se solubilizan los preservantes, para evitar dicho inconveniente³².

-Técnica del ocho: Se llama técnica del ocho a la forma en que se homogeniza un medio de cultivo en la caja de pétri, se realiza colocando esta última sobre la mesa de trabajo, se sujeta con una mano y se comienza a deslizar con movimientos que simulen la forma de un número ocho.

-Tanque: Se llama tanque a un beaker o a otro recipiente utilizado a nivel de laboratorio en la preparación de un jarabe, este o estos contienen alguna de sus fases .A nivel industrial los jarabes se preparan en tanques de acero inoxidable.

NOTA : Las siglas del glosario son siglas en Inglés y se ha colocado la traducción al español.

ANEXO N° 2MONOGRAFÍA DE TAMARINDO ¹⁵ :

Nombre científico : Tamarindus indica .

Nombre común : Tamarindo.

Familia : Leguminosas.

Subfamilia : Cesalpináceas o Cesalpiniaceae.

Hábitat : Originario del África tropical ; extensamente distribuido y cultivado en la India y en Centroamérica .

Descripción : Árbol de hasta 25 m de altura , de hojas perennes . Los frutos son unas vainas colgantes de 15 – 20 cm de longitud , en cuyo interior hay una pulpa amarillenta que rodea a las semillas.

Clima y suelo : Crece en tierras de clima cálido , no soporta las heladas aún leves , no se le encuentra por encima de los 1200 m , soporta sequías prolongadas y es vista frecuentemente en suelos arenosos , es bien adaptada a los climas húmedos con estación seca marcada .

Es un árbol con vida larga , algunas veces producen aun después de 200 años.

Usos medicinales : El Tamarindo es refrescante y laxante a pequeñas dosis, además se usa como purgante suave mas que todo para niños. Esta muy recomendada contra el estreñimiento .

Composición Química : la pulpa que recubre las semillas es muy rica en Glucósidos y en ácidos orgánicos (cítrico, tartárico y málico), también contiene pectina .

ANEXO N° 3MONOGRAFÍA DE CAÑA FÍSTULA ¹⁵ :

Nombre científico : Cassia fístula .

Nombre común : Caña fístula.

Familia : Leguminosas.

Subfamilia : Cesalpináceas o Cesalpinaceae.

Hábitat : Propia de regiones tropicales : India , sudeste asiático , Antillas , Centroamérica. No se da en Europa.

Descripción : Árbol de 12 a 15 m de altura , sus flores son de color rosado o amarillo , en racimos. El fruto es una vaina larga , cilíndrica , de color pardo o negro, cuyo interior se halla tabicado , y que contiene , además de las semillas , una pulpa negra de sabor dulce.

Clima y suelo : crece en clima caliente , es bien adaptada a los climas húmedos.

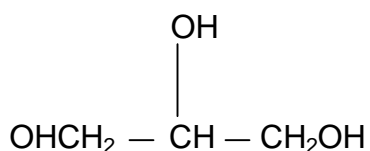
Usos medicinales : Por sus propiedades medicinales como Laxante es muy apreciada, y casi insustituible , por lo que forma parte de diversos preparados laxantes utilizados en todo el mundo.

COMPOSICIÓN QUÍMICA :

La espesa y dulce pulpa negra de los frutos contiene además de diversos azúcares y mucílagos, una pequeña cantidad de derivados antraquinónicos . Esta mezcla de principios activos le confiere una acción **Laxante suave** , exenta de efecto purgante o irritante sobre el intestino resulta , pues , muy útil en todo tipo de estreñimiento ¹⁴.

ANEXO N° 4MONOGRAFÍA DE GLICERINA ¹⁷ :

1, 2, 3 – Propanotriol; Glicerol .



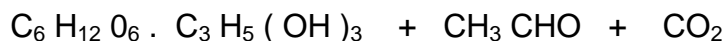
Glicerol (56 – 81 – 5) C₃H₈ O₄ (92 .02)

Químicamente la glicerina es el mas simple de los alcoholes trihídricos . Merece un comentario especial por que los dos grupos alcohol terminales son primarios y el del centro es secundario . En consecuencia , el glicerol es el primer alcohol polihídrico capaz de producir una aldosa (gliceraldehido) y una cetosa (dihidroxiacetona).

PREPARACIÓN :

1. Mediante saponificación de grasas vegetales en la fabricación de jabones.
2. Por hidrólisis de grasas y aceites mediante presión y vapor sobrecalentado.

3. Mediante fermentación de melaza de remolacha azucarera en presencia de gran cantidad de sulfito de sodio. En estas condiciones tiene lugar una reacción expresada de la siguiente manera :



Glucosa Glicerina Acetaldehído Dióxido de carbono

4. En la actualidad la glicerina se prepara en grandes cantidades a partir del propileno , que es un producto del petróleo. Este hidrocarburo se clora a unos 400° para formar cloruro de alilo , que se convierte en alcohol alílico . El tratamiento del alcohol insaturado con ácido hipocloroso, HOCL , produce el derivado clorhidrina . La extracción del HCL con cal sodada produce 2, 3 – epoxipropanolol , que se hidrata a glicerina .

DESCRIPCION : Líquido siruposo claro e incoloro que tiene sabor dulce y no más que un ligero olor característico que no es duro ni desagradable , expuesto al aire húmedo absorbe agua y también gases como H₂ S y SO₂. Las soluciones son neutras y su densidad no es menor de 1. 249 (no menos de 95% de C₃ H₅ (OH)₃) ; hierve a unos 290° a una atmósfera , con descomposición , pero se le puede destilar intacto al vacío .

SOLUBILIDAD : Miscible con agua , alcohol y metanol , un gramo en unos 12 mL de acetato de etilo y unos 15mL en acetona; insoluble en cloroformo, éter y aceites fijos y volátiles .

INCOMPATIBILIDADES : Puede ocurrir una explosión si se tritura glicerina con agentes oxidantes fuertes como trióxido de cromo , clorato de potasio , permanganato de potasio . En soluciones diluidas las reacciones se desarrollan con mayor lentitud y se forman varios productos de oxidación . El hierro es un contaminante ocasional de la glicerina y puede motivar un oscurecimiento en las mezclas que contienen fenoles , salicilatos , taninos , etcétera.

Con el óxido bórico o borato de sodio la glicerina forma un complejo que se suele conocer como ácido glicerobórico , que es un ácido mucho más fuerte que el ácido bórico.

USOS : Es uno de los productos mas valiosos que se conoce en farmacia en virtud de su propiedad como disolvente.

La glicerina es útil como humectante para mantener húmedas las sustancias a causa de su higroscopicidad . Su sabor agradable y su viscosidad hacen que se preste para muchos fines . Algunos collares modernos de hielo y bolsas de hielo contienen glicerina y agua herméticamente sellada dentro de bolsas de forma vulcanizada . Estas últimas se esterilizan sumergiéndolas en una solución germicida y se almacenan en el refrigerador hasta que se necesitan . La glicerina también tiene algunos usos terapéuticos . En la forma anhidra pura se la usa en el ojo para reducir el edema corneal y facilitar el examen oftalmoscópico . Se administra por vía oral como evacuante y , en solución al 50 a 75 % , como agente osmótico sistémico .

ANEXO Nº 5

MONOGRAFÍA DE PROPILPARABEN ¹⁷ :

(Parahidroxibenzoato de propilo , tegoset P. Nipasol M, paraset propílico).

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

PREPARACIÓN : Prepárese mediante esterificación del ácido p-hidroxibenzoico con propanolol.

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° .

SOLUBILIDAD : Un gramo de propilparabeno se disuelve en 2000 cc de agua. Es soluble en 1.5 cc de alcohol, acetona , 3 cc de éter , y aceites .

CONSERVACIÓN : En recipientes finamente tapados .

USOS : Antifúngico conservador que a menudo se usa con metilparabeno .

ANEXO Nº 6

MONOGRAFÍA DE METILPARABENO ¹⁷ :

(Parasep metílico , solbrol , nipagín M , tegosept M , parahidroxibenzoato) .

El metilparabeno desecado a 80° (dos horas), contiene no menos de 99% de $C_8 H_8 O_3$ (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 parahidroxibenzoico 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 salicilico , 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 característico. Se funde entre 125 y 128° .

SOLUBILIDAD : Un gramo es soluble en 400 cc de agua , es soluble en 3 mL de alcohol , y 10 mL de éter , poco soluble en benceno y tetracloruro de carbono , y mas soluble en acetona , glicerina y aceites y grasos .

USOS : Antiséptico y conservador que se emplea en diversos preparados farmacéuticos en concentraciones del 0.05 a 0.25 % .Se utiliza también para la preparación de cosméticos que contienen grasas y aceites vegetales y animales y que son susceptibles de descomponerse . La mixtura de dos o mas ésteres de ácido parahidroxibenzoico produce efecto antiséptico sinérgico.

El metilparabeno se usa en combinación con el propilparabeno como conservador en las lágrimas artificiales .La combinación de metilparabeno al 0.18% y propilparabeno al 0.02% esta aprobada para usar como conservador para ciertas soluciones parenterales .

ANEXO Nº 7

MONOGRAFÍA DE SACAROSA ¹⁷ :

(Caña , Azúcar de caña , Azúcar de remolacha)

Sacarosa (57 – 50 – 1) C₁₂ H₂₂ O₁₁ (342,3) , azúcar obtenido de Saccharum officinarum Linneo (Fam. Gramíneas) , Beta vulgaris Linneo (Fam. Quenopodiáceas) y otras fuentes . No contiene sustancias adicionales .

PREPARACIÓN : Comercialmente a partir de la caña de azúcar , la raíz de remolacha y el sorgo. Originariamente la única fuente era la caña de azúcar , pero en la actualidad la raíz de Beta vulgaris se usa mucho en Europa y en creciente medida en Estados Unidos para elaborar azúcar .

La caña de azúcar se aplasta y el jugo , que representa un 80 % , se exprime con rodillos. El jugo después de la purificación con cal y eliminación del exceso de cal con ácido carbónico gaseoso, pasa a unas cámaras al vacío para su concentración y el jugo de sacarosa se evapora hasta que empieza a cristalizar . Una vez completada la cristalización , la mezcla caliente de cristales y el jarabe se centrifugan , de modo que los cristales de azúcar cruda se drenan y se secan .El jarabe resultante como subproducto del azúcar crudo se conoce como melaza . El azúcar crudo de remolacha se prepara con un proceso similar , pero es mas engorroso purificarlo que el de caña de azúcar.

El azúcar refinado del azúcar crudo de caña o remolacha se prepara disolviendo el azúcar crudo en agua , clarificando , filtrando y , por último , blanqueando la solución pasándola por filtros de negro de hueso. La solución

acuosa blanca finalmente se evapora a presión reducida hasta que empieza a cristalizar y luego se la fuerza para que cristalice en pequeños gránulos que se recogen y se drenan en una centrífuga.

DESCRIPCIÓN : Cristales incoloros o blancos ,masas o bloques cristalinos o polvo cristalino blanco , inodoro y de sabor dulce , estable al aire , cuyas soluciones son neutras al tornasol ; funde con descomposición entre 160 y 185° y tiene una densidad de 1.57 , más o menos ; su rotación específica a 20° es no menor de 65.9 ° a diferencia de los otros azúcares oficiales (dextrosa , fructosa y lactosa) , la sacarosa no reduce la solución de Fehling ni siquiera en soluciones calientes ; también difiere de estos azúcares en que se oscurece y se chamusca por acción del ácido sulfúrico en frío.

La sacarosa es hidrolizada por los ácidos minerales diluidos , con lentitud en frío y con rapidez al calentarla , formando una molécula de dextrosa y otra de levulosa . Este proceso se conoce técnicamente como “ inversión “ y el producto se conoce como “azúcar invertida “ , el término inversión deriva del cambio que ocurre , merced a la hidrólisis , en la rotación óptica , de la dextrógira de la sacarosa a la levógira del producto hidrolizado. La enzima invertida también hidroliza la sacarosa.

SOLUBILIDAD : Un gramo es soluble en 0.5 mL de agua , 170 mL de alcohol y poco más de 0.2 mL de agua hirviendo ; insoluble en cloroformo y en éter .

USOS : Principalmente como necesidad farmacéutica para preparar jarabes y tabletas. Imparte viscosidad y consistencia a los líquidos .

ANEXO N° 8**MONOGRAFÍA DE GLUCOSA LÍQUIDA ¹⁷:**

(Glucosa; Jarabe de almidón; Jarabe de maíz).

Producto obtenido mediante hidrólisis incompleta del almidón. En su mayor parte consiste en dextrosa [D- (+) glucosa, $C_6 H_{12} O_6 = 180.16$] dextrinas, maltosa y agua.

PREPARACIÓN: En escala comercial mediante la acción de $H_2 SO_4$ o HCl muy débil sobre el almidón.

Uno de los procesos para elaborar glucosa es el siguiente: el almidón, por lo general de maíz, se mezcla con 5 veces su peso de un agua que contenga menos del 1% de HCl, se calienta la mezcla a unos 45° y luego se pasa a un recipiente de reacción apropiado en el que se introduce vapor a presión hasta que la temperatura llega a 120° . Esta temperatura se mantiene así más o menos una hora o hasta que las pruebas indican la desaparición completa del almidón. Luego se calienta la masa para volatilizar la mayor parte del ácido clorhídrico, se agrega carbonato de sodio o carbonato de calcio para neutralizar las trazas remanentes de ácido, se filtra el líquido y luego se lo blanquea en filtros de carbón vegetal negro de hueso, como en refinería del azúcar, y se lo concentra al vacío hasta la consistencia que se desee.

La glucosa líquida, cuando se prepara con el proceso precedente, contiene un 30 a 40% de dextrosa mezclado con una proporción más o menos igual de dextrina, junto con pequeñas cantidades de otros hidratos de carbono, en particular maltosa. Modificando las condiciones de la hidrólisis también varían las proporciones relativas de los azúcares.

Si se desea la dextrosa cristalizable, la temperatura de conversión es más alta y el tiempo de conversión más prolongado. El término “ glucosa “, como se lo suele usar en la bibliografía química o farmacéutica, suele significar dextrosa, que es el producto cristalizable.

El nombre “azúcar de uva” se usa a veces para designar la forma comercial sólida de dextrosa porque el principal azúcar de la uva es dextrosa, aunque nunca se utilizó este fruto para obtener la dextrosa comercial.

Descripción: Líquido siruposo denso, incoloro o amarillento, inodoro o casi inodoro y de sabor dulce, que difiere de la sacarosa en que reduce con facilidad a la solución de prueba de tartrato cúprico alcalina caliente produciendo un precipitado rojo de óxido cuproso.

Solubilidad: Miscible con agua y escasamente soluble en alcohol.

Usos: Componente de Jarabe de cacao, como agente para fijar y revestir comprimidos y como diluyente en extractos pululares; ha sustituido a la glicerina en muchos preparados farmacéuticos. A veces se administra por vía rectal como alimento en casos en que no se puede dar alimentación gástrica. No se debe usar en lugar de la dextrosa para inyección intravenosa.

ANEXO Nº 9**MONOGRAFÍA DEL AGUA ¹⁷ :**

Agua obtenida mediante destilación , tratamiento con intercambio iónico , osmosis invertida o cualquier otro proceso apropiado ; no contiene sustancias adicionales .

PREPARACIÓN : Destilación : destile el agua en un alambique apropiado que tenga un condensador estañado o de vidrio , recójense los primeros 100 volúmenes y tírese esta porción . Luego recójense 750 volúmenes y manténgase el agua destilada en frascos con tapón de vidrio que hayan sido enjuagados al vapor o con agua destilada muy caliente justo antes de llenarlos. Los primeros 100 volúmenes se tiran para eliminar sustancias volátiles extrañas que existan en el agua común y solo se utilizan 750 volúmenes por que el residuo que queda en el alambique contiene sólidos disueltos concentrados.

DESCRIPCIÓN : Líquido claro e incoloro , sin olor ni sabor .

USOS : Recurso farmacéutico (vehículo y disolvente) .

ANEXO Nº 10**MONOGRAFÍA DEL ALCOHOL ¹⁷ :**

Etanol ; Espiritu de vino , Metilcarbinol.

Alcohol etílico (64 – 17 – 5) ; contiene 92. 3 a 93 .8 % en peso (94.9 a 96% en volumen) a 15,56° de $C_2 H_5 OH$ (46, 07).

PREPARACIÓN : Se prepara mediante la fermentación de ciertos hidratos de carbono en presencia de cimasa, enzima que existe en las células de la levadura . Los materiales utilizables que contienen hidratos de carbono comprenden melaza, caña de azúcar, jugos de frutas, maíz , cebada , trigo , papa , madera y licores de sulfito de desecho .

DESCRIPCIÓN : Líquido transparente , incoloro , móvil y volátil de olor escaso pero característico y sabor quemante que hierve a 78° pero se volatiliza incluso a temperatura baja y es inflamable ; el alcohol puro es neutro para todos los indicadores ; densidad a 15,56° , no mayor de 0.816 lo cual indica que no contiene menos del 92.3% de C_2H_5OH en peso ni menos del 94.9% en volumen.

SOLUBILIDAD : Miscible con agua , acetona , cloroformo , éter , y muchos otros disolventes orgánicos.

INCOMPATIBILIDADES : El alcohol y los preparados que contienen un alto porcentaje de alcohol precipitan a muchas sales inorgánicas que están en solución acuosa. La acacia suele precipitar en los medios hidroalcohólicos cuando el contenido de alcohol es mayor de un 35 % .

Los agentes oxidantes fuertes , como cloro, ácido nítrico , permanganato o cromato en solución ácida , reaccionan , en algunos casos con violencia, con el alcohol , produciendo , productos de oxidación .

Los álcalis lo oscurecen por la pequeña cantidad de aldehído que el alcohol suele contener.

USOS : En farmacia , principalmente como disolvente . También se lo emplea como punto de partida en la fabricación de muchos compuestos importantes como éter , cloroformo , etc. Además el alcohol se emplea como combustible , en particular en forma de desnaturalización .

ANEXO N° 11

CÁLCULOS DEL AGUA LIBRE³² :

Jarabe con un 60 % de Sacarosa.

Si 850 gramos de sacarosa pueden conservar 450 mL de agua en un litro de jarabe, entonces 1 gramo de sacarosa conservará:

$450/850 = 0.53$ mL de agua son preservados por 1 gramo de sacarosa.

Entonces: 600 g de sacarosa x 0.53 mL = 318 mL de agua son preservados por 600 g de sacarosa.

Debemos averiguar que volumen aparente ocupan los 600 g de sacarosa.

Si sabemos que 850 g de sacarosa ocupan un volumen aparente de 550 mL , entonces 1g de sacarosa ocupará un volumen "x".

Así: $550/850 = 0.647$ mL de agua son desplazados por 1 g de sacarosa.

Entonces: 600 g de sacarosa x 0.647 mL = 388.2 mL , aproximando: 388 mL de agua son desplazados por 600 g de sacarosa.

- Se utilizará glicerina al 10% en volumen :

La glicerina preserva dos veces su volumen:

100 mL de glicerina $\times 2 = 200$ mL de agua son preservados por 100 mL de glicerina.

- Sumando volúmenes de agua preservada por la sacarosa, más volumen aparente, más volumen de agua preservada por la glicerina:

$$(318+388+200)\text{mL} = 906 \text{ mL de agua}$$

- Para obtener el volumen de agua libre, restamos el volumen que deseamos preparar (1000 mL) a los volúmenes desplazados y al volumen aparente:

$$(1000-906)\text{mL} = 94 \text{ mL de agua libre.}$$

- Este volumen de agua libre será preservada utilizando para ello, metil y propilparaben, en un porcentaje del 0.18% y del 0.02% respectivamente.

ANEXO N° 12**MATERIAL , EQUIPO Y MATERIAS PRIMAS UTILIZADAS PARA PRODUCCIÓN.**

MATERIAL: :

Agitadores

Beakers de 400 mL

Beakers de 250 mL

Cápsulas de porcelana

Embudo de 500 mL

Envases

Espátulas

Goteros

Gasas

Probeta de 1000 mL

Probeta de 100 mL

Papel glassín

Tapaderas

EQUIPOS :

BALANZA GRANATARIA.

Marca : OHAUS

Modelo : 2.729.439

Especificación : Capacidad 2610 g.

Lugar : Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Química y Farmacia.

BALANZA ANALÍTICA.

Marca : METTLER

Modelo : H 15 , N° 120676

Especificación : Capacidad 160 g.

Lugar : Laboratorio de Aguas y Análisis Instrumental de la Facultad de Química y Farmacia.

EQUIPO DE REFLUJO.

Marca : POWERSTAT, RON COSTANTAN

Modelo : 1468

Especificación : Rango de temperatura 0 – 140° C

Lugar : Laboratorio de Investigación Aplicada y Tesis Profesionales,
Facultad de Química y Farmacia.

HOT PLATE.

Marca : EGO

Modelo : 10726

Especificación : Rango de 0 – 3

Lugar : Laboratorio de Investigación Aplicada y Tesis Profesionales,
Facultad de Química y Farmacia.

TERMÓMETRO.

Marca : TERMOSTAT

Modelo : 1468

Especificación : Rango de temperatura 0 – 140 ° C

Lugar : Laboratorio de Investigación Aplicada y Tesis Profesionales,
Facultad de Química y Farmacia .

MATERIAS PRIMAS :

Agua purificada

Alcohol 70°

Azúcar refinada

Glicerina

Glucosa

Metilparaben

Propilparaben

Pulpa de TAMARINDUS INDICA

Pulpa de CASSIA FÍSTULA

ANEXO N° 13**MATERIAL , EQUIPO Y REACTIVOS UTILIZADOS PARA LOS ANÁLISIS FITOQUÍMICOS Y MICROBIOLÓGICOS.****MATERIAL:**

Agitadores

Asas de metal

Beakers de 250 mL

Baños de hielo

Baño de Maria

Goteros

Gasas

Laminas

Laminillas

Mechero

Pipetas estériles

Tubos de ensayo

Placas de petri estériles

EQUIPOS : AUTOCLAVE

Marca : FISHER DIGITAL TIMER

Modelo : 154

Especificación : 139° C

Lugar : Laboratorio Central de Diagnóstico Veterinario del Ministerio de Agricultura y Ganadería.

BALANZA ANALÍTICA.

Marca : SAUTER

Modelo : AUGUST SAUTER N° 414

Especificación : Capacidad 200 g.

Lugar : Laboratorio Central de Diagnóstico Veterinario del Ministerio de Agricultura y Ganadería.

BALANZA SEMIANALÍTICA .

Marca : SARTORIUS

Modelo : Se desconoce

Especificación : Max 500 g.

Lugar : Laboratorio Central de Diagnóstico Veterinario del Ministerio de Agricultura y Ganadería.

CENTRIFUGADORA.

Marca : CLAY ADAMS

Modelo : 7163 – 2114

Especificación : 1500 revoluciones por minuto , corriente 115 voltios, 60 ciclos.

Lugar : Laboratorio Central de Diagnóstico Veterinario del Ministerio de Agricultura y Ganadería.

CUENTA COLONIAS.

Marca : QUÉBEC DARKFIELD

Modelo : 3325

Especificación : Se desconoce

Lugar : Laboratorio Central de Diagnóstico Veterinario del Ministerio de Agricultura y Ganadería.

ESTUFA.

Marca : STABIL -THERM

Modelo : BLUE M B-2730Q

Especificación : Rango de Temperatura 0° - 250° C

Lugar : Laboratorio Central de Diagnóstico Veterinario del Ministerio de Agricultura y Ganadería.

INCUBADORA.

Marca : STABIL - THERM

Modelo : DRY TYPE BACTERIOLOGICAL INCUBATOR (GRAVITY CONVECTION). BLUE M – 2730Q

Especificación : Se desconoce

Lugar : Laboratorio Central de Diagnóstico Veterinario del Ministerio de Agricultura y Ganadería.

pHMETRO. (Potenciómetro)

Marca : TOA

Modelo : HM – 30G

IV Especificación : Rango de pH 0 – 14

Resolución 0.01 unidades de pH.

Lugar : Laboratorio de Tecnología de Alimentos del Centro Nacional de Tecnología Agrícola (CENTA).

REACTIVOS :

Agua destilada

Acetato de Plomo Solución al 5 %

Anhídrido acético

Amoníaco (TS)

Ácido 3,5 – dinítrobenzoico (ACS, grado reactivo)

Ácido Sulfúrico diluido

Ácido Sulfúrico Concentrado (ACS, grado reactivo)

Ácido Clorhídrico 1 N

Agua de Bromo (TS)

Benceno (ACS , grado reactivo)

Cloroformo (ACS , grado reactivo)

Clorhidrato de Quinina (TS)

Dicromato de Potasio (TS)

Etanol (ACS, grado reactivo)

Hidróxido de Sodio 2 N , etanólico

Nitróprusiato de Sodio (ACS , grado reactivo)

Hidróxido de Sodio 2 N.

Piridina (ACS, grado reactivo)⁴⁰

Reactivo de Dragendorff

Reactivo de Mayer

Reactivo de Wagner

Reactivo de Salkowski

Reactivo de Lieberman Buchard

Reactivo de Legal

Reactivo de Kedde

Reactivo de Kéller Killiani

Reactivo de Shinoda

Reactivo de Borntrager

Reactivo de Baljet

Tricloruro de Hierro (TS) ¹¹

MEDIOS DE CULTIVO :

Agar Recuento en Placa (Soya caseína)

Caldo Lactosado

Agar Saboraud

Agar McConkey

Agar EMB ⁴⁰

Agua peptonada

ANEXO N° 14**MATERIAL , EQUIPO Y REACTIVOS UTILIZADOS PARA LOS
CONTROLES DE CALIDAD.****MATERIAL:**

Agitadores

Beakers de 250 mL

Baños de hielo

Goteros

Probetas de 200 mL

Papel toalla

Papel Bond

Tubos de ensayo 15 X 150 mm

EQUIPOS :

pHMETRO. (Potenciómetro)

Marca : TOA

Modelo : HM – 30G

Especificación : Rango de pH 0 – 14

Resolución 0.01 unidades de pH.

Lugar : Laboratorio de Tecnología de Alimentos del Centro Nacional de Tecnología Agrícola (CENTA).

TERMÓMETRO.

Marca : TERMOSTAT

Modelo : 1468

Especificación : Rango de temperatura 0 – 140 ° C

Lugar : Laboratorio de Investigación Aplicada y Tesis Profesionales, Facultad de Química y Farmacia .

HIDRÓMETRO .

Marca : SNITZER

Rango : 1.200 – 1.400 g.cm³

Lugar : INDUSTRIAS HENKEL.

VISCOSÍMETRO.

Modelo : Brookfield

Rango : Capacidad hasta 600,000 Cps.

Lugar : INDUSTRIAS HENKEL.

REACTIVOS :

Agua Destilada.

Agua libre de Dióxido de carbono.

ANEXO N° 15**CONTROLES DE CALIDAD PARA PRODUCTO TERMINADO.****ESPECIFICACIONES PARA JARABES.****PRUEBAS OFICIALES****pH (Prueba Oficial)⁴⁰**

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 ión hidrógeno , un electrodo de vidrio y un electrodo de referencia adecuado.

Procedimiento (Según la USP 24): Examine los electrodos y si está presente el puente salino antes de su uso si es necesario llenar el puente salino con solución , observar otras precauciones indicadas por el fabricante del instrumento o del electrodo.

Para estandarizar el pHmetro , seleccione dos soluciones buffer para estandarización cuya diferencia de pH entre ellas no exceda , ni caiga cuatro unidades del pH esperado por la muestra bajo prueba . Llene la celda con una de las soluciones buffer para estandarización a la temperatura a la cual se hará la medición del material de prueba . Ajuste el control de temperatura a la temperatura de la solución , y ajuste el control de calibración para hacer que el

valor de pH observado sea idéntico con el que esta tabulado. Enjuague los electrodos y la celda con varias porciones de la segunda solución buffer, luego llene la celda con esta a la misma temperatura a la que será medido la muestra. El pH de la segunda solución buffer estará dentro de mas o menos 0.07 unidades de pH del valor tabulado. Si se observa una desviación muy grande, examine los electrodos , si estos estan defectuosos reemplácelos . Ajuste el control de temperatura para hacer que el valor de pH observado sea idéntico con el tabulado. Repita la estandarización hasta que entre ambas soluciones buffer sean observados valores de pH entre 0.02 unidades de pH de los valores tabulados , sin ajustes adicionales de los controles . Cuando el sistema este funcionando satisfactoriamente , enjuague varias veces los electrodos y las celdas con unas pocas porciones de la muestra de prueba , llene la celda con la muestra de prueba y lea el valor de pH. Para soluciones o diluciones de la muestra de prueba en determinaciones de pH use agua libre de dióxido de carbono .

Cuando los valores de pH son bastantes aproximados , pueden ser adecuados los indicadores y los papeles de prueba .

VISCOSIDAD. (Prueba Oficial)⁴⁰ .

La viscosidad es una propiedad de los líquidos que esta estrechamente relacionada con la resistencia a fluir. Esta es definida en términos de la fuerza

requerida para moverse continuamente y pasar de una superficie plana a otra cuando el espacio entre esta es llenada por el líquido en cuestión bajo condiciones constantes. Esta es definida como la tensión de deslizamiento dividida por el rango de fuerza de deslizamiento. La unidad básica es el poise; sin embargo, las viscosidades comúnmente encontradas representan fracciones de poise, así que el centipoise (1 poise = 100 centipoise) demuestra ser la unidad más conveniente. La especificación de la temperatura es importante porque la viscosidad cambia con la temperatura; en general, la viscosidad disminuye cuando la temperatura se eleva. Mientras que la escala absoluta de viscosidad es medida en poises o centipoises, por conveniencia es comúnmente usada la escala cinemática, en la cual las unidades son stokes y centistokes (1 stoke = 100 centistokes). Para obtener, la viscosidad cinemática de la viscosidad absoluta, la última es dividida por la densidad del líquido a la misma temperatura:

Viscosidad cinemática = (viscosidad absoluta) entre (densidad).

Los tamaños de las unidades son tales que las viscosidades en los rangos ordinarios son expresadas convenientemente en centistokes. La viscosidad aproximada en centistokes a temperatura ambiente del éter es 0.2; del agua 1; del keroseno 2.5; del aceite mineral de 20 a 70; y de la miel 10,000.

La viscosidad absoluta puede ser medida directamente si son conocidas las dimensiones exactas de los instrumentos de medición , pero es una práctica

mas común calibrar el instrumento con un líquido de viscosidad conocida y determinar la viscosidad del fluido por comparación con el del conocido.

Varias sustancias, tales como las gomas empleadas en farmacia, tienen viscosidad variable, y la mayoría de ellas son menos resistentes a fluir con rangos de flujo alto. En tales casos, se elige dar una fijación de condiciones para las mediciones, y la medición obtenida es considerada a ser una viscosidad aparente. Desde un cambio en las condiciones de medida producirá un valor diferente de la viscosidad aparente de tales sustancias, las dimensiones y condiciones del instrumento de medida deben ser manejadas estrechamente por el operador.

Medición de la viscosidad.

El método usual para la medición de viscosidad envuelve la determinación del tiempo requerido para que un volumen conocido de líquido fluya a través de un capilar. Varios viscosímetros de tubo capilar han sido inventados, pero los viscosímetros de Ostwald y Ubbelohde son de los mas frecuentemente utilizados. Varios tipos son descritos, con indicaciones para su uso, por la Sociedad Americana de Materiales y Pruebas (American Society for Testing and Materials, ASTM D-445). La viscosidad de los aceites es expresada en escalas arbitrarias correspondientes a varios instrumentos que varían de un país a otro. Los mas ampliamente usados son el Redwood N° 1 y N° 11, el Engler, el Saybolt Universal, y el Saybolt Furol. Cada uno de estos instrumentos

usan unidades arbitrarias que llevan el nombre del instrumento. Las temperaturas estándar son adoptadas como un asunto de conveniencia con estos instrumentos. Para los instrumentos Saybolt, las mediciones son realizadas usualmente a 100° F y 210° F ; los instrumentos Redwood pueden ser usados a diversas temperaturas arriba de 250° F ; y los valores obtenidos en el instrumento Engler usualmente son reportados a 20° C y 50° C . Un tipo de instrumento particularmente conveniente y rápido es el viscosímetro rotacional, el cual utiliza un palillo o aguja inmerso en la muestra de prueba y mide en el la resistencia al movimiento de la parte rotacional. Están disponibles diferentes agujas para rangos de viscosidad dados, y generalmente están disponibles varias velocidades rotacionales. Otro instrumento rotacional puede tener un palillo estacionario y una copa rotatoria. Los viscosímetros Brookfield, Rotouisco y Stormer son ejemplos de instrumentos palillo-rotatorios, y el MacMichael es un ejemplo de instrumento de copa-rotatoria. Otros numerosos instrumentos rotacionales de diseño avanzado con dispositivos especiales para lectura o grabación, y con amplios rangos de velocidad rotacional, han sido diseñados.

Donde es adecuado solo un tipo particular de instrumento, la monografía individual lo indicará.

Para mediciones de viscosidad o viscosidad aparente, la temperatura de la sustancia a ser medida debe ser controlada con exactitud, aún pequeños cambios de temperatura pueden inducir a marcar cambios en la viscosidad.

Para propósitos farmacéuticos comunes, la temperatura deberá ser mantenida entre más o menos $0.1\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Procedimiento para derivados de celulosa:

Calibración de viscosímetros de tipo capilar.

Determinar la constante k del viscosímetro, para cada viscosímetro se utiliza un aceite de viscosidad conocida.

Viscosímetro tipo Ostwald.

Llene el tubo con la cantidad exacta de aceite (ajustar a $20.0 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$) tal como es especificado por el fabricante.

Ajustar el menisco de la columna de líquido en el tubo capilar al nivel de la línea de graduación más alta con la ayuda de presión o succión. Abrir ambos el tubo capilar y el tubo de llenado con el propósito de permitir que el líquido fluya dentro del reservorio en contra de la presión atmosférica. (NOTA: La falla al abrir uno de estos tubos producirá valores falsos). Guardar el tiempo, en segundos, para que el líquido fluya desde la marca mas alta a la mas baja en el tubo capilar.

Viscosímetro tipo Ubbelohde.

Colocar una cantidad del aceite (Ajustado a $20.0 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$) en el tubo de llenado, y transferir al tubo capilar por succión suave, tomando el cuidado de prevenir formación de burbujas en el líquido manteniendo cerrado el paso de aire por el tubo. Ajustar el menisco de la columna de líquido en el tubo capilar al nivel mas

alto de la línea graduada. Abrir ambos el tubo capilar y el paso de aire con el propósito de permitir que el líquido fluya dentro del reservorio en contra de la presión atmosférica. (NOTA: La falla al abrir el tubo ventilado antes de soltar el tubo capilar producirá valores falsos). Guardar el tiempo, en segundos, para que el líquido fluya de la marca mas alta a la mas baja del tubo capilar.

Cálculos.

Calcule la constante k del viscosímetro, según la ecuación:

$$K = v \text{ entre } dt,$$

En la cual, v es la viscosidad del líquido conocido en centipoises, d es la gravedad específica del líquido probado a 20° / 20°, y t es el tiempo en segundos en que el líquido pasa de la marca mas alta a la mas baja en el tubo capilar.

Si el viscosímetro es reparado, este debe ser recalibrado, aún incluso las reparaciones menores frecuentemente causan cambios significantes en el valor de su constante k.

VOLUMEN DESEABLE. (Prueba Oficial)⁴⁰

La prueba está diseñada para asegurar que las soluciones y suspensiones orales empacadas en contenedores de dosis múltiple cuando el volumen etiquetado no es mayor a 250 mL, ya sea que originalmente sean líquidos o

sean sólidos para construir con un diluyente, deberán cumplir con el volumen que ha sido declarado en la etiqueta, partiendo del contenedor original.

Para esta prueba seleccionar no menos de 30 contenedores y proceder de acuerdo a la forma de dosificación.

Soluciones orales, suspensiones orales y jarabes en contenedores de dosis múltiple: mezclar el contenido de 10 contenedores individuales.

Procedimiento:

Cuidadosamente verter el contenido de cada contenedor a un cilindro graduado y seco de una capacidad que no exceda dos y media veces el volumen a ser medido (Probeta de 200 mL) y calibrado para el contenido; teniendo cuidado de evitar la formación de burbujas y dejando que escurran por un período que no exceda a 30 minutos. Medir el volumen de los 10 contenedores, el promedio de los 10 contenedores no es menos del 100% y el volumen de ningún contenedor es menor del 95% del volumen declarado en la etiqueta.

Si A, el promedio del volumen es menor al 100% de lo declarado, pero el volumen de ningún contenedor es menor al 95% de lo declarado, o B, el volumen de no más de un contenedor es menor al 95%, pero no menor al 90%, desarrollar la prueba con 20 contenedores más. El volumen promedio de los 30 contenedores no es menor al 100% del volumen declarado, y el volumen de no

más de uno de los 30 contenedores es menor al 95%, pero no menor al 90% de lo declarado ⁴⁰.

PRUEBAS NO OFICIALES

TRANSPARENCIA. (Prueba No Oficial)⁵

Transparencia: calidad de transparente.

Transparente: Dícese del cuerpo a través del cual pueden verse claramente los objetos.

Procedimiento :

Tomar 10 mL de jarabe y colocarlos en un tubo de ensayo, de 15 X 150 mm, se observa el tubo contra un fondo blanco (hoja de papel Bond). La hoja de papel Bond debe verse con claridad a través de la solución.

SABOR. (Prueba No Oficial)⁵

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

Procedimiento :

Se hará por el método organoléptico, este simplemente consiste en comparar el sabor de la preparación, con el sabor de la muestra de referencia ⁵.

NOTA: La muestra de referencia que se utilizará será el primer jarabe que se obtuvo a partir de la Técnica 1, por ser la que se aceptó como formulación final, luego de realizados los ensayos de pre-formulación.

OLOR. (Prueba No Oficial)⁵

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 referencia⁵.

NOTA: La muestra de referencia que se utilizará será el primer jarabe que se obtuvo a partir de la Técnica 1, por ser la que se aceptó como formulación final, luego de realizados los ensayos de pre-formulación.

COLOR. (Prueba no Oficial)^{5 y 27}

El color puede ser definido como la impresión producida en los ojos por la luz difundida por los cuerpos.

Determinación del color :

La percepción del color depende de las condiciones de observación e iluminación. Las determinaciones deberán ser hechas usando iluminación difusa y uniforme en condiciones donde no hayan sombras y reflejos. Los líquidos deberán vistos a través de un fondo blanco.⁴⁰

Procedimiento:

Se hará por observación visual. En un tubo (15 x 150 mm) colocar 10 mL del jarabe de referencia y en otro tubo colocar 10 mL del jarabe en estudio, comparar sobre un fondo blanco. No deben haber diferencias muy marcadas en cuanto a la coloración de ambos jarabes.

GRAVEDAD ESPECIFICA. (No Oficial)⁴⁹

Esta se aplica solamente a líquidos, y está basada en 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. Cuando se especifica otra temperatura es la misma relación sólo que la sustancia y el agua deben estar a la misma temperatura.

Una de las formas de medir la gravedad específica es con el uso de hidrómetros, los cuales tienen diversos rangos de medición , su fundamento esta basado en el Principio de Arquímedes que dice: "cualquier cuerpo total o

parcialmente sumergido en un fluido es empujado hacia arriba por una fuerza que es igual al peso del fluido que desaloja"

Procedimiento:

Seleccionar un hidrómetro limpio y seco . Se coloca la muestra en un beaker de 250 mL, se sumerge en esta el hidrómetro y se espera a que este deje de oscilar, cuando esto ocurre se verifica donde la superficie del líquido coincide con una de las escalas de medición del hidrómetro y se realiza la lectura.

CUERPOS EXTRAÑOS. (Prueba No Oficial)⁵

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 observandolo contra la luz.

Método: Esta prueba se realizó por examinación visual. Colocar en un tubo de ensayo (15x150 mm) 10 mL de jarabe, y se observará contra un fondo blanco, verificar la ausencia de partículas extrañas.

ANEXO Nº16.**CONTROLES DE CALIDAD PARA PRODUCTO TERMINADO.****ESPECIFICACIONES PARA CAMELOS.****SABOR. (Prueba No Oficial)⁵**

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

Procedimiento :

Se hará por el método organoléptico, este simplemente consiste en comparar el sabor de la preparación, con el sabor de la muestra de referencia⁵. El sabor de los caramelos en estudio será similar al de los caramelos de referencia.

NOTA: La muestra de referencia que se utilizará serán los primeros caramelos que se obtuvieron a partir de la Técnica 3, por ser la que se aceptó como formulación final, luego de realizados los ensayos de pre-formulación.

OLOR. (Prueba No Oficial)⁵

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 referencia⁵. El olor de los caramelos en estudio será similar al de los caramelos de referencia.

NOTA: La muestra de referencia que se utilizará serán los primeros caramelos que se obtuvieron a partir de la Técnica 3, por ser la que se aceptó como formulación final, luego de realizados los ensayos de pre-formulación.

COLOR. (Prueba no Oficial)^{5 y 27}

El color puede ser definido como la impresión producida en los ojos por la luz difundida por los cuerpos.

Determinación del color:

La percepción del color depende de las condiciones de observación e iluminación. Las determinaciones deberán ser hechas usando iluminación difusa y uniforme en condiciones donde no hayan sombras y reflejos. Los líquidos deberán ser comparados a través de un fondo blanco

Procedimiento:

Se hará por observación visual.

FORMA. (Prueba No Oficial)⁵

La forma es una característica particular de un cuerpo u objeto sólido que tiene una superficie externa o un contorno específico de una forma o figura .

Procedimiento:

Se realizará por observación visual del producto terminado. Se espera que todos los caramelos presenten forma cilíndrica.

DIMENSIONES. (Prueba no oficial)⁵

Las dimensiones son las magnitudes medidas en una dirección en particular o a lo largo del diámetro o de un eje principal. Son una de las características de los preparados compactos .

Procedimiento:

Medir el espesor y las dimensiones horizontales (diámetro o ejes) de 20 caramelos, usando un calibrador o un micrómetro. Calcular las dimensiones promedio.

Cada medida individual no debe desviarse del promedio medido por mas, ni por menos del 10% en lo que concierne al espesor, y ni por mas, ni por menos del 2% para las otras mediciones.

ASPECTO. (Prueba No Oficial)⁵

Aspecto: Apariencia.

Apariencia: Aspecto exterior.

Procedimiento:

Se realizará por simple observación visual. Observar la consistencia del producto (sólido, semisólido, esponjoso, etc.)

VARIACIÓN DE PESO. (Prueba no Oficial)⁵

Procedimiento:

Pesar 20 caramelos individualmente, y calcular el peso promedio. Los pesos de no más de 2 de los caramelos difiere del peso promedio por más del porcentaje listado y ninguno difiere al incrementar un 5 % a los límites.

Tolerancias de variación de peso para caramelos.

| Peso Promedio de Caramelos, mg | Diferencia de Porcentajes |
|--------------------------------|---------------------------|
| 130 o menos | 10 - 15 |
| De 130 hasta 324 | 7.5 - 12.5 |
| Más de 324 | 5 - 10 |

ANEXO N° 17
FICHA CONTROL.

DATOS GENERALES DEL PACIENTE:

Nombre: _____

Edad: _____

Sexo: Masculino Femenino

Domicilio: _____

DATOS GENERALES:

1. ¿ Hace cuanto tiempo padece de estreñimiento ? _____

2. ¿ Cuantas personas en su familia padecen de estreñimiento ? _____

3. ¿ Cada cuanto tiempo hace normalmente sus necesidades ? _____

4. ¿ Cuantos vasos de agua consume al día ? _____

5. ¿ Ingiere verduras diariamente ? Sí No

¿ Cada cuanto tiempo las consume ? _____

6. ¿ Ingiere frutas diariamente ? Sí No

¿ Cada cuanto tiempo las consume ? _____

7. ¿ Que medicamentos ha tomado para aliviar el estreñimiento ? Mencíónelos:

¿ En cuanto tiempo hicieron efecto dichos medicamentos ? _____

DATOS DEL MEDICAMENTO EN ESTUDIO:

Producto utilizado: Jarabe al 10% de extracto

Jarabe al 15% de extracto

Caramelos

Tratamiento y dosificación recomendada por el médico con los productos bajo estudio:

Control de días de tratamiento:

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|

| | | | | | | | | | | | | | | |
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 |
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|

¿ Fue efectivo el medicamento ? Sí No

¿ En cuantos días le hizo efecto _____

¿ Cuantas veces al día hizo sus necesidades ? _____

¿ Cual fue la consistencia de las heces ?

Blanda Dura Líquida

Dosis de efectividad:

¿ Cuantas cucharadas de jarabe ingirió para obtener el efecto deseado ? _____

¿ Cuantos caramelos ingirió para obtener el efecto deseado ? _____

¿ Sufrió algún efecto colateral a causa del medicamento como por ejemplo: Cefalea

(dolor de cabeza), nauseas, dolor abdominal u otros ? _____

Control Organoléptico:

Sabor: a) Dulce Ácido Salado Amargo

b) Bueno Malo Regular

Olor: Agradable Desagradable

Color observado: _____

Agradable Desagradable

Datos exclusivos para personas que consumieron caramelos:

Forma: Adecuado No adecuado

Sugerencias: _____




Tamaño: Muy grande Muy pequeño Adecuado

Nombre del médico: _____

Firma: _____

Sello: _____

ANEXO N° 18
RESULTADOS DEL ANÁLISIS
MICROBIOLÓGICO PARA
JARABES

| MAG | | MAG | |
|---|---------------------------------------|---|---|
| Ministerio de Agricultura y Ganadería | | Ministerio de Agricultura y Ganadería | |
| MINISTERIO DE AGRICULTURA Y GANADERÍA DIRECCIÓN DE SANIDAD VEGETAL Y ANIMAL LABORATORIO CENTRAL DE DIAGNÓSTICO VETERINARIO <small>Teléfonos 476-0212 Sonacitas 431-1037 Laboratorio Central Carretera El Masateco, Soyapango. Tel fax 294-0584 San Miguel 667-0113</small> | | | |
| RESULTADOS DE BACTERIOLOGÍA | | | |
| CASO N°: 0003012715 | | N° DE PAGINAS: | |
| PROPIETARIO: LEONIDAS A. CUELLAR | Empresa: — | Dirección: COLONIA JARDINES DE MONTE BLANCO, RUE. 1 #22 | Fecha recepción 27/01/2003 |
| Departamento SAN SALVADOR | Municipio SOYAPANGO | Enviado por: LUIS EDGARDO TOLENTINO | Tel. Fecha análisis 27-31/01/2003 |
| Muestra: JARABE EXTRACTADO AL 10 % | | | |
| Recuento Coliformes fecales | UFC/g (max)* 1.0 X 10 ² | | |
| Recuento Coliformes totales | UFC/g (max)* 1.0 X 10 ¹ | | |
| Recuento Aeróbicas totales | UFC/g (max)* 1.0 X 10 ² | | NEGATIVO |
| Recuento Staphylococcus aureus | UFC/g (max)* 1.0 X 10 ² | | |
| Recuento Escherichia coli | UFC/g* 1.0 X 10 ² | | NEGATIVO |
| Detección Salmonella | Ausente en 25g * | | |
| Vibrio cholerae | Ausente en 25g * | | |
| Hongos y Leveduras | Ausente en 25g * | | NEGATIVO |
| Leisteria monocitogenes | Ausente en 25g * | | |
|  Lic. Dora Alicia Cardona Técnico Responsable | |   Dr. Luis Edgardo Tolentino Jefe Interino de Laboratorio | |

| Ministerio de Agricultura y Ganadería | | INSTITUTO NACIONAL DE SALUD | |
|--|---|--|---------------------------------------|
| MINISTERIO DE AGRICULTURA Y GANADERÍA DIRECCIÓN DE SANIDAD VEGETAL Y ANIMAL LABORATORIO CENTRAL DE DIAGNÓSTICO VETERINARIO <small>Tel: (502) 470-0212, Sonacruce 451-1037, Laboratorio Central Carretera El Matamor, Soyapango, Tel: (502) 264-0284, San Miguel 667-0218</small> | | | |
| RESULTADOS DE BACTERIOLOGÍA | | | |
| CASO N°: CD03012715 | | N° DE PAGINAS: | |
| PROPIETARIO: LEONIDAS A. CUELLAR | Empresa: — | Dirección: COLONIA JARDINES DE MONTE BLANCO, BUE. 1 #22 | Fecha recepción: 27/01/03 |
| Departamento: SAN SALVADOR | Municipio: SOYAPANGO | Enviado por: LUIS EDGARDO TOLENTINO | Fecha análisis: 27-31/01/03 |
| Muestra: JARAME EXTRACTADO AL 15% | | | |
| Recuento Coliformes fecales | UFC/g (max)* 1.0 X 10² | | |
| Recuento Coliformes totales | UFC/g (max)* 1.0 X 10¹ | | |
| Recuento Aeróbicas totales | UFC/g (max)* 1.0 X 10³ | | NEGATIVO |
| Recuento Staphylococcus aureus | UFC/g (max)* 1.0 X 10² | | |
| Recuento Escherichia coli | UFC/g* 1.0 X 10² | | NEGATIVO |
| Detección Salmonella | Ausente en 25g * | | |
| Vibrio cholerae | Ausente en 25g * | | |
| Hongos y Levaduras | Ausente en 25g * | | NEGATIVO |
| Leisteria monocitogenes | Ausente en 25g * | | |
| Lic. Dora Alicia Cardona Técnico Responsable | | Dr. Luis Edgardo Tolentino Jefe Interno de Laboratorio | |

MINISTERIO DE AGRICULTURA Y GANADERÍA

Dirección de Sanidad Vegetal y Animal


Laboratorio Central de Diagnóstico Veterinario

Resultados de Bacteriología : CASO N° C D 03012715

RECuento AEROBIOS TOTALES : MÉTODO RECuento EN PLACA , se
utilizaron las siguientes diluciones : (1:10, 1:100, 1:1000)

RECuento DE HONGOS Y LEVADURAS: El cultivo se realizó en medio Agar
Saboraud




Lc. Dora Alicia Cardona
Técnico Responsable

ANEXO N° 19
CERTIFICADOS DE ANÁLISIS
DE MATERIAS PRIMAS

Certificate of Analysis



<http://certificates.merck.de>

Date of print: 13.05.2003

1.04094.0000 Glycerol about 87% GR for analysis

Batch K29054994

| | Batch Values |
|--|---------------|
| Identity (IR-spectrum) | passes test |
| Assay (GC; calc. on hydrous substance) | 86 % |
| Free acid (as CH ₂ COOH) | max 0.002 % |
| Free alkali (as NH ₃) | max 0.0005 % |
| Density (d 20/4) | 1.221 - 1.231 |
| Chloride (Cl) | max 0.0001 % |
| Sulphate (SO ₄) | max 0.0005 % |
| Heavy metals (as Pb) | max 0.0001 % |
| Fe (Iron) | max 0.0001 % |
| NH ₄ (Ammonium) | max 0.0005 % |
| Fatty Esters (as glycerintributyrate) | max 0.05 % |
| Aldehydes, reducing Substances (as formaldehyde) | max 0.001 % |
| Matter discoloured by sulphuric acid | passes test |
| Water | 12 - 14 % |
| Sulfated ash | max 0.005 % |

Test date: 19.03.2001
 Minimum shelf life: 31.03.2006

Dr. Lang

Analytical laboratory

This document has been produced electronically and is valid without a signature

Specification



<http://certificates.merck.de>

Date of print: 13.05.2003

1.08337.0000 D(+)-Glucose anhydrous for biochemistry

| | Spec. Values |
|--|-----------------|
| Identity (IR-spectrum) | passes test |
| Spec. rotation (α 20/D; 10 %; water) | +52.5 - +53.2 ° |
| Heavy metals as Pb (as Pb) | ≤ 0.001 % |
| Maltose (HPLC) | ≤ 0.2 % |
| Water | ≤ 0.2 % |

Dr. Andreas Lang

responsible laboratory manager quality control

This document has been produced electronically and is valid without a signature

Certificate of Analysis



<http://certificates.merck.de>

Date of print: 13.05.2003

1.00983.0000 Ethanol absolute GR for analysis ACS,ISO

Batch K31128383

| | Batch Values |
|---|------------------|
| Purity (GC) | min 99.8 % |
| Identity (IR) | conforms |
| Density (d 20 °C/ 4 °C) | 0.789 - 0.791 |
| Colour | max 10 Hazen |
| Solubility in water | conforms |
| Acidity | max 0.0002 meq/g |
| Alkalinity | max 0.0002 meq/g |
| Acetone (GC) | max 0.001 % |
| Isoamyl alcohol (GC) | max 0.05 % |
| Methanol (GC) | max 0.05 % |
| 2-Propanol (GC) | max 0.003 % |
| Higher alcohols (GC) | max 0.01 % |
| Aldehydes (as Acetaldehyd) | max 0.001 % |
| Fusel oils | conforms |
| Substances reducing potassium permanganate (as O) | max 0.0003 % |
| Carbonyl compounds (as CO) | max 0.003 % |
| Readily carbonizable substances | conforms |
| Evaporation residue | max 0.001 % |
| Water | max 0.2 % |
| Al (Aluminium) | max 0.00005 % |
| B (Boron) | max 0.000002 % |
| Ba (Barium) | max 0.00001 % |
| Ca (Calcium) | max 0.00005 % |
| Cd (Cadmium) | max 0.000005 % |
| Co (Cobalt) | max 0.000002 % |
| Cr (Chromium) | max 0.000002 % |
| Cu (Copper) | max 0.000002 % |
| Fe (Iron) | max 0.00001 % |
| K (Potassium) | max 0.0001 % |

Certificate of Analysis



1.00983.0000 Ethanol absolute GR for analysis ACS,ISO

Batch K31128383

Batch Values

| | |
|----------------|---------------|
| Mg (Magnesium) | max 0.00001 % |
| Mn (Manganese) | max 0.00002 % |
| Ni (Nickel) | max 0.00002 % |
| Pb (Lead) | max 0.00001 % |
| Sn (Tin) | max 0.00001 % |
| Zn (Zinc) | max 0.00001 % |

ACS, ISO-reagent

Test date (DD.MM.YYYY): 30.08.2002
Minimum shelf life (DD.MM.YYYY): 31.08.2007

Dr. Michael Savelsberg

Analytical laboratory

Merck KGaA is in possession of a manufacturing license acc. to § 13 AMG (German Drug Law).

This document has been produced electronically and is valid without a signature

Certificate of Analysis



<http://certificates.merck.de>

Date of print: 13.05.2003

1.07651.0000 Sucrose for microbiology

Batch K26042551

| | Batch Values | |
|--|--------------|---|
| Identity (IR-spectrum) | passes test | |
| Spec. rotation (α 20/D; 10 %; water) | +66.8 | ° |
| Heavy metals (as Pb) | ≤ 0.001 | % |
| TLC-Test | passes test | |
| Loss on drying (105 °C) | ≤ 0.5 | % |
| Suitability for microbiology | passes test | |

3

Test date: 19.01.1999
Expiry date: 31.01.2004

Dr. Lang

Analytical laboratory

This document has been produced electronically and bears no signature.

| Technical Data Sheet | | MERCK | |
|--|---|----------------------|-----------|
| Product Group: | | | |
| 106757 Methyl 4-hydroxybenzoate Ph Eur,BP,NF,FCC,E 218 | | | |
| Application: | | | |
| Literature: | | | |
| General Product Information: | | | |
| Formula Hill | C ₉ H ₈ O ₃ | | |
| Chemical formula | 4-(OH)C ₆ H ₄ (COOCH ₃) | | |
| Molar mass | 152.15 g/mol | | |
| Bulk density | ~ 300 - 400 kg/m ³ | | |
| CAS number | 99-76-3 | | |
| HS code | 2918 29 30 | | |
| EC number | 202-785-7 | | |
| Storage | Store at +15°C to +25°C. | | |
| SDS | available | | |
| Chemical /Physical Data: | | | |
| Odour | almost odourless | | |
| Form | solid | | |
| Color | white | | |
| Ignition temperature | > 600 °C | | |
| Solubility in water | ~ 2.5 g/l | 25 °C | |
| Solubility in ethanol | soluble | | |
| Melting point | 125 - 128 °C | | |
| Vapor pressure | low | 20 °C | |
| Thermal decomposition | 270 - 280 °C | | |
| Toxiological Data: | | | |
| LD 50 oral | LD oral rat 2280 mg/kg | | |
| Package Information: | | | |
| Order Number: | Package: | Packages per pallet: | Packages: |
| 1067575000 | 5 kg | | Carton |
| 1067579025 | 25 kg | | Carton |

Technical Data Sheet
MERCK

Product Group:

106757 Methyl 4-hydroxybenzoate Ph Eur, BP, NF, FCC, E 218

Specification:

| | |
|--|-----------------------------------|
| Identity (IR-spectrum) | passes test |
| Assay (acidimetric; calculated on dried substance) | 99.0 - 100.5 % |
| Appearance of solution (10 %; ethanol 96 %) | passes test |
| Acidic substances | passes test |
| Melting range (lower value) | ≥ 125 °C |
| Melting range (upper value) | ≤ 128 °C |
| Heavy metals (as Pb) | ≤ 0.001 % |
| As (Arsenic) | ≤ 0.0001 % |
| Cd (Cadmium) | ≤ 0.0010 % |
| Cu (Copper) | ≤ 0.0010 % |
| Hg (Mercury) | ≤ 0.0001 % |
| Pb (Lead) | ≤ 0.0005 % |
| Zn (Zinc) | ≤ 0.0010 % |
| p-Hydroxy benzoic acid (HPLC) | ≤ 0.1 % |
| Salicylic acid (HPLC) | ≤ 0.1 % |
| Methanol (HS-GC) | ≤ 0.30 % |
| Related substances | conforms |
| Other residual solvents (Ph.Eur./ICH) | excluded by manufacturing process |
| Organic volatile impurities (according to NF) | conforms |
| Sulfated ash | ≤ 0.05 % |
| Loss on drying (80 °C, 2 h) | ≤ 0.5 % |

Corresponds Ph Eur, BP, NF, FCC, E218

Advice:
Consulting services

We offer our customers consulting services in questions of application technology to the best of our knowledge within the framework of the prevailing circumstances. Information and recommendations given by us are without obligation.

The existing laws and directives are to be complied with in all cases. This also applies to any protection rights of third parties.

Our suggestions do not exempt our customers from the necessity of taking responsibility for checking our products for their suitability for the purposes intended.

The reproduction of any quotations from our information literature is only permitted with our prior written consent and with an indication of the source.

If you have any further questions please contact the competent staff in the Merck agency responsible for you.

| Technical Data Sheet | | MERCK | |
|--|--------------------------|----------------------|----------------|
| Product Group: | | | |
| 107427 Propyl 4-hydroxybenzoate Ph Eur, BP, NF, FCC, E 216 | | | |
| Application: | | | |
| Literature: | | | |
| General Product Information: | | | |
| Formula Hill | $C_{10}H_{12}O_3$ | | |
| Density | 1.063 g/cm ³ | 102 °C | |
| Molar mass | 180.21 g/mol | | |
| Bulk density | ~ 350 kg/m ³ | | |
| CAS number | 94-13-3 | | |
| HS code | 2918 29 30 | | |
| EC number | 202-307-7 | | |
| Storage | Store at +15°C to +25°C. | | |
| SDS | available | | |
| Chemical /Physical Data: | | | |
| Odour | almost odourless | | |
| Form | solid | | |
| Color | white | | |
| Explosion limits lower | 15 g/m ³ | | |
| Ignition temperature | > 600 °C | | |
| Solubility in water | ~ 0.4 g/l | 25 °C | |
| Solubility in ethanol | freely soluble | 20 °C | |
| Flash point | 180 °C | | |
| Boiling point | 133 °C | | |
| Melting point | 95 - 98 °C | | |
| Vapor pressure | 0.67 hPa | 122 °C | |
| Toxicological Data: | | | |
| LD 50 oral | LD oral rat > 5000 mg/kg | | |
| Package Information: | | | |
| Order Number: | Package: | Packages per pallet: | Packages: |
| 1074275000 | 5 kg | | Plastic bottle |
| 1074279025 | 25 kg | | Carton |

Merck KGaA, D-64271 Darmstadt

Technical Data Sheet**MERCK**

Product Group:

107427 Propyl 4-hydroxybenzoate Ph Eur, BP, NF, FCC, E 216

Specification:

| | |
|--|-----------------------------------|
| Identity (IR-spectrum) | conforms |
| Assay (acidimetric; calculated on dried substance) | 99.5 - 100.5 % |
| Appearance of solution (10 %; ethanol 96 %) | conforms |
| Acidic substances | conforms |
| Melting range (lower value) | ≥ 95 °C |
| Melting range (upper value) | ≤ 98 °C |
| Heavy metals (as Pb) | ≤ 0.001 % |
| As (Arsenic) | ≤ 0.0001 % |
| Cd (Cadmium) | ≤ 0.0010 % |
| Cu (Copper) | ≤ 0.0010 % |
| Pb (Lead) | ≤ 0.0005 % |
| Hg (Mercury) | ≤ 0.0001 % |
| Zn (Zinc) | ≤ 0.0010 % |
| p-Hydroxy benzoic acid (HPLC) | ≤ 0.1 % |
| Salicylic acid (HPLC) | ≤ 0.1 % |
| Residual solvents (Ph Eur/NF) class 3 | ≤ 0.50 % |
| Other residual solvents (according to Ph Eur/NF) | excluded by manufacturing process |
| Related substances | conforms |
| Organic volatile impurities (according to NF) | conforms |
| Sulfated ash | ≤ 0.05 % |
| Loss on drying (80 °C, 2 h) | ≤ 0.5 % |

Conforms Ph Eur, BP, NF, FCC, E216.

Advice:**Consulting services**

We offer our customers consulting services in questions of application technology to the best of our knowledge within the framework of the prevailing circumstances. Information and recommendations given by us are without obligation.

The existing laws and directives are to be complied with in all cases. This also applies to any protection rights of third parties.

Our suggestions do not exempt our customers from the necessity of taking responsibility for checking our products for their suitability for the purposes intended.

The reproduction of any quotations from our information literature is only permitted with our prior written consent and with an indication of the source.

If you have any further questions please contact the competent staff in the Merck agency responsible for you.