

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA



PREFORMULACIÓN DE UN GEL LAXANTE A PARTIR DEL MESOCARPO DE
Citrus aurantium
(Naranja Agria)

TRABAJO DE GRADUACIÓN PRESENTADO POR
IVÁN EDMUNDO GÓMEZ ALVARENGA
DIONNE JEANETTE ORELLANA HENRÍQUEZ
TANIA MARÍA LUCRECIA ZALDAÑA DELGADO

PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIATURA EN QUÍMICA Y FARMACIA

MARZO 2006
SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTROAMERICA



©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

Lic. Alicia Margarita Rivas de Recinos

FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA

Decano

Lic. Salvador Castillo Arévalo

Secretaria

MSc. Miriam del Carmen Ramos de Aguilar

COMITÉ DE TRABAJO DE GRADUACIÓN

Coordinadora General

Lic. María Concepción Odette Rauda Acevedo

Asesora de Área de Industria Farmacéutica, Cosmética y Veterinaria.

Lic. Mercedes Rossana Brito de Gámez.

Asesora de Área de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos, Cosméticos y Veterinarios

MSc. Rocío Ruano de Sandoval.

Docente Director

Lic. René Antonio Rodríguez Soriano.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a todas aquellas personas que colaboraron en la realización de esta
Investigación:

Laboratorios López S.A. de C.V.

Laboratorios Teramed S.A. de C.V.

Lic. René Antonio Rodríguez Soriano

Dr. Alvaro Pacheco

Lic. Moises Guerra

MSc. Rocio Ruano de Sandoval

Lic. María Concepción Odette Rauda Acevedo

Lic. Mercedes Rossana Brito de Gámez

Por su tiempo, paciencia y ayuda sin la cual no hubiese sido posible la
ejecución de este trabajo.

Eternamente agradecidos

Dionne, Iván y Tania.

Dedicatoria

Agradezco infinitamente a Jehová Dios Todopoderoso por darme salud, sabiduría y fuerza para poder salir adelante y por las muchas bendiciones que me han ayudado a cumplir tan anhelada meta.

A mis padres que me brindaron todo el apoyo necesario para poder salir adelante y así poder cumplir esta meta; padres les dedico este triunfo a ustedes gracias por su ayuda los amo mucho.

A mis hermanos por haberme dado su apoyo y comprensión en los momentos mas difíciles de mi carrera. Siempre estaré agradecido; los amo mucho y que Jehová me los bendiga hoy y siempre.

A Marlene Polanco por el cariño, amor y por todo el apoyo que me proporcionaste cuando más lo necesitaba. Gracias por tú colaboración en la realización de este trabajo. Eternamente agradecido.

Iván Edmundo Gómez Alvarenga.

Dedicatoria

A DIOS TODOPODEROSO Y LA VIRGEN MARÌA

Por haberme guiado en mi camino, por ser mi refugio y sostén en los momentos difíciles y ayudarme a culminar mi carrera.

A MI PADRE

Carlos Orellana que desde el cielo ha sabido guiarme, cuidarme y darme ese ejemplo de superaciòn. Esto es por usted.... Lo amo y espero que junto a Dios me protejan siempre.

A MI MADRE Y MIS HERMANOS

Rubia de Orellana, Carlos, Josè y Cèsar que a pesar de los obstáculos y sufrimientos me brindaron su apoyo y amor... Gracias por estar ahì.

A MI ESPOSO Y MIS HIJOS

Josè, Patrick y Xavier por ser mis tres amores, mi inspiraciòn para ser mejor cada dìa, por ser lo màs lindo de mi ser, apoyarme y darme lo mejor... los amo.

A MIS TIOS

Gilberto, Rosita e Irma ya que sin su ayuda no hubiese sido posible este logro...mil gracias.

DIONNE JEANNETTE ORELLANA HENRIQUEZ.

Dedicatoria

A DIOS TODOPODEROSO Y LA VIRGEN MARIA

Por manifestarme su presencia Divina en todo momento de este largo camino, por el Soplo Divino de la Sabiduría en las decisiones que tome, por ser mi refugio en los momentos difíciles, por escucharme y por darme fuerza en todo momento para por fin alcanzar esta meta.

A MIS PADRES

Juan José Zaldaña Linares y Rosa Haydee Delgado de Zaldaña, por su incondicional amor, por todo su sacrificio, por ser mi inspiración, mis modelos a seguir, por impulsarme y alentarme siempre. Muchas Gracias por el legado más grande que pudieron heredarme. Esta meta alcanzada es tanto de ustedes como mía, sin ustedes no lo hubiera logrado.

A MIS HERMANAS Y HERMANO:

Michelle, María José, Fátima y Walter, por todo el apoyo, por su cariño, ayuda, palabras de aliento y por su fe en mi.

A MI ABUELITO

Roberto Delgado, gracias abuelito por siempre creer en mi y considerarme su orgullo.

A LA NANA

Rosa Candida Rodríguez, por su amor y entrega, por su constante apoyo y por hacer suyos mis triunfos.

TANIA MARIA LUCRECIA ZALDAÑA DELGADO.

INDICE.

	Página
RESUMEN	
CAPITULO I	
1.0 INTRODUCCION	xxii
CAPITULO II	
2.0 OBJETIVOS	
2.1 Objetivo General	25
2.2 Objetivos Específicos	25
CAPITULO III	
3.0 MARCO TEORICO	26
3.1 El Naranja	27
3.1.1 Origen del Naranja	27
3.1.2 Corteza del Fruto	28
3.1.3 Hoja	29
3.1.4 Flor	29
3.2 Historia de la Taxonomía de los Cítricos	31
3.2.1 Enfoque Hortícola de la Taxonomía de los Cítricos	31

3.3 Clasificación de las Auranciáceas.	34
3.3.1 Grupos o Especies.	34
3.3.2 El Genero Citrus	35
3.3.3 El Subgénero Citrus	35
3.4 El Grupo de los Naranjos.	36
3.4.1 Los Naranjos Agrios.	36
3.5 Utilización de Residuos de Agrios.	40
3.6 Sustancias Pepticas	45
3.6.1 Protopectina.	46
3.6.2 Ácidos Pectinicos.	46
3.6.3 Proceso Industrial.	51
3.7 Extracción de Pectinas de Agrios.	52
3.8 Conservación de Plantas Medicinales.	56
3.9 Propiedades Dietetico Medicinales de la Naranja.	60
3.10 Generalidades sobre Laxantes.	62
3.10.1 Usos.	62
3.10.2 Clasificación.	63
3.11 Suspensiones.	64

CAPITULO IV

4.0 DISEÑO METODOLOGICO	68
4.1 Tipo de Estudio.	68
4.2 Investigación Bibliografica.	68
4.3 Investigación de Campo.	69
4.4 Investigación Experimental.	70
4.4.1 Pruebas Fitoquimicas Preliminares.	71
4.4.2 Preformulacion General de la Suspensión a Elaborar.	74
4.4.3.1 Controles del Producto en Proceso y terminado.	75
4.4.3.2 Control de Calidad de Producto terminado.	78
4.5 Determinación de Estabilidad Física Acelerada y Estabilidad a Condiciones Normales de la Preformulación	81
4.6 Estudios Preclínicos.	82

CAPITULO V

5.0 RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS.	84
5.1 Pruebas Fitoquimicas al Mesocarpo de la Naranja Agria Pulverizada.	84
5.2 Preformulaciones a partir del Mesocarpo de la Naranja Agria Pulverizado.	88

5.3 Controles Físico – Químicos al Producto en proceso y Terminado y Pruebas Microbiológicas al producto Terminado.	111
5.4 Pruebas de Estabilidad Física Acelerada de la Preformulacion.	128
5.5 Resultado del Efecto Laxante de la Preformulacion en Personas Adultas.	155
CAPITULO VI	
6.0 CONCLUSIONES.	166
CAPITULO VII	
7.0 RECOMENDACIONES.	170
Bibliografía	
Glosario	
Anexos	

Índice de Tablas

TABLA No.	Página
1. Listado de Pruebas Físico-Químicas a realizar	76
2. Medios de Cultivo para Recuento Total.	80
3. Rendimiento de Sub-muestra de Naranjas Agrias.	85
4. Resultados de Pruebas Fitoquímicas Cualitativas Preliminares	87
5. Composición Química de la Preformulación Laxante No.1	89
6. Composición Química de la Preformulación Laxante No. 2	91
7. Composición Química de la Preformulación Laxante No.3	93
8. Composición Química de la Preformulación Laxante No.4	95
9. Composición Química de la Preformulacion Laxante No.5	97
10. Composición Química de la Preformulacion laxante No.6	99
11. Composición Química de la Preformulacion laxante No 7	101
12. Composición Química de la Preformulación laxante No. 8	103
13. Composición Química de la Preformulacion laxante No.9	105
14. Composición Química de la Preformulacion Laxante No.10	107
15. Preformulación cualitativa comparativa de la suspensión.	109
16. Composición Química de la Preformulación Laxante al 8%	110
17. Composición Química de la Preformulación Laxante al 5%	111
18. Resultado de pH Proceso 5%	112
19. Resultado de Gravedad Específica Proceso al 5%	112

20. Resultados de Viscosidad Proceso al 5%	112
21. Resultados de Color Proceso al 5%	113
22. Resultados de Olor Proceso al 5%	113
23. Resultados de Sabor Proceso al 5%	114
24. Resultados de Apariencia Proceso al 5%	114
25. Volumen Deseado Proceso al 5%	115
26. Resultados del Volumen Deseado Proceso al 5%	115
27. Resultados de pH Producto Terminado 5%	116
28. Resultado de Gravedad Especifica Producto Terminado 5%	116
29. Resultado de Viscosidad Producto Terminado 5%	116
30. Resultado de Color Producto Terminado 5%	117
31. Resultados de Olor Producto Terminado 5%	117
32. Resultados de Sabor Producto Terminado 5%	117
33. Resultado de Apariencia Producto Terminado 5%	118
34. Resultado de Dispersabilidad Producto Terminado 5%	118
35. Resultado de pH Proceso al 8%	119
36. Resultado de Gravedad Especifica Proceso al 8%	119

37. Resultado de Viscosidad Proceso al 8%	119
38. Resultado de Color Proceso al 8%	120
39. Resultado de Olor Proceso al 8%	120
40. Resultado de Sabor Proceso al 8%	120
41. Resultado de Apariencia Proceso al 8%	121
42. Volumen Deseable Proceso al 8%	122
43. Resultado de Volumen Deseable Proceso al 8%	122
44. Resultado de pH Producto Terminado al 8%	123
45. Resultado de Gravedad Especifica Producto Terminado al 8%	123
46. Resultado de Viscosidad Producto Terminado al 8%	123
47. Resultado de Color Producto Terminado al 8%	124
48. Resultado de Olor Producto Terminado al 8%	124
49. Resultado de Sabor Producto Terminado al 8%	124
50. Resultado de Apariencia Producto Terminado al 8%	125
51. Resultado de Dispersabilidad Producto Terminado al 8%	125

52. Medios de Cultivo para Recuento Total	126
53. Resultado de Recuento Total	126
54. Resultado de Determinación de Salmonella	127
55. Resultado de Determinación de E. Coli	127
56. Propiedades Físicas y Organolépticas del Producto de Referencia (lote 000)	128
57. Resultado de estabilidad Física Acelerada. Lote 001 utilizando frasco de vidrio ambar a temperatura $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	130
58. Resultado de Estabilidad a largo Plazo. Lote 001 utilizando frasco de vidrio ambar a temperatura de $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	131
59. Resultado de Estabilidad Física Acelerada. Lote 001 utilizando frasco de vidrio transparente a temperatura de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	132
60. Resultado de Estabilidad a Largo Plazo. Lote 001 utilizando frasco de vidrio transparente a temperatura $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	133
61. Resultado de Estabilidad Física Acelerada. Lote 001 utilizando frasco de polietileno ambar a temperatura $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	134

62. Resultados de Estabilidad a largo Plazo. Lote 001 utilizando frasco de polietileno ambar a temperatura de 25°C	135
63. Resultado de Estabilidad Física Acelerada. Lote 001 utilizando frasco de polietileno transparente a temperatura de 4°C ± 2°C	136
64. Resultado de Estabilidad a Largo Plazo. Lote 001 utilizando frasco de polietileno transparente a temperatura de 25°C ± 2°C	137
65. Resultado de Estabilidad Física Acelerada. Lote 002 utilizando frasco de vidrio ambar a temperatura de 40°C ± 2°C	138
66. Resultado de Estabilidad a Largo Plazo. Lote 002 utilizando frasco de vidrio ambar a temperatura de 25°C ± 2°C	139
67. Resultado de Estabilidad Física Acelerada. Lote 002 utilizando frasco de vidrio transparente a temperatura de 40°C ± 2°C	140
68. Resultado de Estabilidad a Largo Plazo. Lote 002 utilizando frasco de vidrio transparente a temperatura de 25°C ± 2°C	141
69. Resultado de Estabilidad Física Acelerada. Lote 002 utilizando frasco de polietileno ambar a temperatura de 40°C ± 2°C	142

70. Resultado de Estabilidad a Largo Plazo. Lote 002 utilizando n frasco de polietileno ambar a temperatura de $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	143
71. Resultado de Estabilidad Física Acelerada. Lote 002 utilizando un frasco de polietileno transparente a temperatura de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	144
72. Resultado de Estabilidad a Largo Plazo. Lote 002 utilizando frasco de polietileno transparente a temperatura de $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	145
73. Resultado de Estabilidad Física Acelerada. Lote 003 utilizando frasco de vidrio ámbar a temperatura de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	146
74. Resultado de Estabilidad a largo plazo. Lote 003 Utilizando frasco vidrio ámbar a temperatura de $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	147
75. Resultado de Estabilidad Física Acelerada. Lote 003 utilizando frasco de vidrio transparente a temperatura de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	148
76. Resultado de Estabilidad a largo plazo. Lote 003 Utilizando frasco vidrio Transparente a temperatura de $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	149

77. Resultado de Estabilidad Física Acelerada. Lote 003 utilizando frasco de polietileno ámbar a temperatura de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	150
78. Resultado de Estabilidad a largo plazo. Lote 003 Utilizando frasco polietileno ámbar a temperatura de $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	151
79. Resultado de Estabilidad Física Acelerada. Lote 003 utilizando frasco de polietileno transparente a temperatura de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	152
80. Resultado de Estabilidad a largo plazo. Lote 003 Utilizando frasco polietileno transparente a temperatura de $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	153
81. Consumo Poblacional de Medicamentos	156
82. Período de Padecimientode estreñimiento	157
83. Encuesta olor de la suspensión	158
84. Encuesta color de la suspensión	159
85. Encuesta sabor de la suspensión	160

86. Efectividad de la suspensión al 5%	161
87. Efectividad de la suspensión al 8%	162
88. Comparación de la efectividad de las preformulaciones del 5% y 8%.	163

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura No.	Página
1. Descripción de las diferentes hojas y frutos del naranjo.	33
2. Mesocarpo fresco de Naranja Agria (<i>Citrus Aurantium</i>)	70
3. Gráfico de consumo poblacional de medicamentos	156
4. Gráfico de período de padecimiento de estreñimiento	157
5. Gráfico de encuesta del olor de la suspensión	158
6. Gráfico de encuesta del color de la suspensión	159
7. Gráfico de encuesta del sabor de la suspensión	160
8. Gráfico de la efectividad de la suspensión al 5%	161
9. Gráfico de la efectividad de la suspensión al 8%	162
10. Gráfico de comparación de la efectividad de la preformulaciones del 5% y 8%	163

ABREVIATURAS

°C: grado centígrado

Cps: centipoises

CUF: unidades formadoras de colonias

g: gramo

L: Litro

mL: mililitro

NaOH: Hidróxido de sodio

rpm: revoluciones por minuto

TS: Test Solution

Resumen

Un padecimiento que a lo largo de la historia de la humanidad ha sido una problemática común es la constipación intestinal ya que ha afectado a la mayoría de personas sin hacer distinción de clase, sexo o edad.

Para solucionar dicho problema han sido muchas las alternativas que se han buscado desde las de origen natural (hojas, raíces, frutos, etc. de muchas plantas), hasta las de origen sintético (medicamentos).

Se procedió a desarrollar esta investigación para la obtención de una preformulación de una suspensión laxante como una alternativa de tratamiento para combatir el estreñimiento, además de haber utilizado un sub-producto (mesocarpo de naranja agria) que es generalmente desechado.

La investigación se desarrolló en 3 etapas: Investigación Bibliográfica, Investigación de Campo, y Trabajo Experimental.

La Investigación Bibliográfica consistió en recopilar y seleccionar toda la información necesaria para el desarrollo del trabajo para lo cual se visitaron diferentes instituciones. En la Investigación de Campo se llevó a cabo la

recolección de muestras, para ello se seleccionaron 16 naranjas al azar de un puesto que tenía una cantidad aproximada de 1000 naranjas agrias.

Una vez realizada la recolección de muestras se procedió a iniciar el trabajo experimental con el tratamiento del mesocarpo para la obtención de la sub-muestra que fue utilizada para elaborar las diferentes preformulaciones de la suspensión hasta lograr obtener la que cumplió con los parámetros de calidad establecidos de las suspensiones; presentando la desventaja de que debido a las propiedades mucilaginosas que están presentes en el mesocarpo de la naranja no se pudo incrementar esta a una concentración mayor del 8%.⁽¹⁾

Al obtener la preformulación de referencia se procedió a la elaboración de 3 lotes de producción consecutivos para someter a estudios de estabilidad acelerada a los intervalos de tiempo estipulados por la Norma de Estabilidad Salvadoreña de Medicamentos⁽⁹⁾

Seguidamente se fabricaron 2 lotes de 65 L en las concentraciones de 5% y 8% de mesocarpo de naranja con las cuales se realizó el estudio clínico para verificar la efectividad de nuestra preformulación; dicho estudio se realizó en la Brigada Médica de Arena a un total de 100 personas con problemas de estreñimiento, la dosis medicada fue de 15mL cada 12 horas por un período aproximado de 20 días. En la cual se determinó que la concentración del 8% fue la que tuvo mayor incidencia sobre la población sometida a evaluación.

CAPITULO I
INTRODUCCIÓN

1.0 INTRODUCCIÓN

En El Salvador, el naranjo, a pesar de su origen oriental ha llegado a ser uno de los árboles más utilizados, debido a lo sabroso de su fruto y a las propiedades medicinales de sus hojas y flores; sin mencionar su función ornamental la cual es ampliamente superada por las aplicaciones de sus flores y frutos tanto en la medicina natural como en la composición de la dieta humana.⁽¹⁹⁾

Cuando nos referimos al naranjo hablamos de dos especies similares en cuanto a su forma pero diferentes en su utilización, nos referimos al naranjo agrio *Citrus aurantium* y al naranjo dulce *Citrus aurantium var sinensis*.⁽¹⁹⁾

Para muchas empresas que utilizan este fruto por ejemplo, "La Salud", "Tampico", etc., la materia prima de la que se hace uso específicamente es el endocarpio y el residuo orgánico resultante luego de la obtención del mismo, es eliminado; ya sea por no contarse con la información necesaria para su utilización o por carecer de la tecnología necesaria para procesar este subproducto.



La presente investigación demuestra la importancia que tiene especialmente el bagazo de la naranja, debido al efecto laxante que le proporcionan los componentes que lo conforman. La utilización del bagazo como materia prima, permitiría brindar otra alternativa para la elaboración de una preformulación que contribuya a la solución de una de las problemáticas de salud más frecuentes en la población.

Se pretendió elaborar un estudio, que sirva de soporte a futuras investigaciones orientadas al perfeccionamiento de la preformulación que se realizó. A fin de garantizar un producto de calidad e inocuidad óptimas para el consumo humano, se elaboraron los siguientes análisis a nivel de laboratorio:

1. Análisis microbiológico: Permitió determinar la inexistencia o crecimiento de microorganismos en un período determinado.
2. Análisis físico: olor, color, sabor, pH, densidad.
3. Estudios de estabilidad: se realizó a 25°C y 40°C, por el periodo estipulado por la Norma Salvadoreña de Estabilidad de Medicamentos con el objeto de asegurar su vida útil.
4. Estudios clínicos: Tuvo como propósito comprobar el efecto laxante de dicho producto, así como las concentraciones adecuadas para ser utilizadas en diferentes personas.

CAPITULO II

OBJETIVOS

2.0 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL.

Preformular una gel laxante a partir del *Citrus aurantium* (bagazo de naranja agria).

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.

2.2.1 Realizar pruebas Fitoquímicas al mesocarpo de la naranja agria pulverizado.

2.2.2 Desarrollar diferentes preformulaciones a partir del mesocarpo de la naranja agria pulverizado.

2.2.3 Efectuar pruebas de estabilidad física acelerada.

2.2.4 Realizar pruebas físico-químicas al producto en proceso y terminado y pruebas microbiológicas al producto terminado.

2.2.5 Comprobar el efecto laxante de la preformulación seleccionada en personas adultas.

CAPITULO III
MARCO TEÓRICO

3.0 MARCO TEÓRICO

3.1 EL NARANJO

3.1.1 ORIGEN DEL NARANJO

El naranjo amargo es un árbol originario de extremo Oriente, tradicionalmente de China, traído a Europa, principalmente a Sicilia y España, en la Alta Edad Media por los musulmanes. Por otra parte, las primeras naranjas dulces conocidas en Europa parece que fueron introducidas por los portugueses desde la India en los albores del siglo XVI.

En 1565 los españoles llevaron esta fruta a América, donde plantaron naranjos en la ciudad de San Agustín, en Florida y en California, actualmente uno de los principales productores del mundo. No obstante, hay que decir que el primer agrio que conocieron los europeos fue el Cidro, del que existen antiguas referencias en Grecia, de ahí el apelativo de cítricos. También el nombre del género botánico, Citrus, deriva del griego Kitros, que era como designaban a aquel fruto.⁽⁷⁾

La naranja se dice en latín Aurantia, por su color de oro, en lenguaje dravídico (de la India) Narayan, que quiere decir perfume interior. En árabe, procedente del lenguaje persa, Narendj.⁽¹⁸⁾

En Túnez, desde tiempo inmemorial, se rinde una especie de culto a este árbol, siendo objeto de multitudinarias fiestas en la histórica población de Nabeul. Todos los años, entre finales de abril y comienzos de mayo, la pintoresca ciudad de Nabeul (55.000 habitantes), famosa por su preciada y artística cerámica de vidriados tonos azul, verde y blanco, celebra su tradicional Fiesta de las Naranjas, que coincide con el Festival de las Flores; un verdadero punto de encuentro de miles de personas que llegan no sólo de todo Túnez, sino de los demás países del Magreb.⁽¹⁸⁾

3.1.2 CORTEZA DEL FRUTO.

La corteza de los frutos algo verdes contiene del 5 al 14 % del glucósido flavónico (bioflavonoide) hesperidina, que desaparece gradualmente al madurar. Tiene propiedades protectoras de los vasos sanguíneos, de interés en el tratamiento de la fragilidad capilar.⁽⁴⁾

La corteza de los frutos maduros contiene también hasta 1,5 g. de esencia por cada kilogramo, formada principalmente por d-limoneno y una pequeña cantidad de aldehído decílico. Los frutos algo verdes tienen mayores cantidades de esencia en la corteza. Dicha esencia es lo que identificamos cuando decimos de algo "huele a naranja".⁽⁷⁾

3.1.3 HOJA

Las hojas contienen en diminutas glándulas una esencia que recibe el nombre de petitgrain, que encuentra aplicaciones en perfumería. Está compuesta principalmente por d-limoneno, l-linalol y acetato de linalilo. Es muy similar a la esencia de la cáscara del fruto.⁽⁴⁾

También en las hojas se forma un alcaloide, la l-estaquidrina, muy soluble en agua y de sabor amargo, que se encuentra también en algunas labiadas del género *Stachys*.⁽⁷⁾

3.1.4 FLOR.

El Azahar, vocablo nítidamente árabe, es la flor del naranjo, del limonero y del cidro, aunque aquí nos referiremos a la flor del naranjo amargo, la cual contiene una esencia de mayor calidad.⁽⁴⁾

Las flores contienen aproximadamente del 0,03 al 0,04 % de esencia de composición muy compleja y gráfisimo olor. Además poseen un principio amargo, betaína y flavonoides.

Dicha esencia es de color amarillento o parduzco, de sabor primeramente dulce y después amargo.⁽⁷⁾

Con posterioridad a los trabajos de Linneo, la primera descripción completa de la subfamilia de las *Aurantioideas*, fue publicada por De Candolle (1824). En ella considera la existencia de 11 géneros y 43 especies de cítricos. Cabe anotar que actualmente se propone la existencia de 33 géneros y 203 especies(Swingle, 1967).⁽⁶⁾

De acuerdo con Oliver (1861), enfatizando en las especies hindúes, la subfamilia de las *Aurantioideas* puede subdividirse en 10 géneros y 45 especies.

Hooker (1875) incluye una detallada sección sobre la subfamilia de las *Aurantioideas*, a la cual considera integrada por 13 géneros y 43 especies.

Enmanuel Bonavia (1888), publicó una monografía sobre los naranjos, limoneros y otros cítricos cultivados en la India, con una serie de teorías ingeniosas pero poco científicas, sobre la morfología y la filogenia de los cítricos.

Una de las contribuciones más importantes a la taxonomía de los cítricos es el trabajo de Engler, botánico de renombre y especialista en la familia de las *Rutáceas*. Su primera monografía (1896), incluye 14 géneros y 71 especies dentro de la subfamilia de las *Aurantioideas*, mientras que en la última revisión

de su trabajo (1931) el número de géneros y de especies aumentó a 29 y 180, respectivamente. ⁽⁶⁾

3.2. HISTORIA DE LA TAXONOMIA DE LOS CITRICOS

3.2.1 ENFOQUE HORTICOLA DE LA TAXONOMIA DE LOS CITRICOS

Las principales especies de cítricos se agrupan bajo los géneros Citrus, Fortunella y Poncirus, todos ellos pertenecientes a la familia de las Rutaceas.

Estos tres géneros son probablemente los mas estudiados por el hombre desde los puntos de vista botánico y hortícola.

La mayoría de los cítricos cultivados y sus parientes silvestres son nativos del sudeste de Asia y de Oceanía, aunque un grupo de especies parece haberse originado en África. Desde épocas remotas las formas mas finas de cítricos fueron seleccionadas y propagadas por los pueblos asiáticos. En estos lugares se produjeron polinizaciones cruzadas naturales por medio de insectos, y nuevas selecciones hechas por el hombre, dando origen a la gran diversidad de formas híbridas que oscurecen considerablemente los límites entre las diferentes especies. ⁽¹¹⁾

Fuera de las hibridaciones naturales y las seleccionadas hechas por el hombre, el grupo de cítricos tiene una serie de peculiaridades botánicas que contribuyen

a la dificultad de su tipificación taxonómica. Entre estas se destacan las siguientes:

- Relativa facilidad de hibridación entre especies de un mismo género, y aun entre especies de género diferente.
- Ocurrencia de poliembrionia o formación de embriones adventicios viables en el tejido nucelar de muchas especies. En algunos casos, el embrión sexual o verdadero aborta, desarrollándose solamente los embriones nucleares que reproducen las características de la planta madre.
- Rejuvenecimiento por neofiosis producidos en plantas de origen nucelar, a partir de plantas senescentes propagadas asexualmente por largo tiempo.
- Producción espontánea de formas tetraploides en algunas especies.

Todos estos factores coadyuvan a la aparición de individuos bastante diferentes a la población progenitora y al establecimiento arbitrario e injustificado de nuevas especies.

Otro factor que ha contribuido a la confusión existente en la taxonomía de los cítricos es el hecho de la mayoría de las clasificaciones y revisiones de literatura se basan en un criterio más hortícola que botánico.

Para la descripción de la forma de las hojas y los frutos se usara la nomenclatura presentada a continuación.⁽¹¹⁾

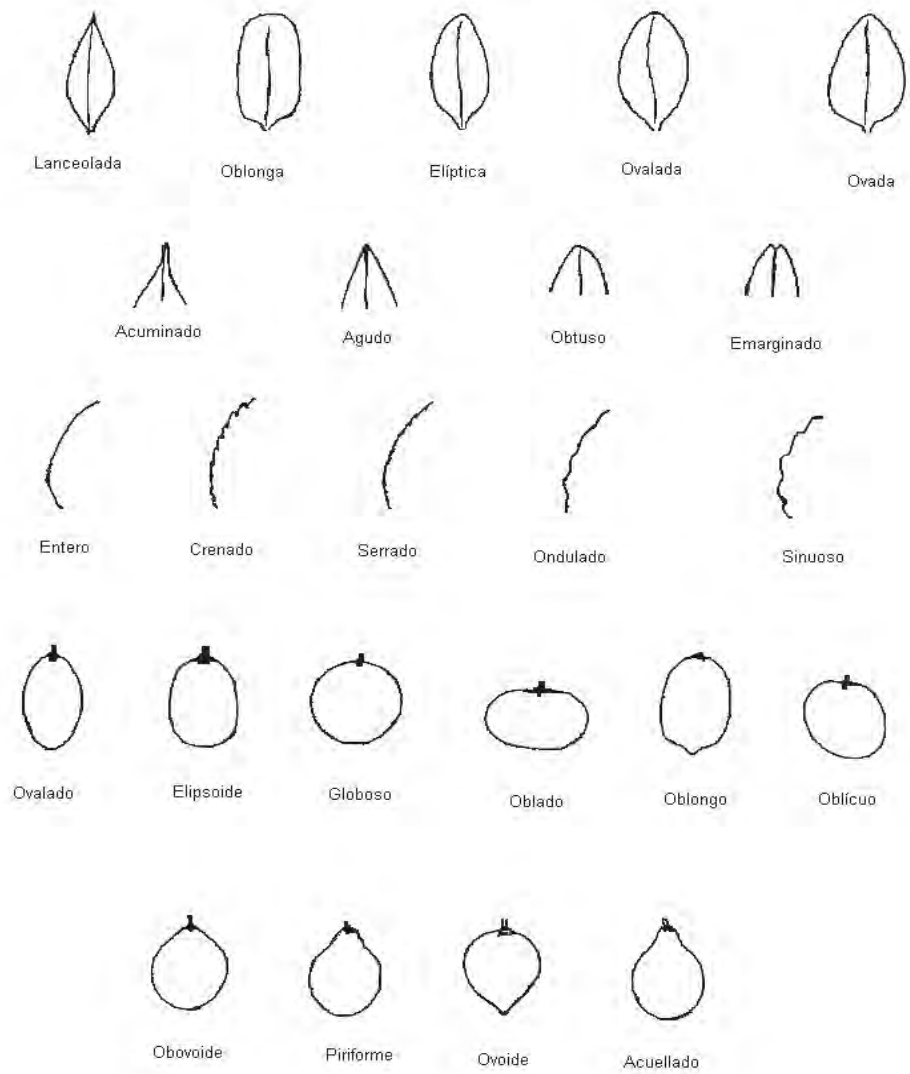


FIGURA No.1. DESCRIPCIÓN DE LAS DIFERENTES HOJAS Y FRUTOS DEL NARANJO

3.3 CLASIFICACION DE LAS AURANCIÁCEAS.

Los árboles de esta interesante y notable familia de las Auranciáceas, del genero Citrus y otros, han dado lugar a diversas especies y variedades cuya clasificación hasta hoy es confusa, debido al gran numero de clases de híbridos al que ha dado lugar su antiquísimo cultivo y adaptación a climas distintos al de su origen. Risso y Poitean dieron en el siglo pasado la clasificación clásica para este interesante árbol, siendo la división más importante de estos árboles que citan por su orden alfabético y no por su importancia, como sigue ⁽¹¹⁾

3.3.1 GRUPOS O ESPECIES.

Bergamota

Cidrero

Fortunella o umquat

Limonero

Mandarinerero

Naranja agria

Naranja dulce

Pomelo

Toronjo

Trifoliata ⁽¹¹⁾

De todas las especies existen un sin fin de variedades y subvariedades.

3.3.2 EL GENERO CITRUS

El género *Citrus* se subdivide en dos subgéneros: el subgénero *Citrus*, que incluye 10 especies, entre las que están las 8 cultivadas, y el subgénero *Papeda*, que incluye 6 especies no cultivadas. Ambos subgéneros se distinguen claramente por caracteres de las hojas, las flores y los frutos. ⁽¹¹⁾

3.3.3 EL SUBGENERO CITRUS.

Este subgénero agrupa a las 10 especies mencionadas y a 4 variedades botánicas. Dentro de estas especies, solamente *Citrus indica* y *Citrus tachibana* no son cultivadas comercialmente.

<i>Citrus sinensis</i>	Naranja dulce
<i>Citrus aurantium</i>	Naranja agria
<i>Citrus reticulata</i>	Mandarino
<i>Citrus grandis</i>	Shaddock
<i>Citrus paradisi</i>	Toronja
<i>Citrus medica</i>	Citrón
<i>Citrus limon</i>	Limonero real
<i>Citrus aurantifolia</i>	Lima ácida
<i>Citrus indica</i>	Naranja silvestre hindú
<i>Citrus tachibana</i>	Naranja tachibana ⁽¹¹⁾

3.4 EL GRUPO DE LOS NARANJOS. (VER ANEXO 1)

3.4.1. LOS NARANJOS AGRIOS.

Por varios siglos el naranjo agrio fue el único cítrico conocido en Europa, antes de la llegada de otras especies traídas del Oriente por los navegantes. En Sevilla, España, existen 2000 hectáreas cultivadas de naranjo agrio, principalmente para el abastecimiento de las fábricas inglesas de mermelada.

En Calabria, Italia, hay alrededor de 3500 hectáreas plantadas con la forma de naranjo agrio de la cual se extrae el aceite base para la fabricación del agua de colonia.

Este grupo de las Auranciáceas se menciona no porque su fruto tenga importancia como deleite de paladares delicados, sino por los productos que derivados de este árbol se obtienen, los que son tal vez de mayor importancia que la mejor variedad de naranjo de fruto dulce.⁽¹²⁾

El naranjo agrio es semejante al naranjo dulce, tanto en porte, altura, así como en el follaje, el cual es verde oscuro, algo mas grande que las hojas del naranjo dulce, con aletas muy pronunciadas; su flor es blanco nítido, con mayor porcentaje de aceite esencial que las flores de las otras Auranciáceas; el fruto es esférico, algo aplanado u ovalado, de color

amarillo rojizo mas o menos intenso, según la variedad; la piel es rugosa o poco lisa, con vejiguillas oleicas cóncavas, no convexas como otros grupos de Hesperidina; su pulpa es ácida, amarga, pero no tanto como la de los limones ácidos y con diámetro aproximado de 2mm.

De los naranjos agrios son mas vigorosos y resistentes que los naranjos dulces u otras Auranciáceas y por esto se usa para porta-injerto, con la ventaja de que a este naranjo no lo ataca la gomosis, con la intensidad que a los otros.⁽⁶⁾

Ubicación taxonómica.

Por largo tiempo se creyó que los naranjos dulce y agrio pertenecían a la misma especie botánica. No obstante, ambos cítricos son lo suficientemente diferentes como para pertenecer a dos entidades taxonómicas diferentes y válidas. Se considera que los naranjos agrios se agrupan bajo la especie *Citrus aurantium*.

Cultivo.

El naranjo agrio tiene las mismas exigencias que cualquier otro naranjo, es más resistente a climas templados y fríos, donde la temperatura descienda de 1 a 2 grados bajo cero.

Clasificación hortícola.

Los naranjos agrios pueden ser clasificados para fines hortícola en tres grupos naturales.

1. Naranjos agrios comunes.
2. Naranjos agridulces.
3. Variantes del naranjo agrio.

Naranjos agrios comunes:

Incluye a los cultivares usados como patrones o para la industria de mermelada.

Un ejemplo es: Sevillano.

Naranjos agridulces:

Los frutos de este grupo tienen menor acidez y mejor sabor que los frutos de los naranjos agrios comunes. Algunas de este se han convertido en silvestres en ciertas regiones del Paraguay y de Florida.

Variantes del naranjo agrio:

Este grupo incluye una serie de formas con características muy peculiares, con respecto a los naranjos agrios de los otros grupos. En general son plantas más pequeñas y con frutos muy pequeños también. Algunos cultivares de este grupo son plantados para la extracción de esencias de perfumería y para fines ornamentales. Como ejemplo se pueden citar: Chinotto, Bergamota. ⁽¹²⁾

A diferencia de muchas otras frutas, las naranjas no continúan su proceso de maduración una vez separadas del árbol, por lo que su calidad depende de que se haya elegido el momento justo para recogerlas. Como cosa curiosa en los años en que hace poco frío en otoño la naranja retarda su madurez, al revés de lo que ocurre con las demás frutas, las cuales maduran mejor y más pronto con el calor solar. La calidad de la naranja, su punto de maduración, viene marcada por la correcta proporción de azúcar y acidez.

Cuanto más cálido es el lugar donde se cultiva la naranja más proporción de azúcar contiene. Por eso en los lugares algo fríos pueden desarrollarse buenos tamaños de naranjos, como se comprueba en la misma Galicia, pero son poco dulces. Por el contrario, los limones gallegos y del norte son más aromáticos y medicinales que los del sur (tienen más acidez).

La piel de la naranja permite el paso del aire porque es muy porosa, y esto conlleva a un desecamiento interno de la fruta. Para retardar este proceso, en el embalaje se cubre la naranja con una capa de cera (parafinado). La desventaja es que durante esta operación se suelen añadir fungicidas, entre ellos el detestable difenil, muy tóxico para nuestro sistema nervioso, para protegerlas de los ataques criptogámicos alargando así su "vida comercial". ⁽¹²⁾

3.5 UTILIZACIÓN DE RESIDUOS DE AGRIOS.

Todo lo que forma una naranja puede utilizarse para un fin provechoso. Cuando se sirve fresca generalmente se desechan la cáscara y las fibras anteriores, pero no sucede lo mismo cuando se trata la naranja. La cáscara se utiliza para hacer mermelada y para dulces, como alimento para ganado y como fuente de vitamina P (Rutina).

Los gajos se enlatan. El jugo es una base para refrescos, jugos concentrados, congelados y en polvo, vino y un aceite destilado que se emplea en perfumería y jabón. La pulpa que queda después de la extracción del jugo se emplea como alimento para el ganado.

Cuando se trata completamente, pueden elaborarse muchas cosas con la naranja, así como con las demás frutas cítricas el metano, gas que se utiliza como combustible en una fábrica de productos cítricos; el ácido cítrico, que se emplea para un gran número de objetos; el ácido ascórbico o vitamina C; un aceite que se obtiene en frío y otro aceite sin terpeno, ambos empleados como sabores; melazas como alimento para animales o para producir un jarabe, levadura o pectina; la pulpa seca como forraje o para producir vitamina P (Rutina) y pectina; la narinjina, un glucósido muy amargo que emplean los ingleses para elaborar mermeladas, bebidas y hasta en medicinas. ⁽¹²⁾

Después de extraído el zumo, como principales subproductos pueden citarse la pulpa, melazas, aceites esenciales, aceites de prensado, pectinas, etc.

Del aceite de melazas puede extraerse casi la totalidad de D-limoneno, del cual puede fabricarse L-carvona, que es una esencia de aroma semejante a la menta; el aceite de melazas se consume en las fábricas de pinturas y barnices, en las de plásticos, en la de jabones y como base de esencias. En la piel de la naranja se encuentran 2 flavonoides, la narinjina y la hesperidina, que pueden ser susceptibles de aplicación.

El zumo de naranja desechado puede destinarse a la obtención de alcohol mediante fermentaciones, o de ácido láctico por un proceso análogo.

De las semillas se extrae un aceite semejante al de cacahuates, con el que puede competir, y cuyo aroma, recién extraído el aceite, es semejante al de oliva; hidrogenándolo, se obtiene una margarina de calidad. La cantidad de aceite que puede extraerse equivale a un 5% del total del fruto y las fracciones de inferior calidad encuentran aplicación en jabonería. La cascarilla de la semilla es un fertilizante para el suelo. Y las aguas residuales de las fábricas que elaboran zumos de agrios pueden utilizarse en fermentaciones industriales para obtener antibióticos, glicoles, ácido láctico, etc.⁽¹⁶⁾

De la porción interna de la cáscara de los frutos cítricos o del bagazo de las manzanas exprimidas se obtiene la PECTINA por extracción con ácidos diluidos. Esta es un hidrato de carbono que se deriva del griego y significa congelado o coagulado. Es un coloide hidrófilo natural constituido por un poliurónico del ácido galacturónico. Su peso molecular es de 100,000 a 250,000.

La pectina tiene no menos de 6.7% de grupos metoxilo y 74% de ácido galacturónico. El poder gelificante y la viscosidad de sus soluciones dependen del número de unidades de ácido galacturónico de la molécula.⁽¹⁶⁾

De las pieles o pulpa de la industria de zumos de agrios se obtiene un 2 a un 4% de pectina. Las etapas principales del proceso consisten en la preparación de la piel para su extracción, separación de glucósidos amargos y azúcares; conversión de la protopectina en pectinas solubles; filtración y extracción de la pectina y precipitación, purificación y secado de la pectina obtenida.

Las aplicaciones de las pectinas de agrios son muy numerosas. Las más importantes son: en confitería, previa una desterificación parcial de la que se obtiene un producto con un bajo número de metoxilo, se utilizan para la elaboración de caramelos con un bajo contenido en azúcar.

Para gelificarse estas pectinas precisan estar en presencia de un ión metálico, como el calcio, mas bien que con ácidos o con una elevada concentración de azúcares. Con ellas se elaboran jaleas, caramelos, etc.

Para la industria farmacéutica las pectinas presentan propiedades notables, sobre todo para tratar ciertas afecciones del tubo digestivo. El pectinato de níquel es eficaz para el tratamiento de algunas disenterías y los de níquel, cobalto, manganeso, plomo, cinc, cobre, calcio, etc., tienen propiedades bactericidas.

Los pectinatos de calcio pueden usarse también en vendajes de cirugías. Muchos productos farmacéuticos se estabilizan a base de pectinas. Y como emulsificantes de aceites, ciertos mucílagos, estabilizantes de látex, etc.

La cáscara de los citrus es rica en pectina, modificándose la cantidad según la estación y la variedad.⁽¹⁶⁾

La pectina se encuentra en los frutos bajo una forma insoluble conocida como protopectina, la que es convertida en la forma soluble por calentamiento del fruto con ácido diluido. Esta solución de pectina puede precipitarse con alcohol o mediante salado, y después se lava.

La pectina se presenta en polvo fino o grueso de color blanco amarillento, casi inodoro y de sabor mucilaginoso. Es completamente soluble en 20 partes de

agua, formando una solución viscosa, opalescente, coloidal, que tiene reacción ácida al tornasol; cuando se calienta una parte de pectina con 9 partes de agua se forma, al enfriarse, un gel rígido. ⁽¹⁶⁾

Uso de la pectina:

En cuanto a sus usos medicinales las naranjas son recomendables para combatir el estreñimiento. Las personas simpaticotónicas (estreñidas habituales) si toman naranjas con pan integral tostado, sobre todo en el desayuno, no hay estreñimiento que se resista. La naranja obliga al hígado a fabricar y excretar más jugo, lo que produce un fuerte estímulo intestinal, pues es sabido que lo que realmente purga es la bilis.

Tomada la naranja en ayunas, a primera hora, es cuando más fuerte produce su efecto laxante. ⁽¹⁶⁾

La pectina es como un agente protector coloidal, tiene la propiedad de conjugar las toxinas y de exaltar la función fisiológica del tracto digestivo, debido a sus propiedades físicas, químicas y antibacterianas.

En la porción superior del tracto intestinal la pectina forma un área superficial de partículas ultramicroscópicas, capaces de efectuar la absorción coloidal de las toxinas. La eficacia de la pectina en el tracto gastrointestinal se debe principalmente a su acción coloidal. ⁽⁸⁾

Otros polisacáridos que se hallan también en los tejidos de las plantas y en las paredes intercelulares están constituidos por las sustancias pépticas, que en solución presentan un aspecto gelatinoso.

Estas sustancias que suelen encontrarse en muchas verduras y frutas, en concentraciones inferiores al 1% pueden producir en los zumos de frutas una gelificación casi completa. Esta propiedad así como el hecho de que actúen como agentes emulsificantes, hace que tengan numerosas aplicaciones industriales.

Suelen obtenerse de subproductos de la industria de conservas, tales como pieles de naranja o residuos de manzana en la industria sidrera, o bien de la pulpa de remolacha.

Las sustancias pépticas, están formadas por tres moléculas que pueden considerarse independientes y que son la galacturonana, arabana y galactana; la primera de ellas, la más importante, es un polímero lineal de unidades de ácido D- galacturónico con enlaces alfa 1,4 y puede estar total o parcialmente esterificado. El alcohol que participa en el éster es predominante metanol.⁽¹⁷⁾

3.6. Sustancias pépticas: Constituyen un grupo complejo de hidratos de carbono de naturaleza coloidal que pueden obtenerse a partir de plantas y que contienen unidades de ácido D-galacturónico formando cadenas. Los grupos

carboxilo de estos ácidos pueden esterificarse, parcial o totalmente, mediante grupos metilo, neutralizándolos con una o varias bases.

3.6.1 Protopéctina: Es la parte insoluble en agua de las sustancias pépticas y, mediante ligera hidrólisis, produce pectina o ácidos pectínicos.

3.6.2 Ácidos pectínicos: Este término se aplica a los ácidos galacturónicos de naturaleza coloidal que contienen una cantidad elevada de grupos metílicos. Los ácidos pectínicos, en condiciones apropiadas, pueden formar geles con el azúcar, y ácidos, si el contenido en metoxilo es bajo, incluso en ciertos iones metálicos. Las sales de los ácidos pectínicos son normales o forman pectinatos ácidos.

Aunque en la bibliografía se observa cierta confusión en cuanto a la constitución de la pectina, recientemente ha sido posible dilucidarla, pudiendo considerarse como una mezcla esterificada con grupos metilo de galacturonana, galactana y arabana, en los cuales algunas de las moléculas de la primera están químicamente enlazadas a otras de galactana arabana.⁽¹⁷⁾

Así, puesto que la pectina no está totalmente unida, sino que es una mezcla, cabe esperar que existan distintas clases según la proporción de los tres grupos mencionados de galacturonana, galactanana y arabana.

También la proporción de estos polisacáridos en mezclas aisladas varía según los métodos de extracción y purificación empleados. Al parecer, existe asimismo b-ramnosa después de la hidrólisis pero lo que se obtiene de esta operación son, sobre todo, ácidos D-galacturónicos, D-galactosa y b-arabinosa. Parece que los grupos acetilo varían según la fuente de donde provienen las pectinas.

También se han aislado arabanos y galactanos al extraer las pectinas de algunos productos, lo cual hace suponer que estos hidratos de carbono están unidos mediante fuerzas de carácter secundario. Dichos cuerpos pueden hallarse unidos mediante covalencias o por enlaces del tipo éster.

La presencia de ácidos urónicos continuos hace que el ácido pectínico sea resistente a la hidrólisis ácida. Los enlaces glucosídicos de un ácido glucorónico son siempre más resistentes a la hidrólisis que otros tipos enlaces glucosídicos.⁽¹⁶⁾

Son varios los derivados que se conocen de la pectina: los acilatos se obtienen tratando una mezcla de ácido acético y anhídrido acético con pectina sometida previamente durante unos días a una solución al 0.5N de ácido perclórico. Si el tratamiento previo de la pectina se hace con formamida a 50 °C da origen a la gelificación y facilita la acilación con los anhídridos acéticos, propiónico o butílico en presencia de piridina a 30-50°C.

Así mismo, cabe obtener pectina tratándolo con de y sulfúrico, pero en esta reacción siempre se degrada algo el compuesto. En otros sistemas una parte de pectina se trata con 50 partes de ácido nítrico fumante de peso específico 1.54 durante una hora a 0°C.

El nitrato se recupera inyectando vapor a la mezcla, agitando fuertemente en agua fría y lavando con agua y finalmente con etanol, hasta quedar eliminado el ácido nítrico. El nitrato de pectina es una materia fibrosa que contiene grupos de nitrato en cantidad de 1.8 cada ácido D-galacturónico. ⁽¹⁶⁾

Conocida desde hace siglos la preparación de jaleas de frutas, puede decirse que con estos productos se inicio el estudio de las pectinas y materias pécticas; sin embargo, no adquirió importancia comercial hasta los albores de este siglo.

En ocasiones, estos jugos gelificantes fueron combinaciones de zumos de fruta y de pectina extraída de la pulpa insoluble, mientras que en otras representaban concentrados, esterilizados por el calor, de zumos de fruta totales.

El contenido en pectinas de cada planta es variable, pues depende de su edad, del fruto, épocas de maduración, influencias tipo ecológico, e incluso de las distintas especies.

La base teórica que dado mayor impulso a su producción a escala industrial se relaciona con el descubrimiento de lo que significa la proporción pectina-azúcar-ácido y al mismo tiempo con la importancia que puede tener el determinar la acidez en la fabricación de jaleas.

En 1913 apareció una patente dando las normas para obtener pectinas a partir de manzanas, normas que imprimen un verdadero impulso a la fabricación de este producto, la relación de dicha patente, en líneas generales es la siguiente: las sustancias que forman jaleas o gelatinas pueden obtenerse de hortalizas y frutos. ⁽¹⁶⁾

Estos frutos contienen sustancias pécticas en cantidad, extrayéndose el zumo azucarado mediante prensado. También puede realizarse valiéndose de difusión con agua. La pulpa así preparada se hierve con agua a la cabe añadir cierta cantidad de ácido, pero no siempre es necesario, dependiendo ello de la madurez del fruto; esta acidez facilita la extracción. El tratamiento de la pulpa debe hacerse en un digestor bajo presión.

De esta forma, los líquidos que contienen la pectina a partir de la pulpa están desprovistos de azúcares naturales, por lo cual los frutos resultan inadecuados para gelificar por si mismos y el liquido puede ser concentrado cuanto se desee.

Para obtener la densidad deseada se evapora al vacío el exceso de agua y se obtiene un jarabe viscoso. Una vez obtenido este a un determinado grado de concentración dada y envasado de modo conveniente puede conservarse indefinidamente.

Este invento significó el progreso más importante en la industria de jaleas pécticas. Como cifra destacada de fabricación se cita la de 18 millones de botellas de un producto similar denominado "Certo", del cual en 1929, en los Estados Unidos, llegó a consumirse cerca del 40% en la preparación casera de jaleas y membrillos.

El 60% de la pectina que se fabricaba en los Estados Unidos en 1940 procedía de la industria de los agrios. Esta cifra tan elevada se debe al gran auge que en aquella nación tiene dicha industria, lo cual hace que el producto resultante pueda obtenerse a un precio económico. En Alemania también tuvo mucha importancia la fabricación de pectinas a partir de las manzanas y asimismo se obtuvieron algunas pectinas de la remolacha.

Durante la segunda Guerra Mundial, la pectina fabricada sustituyó a la manteca y otros alimentos similares.

En 1917, en Inglaterra se inicia la fabricación de pectina de manzana con el nombre comercial de “Elpex”.⁽¹⁶⁾

3.6.3 PROCESO INDUSTRIAL.

En las instalaciones de pectina hay que efectuar las operaciones con gran cuidado si se pretende obtener un alto rendimiento. Para su fabricación existe una gran diversidad de maquinaria, pero es de interés señalar la conveniencia de establecer una severa vigilancia en las condiciones en que se extraen y purifican jugos, con objeto de obtener un producto de calidad excelente y uniforme.

Es importante que el agua sea de absoluta pureza, procurando que la excesiva proporción de iones cálcicos y magnésicos no ocasione subsiguientes dificultades. Moderadamente, para purificar el agua se emplean resinas de cambio iónico, facilitando así las operaciones.

Hacemos notar que la sensibilidad de las pectinas a los cationes aumenta cuando disminuye el contenido en esteres, sobre todo para la fabricación de pectinas de bajo contenido en esteres, con un 3 a un 7% de metoxilo. La pureza del agua es un factor importante tanto si se trata de obtener ácidos pécticos como pectinas.

La extracción de éstas es por lo general en proceso discontinuo; la piel o el marco de la manzana se extraen en depósitos mediante prensas semejantes a las empleadas para extraer zumo de uva.

En la actualidad se intenta establecer procesos continuos en la mayoría de operaciones. Procesos que emplean de ordinario extractores en contracorriente y que se aplican casi siempre en la fabricación de pectinas a partir de agrios.

Dicho proceso está diseñado para extraer las pectinas de la corteza de la naranja, subproducto que resulta de la extracción del zumo, pero que no se sabe que resultado puede dar efectuando la misma operación con las manzanas.⁽¹⁶⁾

3.7 EXTRACCIÓN DE PECTINAS DE AGRIOS.

En las fabricas conserveras o de zumos de frutos cítricos se acumulan considerables cantidades de cortezas de naranja y de toronja, preferentemente, que pueden aprovecharse para la extracción de pectinas. Las toronjas y naranjas la contienen en cantidades que oscilan entre el 20 y 50% sobre materia seca.

La fabricación mas importante de pectina se consigue de la corteza de limón, que en general es un subproducto de los concentrados de este fruto. En la

producción de ácido cítrico a partir de limones se obtiene también una importante cantidad de corteza de limón como subproducto.

La diferencia entre el proceso de extracción de las pectinas a partir de las cortezas de agrios, comparado con el de la manzana, consiste principalmente en que los agrios contienen cierta cantidad de un aceite esencial susceptible de ser utilizado como valioso subproducto para fabricar zumos. Por lo regular, el aceite se separa mediante un lavado con agua y se puede recuperar por centrifugación o decantación. ⁽¹⁶⁾

Después de extraído el aceite y el zumo, las cortezas de los agrios se lavan en aparatos adecuados que al propio tiempo separan las semillas, de las que puede extraerse cierta cantidad de aceite. La cáscara se calienta para inactivar las enzimas. Para ello se necesita una temperatura de 95-98°C durante unos 10 minutos, aunque esta fase puede suprimirse la extracción de la pectina se efectúa inmediatamente, pues siendo así las enzimas no tienen tiempo de actuar.

Para separar los azúcares que pudieran entorpecer la operación se lavan las cortezas con agua, a una temperatura de 50°C. En esta operación suele arrastrarse una pequeña cantidad de pectina que queda compensada por la cantidad de impurezas que se eliminan. Es de recomendar que las aguas del

lavado se hallen exentas de iones magnésicos, cálcicos o de cualquier otro metal, ya que podrían alterar el proceso de extracción.

Una vez lavada convenientemente, interesa prensar la corteza rápidamente para suprimir la mayor cantidad posible de agua. Para ello existen unas maquinas que permiten realizar todo este proceso de forma continua.

Para la extracción de pectinas de agrios, como se indicó al hablar de pectinas de manzana, es factor importante la cantidad de acidez que debe tener el líquido de extracción. En algunos procesos se utiliza ácido sulfuroso al 1%, y entonces se calienta a una temperatura de ebullición durante 30 minutos con un pH de 2.5 y a continuación diluir y calentar a temperatura mas baja para facilitar la disolución muy variable, según la calidad de esta. En algunos casos, y en determinadas condiciones de procedimiento y se ha hecho notar que la relación de 3:1 es la mas conveniente.

A continuación, para exprimir los jugos que contiene la pectina, cabe utilizar un depósito con falso fondo donde pueden escurrirse aquellas. En otros casos, una prensa hidráulica que actúe a presión moderada ha resultado también apropiada.⁽¹⁶⁾

En cualquiera de los casos conviene añadir pulpa de papel u otro preparado de celulosa para ayudar a la operación de escurrido. Y cuando los procesos son continuos, pueden emplearse centrífugas adecuadas.

En la filtración de la pectina de agrios hay que hacer las mismas consideraciones que a propósito de la pectina de manzana. Los sistemas utilizados para dejar la solución de pectina transparente se basan en la precipitación con disolventes inorgánicos, entre ellos etanol o isopropanol, y en la llamada precipitación iónica.

La solución de pectina, una vez purificada, puede secarse mediante pulverización y corriente de aire caliente. Y la extracción puede efectuarse recurriendo a las resinas de cambio iónico con este sistema se simplifican las operaciones, puesto que la corteza de los agrios y los agentes de cambio iónico se separan luego en una centrífuga, yendo la solución de pectinas a los evaporándose y recuperándose la resina de cambio iónico.⁽¹⁶⁾

3.8 CONSERVACIÓN DE PLANTAS MEDICINALES. (VER ANEXO 2)

Las plantas luego de la recolección, contienen una gran porción de agua, esta cantidad de agua es variable según el órgano del cual se trate. En la mayoría de los casos de recolección del vegetal el problema es la conservación de ellos.

El vegetal recolectado se marchita rápidamente, primero consume sus reservas de agua; seguidamente sobreviene inmediatamente la deshidratación.

La deshidratación sobreviene de acuerdo a la textura de los órganos, temperatura y humedad del ambiente. En los vegetales recolectados hay degradaciones enzimáticas las cuales no se manifiestan durante la vida del vegetal, se llevan a cabo cuando todavía subsiste una pequeña cantidad de agua; entre estas degradaciones tenemos: oxidaciones, polimerizaciones, racemizaciones, los cuales afectan a los principios activos del vegetal. Estas reacciones pueden tener lugar en el interior de la misma célula. Existen algunas degradaciones enzimáticas que sobrevienen a la muerte de la planta los cuales son fáciles de percibir y ellas son:

- Modificación del color
- Aparición de olor

La desecación es el procedimiento de conservación más antiguo y el cual se ha ido perfeccionando poco a poco con el tiempo. Existen dos tipos de tratamiento y son:

- Conduce a la inhibición enzimática
- Lleva a la destrucción enzimática

Tratamiento por Inhibición Enzimática.

a. Desecación:

1. Al aire libre y al sol, en los climas cálidos y secos. Este tipo de secado dura desde algunas horas a semanas, dependiendo de la humedad ambiental y la consistencia del vegetal. Esta contraindicado para las flores a los que se les altera el color y para los vegetales con aceites esenciales que sufren pérdida de esencia.

1. Secado a la sombra y bajo abrigo: es casi siempre el preferido.
2. Secado por aire caliente: es indispensable en los países de clima lluvioso.

La temperatura varía dependiendo de la parte de la planta que se va a desecar.

Flores y hojas 20-40 °C

Corteza y raíces 60- 70°C

3. Rayos infrarrojos: frutos deshidratados y legumbres.
4. Desecación en estufas y al vacío.

b. Liofilización.

Es una desecación por sublimación. El agua del producto a desecar, previamente congelados, pasa al estado de vapor, directamente si pasar por el estado líquido.

c. Otros procesos.

El frío generalmente se usa en la industria alimenticia. Trituración con azúcares y sales neutras: se usa para conservar la integridad de las plantas frescas. Se trituran luego de recolección; con lactosa. Todos estos procesos son de inhibición enzimática.

Tratamiento por Destrucción Enzimática.

Este método esta basado en buscar la estabilidad del vegetal aplicando procesos de desnaturalización de las proteínas. Entre estos procesos tenemos:

1. Destrucción de enzimas por alcohol hirviente.

Este proceso no se aplica a la conservación de vegetales enteros.

2. Empleo de calor húmedo.

- Vapor de agua.
- Vapor de alcohol.
- Vapor de otros solventes: metanol

Usado para raíces, corteza, semillas.

1. Empleo de calor seco: utilización de aire caliente a 80 - 110°C; el vegetal no conserva su integridad.
2. Otros procesos:
 - Rayos U.V.
 - Corriente de alta frecuencia.⁽¹⁷⁾

ALMACENAMIENTO DE PLANTAS MEDICINALES.

Debe ser precedido por una selección que elimina materias extrañas, órganos destruidos o mal desarrollados; se clasifica a las drogas de acuerdo a su categoría y calidad.

En el curso de almacenamiento que no debe ser muy largo se debe preservar a la droga de los siguientes factores:

- Humedad.
- Luz.
- Ataque de insectos.

Los lugares de almacenamiento deben poseer las siguientes características:

- Fresco.
- Sombra.
- Ventilados.
- Aire seco.

Se debe tomar precauciones contra los riesgos de incendio. Esta generalmente prohibido un almacenamiento prolongado. Solamente para corteza de la familia de la Rhamneaceas, como Cáscara Sagrada que no deben emplearse hasta después de un año de almacenamiento para que ellos hayan perdido sus propiedades drásticas.⁽¹⁷⁾

3.9 PROPIEDADES DIETETICO-MEDICINALES DE LA NARANJA.

Una naranja de 150 gramos, puede engendrar 75 calorías. Con un pequeño suplemento de aceite de olivo, pan y vino, podría lograrse, en suma, una ración suficiente para llegar al límite de las 2,500 calorías, que son precisas para vivir y para trabajar, sin demasiado exceso.

La monotonía de esta dieta compensaría con las ventajas de la condimentación y con la simplificación, en el tiempo y en el ceremonial de las comidas. Pero además, esta fruta, a la que anuncia la flor más delicada de cuantas existen, contiene en su seno rosado, considerable proporción de misteriosas e imponderables vitaminas, que comunican al organismo virtudes físicas y funciones insospechadas.

Faltan todavía estudios definitivos, del poder vitamínico de la naranja; sobre todo de la naranja española, cuyas numerosas variedades exigen investigaciones muy particulares, en este y otros aspectos. Pero, desde luego,

sabemos por los trabajos de numerosos autores, cuyo resumen se encontrara en el libro de Sttpy y Gyorgy, "Avitominosen", Berlin, 1927, que la naranja ocupa, entre todas las frutas, el segundo lugar por su contenido en vitamina B, ejerce beneficios incontables sobre la fisiología; protege la nutrición de los nervios, excita el apetito y las secreciones digestivas, regula las oxidaciones generales y el aprovechamiento de los alimentos, principalmente de los productos hidrocarbonados y otros similares.

El naranjo necesita del sol durante todo el año para que sus frutos lleguen al grado complemento de madurez, mientras que, los árboles citados y la vid, están medio muertos para la vida, o sea, sin transformar energías solares. El naranjo no deja un solo momento de aprovechar los rayos solares para acumularlos en su savia y es por eso que, la naranja es un estimulante para las glándulas de secreción interna, debido seguramente a la cantidad de vitaminas que encierra y almacena su pulpa. ⁽⁶⁾

3.10 GENERALIDADES SOBRE LAXANTES

Son drogas que afectan la consistencia fecal, aceleran el tránsito de las heces a lo largo del colon y facilitan su eliminación por el recto, con la ventaja que no dan molestias de irritación ni cólicos porque no se absorben. ⁽⁸⁾

3.10.1 Usos.

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

Reducen el exceso de presión sanguínea debido a un esfuerzo indebido en la defecación, especialmente en pacientes con enfermedades vasculares cerebrales y cardíacas. Además alivian la constipación aguda durante el embarazo y el período puerperal, se utilizan como medicamentos prequirúrgicos para preparar el intestino antes de una cirugía o procedimientos radiológicos, protoscópicos o colonoscópicos. Los laxantes también se utilizan para facilitar la excreción de parásitos y del vermífugo, luego de una terapia antihelmíntica, ayuda además a eliminar drogas y elementos tóxicos del tracto gastrointestinal.

Ejemplos: aceite mineral, semilla de lino y zaragatona, goma esterculia, cañafístula, tamarindo, azufre, fenoftaleína, etc. ⁽¹⁾

3.10.2 CLASIFICACION.

Tradicionalmente los laxantes se dividen en 5 grupos:

1. ESTIMULANTE:

Actúan sobre el tracto gastrointestinal aumentando su actividad motora.

Ejemplo: Laxantes antraquinónicos (cáscara sagrada, sen), aceite de ricino.

Ejercen su acción después de 6-12 horas de su administración.

2. LAXANTES SALINOS.

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.

3. LAXANTES DE VOLUMEN.

Son aquellos que tal como su nombre lo dice, aumentan de volumen en presencia de agua formando una solución viscosa o gel, aumentan el peristaltismo por reflejo, disminuyendo el tiempo de tránsito colónico produciendo heces blandas. Su tiempo de acción puede oscilar entre 12-24 horas. Ej. Polisacáridos naturales.

4. LAXANTES LUBRICANTES.

Actúan lubricando el tracto gastrointestinal, ablandan el contenido fecal y facilitan el tránsito de las heces. Ej. Vaselina líquida y aceites vegetales.

5. 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 tensioactivas y humectantes no tóxicas.

En vista de las clasificaciones correspondientes a los diferentes tipos de laxantes anteriormente mencionados, la preformulación a elaborar esta ubicada como un laxante de volumen.⁽⁸⁾

3.11 SUSPENSIONES.

Las suspensiones son sistemas bifásicos o polifásicos heterogéneos que tienen sustancias insolubles, incorporadas en un vehículo o excipiente que aunque fácilmente sedimenten son redispersables por agitación.⁽¹⁾

Las suspensiones poseen una gran importancia debido a que pueden ser dispensados en pacientes que presentan dificultad para deglutir.

Existen dos tipos de preparación de suspensiones:

Preparaciones Extemporáneas: es cuando el vehículo se incorpora hasta al momento de ser utilizados; este tipo de preparados son estables durante siete días sin refrigeración y 14 días en refrigeración.

Preparaciones Definitivas: son aquellos en los cuales el vehículo es incorporado durante su fabricación; su tiempo de vida útil es mayor.

Debe prepararse de un 2 a 3% de exceso de la cantidad total de la formulación para poder prescribir la cantidad exacta que debe dispensarse. También debe incluirse lo siguiente:

- El peso de cada contenedor lleno, corregido para el peso de tara, debe mostrar el equivalente no menor del 100% y no mayor del 110% del volumen etiquetado.
- Las suspensiones acuosas pueden ser preparadas por levigación de la mezcla del polvo a una pasta húmeda con un agente de humedad. Esta pasta es convertida en un fluido libre-flotante por la adición adecuada de vehículo. Porciones sucesivas del vehículo son usadas para lavar el mortero, u otro envase, para transferir la suspensión cuantitativamente a un frasco dispensador calibrado o graduado. La preparación puede ser homogenizada para lograr una dispersión final uniforme.
- Reducir los ingredientes sólidos al tamaño de partícula más razonablemente pequeño.
- Deben etiquetarse con “Agitar bien antes de usar”. ⁽¹⁴⁾

La composición Química General de las Suspensiones es la siguiente:

- Principios Activos Insolubles
- Principios Activos Solubles
- Modificadores de la Viscosidad
- Modificadores de la Tensión Superficial
- Agentes de Dispersión
- Reguladores de pH
- Conservadores
- Modificadores de olor, color, sabor
- Vehículo.⁽¹⁾

Técnica general para la preparación de suspensiones.

- a) Pulverización de materias primas insolubles.
- b) Mezcla y humectación de materia prima insoluble.
- c) Formación de fase acuosa.
- d) Combinación de las fases.
- e) Homogenización.
- f) Agitación y envasado.
- g) Controles de calidad.⁽¹⁾

CAPITULO IV
DISEÑO METODOLOGICO

4.0. DISEÑO METODOLOGICO

4.1 TIPO DE ESTUDIO

El estudio realizado es experimental retrospectivo prospectivo, ya que se trabajo con eventos pasados, presentes y futuros, en Laboratorios López S.A. de C.V.

4.2 INVESTIGACIÓN BIBLIOGRAFICA

La investigación bibliográfica se realizó a través de libros, revistas, tesis, folletos y por internet; en busca de información referida al tema en estudio y de interés.

Los lugares en donde se recolectó dicha información fue:

1. Biblioteca de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador. "Benjamín Orozco"
2. Biblioteca de la Facultad de Ingeniería y Arquitectura de la Universidad de El Salvador.
3. Biblioteca Central de la Universidad de El Salvador.
4. Biblioteca del Centro Nacional de Tecnología Agrícola (CENTA)
5. Biblioteca de la Escuela Nacional de Agronomía (ENA)
6. Biblioteca de Laboratorios López S.A de C.V.
7. Biblioteca de la Facultad de Química y Farmacia y Biología de la Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer (USAM).

4.3 INVESTIGACIÓN DE CAMPO.

La investigación de campo se realizó en el Mercado Colón de la ciudad de Santa Ana, considerando el costo y la ubicación para la fácil obtención de las naranjas que fueron utilizadas para la preformulación de la suspensión que se elaboró.

Universo: 1000 Naranjas agrias *Citrus aurantium*, la cual era la cantidad existente en el lugar de obtención de la muestra.

Muestra: 16 Naranjas Agrias *Citrus aurantium* obtenidas según la fórmula siguiente.⁽³⁾

$$N = 0.5 \sqrt{1000} = 16$$

Sub-muestra: mesocarpo pulverizado de la naranja agria.

Lugar de muestreo: Cítricos del Mercado Colón de Santa Ana.

4.4 INVESTIGACION EXPERIMENTAL.

Materiales, materia prima, reactivos y equipo(VER ANEXO 3)

Obtención de la sub-muestra

1. Tomar la cantidad de 10 naranjas agrias **Citrus aurantium**.
2. Proceder a lavarlas con agua potable y secarlas completamente.
3. Remover totalmente el pericarpio de la naranja.
4. Cortar por la mitad y remover el endocarpio.
5. Colocar en bandeja de aluminio el mesocarpo y exponerlo directamente al sol por dos días cambiando de posición cada cuatro horas, monitoreando la temperatura cada ocho horas.
6. Poner el mesocarpo seco en la estufa durante dos horas a 60°C.
7. Fraccionar el mesocarpo y pasarlo por molino ajustando para obtener partículas finas.
8. Pasar el mesocarpo ya pulverizado por el tamiz de 250 μm . (VER ANEXO 5)



Figura No.2 Mesocarpo fresco de Naranja Agria Citrus aurantium de la sub-muestra.

4.4.1 Pruebas fitoquímicas preliminares. ⁽⁴⁾

Extracción.

A cien gramos de submuestra de Naranja Agria *Citrus aurantium*, añadir 100 mL de etanol 90° y luego reflujar durante 30 minutos, filtrar en caliente y concentrar hasta 20 mL, luego efectuar las pruebas de identificación que se detallan a continuación.

1. Glicósidos saponínicos.

Las saponinas al disolverse en agua, disminuyen la tensión superficial de esta, por lo que al sacudir sus soluciones forman una espuma abundante relativamente estable; hidrólisis de las saponinas se obtienen carbohidratos y una aglicona llamada sapogenina, la cual puede tener un esqueleto esteroideal o triterpénico.

1.1 Prueba de Salkovski:

Tomar 3 mL de extracto concentrado y agregar 5 gotas de ácido sulfurico concentrado, gota a gota por las paredes del tubo y note cualquier cambio de color inmediato o gradual.

1.2 Método de espuma:

Pesar un gramo del mesocarpo pulverizado, colocarlo en un tubo de ensayo, añadir 5 mL de agua destilada, agitar bien por 30 segundos, dejar reposar; si es

una espuma de 3 cm arriba de la superficie del líquido y persiste por más de 15 minutos se presume presencia de saponinas.

2. Glicósidos Flavonoides.

Los flavonoides son pigmentos vegetales que tienen esqueleto C6-C3-C6. A este grupo pertenecen flavonas, isoflavonas, flavononas, catequinas, leucoantocianinas, auronas y chalconas.

2.1 Exposición a vapores de amoníaco.

Exponer directamente a vapores de amoníaco el mesocarpo pulverizado.

Observar cambio en el color del bagazo expuesto.

- Flavonas y flavonoles varían de blanco a amarillo.
- Chalconas y auronas viran de amarillo a rojo.
- Antocianinas viran a rojo intenso.

2.2 Adición de un alcalí.

Colocar 5 g de mesocarpo en un beaker conteniendo 50 mL de agua destilada calentar por 10 minutos en baño de vapor, filtre y concentre hasta 10 mL.

Colocar en un tubo de ensayo 5 mL y añadir 1 mL de Hidróxido de sodio.

Observar coloraciones, y clasificar según la prueba anterior por los colores de la solución formada.

3. Glicosidos antraquinonicos.

Las agliconas de los glicósidos antraquinonicos se presentan en las plantas en diferentes niveles de oxidación. Los glicósidos antraquinonicos son fácilmente solubles en agua, mientras que las agliconas son solubles en solventes orgánicos.

Prueba de Börnitrager.

Evaporar el extracto etanolico a sequedad en baño de María. El residuo de disuelve en 30 mL de agua destilada y se filtra; al filtrado se agita con 10 mL de benceno en una ampolla de separación y se deja que la mezcla se separe. La capa bencénica transfiérala a un beaker de 10 mL y añadir 5 mL de amoníaco.

Observar los cambios de color.

4. Taninos.

Los taninos son sustancias amorfas no cristalizables, solubles en agua y alcohol, formando soluciones de sabor astringente y amargo.

Químicamente son sustancias fenolicos que se clasifican de acuerdo a la naturaleza y sus productos de hidrólisis de acuerdo a algunas reacciones químicas.

Pruebas de coloración:

A 2 mL de filtrado agregar 3 gotas de solución de cloruro de Hierro TS.

(Observar cambios en la coloración de azul oscuro a negro)

A 2 mL de concentrado agregar 1 mL de solución de Dicromato de potasio.

(Observar color concentrado de rojo a café)

4.4.2 Preformulación General de la Suspensión a Elaborar.

Fórmula teórica a partir de la cual se realizaron las diferentes preformulaciones:

- a) Mesocarpo pulverizado (5-20%)
- b) Metilparaben (0.18%) y Propilparaben (0.02%)
- c) Sorbitol (25-90%)
- d) Glicerina (arriba del 20%)
- e) Esencia de Tutifruti (c.s.)
- f) Dióxido de silicio coloidal (2-10%)
- g) Goma Xantan (0.1-0.3%)
- h) Color Rojo Fresa No.6 (c.s.)
- i) Agua (c.s.p.)
- j) Sacarina sódica (0.01%)⁽¹³⁾

Técnica General.⁽¹⁾

- a) Pulverizar y tamizar las materias primas insolubles (mesocarpo, Keltrol T, dióxido de silicio coloidal).
- b) Preservar(Calibrar un tanque con un volumen cercano al agua libre disponible, agregar agua y llevar a una temperatura cercana a 80°C para

agregar el propilparaben, luego el metilparaben) y así formar la fase acuosa (Disolver la sacarina sódica y adicionar el sorbitol)

- c) Humectar las materias primas insolubles con glicerina y/o sorbitol.
- d) Agregar la fase acuosa y la fase mucilaginosa
- e) Aforar y homogenizar.
- f) Realizar los controles en proceso.
- g) Envasar y etiquetar.

4.4.3.1 Controles del Producto en Proceso y Terminado.

Las pruebas a realizarse en los controles en proceso y al producto terminado se detallan a continuación:

Tabla No.1: Listado de Pruebas Físico Químicas a realizar

Controles de Producto en Proceso	Controles en Proceso de Producto Terminado
1. pH	1. pH
2. Gravedad Especifica	2. Gravedad Especifica
3. Color	3. Color
4. Olor y Sabor	4. Olor y Sabor
5. Apariencia	5. Apariencia
6. Volumen Deseado	6. Dispersabilidad
	7. Pruebas Microbiológicas.

Se realizaron los siguientes análisis físico-químicos

pH ⁽¹⁴⁾

- a) Proceder a estandarizar el pHmetro utilizando las soluciones buffer de pH 4 y de pH 7.
- b) Calibrar y lavar el electrodo con agua destilada libre de CO₂.
- c) Tomar una muestra de la suspensión y llevar a temperatura de 25 °C
- d) Lavar el electrodo con agua destilada libre de dióxido de carbono.
- e) Secar el electrodo con papel toalla.
- f) Introducir los electrodos en la muestra
- g) Anotar la medición del aparato.

Gravedad específica (Gs) ⁽¹⁴⁾

- a) Tomar un picnómetro limpio previamente calibrado por la determinación de su peso y el peso de agua recientemente hervida contenida en el a 25°C.
- b) Ajustar la temperatura de la sustancia cerca de 20°C.
- c) Llenar el picnómetro con la sustancia.
- d) Ajustar la temperatura del picnómetro lleno a 25°C.
- e) Remover cualquier exceso de la sustancia, y pesarlo.
- f) Restar el peso de tara del picnómetro del peso del picnómetro lleno.

Color⁽⁵⁾

El color puede ser definido como la percepción o respuesta subjetiva por un observador a un objeto estimulado por la energía radiante en el espectro visible extendiéndose sobre el rango de 400 nm a 700 nm en la longitud de onda.

Olor y Sabor⁽⁵⁾

Tomar una muestra del preparado, sentir el olor y probar el sabor el cual debe ser agradable y semejante al de la esencia adicionada. (comparar con el producto de referencia)

Apariencia.⁽⁵⁾

- Homogeneidad: Agitar el frasco por un minuto y vertir aproximadamente 5 mL sobre una cuchara y observar, debe existir una dispersión homogénea del principio activo en el vehículo. No debe haber presencia de grumos.
- Partículas extrañas: decantar lentamente el contenido de un frasco con suspensión y observar el fondo del contenedor, debe haber ausencia de partículas extrañas.

Volumen Deseado⁽¹⁴⁾

Medir el contenido de cada uno de los 10 frascos en una probeta graduada seca que no exceda de más de dos veces y medio del volumen a ser medido; evitando la formación de burbujas dejando que se escurra por un periodo no mayor de treinta minutos.

Especificaciones para frascos de Multidosis.

El promedio del volumen de cada uno de 10 frascos no debe ser menor del 100% del volumen rotulado y el volumen de ningún frasco debe ser menor del 95% de lo declarado, si no se cumple cualquiera de estas dos situaciones tomar 20 frascos más. El volumen de los treinta frascos no debe ser menor del 100% del volumen declarado en la etiqueta y el volumen de no más de un contenedor es menor del 95%; pero ninguno debe de ser menor del 90% de lo declarado en la etiqueta.⁽¹⁴⁾

4.4.3.2 Control de Calidad de Producto Terminado.

a) Pruebas Físico-Químicas: Ver sección 4.4.3.1

Se realizó la prueba de dispersabilidad para producto terminado y se omitió la prueba de volumen deseado.

Dispersabilidad⁽⁵⁾

Este parámetro se refiere a la facilidad que posee la suspensión de ser reconstituida y puede ser determinada por el número de agitaciones necesarias para obtener una dispersión completa.

b) Análisis Microbiológico para Producto Terminado. VER ANEXO 9

Recuento Total. ⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

Especificación: Aerobios totales (no mayor de 100), Hongos y levaduras (no mayor de 100).

Técnica:

- 1) Tomar 300 mL de muestra en una bolsa estéril que contenga caldo peptonado (1:10).
- 2) Medir 10 mL de la mezcla con pipeta en frasco nalgene.
- 3) Medir 1 mL de la dilución y se agregó a un tubo de dilución (1:100).
- 4) Tomar 2 mL de la dilución 1:100 y se agregó 1ml a una placa de petri y 1 mL a otra caja de petri previamente rotuladas.
- 5) Agregar a cada placa de petri el medio de cultivo correspondiente (agar nutritivo, agar papa dextrosa) hasta cubrir la muestra.
- 6) Dejar solidificar el medio e incubar de acuerdo con la Tabla No.4

Tabla No.2: Medios de Cultivo para Recuento Total.

Medio	Tiempo	Temperatura
Agar nutritivo	48 horas	37°C
Agar papadextrosa	7 días	25°C

Pruebas para la Determinación de Ausencia de Microorganismos Patógenos. ⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

Determinación de Salmonella.

Técnica:

Medir 10 mL de muestra diluida en caldo peptonado en 75 mL de caldo tetracionato, se mezclar bien.

Incubar durante 12 a 24 horas a 37°C.

Cultivar en agar de Sulfito de Bismuto con la ayuda de una asa descartable.

Incubar de 24 a 48 horas a 37 °C.

Observar en el medio agar Bisulfito de Sodio si las colonias son negras o verdes.

Especificación:

No hay colonias con estas características, Ausencia Total de Salmonella

Identificación de Escherichia Coli.

1. Medir 10 mL de muestra en frasco nalgene que contiene 75 mL caldo peptonado.
2. Incubar por 24 horas a 37°C.
3. Pasar la muestra con un asa estéril a placa con agar mackonkey.
4. Incubar por 48 horas a 37°C.
5. Observar en el medio agar MacConkey las colonias son rojo brillante y pueden tener un halo o precipitado alrededor si esta presente la E. Coli.

Especificaciones.

Ausencia total de E. Coli si no hay colonias con esta morfología.

4.5 Determinación de Estabilidad Física Acelerada y Estabilidad a Condiciones Normales de la Preformulación.

Para realizar la Estabilidad Física Acelerada se fabricarán 3 lotes consecutivos (001, 002, 003) tomando como referencia la preformulación final No. 10 que se denominò lote 000, utilizando el siguiente procedimiento:

- 1) Se fabricò 1 litro por cada lote (001, 002, 003) y se envasaròn 16 frascos con capacidad de 60 mL para cada uno de ellos.
- 2) Para el estudio de estabilidad se utilizaròn 4 tipos de frascos: Vidrio Ámbar, Vidrio Transparente, Polietileno Ámbar y Polietileno Transparente.

Se envasaron en 4 frascos de vidrio ambar, 4 frascos de vidrio transparente, 4 frascos de polietileno ambar y 4 frascos de polietileno transparente de los cuales se tomarón 2 frascos de cada tipo para la estabilidad acelerada y 2 frascos para la estabilidad a largo plazo, Se anotaron las características físicas (pH, densidad y viscosidad) y organolépticas (color, olor y sabor).

- 3) Se etiquetaron con nombre, fecha, número de lote y fecha en que se cumplió la prueba (VER ANEXO 4).
- 4) Se evaluaron en los intervalos que especifica la Norma de Estabilidad en los tiempos cero, 30, 60, 90 y 180 días. Con esto se garantizo una estabilidad de hasta 2 años del producto en estudio ⁽⁹⁾.

4.6 Estudios Preclínicos.

Con la finalidad de obtener un dato confiable, se tomará una población de 100 personas con antecedentes de estreñimiento de la Brigada Médica de ARENA del departamento de San Salvador, por lo que se fabricará 65 litros de cada una de las suspensiones del lote 004 al 8% detallado en tabla No.1 y lote 005 al 5% detallado en tabla No.2 , realizando los controles en proceso y de producto terminado para cada uno. Evaluar el estado de cada paciente semanalmente por un lapso de tres semanas utilizando el protocolo de control al paciente. (VER ANEXO 10).

CAPITULO V
RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

5.0 RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

Los resultados que se presentan a continuación se han obtenido a partir de la elaboración de una suspensión laxante a partir del *Citrus aurantium* (Bagazo de naranja agria) a dos diferentes concentraciones del 5% y 8%, para lo cual se realizó pruebas fitoquímicas, pruebas de estabilidad, controles en proceso, control de producto terminado y pruebas microbiológicas al producto terminado, además se presentan las gráficas reflejando la efectividad de la suspensión mediante los estudios clínicos que se realizaron.

5.1 Pruebas Fitoquímicas del Mesocarpo de la Naranja Agria Pulverizada.

Las pruebas fitoquímicas preliminares (Tabla No.2) se realizaron de un universo de 1000 naranjas tomadas aleatoriamente en el Mercado Colón de la ciudad de Santa Ana y luego utilizando la fórmula estadística $N=0.5\sqrt{n}$ ⁽³⁾, donde :

N= Muestra

n= Universo

$$N=0.5\sqrt{1000}=16 \text{ naranjas}$$

Obteniéndose de dicha fórmula un resultado de 16 naranjas que fueron sometidas al siguiente tratamiento: fueron lavadas, se eliminó el exceso de agua de lavado, se removió el pericarpio y el endocarpio, se peso el mesocarpo obteniéndose una cantidad de 179.36g, se fragmentaron y luego estas fueron secadas y pulverizadas obteniéndose un peso total de 58.88g.

Llamandose al polvo obtenido del paso anterior submuestra, cuyas características fueron: polvo fino, color beige, sin olor y carente de estática.

(VER ANEXO 5).

Para medir el rendimiento obtenido en el tratamiento de la submuestra se tomó el promedio de 10 naranjas agrias obteniéndose los siguientes resultados:

Tabla No. 3: Rendimiento de Sub-muestra de Naranjas Agrias.

Muestra N°	Diámetro de la naranja /cm	Peso de mesocarpo de Naranja Agria fresco/g	Peso de mesocarpo de Naranja Agria seco/g
1	29.20	11.04	3.80
2	28.50	10.88	3.50
3	27.30	10.76	3.57
4	24.40	9.99	2.72
5	28.90	10.98	3.72
6	29.20	11.08	3.78
7	30.30	11.50	3.80
8	26.70	10.68	3.30
9	28.10	10.89	3.68
10	27.50	10.75	3.45
PROMEDIO X	28.01	10.85	3.53

El peso promedio del mesocarpo de una naranja agria fresca fue de 10.85g, luego el peso promedio del mesocarpo como sub-muestra fue de 3.53g.

El rendimiento del tratamiento en la obtención de la submuestra es:

$$\% \text{ Rendimiento} = \frac{\text{Peso final del mesocarpo pulverizado y tamizado} \times 100}{\text{Peso inicial de mesocarpo fresco}}$$

Peso inicial de mesocarpo fresco

$$\% \text{ Rendimiento} = \frac{3.53\text{g}}{10.85\text{g}} \times 100$$

$$\% \text{ Rendimiento} = 32.61\%$$

De esta forma el porcentaje de pérdida fue de 68.39% por llevarse a cabo el secado y molido del bagazo de la naranja agria.

Pruebas Fitoquímicas Preliminares

A la submuestra que se obtuvo se le realizaron los siguientes análisis fitoquímicos:

Tabla No. 4: Resultados de Pruebas Fitoquímicas Cualitativas/Preliminares. ⁽⁴⁾

Glicósidos Saponínicos		
<i>Prueba</i>	Especificación	Resultado
Prueba Salkovski	Formación de anillo color rojo oscuro.	Positivo; al agregar el ácido lentamente por las paredes del tubo se formó un anillo color rojo oscuro en el fondo del tubo.
Método de Espuma	Formación de espuma en la superficie	Negativa; No se formó una espuma apreciable al realizar la prueba.

Glicósidos Flavonoides		
Exposición a los Vapores de Amoníaco	Flavonas y flavonoles viran de blanco a amarillo.	Positivo; el viraje de color fue de blanco a amarillo lo que supone presencia de flavonas y flavonoles.
Adición de un alcali (NaOH 1M)	Se forma coloración amarilla en presencia de flavonas y flavonoles.	Positivo; se formó una coloración amarilla intensa por lo que se confirma la presencia de flavonas y flavonoles
Glicósidos Antraquinónicos		
Prueba de Börnitrager	Al añadir amoníaco a la capa bencénica se obtiene una coloración amarilla.	Positivo; la capa bencénica es incolora pero al añadir el amoníaco tomó una coloración amarilla intensa.
Taninos (Pruebas de Coloración)		
Solución de Cloruro de Hierro TS	Se obtiene coloración de café a negro.	Positivo; se observó un cambio de color de amarillo a negro.
Solución de Dicromato de Potasio TS	Se obtiene coloración de café rojiza a café.	Positivo; el extracto se tornó color café

Análisis:

Podemos confirmar en base a las pruebas fitoquímicas anteriores realizadas al mesocarpo de la naranja agria la presencia de glicósidos saponínicos, flavonoides, antraquinónicos y taninos.

5.2 Preformulaciones a partir del Mesocarpo Pulverizado de la Naranja Agria.

La realización de las prefomulaciones a varias concentraciones se vió dificultada debido a que el principio activo, es decir, el mesocarpo de la naranja

seco, tiene propiedades mucilaginosas casi inmediatas al estar en contacto con el agua y sus características hacen que la preformulación tenga un sabor amargo. Debido a la propiedad mucilaginosa que posee no se alcanzó una concentración mayor de un 8.0%, ya que al incrementarla la preformulación perdía las características de una suspensión (no ser dosificable y adquiriría una consistencia pastosa).

La preformulación general de la suspensión dada en un inicio (ver tabla No.4), se fue modificando en los diferentes ensayos realizados, hasta obtener una preformulación de fácil elaboración y de bajo costo, debido a las propiedades inherentes del mesocarpo de la Naranja Agria que hacen que éste se mantenga disperso y suspendido otorgando al mismo tiempo una fluidez aceptable y adecuada para la dosificación.

El número de preformulaciones realizadas durante la investigación fue de diez, de cada preformulación se fabricaron 250mL con excepción a la No. 10 que se fabricó 1L por ser esta a nuestro criterio la que cumplió con los parámetros de fabricación que se establecieron (densidad, viscosidad, pH, color y sabor). A continuación como constancia de éstas se detalla cada una de ellas, con materias primas y técnicas de elaboración.

Para establecer los diferentes porcentajes de los demás componentes de la fórmula, se tomó como base la bibliografía correspondiente a cada materia prima (VER ANEXO 6), modificándose estos porcentajes según los rangos establecidos y/o exigencias de la preformulación.

Para la realización de controles en proceso ver el literal 4.4.3.1

Preformulación Laxante No.1

En cuanto a la concentración de Principio Activo, es decir el Mesocarpo pulverizado de la Naranja Agria, éste se determinó en base a la cantidad máxima de Principio Activo que se pudo adicionar para formar una suspensión aceptable, en este caso corresponde a la fórmula del 8%.

Tabla No. 5: Composición Química de la Preformulación Laxante No.1

Materia Prima	(% p/p)
1. Keltrol T (Goma Xantan)	0.20
2. Sacarina Sódica	0.10
3. Glicerina	5.00
4. Sorbitol	40.00
5. Metilparaben	0.18
6. Propilparaben	0.02
7. Dióxido de silicio coloidal	2.00
8. Color Amarillo/Rojo N°2	1.00
9. Esencia de Naranja en polvo	1.00
10. Agua desmineralizada	
11. Mesocarpo de Naranja	1.00
TOTAL	42.50
	8.00
	100.00

Técnica de elaboración. ⁽¹⁾ :

1. En un tanque con capacidad de 250 mL, calentar a 90°C el agua desmineralizada y disolver con agitación constante, primero el propilparaben y luego el metilparaben hasta disolución completa, enfriar hasta 50 °C, añadir la sacarina sódica y agitar a 300 rpm por 2 minutos.
2. Agregar a la solución del paso 1 el sorbitol y agitar por 3 minutos a 300 rpm.
3. En un mezclador amasador hacer una premezcla con la glicerina, esencia de naranja y el keltrol T hasta un estado homogéneo, libre de grumos, durante 5 minutos e incorporarla al tanque del paso número 2.
4. En un mezclador de pantalones (Bolsa plástica de 4 libras) hacer una premezcla con el dióxido de silicio coloidal y el mesocarpo pulverizado de naranja agria mezclar por 5 minutos. Luego adicionar hasta incorporación completa en el tanque del paso 2, agitando a 800rpm por 10 minutos.
5. Llevar a volumen y realizar controles en proceso de producto terminado.
6. Envasar
7. Etiquetar.

Se envasaron y etiquetaron cuatro frascos. La fluidez de la suspensión elaborada resultó no satisfactoria para poder dosificarla y ser considerada dentro de esta categoría de forma farmacéutica.

El color y el sabor no se lograron enmascarar por lo que no fueron satisfactorios los resultados, además de tener demasiada pérdida de la esencia por ser en polvo durante la formación del núcleo. El olor fue el único parámetro que resultó agradable.

El pH obtenido en esta preformulación fue de 4.110.

Preformulacion laxante No. 2

Para la segunda preformulación se realizaron los siguientes ajustes:

1. Disminución de la viscosidad: disminución del keltrol T a 0.10%, el sorbitol al 35.00% y el mesocarpio de la naranja al 7.7%.
2. Mejoramiento del color: se redujo la concentración del color a un 0.10%.

La Preformulación con estos ajustes se presenta a continuación:

Tabla No.6: Composición Química de la Preformulación Laxante No.2

Materia prima	(%p/p)
1. Keltrol T (Goma Xantan)	0.10
2. Sacarina Sódica	0.10
3. Glicerina	5.00
4. Sorbitol	35.00
5. Metilparaben	0.18
6. Propilparaben	0.02
7. Dióxido de silicio coloidal	2.00
8. Color Amarillo No.5	0.10
9. Esencia de Naranja	1.00
10. Agua desmineralizada	48.80
11. Mesocarpio de Naranja	7.70
Total	100.00

Técnica de Elaboración⁽¹⁾ :

1. En un tanque con capacidad de 250 mL calentar a 90°C el agua desmineralizada y disolver con agitación constante, primero el propilparaben y luego el metilparaben hasta disolución completa agitando durante 5 minutos a 300 rpm, enfriar a 50°C, añadir la sacarina sódica, sorbitol y agitar a 300 rpm por 3 minutos.
2. Mezclar en doble cono (Bolsa plástica de 4 Libras.) el dióxido de silicio coloidal con el mesocarpo de naranja agria pulverizado por 4 minutos.
3. En un mezclador amasador formar un núcleo con la mezcla del paso 2 y glicerina, mezclar por 5 minutos.
4. En el tanque del paso 1 agregar el keltrol T y agitar a 550rpm por 10 minutos.
5. Adicionar el núcleo formado en el paso 3 al tanque del paso 1 y agitar por 10 minutos a 800 rpm.
6. Agregar el color amarillo No.5 agitando a 1,250 rpm y luego adicionar la esencia de naranja y dejar agitando durante 6 minutos.
7. Llevar a volumen y realizar controles en proceso de producto terminado.
8. Envasar
9. Etiquetar.

Se envasaron y etiquetaron cuatro frascos. El olor de la preformulación fue aceptable, no así los parámetros de fluidez, color (café amarillento) y el tamaño de partícula observable en la suspensión que resultó ser no homogéneo.

El pH de la preformulación obtenida fué de 3.979.

Preformulacion laxante No. 3

De tal modo se consideró lo siguiente:

- 1. Disminuir la cantidad de Keltrol T a 0.05% y el Sorbitol a 30%
- 2. Disminución de la cantidad de Mesocarpo de Naranja Agria y se decidió pasarlo por el tamiz 100 mesh 60.

Tabla No.7: Composición Química de la Preformulación Laxante No.3

Materia prima	(%p/p)
Keltrol T (Goma Xantan)	0.05
2. Sacarina sódica	0.10
3. Glicerina	5.00
4. Sorbitol	30.00
5. Metilparaben	0.18
6. Propilparaben	0.02
7. Dióxido de silicio coloidal	2.00
8. Color amarillo No.5	0.05
9. Esencia de naranja	1.00
10. Agua desmineralizada	56.60
11. Mesocarpo de naranja	5.00
TOTAL	100.00

Técnica de Elaboración: ⁽¹⁾

1. En un tanque con capacidad de 250 mL calentar a 90°C el agua desmineralizada y disolver con agitación constante a 300 rpm primero el propilparaben y luego metilparaben, hasta disolución completa (3 minutos), enfriar a 55°C, y añadir la sacarina sódica, sorbitol, glicerina y color amarillo No.5 agitando después de cada adición a 300 rpm durante 2 minutos.
2. Agregar el keltrol T y agitar a 700 rpm por 5 minutos.
3. Pasar por el tamiz 100 mesh 60 el mesocarpo pulverizado y recibir el cernido en bandeja de acero inoxidable.
4. Mezclar en doble cono (Bolsa plástica de 4 Libras.) el dióxido de silicio coloidal con el mesocarpo de naranja agria pulverizado por 4 minutos.
5. Añadir poco a poco al tanque la mezcla obtenida del paso 4 agitando a 900 rpm por 5 minutos.
6. Agregar la esencia a una temperatura aproximada de 40°C a 1000 rpm agitando durante 8 minutos.
7. Llevar a volumen y realizar controles en proceso de producto terminado.
8. Envasar
9. Etiquetar.

Se envasaron y etiquetaron cuatro frascos. La preformulación elaborada presentó un sabor desagradable, color no aceptable y poca fluidez .

El olor obtenido fué aceptable. El pH de la preformulación fué de 3.952.

Debido a la capacidad de hinchamiento del principio activo se decidió reducir la concentración de éste en la preformulación.

Preformulación laxante No. 4

Para la siguiente preformulación se acordó:

1. Aumentar la concentración de sacarína sódica.
2. Disminuir la cantidad de sorbitol y el color amarillo.
3. Disminuir la concentración de Mesocarpo.

Tabla No.8: Composición Química de la Preformulación Laxante No.4

Materia prima	(%p/p)
1. Keltrol T (Goma Xantan)	0.05
2. Sacarina sódica	0.20
3. Glicerina	5.00
4. Sorbitol	25.00
5. Metilparaben	0.18
6. Propilparaben	0.02
7. Dióxido de silicio coloidal	2.00
8. Color amarillo No.5	0.01
9. Esencia de naranja	1.00
10. Agua desmineralizada	61.54
11. Mesocarpo de naranja	5.00
TOTAL	100.00

Técnica de Elaboración: ⁽¹⁾

1. En un tanque con capacidad de 250mL calentar a 90°C el agua desmineralizada y disolver con agitación constante primero el propilparaben y luego metilparaben, hasta disolución completa por 2 minutos, enfriar a 55°C y añadir la sacarina sódica, sorbitol, glicerina y color amarillo No.5 manteniendo la agitación a 300 rpm durante 3 minutos.
2. Agregar el keltrol T y agitar a 700 rpm por 5 minutos.
3. Pasar por el tamiz 100 mesh 60 el mesocarpo pulverizado y recibir el cernido en bandeja de acero inoxidable.
4. Mezclar en doble cono (Bolsa plástica de 4 Libras.) el dióxido de silicio coloidal con el mesocarpo de naranja agria pulverizado por 4 minutos.
5. Añadir poco a poco al tanque la mezcla obtenida del paso 4 agitando a 900 rpm por 5 minutos.
6. Agregar la esencia a una temperatura aproximada de 40°C a 1000 rpm agitando durante 8 minutos.
7. Llevar a volumen y realizar controles en proceso de producto terminado.
8. Envasar
9. Etiquetar.

Se envasaron y etiquetaron cuatro frascos. La fluidez y el olor fueron aceptables, no así el sabor, a pesar de haber incrementado el porcentaje de sacarina sódica al doble, no se mostró una mejoría en tal característica organoléptica. El color obtenido no fue aceptable.

El pH correspondiente fué de 4.122.

Preformulacion laxante No. 5

De tal forma que se modificaron los siguientes parámetros:

1. Aumentar el porcentaje de color.
2. Sustituir la esencia de Naranja por la esencia de Tutifruiti.

Tabla No. 9: Composición Química de la Preformulacion Laxante No.5

Materia prima	(%p/p)
1. Keltrol T (Goma Xantan)	0.05
2. Sacarina sódica	0.20
3. Glicerina	5.00
4. Sorbitol	25.00
5. Metilparaben	0.18
6. Propilparaben	0.02
7. Dióxido de silicio coloidal	2.00
8. Color amarillo No.5	0.02
9. Esencia de Tutifruiti	1.00
10. Agua desmineralizada	61.53
11. Mesocarpo de naranja	5.00
TOTAL	100.00

Técnica de Elaboración: ⁽¹⁾

1. En un tanque con capacidad de 250 mL calentar a 90°C el agua desmineralizada y disolver con agitación constante primero el propilparaben y luego metilparaben, hasta disolución completa por 2 minutos, enfriar a 55°C y añadir la sacarina sódica, sorbitol, glicerina y color amarillo No.5 manteniendo la agitación a 300 rpm durante 3 minutos.
2. Agregar el keltrol T y agitar a 700rpm por 5 minutos.
3. Pasar por el tamiz 100 mesh 60 el mesocarpo pulverizado y recibir el cernido en bandeja de acero inoxidable.
4. Mezclar en doble cono (Bolsa plástica de 4 Libras.) el dióxido de silicio coloidal con el mesocarpo de naranja agria pulverizado por 4 minutos.
5. Añadir poco a poco al tanque la mezcla obtenida del paso 4 agitando a 900 rpm por 5 minutos.
6. Agregar la esencia a una temperatura aproximada de 40°C a 1000 rpm agitando durante 8 minutos.
7. Llevar a volumen y realizar controles en proceso de producto terminado.
8. Envasar
9. Etiquetar.

Se envasaron y etiquetaron cuatro frascos. La viscosidad fue aceptable; la incorporación de una esencia diferente en la preformulación dió buen resultado en cuanto al olor; pero debido a que la esencia de tutifruti se utilizó en concentración alta se acentuó un sabor amargo, el color de igual manera no se aceptó por ser este inapropiado a nuestro criterio. El pH fué de 4.251.

Preformulacion laxante No. 6

Se determinó modificar la fórmula anterior de la siguiente manera:

1. Sustituir el color amarillo por el color rojo fresa.
2. Disminuir la cantidad de esencia de tutifruiti al 0.27 %

Tabla No. 10: Composición Química de la Preformulacion laxante No.6

Materia prima	(%p/p)
1. Keltrol T (Goma Xantan)	0.05
2. Sacarina sódica	0.20
3. Glicerina	5.00
4. Sorbitol	25.00
5. Metilparaben	0.18
6. Propilparaben	0.02
7. Dióxido de silicio coloidal	2.00
8. Color rojo fresa	0.02
9. Saborizante de Tutifruiti	0.27
10. Agua desmineralizada	62.26
11. Mesocarpio de naranja	5.00
TOTAL	100.00

Técnica de elaboración: ⁽¹⁾

1. En un tanque con capacidad de 250mL calentar a 90°C el agua desmineralizada y disolver con agitación constante primero el propilparaben

y luego metilparaben, hasta disolución completa por 2 minutos, enfriar a 55°C y añadir la sacarina sódica, sorbitol, glicerina y color rojo fresa manteniendo la agitación a 300 rpm durante 3 minutos.

2. Agregar el keltrol T y agitar a 700 rpm por 5 minutos.
3. Pasar por el tamiz 100 mesh 60 el mesocarpo pulverizado y recibir el cernido en bandeja de acero inoxidable.
4. Mezclar en doble cono (Bolsa plástica de 4 Libras.) el dióxido de silicio coloidal con el mesocarpo de naranja agria pulverizado por 4 minutos.
5. Añadir poco a poco al tanque la mezcla obtenida del paso 4 agitando a 900 rpm por 5 minutos.
6. Agregar la esencia a una temperatura aproximada de 40°C a 1000 rpm agitando durante 8 minutos.
7. Llevar a volumen y realizar controles en proceso de producto terminado.
8. Envasar
9. Etiquetar.

Se envasaron y etiquetaron cuatro frascos y a partir de esta preformulación el tratamiento del mesocarpo de la naranja agria difiere de las primeras preformulaciones, en que el bagazo fresco fraccionado fue colocado en bandejas de aluminio y expuesto a la luz solar directa durante cuatro días consecutivos, retirándolos durante la noche y volviéndolos a colocar al sol en la mañana, sin hacer uso de la estufa.

Esto proporcionó como consecuencia un secado más uniforme y un color de mesocarpo beige claro, lo que ayudó en sobremanera al encubrimiento del color del principio activo.

Las diferentes temperaturas monitoreadas durante el proceso de secado directo con el sol fueron:

Mañana: 24°C. (8-9 a.m.)

Mediodía: 35°C. (12-1 p.m.)

Tarde: 29°C. (4-5 p.m.)

Sin embargo lo anterior contribuyó a que el principio activo también potencializará su acción mucilaginoso, viéndose afectada en gran manera la viscosidad de la suspensión.

El color que presentó la suspensión fue rojo muy fuerte por lo que no fue aceptado. El sabor mejoró considerablemente al disminuir la concentración de la esencia debido a que en la preformulación No.5 la esencia se uso al 1% y en la preformulación No. 6 se uso al 0.27%, el olor aunque más tenue es perceptible y aceptable. El pH obtenido fue 4.120.

Preformulacion laxante No. 7

En base a lo anterior se determinó para la Preformulación laxante No.7:

1. Disminuir la concentración de sorbitol, dióxido de silicio coloidal para mejorar la viscosidad y el color rojo fresa para mejorar el color.
2. Aumentar la cantidad de sacarina sódica y de principio activo.
3. Eliminar la glicerina para mejorar la viscosidad dado que deja de cumplir la función por la que inicialmente fue propuesta (Agente humectante).

Tabla No.11: Composición Química de la Preformulación laxante No7

Materia prima	(%p/p)
1. Keltrol T (Goma Xantan)	0.05
2. Sacarina sódica	0.40
3. Sorbitol	10.00
4. Metilparaben	0.18
5. Propilparaben	0.02
6. Dióxido de silicio coloidal	1.50
7. Color rojo fresa	0.015
8. Saborizante de Tutifruiti	0.27
9. Agua desmineralizada	79.27
10. Mesocarpo de naranja	8.30
TOTAL	100.00

Técnica de elaboración: ⁽¹⁾

1. En un tanque con capacidad de 250 mL calentar a 90°C el agua desmineralizada y disolver con agitación constante a 300 rpm, primero el propilparaben y luego metilparaben, hasta disolución completa por 2 minutos, enfriar a 55°C y añadir la sacarina sódica, sorbitol, y color rojo fresa manteniendo la agitación a 300 rpm durante 3 minutos.
2. Agregar el keltrol T y agitar a 700 rpm por 5 minutos.
3. Pasar por el tamiz 100 mesh 60 el mesocarpo pulverizado y recibir el cernido en bandeja de acero inoxidable.
4. Mezclar en doble cono (Bolsa plástica de 4 Libras.) el dióxido de silicio coloidal con el mesocarpo de naranja agria pulverizado por 4 minutos.

5. Añadir poco a poco al tanque la mezcla obtenida del paso 4 agitando a 900 rpm por 5 minutos.
6. Agregar la esencia a una temperatura aproximada de 40°C a 1000 rpm agitando durante 8 minutos.
7. Llevar a volumen y realizar controles en proceso de producto terminado.
8. Envasar
9. Etiquetar.

Se envasaron y etiquetaron cuatro frascos, como resultado se obtuvo una preformulación no aceptable en cuanto a parámetros de viscosidad; aún eliminando la glicerina y disminuyendo la cantidad de sorbitol la preformulación tomó una consistencia en forma de pasta, dejando de cumplir con las características de una suspensión alcanzándose una concentración de 8.3% del mesocarpo de naranja pulverizado.

El olor y el sabor fueron aceptables; no así el color.

El pH fue 4.235

Preformulación Laxante No.8

De tal forma se determinó que para la elaboración de la siguiente preformulación se tomarían en cuenta los siguientes parámetros:

1. Eliminar el Keltrol T.
2. Disminuir la cantidad de sacarina sódica, el color rojo fresa y el principio activo.
3. Aumentar el sorbitol para mejorar el sabor y proporcionar viscosidad debido a la eliminación del mucílago.

Tabla No.12: Composición Química de la Preformulación laxante No.8

Materia prima	(%p/p)
1. Sacarina sódica	0.30
2. Sorbitol	25.00
3. Metilparaben	0.18
4. Propilparaben	0.02
5. Dióxido de silicio coloidal	1.00
6. Color rojo fresa	0.01
7. Saborizante de Tutifruti	0.27
8..Agua desmineralizada	67.62
9. Mesocarpo de naranja	5.60
TOTAL	100.00

Técnica de elaboración: ⁽¹⁾

1. En un tanque con capacidad de 250 mL calentar a 90°C el agua desmineralizada y disolver en ella con agitación constante a 300 rpm primero el propilparaben y luego metilparaben, hasta disolución completa por 2 minutos, añadir la sacarina sódica, sorbitol y color rojo fresa a temperatura de 55°C, agitando a 300 rpm después de cada adición.
2. Pasar por tamiz 100 mesh 60 el mesocarpo pulverizado y recibir el cernido en bandeja de acero inoxidable.

3. Mezclar en doble cono (Bolsa plástica de 4 Libras.) el dióxido de silicio coloidal con el mesocarpo de naranja agria pulverizado por 4 minutos.
4. Añadir poco a poco al tanque la mezcla obtenida del paso 4 agitando a 900 rpm por 5 minutos.
5. Agregar la esencia a una temperatura aproximada de 40°C a 1000 rpm agitando durante 8 minutos.
6. Llevar a volumen y realizar controles en proceso de producto terminado.
7. Envasar
8. Etiquetar.

Se envasaron y etiquetaron cuatro frascos. El procedimiento es similar a las formulaciones anteriores con la excepción que se busca aumentar la concentración del principio activo sin afectar la viscosidad y es por ello que se elimina el keltrol T.

La viscosidad obtenida en el desarrollo del ensayo resultó aceptable.

El color de dicha preformulación es rosa pálido y el sabor se mantiene menos amargo aunque mantiene un sabor metálico.

Preformulacion Laxante No.9

Por tanto para la siguiente preformulación:

1. Disminuir el porcentaje de sacarina sódica con el propósito de mejorar el sabor y el sorbitol para disminuir la viscosidad ya que en la preformulación No. 8 se utilizo al 25% y así poder aumentar la concentración de principio activo.
2. Determinar el máximo de concentración de principio activo que se puede incorporar a la suspensión manteniendo una viscosidad aceptable.

Tabla No.13: Composición Química de la Preformulación laxante No.9

Materia prima	(%p/p)
1. Sacarina sódica	0.20
2. Sorbitol	10.00
3. Metilparaben	0.18
4. Propilparaben	0.02
5. Dióxido de silicio coloidal	1.00
6. Color rojo fresa	0.01
7. Saborizante de Tutifruiti	0.27
8. Agua desmineralizada	80.32
9. Mesocarpio de naranja	8.00
TOTAL	100.00

Técnica de elaboración: ⁽¹⁾

1. En un tanque con capacidad de 250 mL calentar a 90°C el agua desmineralizada y disolver con agitación constante a 300 rpm primero el propilparaben y luego metilparaben, hasta disolución completa por 2 minutos, añadir la sacarina sódica, sorbitol y color rojo fresa a temperatura de 55°C, agitando a 300 rpm después de cada adición.

Pasar por tamiz 100 mesh 60 el mesocarpo pulverizado y recibir el cernido en bandeja de acero inoxidable.

3. Mezclar en doble cono (Bolsa plástica de 4 Libras.) el dióxido de silicio coloidal con el mesocarpo de naranja agria pulverizado por 4 minutos.
4. Añadir poco a poco el mesocarpo pulverizado (al momento de agregar el principio activo se pesó una cantidad de 10 g. y luego de obtener la fluidez aceptable se pesó el resto para determinar la concentración)
5. Agregar la esencia a una temperatura aproximada de 40°C a 1000 rpm agitando durante 8 minutos.
6. Llevar a volumen y realizar controles en proceso de producto terminado.
7. Envasar
8. Etiquetar.

Se envasaron y etiquetaron cuatro frascos.

Esta preformulación marcó el parámetro máximo de viscosidad aceptable que puede incorporarse en la formulación.

La disminución de la cantidad de sacarina sódica y sorbitol no tuvo mayor relevancia en el sabor de la suspensión. El sabor metálico prevalece en la misma al igual que el leve amargo que no se ha logrado enmascarar.

El color es un rosa fuerte el cual se ha elegido como el color de la preformulación.

Preformulacion Laxante No.10

De tal forma la determinación para la última de las preformulaciones se focalizó en mejorar el sabor y se decidió así eliminar el dióxido de silicio coloidal para demostrar que las propiedades mucilaginosas del principio activo son suficientes para mantenerlo suspendido.

Tabla No.14: Composición Química de la Preformulacion Laxante No.10

Materia prima	Para 100g (%p/p)
1. Sacarina sódica	0.20
2. Sorbitol	10.00
3. Metilparaben	0.18
4. Propilparaben	0.02
5. Color rojo fresa	0.01
7. Saborizante de Tutifruti	0.27
8. Agua	81.32
9. Mesocarpo de naranja	8.00
TOTAL	100.00

Técnica de elaboración: ⁽¹⁾

En esta preformulación, el procedimiento varía de las otras en mayor magnitud debido a que se eliminó el aerosil-200 y no es mezclado con el mesocarpo de la naranja agria (principio activo) como en las anteriores preformulaciones.

Por tanto los pasos que se siguieron fueron:

1. En un tanque con capacidad de 1L. calentar a 90°C el agua desmineralizada y preservar con agitación constante primero con propilparaben, y luego el metilparaben hasta disolverse, agitar 2 minutos a 300 rpm. (VER ANEXO 8)
2. Agregar luego a 50°C al tanque del paso 1 la sacarina sódica con agitación constante durante un minuto a 300 rpm
3. Añadir luego el sorbitol y agitar un minuto a 400 rpm.
4. Incorporar el color agitando por un minuto a 400 rpm. (VER ANEXO 8)
5. Añadir con agitación constante por 10 minutos a 1200 rpm el principio activo.
6. Agregar la esencia de tutifruti y agitar por 4 minutos a 1500 rpm. (VER ANEXO 8)
7. Llevar a volumen y realizar controles en proceso de producto terminado.
8. Envasar. (VER ANEXO 8)
9. Etiquetar

Se envasaron y etiquetaron 16 frascos de 60 mL. de polietileno transparente del litro fabricado en esta preformulación, se tomaron 4 frascos al azar para realizar los controles en proceso de pH, viscosidad, densidad, color, olor y sabor. Se mantuvo el color rosa fuerte, la viscosidad de 7.2 cps y pH 4.128.

Para tener una idea más clara de lo anterior se tiene el siguiente cuadro comparativo:

Tabla No.15: Preformulación cualitativa comparativa de la suspensión.

Preformulación Inicial (No. 1)	Función	Preformulación Final (No. 10)	Función
a. Mesocarpo pulverizado	P.A laxante	a. Mesocarpo Pulverizado	P.A laxante
b. Metilparaben	Preservante	b. Metilparaben	Preservante
c. Propilparaben	Preservante	c. Propilparaben	Preservante
d. Sorbitol	Edulcorante	d. Sorbitol	Edulcorante
e. Glicerina	Humectante	e. Esencia de Tutifruiti	Saborizante
f. Esencia de Naranja	Saborizante	f. Color Rojo Fresa	Correctivo de color
g. Dióxido de Silicio Coloidal	Agente suspensor	g. Agua	Vehiculo
h. Goma Xantán	Agente Mucilaginoso	h. Sacarina Sódica.	Edulcorante
i. Color Amarillo	Correctivo de color		
j. Agua	Vehiculo		
k. Sacarina Sódica	Edulcorante		

Análisis:

Con esto se logra una formulación aceptable en los parámetros establecidos para la formulación y sobre todo elaborada con menos materia prima garantizando esto una formulación de fácil, rápida y de económica elaboración. La preformulación No. 10 al 8% (lote 000, producto de referencia) elaborada el 30 de abril del 2004, es la formula final que se sigue para la fabricación de los

lotes 001, 002 y 003 destinados a las pruebas de estabilidad y para el lote 004 al 8% y 005 al 5% para los estudios preclínicos.

Las formulas utilizadas para la fabricación de los lotes utilizados en el estudio preclínico se detallan a continuación:

Tabla No.16 Composición Química de Preformulacion Laxante al 8.0%

Materia prima	Para 100g (%p/p)
1. Sacarina sódica	0.20
2. Sorbitol	10.00
3. Metilparaben	0.18
4. Propilparaben	0.02
5. Color rojo fresa	0.01
7. Saborizante de Tutifruti	0.27
8. Agua	81.32
9. Mesocarpio de naranja	8.00
TOTAL	100.00

Tabla No. 17 Composición Química de Preformulación Laxante al 5.0 %

Materia prima	Para 100g (%p/p)
1. Sacarina sódica	0.20
2. Sorbitol	10.00
3. Metilparaben	0.18
4. Propilparaben	0.02
5. Color rojo fresa	0.01
7. Saborizante de Tutifruti	0.27
8. Agua	84.32
9. Mesocarpo de naranja	5.00
TOTAL	100.00

5.3 Controles Físico – Químicos de Producto en Proceso y Producto Terminado y Pruebas Microbiológicas al Producto Terminado.

Para llevar a cabo el Estudio Preclínico se fabricó un lote 005 de concentración al 5% (ver tabla No.2) y un lote 004 con la concentración al 8% (ver tabla No.1). Para cada uno se fabricó 65 litros el 24 de junio del 2004. De cada lote se tomó 60 mL para realizar controles al producto en proceso, 2 frascos de 60 mL para

producto terminado y 6 frascos de 60 mL para realizar pruebas microbiológicas al producto terminado.

El resto de los frascos se utilizó en el Estudio Preclínico.

El Estudio Preclínico se llevo casi conjuntamente con el estudio de estabilidad con 1 mes 3 semanas de variabilidad entre ellos.

Pruebas Físico-Químicas al producto en proceso para la concentración del 5% Lote 005.

pH:

Tabla No.18 Resultado de pH

Parámetro	Especificación	Resultado
PH	* Debe cumplir requerimiento	4.110

Gravedad Específica:

Tabla No.19 Resultado de Gravedad Específica

Parámetro	Especificación	Resultado
Gravedad específica	*Debe cumplir requerimiento	1.002

Viscosidad:

Tabla No.20 Resultado de Viscosidad

Parámetro	Especificación	Resultado
Viscosidad	*Debe cumplir requerimiento	7.0cps

**No hay especificaciones de estos parámetros para la forma farmacéutica*

de esta suspensión por lo cual queda sujeto a posteriores estudios. Por lo que se tomará como referencia el lote 000.

Los parámetros presentados a continuación son No Oficiales.⁽⁵⁾

Color:

Tabla No.21 Resultado de Color

Parámetro	Especificación	Resultado
Color	Método visual corresponde al color de la muestra de referencia: Color Rosa fuerte	Color Rosa fuerte

Olor:

Tabla No.22 Resultado de Olor

Parámetro	Especificación	Resultado
Olor	Método organoléptico corresponde a olor de la muestra de referencia: Olor a Tutifruti	Olor a Tutifruti

Sabor:

Tabla No.23 Resultado de Sabor

Parámetro	Especificación	Resultado
Sabor	Método organoléptico corresponde a sabor de muestra de referencia: Sabor dulce y levemente amargo.	Sabor dulce y levemente amargo.

Apariencia:

Tabla No.24 Resultado de Apariencia

Parámetro	Especificación	Resultado
Homogeneidad	Después de agitar dispersión completa y homogénea. Ausencia de grumos.	Dispersión completa y homogénea. Ausencia de grumos.
Partículas extrañas	No se observa ninguna partícula extraña en el fondo del frasco.	Ninguna partícula extraña en el fondo del frasco.

Volumen deseado:⁽¹⁸⁾

Se detalla a continuación antes de la tabla de resultados la tabla de Volumen de Llenado de los 10 frascos de 60 mL sujetos a estudio.

Tabla No. 25 Volumen deseado

Frasco	Mililitros	%
1	60.0	100.00
2	62.0	103.33
3	59.0	98.33
4	61.0	101.67
5	63.0	105.00
6	62.0	103.33
7	60.0	100.00
8	62.0	103.33
9	59.0	98.33
10	62.0	103.33
X	61.00	101.67

Tabla No.26 Resultado de Volumen deseado

Parámetro	Especificación	Resultado
Variación de volumen	El promedio de 10 frascos no debe ser menor de 100% y ningún frasco es menor del 95%.	El promedio de los 10 frascos fué: 101.67, y ningún valor menor del 95% por lo tanto cumple.

**Pruebas Físico- Químicas del producto terminado concentración del 5%
Lote 005.**

pH:

Tabla No.27 Resultado de pH Producto

Parámetro	Especificación	Resultado
PH	* Debe cumplir requerimiento	4.111

Gravedad Específica:

Tabla No.28 Resultado de Gravedad Específica

Parámetro	Especificación	Resultado
Gravedad específica	*Debe cumplir requerimiento	1.002

Viscosidad:

Tabla No.29 Resultado de Viscosidad

Parámetro	Especificación	Resultado
Viscosidad	*Debe cumplir requerimiento	7.0cps

**No hay especificaciones de estos parámetros para la forma farmacéutica de esta suspensión por lo cual queda sujeto a posteriores estudios.*

Los parámetros presentados a continuación son No Oficiales. ⁽⁵⁾

Color:

Tabla No.30 Resultado de Color

Parámetro	Especificación	Resultado
Color	Método visual corresponde al color de la muestra de referencia: Color Rosa fuerte	Color Rosa fuerte

Olor:

Tabla No.31 Resultado de Olor

Parámetro	Especificación	Resultado
Olor	Método organoléptico corresponde a olor de la muestra de referencia: Olor a Tutifruti	Olor a Tutifruti

Sabor:

Tabla No.32 Resultado de Sabor

Parámetro	Especificación	Resultado
Sabor	Método organoléptico corresponde a sabor de muestra de referencia: Sabor dulce y levemente amargo.	Sabor dulce y levemente amargo.

Apariencia:

Tabla No.33 Resultado de Apariencia

Parámetro	Especificación	Resultado
Homogeneidad	Después de agitar dispersión completa y homogénea. Ausencia de grumos.	Dispersión completa y homogénea. Ausencia de grumos.
Partículas extrañas	No se observa ninguna partícula extraña en el fondo del frasco.	Ninguna partícula extraña en el fondo del frasco.

Dispersabilidad:

Tabla No.34 Resultado de Dispersabilidad

Parámetro	Especificación	Resultado
Dispersabilidad	*Debe cumplir requerimientos.	Dispersión completa con 8 agitaciones fuertes.

Pruebas Físico- Químicas al producto en proceso para la concentración del 8% lote 004:

pH:

Tabla No.35 Resultado de pH

Parámetro	Especificación	Resultado
pH	* Debe cumplir requerimiento	4.128

Gravedad Específica

Tabla No.36 Resultado de Gravedad Específica

Parámetro	Especificación	Resultado
Gravedad específica	*Debe cumplir requerimiento	1.050

Viscosidad:

Tabla No.37 Resultado de Viscosidad

Parámetro	Especificación	Resultado
Viscosidad	*Debe cumplir requerimiento	7.2cps

**No hay especificaciones de estos parámetros para la forma farmacéutica*

de esta suspensión por lo cual queda sujeto a posteriores estudios.

Los parámetros presentados a continuación son No Oficiales.⁽⁵⁾

Color:

Tabla No.38 Resultado de Color

Parámetro	Especificación	Resultado
Color	Método visual corresponde al color de la muestra de referencia: Color Rosa fuerte	Color Rosa fuerte

Olor:

Tabla No.39 Resultado de Olor

Parámetro	Especificación	Resultado
Olor	Método organoléptico corresponde a olor de la muestra de referencia: Olor a Tutifruiti	Olor a Tutifruiti

Sabor:

Tabla No.40 Resultado de Sabor

Parámetro	Especificación	Resultado
Sabor	Método organoléptico corresponde a sabor de muestra de referencia: Sabor dulce y levemente amargo.	Sabor dulce y levemente amargo.

Apariencia:

Tabla No.41 Resultado de Apariencia

Parámetro	Especificación	Resultado
Homogeneidad	Después de agitar dispersión completa y homogénea. Ausencia de grumos.	Dispersión completa y homogénea. Ausencia de grumos.
Partículas extrañas	No se observa ninguna partícula extraña en el fondo del frasco.	Ninguna partícula extraña en el fondo del frasco.

Volumen deseable:⁽¹⁴⁾

Se detalla a continuación antes de la tabla de resultados la tabla de Volumen de Llenado de los 10 frascos de 60 mL sujetos a estudio.

Tabla No. 42 Volumen deseable

Frasco	Mililitros	%
1	62.0	103.33
2	60.0	100.00
3	64.0	106.67
4	59.0	98.00
5	62.0	106.67
6	64.0	106.67
7	59.0	98.00
8	61.0	101.67
9	62.0	103.33
10	60.0	100.00
X	61.3	102.17

Tabla No.43 Resultado de Volumen Deseable

Parámetro	Especificación	Resultado
Variación de volumen	El promedio de 10 frascos no debe ser menor de 100% y ningún frasco es menor del 95%.	El promedio de los 10 frascos fué: 102.17%, y ningún valor menor del 95% por lo tanto cumple.

**Controles Físico- Químicos del producto terminado a Lote 004
concentración al 8%.**

pH:

Tabla No.44 Resultado de pH Producto

Parámetro	Especificación	Resultado
pH	* Debe cumplir requerimiento	4.128

Gravedad Específica:

Tabla No.45 Resultado de Gravedad Específica

Parámetro	Especificación	Resultado
Gravedad específica	*Debe cumplir requerimiento	1.050

Viscosidad:

Tabla No.46 Resultado de Viscosidad

Parámetro	Especificación	Resultado
Viscosidad	*Debe cumplir requerimiento	7.2cps

**No hay especificaciones de estos parámetros para la forma farmacéutica*

de esta suspensión por lo cual queda sujeto a posteriores estudios.
Los parámetros presentados a continuación son No Oficiales. ⁽⁵⁾

Color:

Tabla No.47 Resultado de Color

Parámetro	Especificación	Resultado
Color	Método visual corresponde al color de la muestra de referencia lote 000: Color Rosa fuerte	Color Rosa fuerte

Olor:

Tabla No.48 Resultado de Olor

Parámetro	Especificación	Resultado
Olor	Método organoléptico corresponde a olor de la muestra de referencia lote 000: Olor a Tutifruti	Olor a Tutifruti

Sabor:

Tabla No.49 Resultado de Sabor

Parámetro	Especificación	Resultado
Sabor	Método organoléptico corresponde a sabor de muestra de referencia lote 000: Sabor dulce y levemente amargo.	Sabor dulce y levemente amargo.

Apariencia:

Tabla No.50 Resultado de Apariencia

Parámetro	Especificación	Resultado
Homogeneidad	Después de agitar dispersión completa y homogénea. Ausencia de grumos.	Dispersión completa y homogénea. Ausencia de grumos.
Partículas extrañas	No se observa ninguna partícula extraña en el fondo del frasco.	Ninguna partícula extraña en el fondo del frasco.

Dispersabilidad:

Tabla No.51 Resultado de Dispersabilidad

Parámetro	Especificación	Resultado
Dispersabilidad	*Debe cumplir requerimientos.	Dispersión completa con 8 agitaciones fuertes.

Análisis:

En base a los resultados obtenidos, en los cuales se manifiestan el cumplimiento de las especificaciones correspondientes para cada prueba, podemos dar por aprobado el Análisis Físico-Químico correspondiente para las formulaciones del 5% y el 8%.

Análisis Microbiológico de producto terminado. (VER ANEXO 9)

Recuento Total de microorganismos aerobios ⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾.

Para las pruebas microbiológicas realizadas al producto terminado se tomaron muestras recién preparadas de suspensión al 5% Lote 005 y al 8% Lote 004 obteniéndose el mismo resultado en ambas muestras. (VER ANEXO 9)

Tabla No.52 Medios de Cultivo para Recuento Total.

Medio	Tiempo	Temperatura
<i>Agar nutritivo</i>	48 horas	37°C
<i>Agar papa-dextrosa</i>	7 días	25°C

Tabla No. 53 Resultados de Recuento Total. ⁽¹⁴⁾

Determinación	Especificación	Resultado
Recuento total de aerobios mesófilos.	< 100 CFU	< 10 CFU, conforme
Recuento total de hongos y levaduras.	< 100 CFU	< 10 CFU, conforme

Determinación de la ausencia de microorganismos patógenos.⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

Determinación de Salmonella.

Tabla No. 54 Resultado de Determinación de Salmonella.

Determinación	Especificación	Resultado
Determinación de Salmonella-Shiguella	Ausente	Conforme

(VER ANEXO 9).

Determinación de ausencia de Escherichia Coli.

Tabla No.55 Resultado de Determinación de E. Coli

Determinación	Especificación	Resultado
Determinación de E. Coli	Ausente	Conforme

(VER ANEXO 9)

Análisis:

De la tabla 52 a la 55 puede determinarse que el producto final esta libre de microorganismos aerobios y de microorganismos patógenos por lo cual es apto para ser administrado para el consumo humano y de esta forma poder realizar los respectivos estudios preclínicos.

5.4 Pruebas de Estabilidad Física Acelerada.

Determinación de Estabilidad Física Acelerada de la Preformulación.

El estudio de estabilidad que se detalla a continuación se realizó única y exclusivamente a la preformulación No.10 del 8% (Lote 000 producto de referencia) del mesocarpo de naranja agria debido a que dicha formulación es la que más se acerca al efecto laxante deseado.

Tabla No. 56 Propiedades Físicas y Organolépticas del producto de referencia (lote 000).

Físicas	PH: 4.128 Densidad: 1.07935 g/mL Viscosidad: 7.2 cps. ⁽¹⁸⁾
Organolépticas	Olor: Característico de esencia de Tutifruti Color: Rosa fuerte. Sabor: Ligeramente ácido. Apariencia: Dispersión completa y ausencia de partículas extrañas ⁽⁵⁾

Siguiendo la Norma de Estabilidad ⁽⁹⁾ se colocaron ocho de cada uno de los frascos (vidrio transparente, vidrio ámbar, polietileno transparente, polietileno ámbar) a temperatura de 40°C y 25 °C para cada uno de los lotes 001, 002, 003 fabricados simultáneamente el 4 de Mayo del 2004; con los intervalos de tiempo siguientes: inicio, 1 mes, 2 meses, 4 meses y 6 meses. Cabe recalcar que luego del estudio de 2 meses el intervalo de tiempo siguiente (3 meses) no se cumplió debido a la falta de disponibilidad del equipo en dicho período por lo que se realizo a los 4 meses.

los resultados obtenidos se muestran en las siguientes tablas:

La estabilidad física acelerada para el lote 001 se realizó con 16 frascos 8 para la estabilidad física acelerada y 8 para la estabilidad a largo plazo.

Tabla No.57 Resultados de Estabilidad Física Acelerada.

Inicial	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses
pH= 4.102	4.012	4.002	3.986	3.934
Densidad: 1.07999 g/mL	1.08567 g/mL	1.08759 g/mL	1.09563 g/mL	1.10013 g/mL
Viscosidad: 7.2cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps
Color: rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte
Olor: Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti
Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido
Partículas extrañas: Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.
Homogeneidad: Dispersión completa.	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa

Lote No.001 Utilizando frasco de vidrio ámbar a temperatura de 40°C ± 2°C

Tabla No.58 Resultados de Estabilidad a Largo Plazo.

Inicial	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses
pH=4.109	3.967	3.874	3.893	4.010
Densidad: 1.07876 g/mL	1.09114 g/mL	1.08828 g/mL	1.09899 g/mL	1.10016 g/mL
Viscosidad 7.2cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps
Color: rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte
Olor: Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti
Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligerament e ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido
Partículas extrañas: Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.
Homogeneidad: Dispersión completa.	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa

**Lote No. 001 Utilizando frasco de vidrio ámbar a temperatura de
25° C ± 2° C**

Tabla No.59 Resultados de Estabilidad Física Acelerada.

Inicial	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses
pH=4.122	4.097	3.892	4.034	3.987
Densidad: 1.09675g/mL	1.09345 g/mL	1.08876 g/mL	1.09678 g/mL	1.10028 g/mL
Viscosidad:7.2c ps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps
Color: rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte
Olor: Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti
Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido
Partículas extrañas: Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.
Homogeneidad: Dispersión completa.	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa

Lote No. 001 Utilizando frasco de vidrio transparente a temperatura de 40°C ± 2°C.

Tabla No.60 Resultados de Estabilidad a Largo Plazo.

Inicial	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses
pH=4.099	3.825	3.912	3.999	3.985
Densidad: 1.08564g/mL	1.08763 g/mL	1.08967 g/mL	1.09879 g/mL	1.10125 g/mL
Viscosidad: 7.2cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps
Color: rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte
Olor: Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti
Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido
Partículas extrañas: Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.
Homogeneidad: Dispersión completa.	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa

Lote No. 001 Utilizando frasco de vidrio transparente a temperatura de 25°C ± 2°C.

Tabla No.61 Resultados de Estabilidad Física Acelerada.

Inicial	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses
pH=4.001	3.911	4.012	3.898	3.997
Densidad: 1.08354g/ml	1.08657 g/mL	1.08675 g/mL	1.08897 g/mL	1.1100 g/mL
Viscosidad: 7.2cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps
Color: rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte
Olor: Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti
Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido
Partículas extrañas: Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.
Homogeneidad: Dispersión completa.	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa

**Lote No. 001 Utilizando frasco de polietileno ámbar a temperatura de 40° C
± 2°C.**

Tabla No.62 Resultados de Estabilidad a Largo Plazo.

Inicial	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses
pH= 4.108	4.111	4.022	3.998	3.899
Densidad: 1.08934g/mL	1.09857 g/mL	1.08576 g/mL	1.09797 g/mL	1.09245 g/mL
Viscosidad: 7.2cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps
Color: rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte
Olor: Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti
Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido
Partículas extrañas: Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.
Homogeneidad: Dispersión completa.	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa

Lote No. 001 Utilizando frasco de polietileno ámbar a temperatura de 25° C ± 2° C.

Tabla No.63 Resultados de Estabilidad Física Acelerada.

Inicial	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses
pH= 4.001	3.982	3.884	4.056	3.952
Densidad: 1.09345 g/mL	1.09214 g/mL	1.08925 g/mL	1.09735 g/mL	1.10026 g/mL
Viscosidad: 7.2cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps
Color: rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte
Olor: Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti
Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido
Partículas extrañas: Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.
Homogeneidad: Dispersión completa.	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa

Lote No. 001 Utilizando frasco de polietileno transparente a temperatura de 40° C ± 2°C.

Tabla No.64 Resultados de Estabilidad a Largo Plazo.

Inicial	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses
pH= 3.999	3.956	3.845	4.012	3.931
Densidad: 1.09786g/mL	1.08654 g/mL	1.09765 g/mL	1.10045 g/mL	1.10023 g/mL
Viscosidad: 7.2cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps
Color: rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte
Olor: Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti
Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido
Partículas extrañas: Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.
Homogeneidad: Dispersión completa.	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa

Lote No. 001 Utilizando frasco de polietileno transparente a temperatura de 25° C ± 2°C.

La estabilidad física acelerada para el lote 002 se realizó con 16 frascos 8 frascos para la estabilidad acelerada y 8 para la estabilidad a largo plazo.

Tabla No.65 Resultados de Estabilidad Física Acelerada.

Inicial	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses
pH=4.024	4.069	3.843	4.075	3.998
Densidad: 1.09889 g/mL	1.10598 g/mL	1.09786 g/mL	1.09687 g/mL	1.10002 g/mL
Viscosidad: 7.2cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps
Color: rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte
Olor: Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti
Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido
Partículas extrañas: Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.
Homogeneidad: Dispersión completa.	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa

Lote No. 002 Utilizando frasco de vidrio ambar a temperatura de 40° C ± 2°C.

Tabla No.66 Resultados de Estabilidad a Largo Plazo.

Inicial	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses
pH=4.005	3.965	4.079	4.025	3.954
Densidad: 1.08988 g/mL	1.09013 g/mL	1.08978 g/mL	1.10976 g/mL	1.10011 g/mL
Viscosidad: 7.2cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps
Color: rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte
Olor: Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti
Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido
Partículas extrañas: Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.
Homogeneidad: Dispersión completa.	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa

Lote No.002 Utilizando un frasco de vidrio ámbar a temperatura de 25°C

Tabla No.67 Resultados de Estabilidad Física Acelerada.

Inicial	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses
pH=4.001	3.965	3.889	4.031	3.943
Densidad: 1.09768 g/mL	1.09453 g/mL	1.08912 g/mL	1.09547 g/mL	1.09813 g/mL
Viscosidad:7.2c ps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps
Color: rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte
Olor: Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti
Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido
Partículas extrañas: Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.
Homogeneidad: Dispersión completa.	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa

Lote No. 002 Utilizando un frasco de vidrio transparente a temperatura de 40° C ± 2°C.

Tabla No.68 Resultados de Estabilidad a Largo Plazo.

Inicial	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses
pH= 4.099	4.035	4.006	4.012	3.999
Densidad: 1.07989g/mL	1.08967 g/mL	1.08867 g/mL	1.09943 g/mL	1.10132 g/mL
Viscosidad: 7.2cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps
Color: rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte
Olor: Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti
Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido
Partículas extrañas: Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.
Homogeneidad: Dispersión completa.	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa

Lote No. 002 Utilizando un frasco de vidrio transparente a temperatura de 25° C ± 2°C.

Tabla No.69 Resultados de Estabilidad Física Acelerada.

Inicial	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses
pH=3.978	3.867	4.015	4.078	4.059
Densidad: 1.08776g/mL	1.08867 g/mL	1.08978 g/mL	1.08856 g/mL	1.0534 g/mL
Viscosidad: 7.2cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps
Color: rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte
Olor: Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti
Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido
Partículas extrañas: Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.
Homogeneidad: Dispersión completa.	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa

Lote No. 002 Utilizando un frasco de polietileno ámbar a temperatura de 40° C ± 2°C.

Tabla No.70 Resultados de Estabilidad a Largo Plazo.

Inicial	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses
pH= 4.013	4.056	4.012	3.948	3.934
Densidad: 1.09887g/mL	1.09978 g/mL	1.08867 g/mL	1.09897 g/mL	1.09867 g/mL
Viscosidad: 7.2cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps
Color: rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte
Olor: Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti
Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido
Partículas extrañas: Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.
Homogeneidad: Dispersión completa.	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa

Lote No. 002 Utilizando un frasco de polietileno ámbar a temperatura de 25° C ± 2°C.

Tabla No.71 Resultados de Estabilidad Física Acelerada.

Inicial	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses
pH= 4.011	3.976	3.978	3.982	3.979
Densidad: 1.08967 g/mL	1.08867 g/mL	1.08897 g/mL	1.09678 g/mL	1.09771 g/mL
Viscosidad: 7.2cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps
Color: rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte
Olor: Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti
Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido
Partículas extrañas: Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.
Homogeneidad: Dispersión completa.	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa

Lote No. 002 Utilizando un frasco de polietileno transparente a temperatura de 40° C ± 2°C.

Tabla No.72 Resultados de Estabilidad a Largo Plazo.

Inicial	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses
pH=4.004	3.984	4.018	4.004	3.995
Densidad: 1.08423g/mL	1.08757 g/mL	1.09980 g/mL	1.10016 g/mL	1.10013 g/mL
Viscosidad: 7.2cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps
Color: rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte
Olor: Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti
Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido
Partículas extrañas: Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.
Homogeneidad: Dispersión completa.	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa

Lote No. 002 Utilizando un frasco de polietileno transparente a temperatura de 25° C ± 2°C.

La estabilidad física acelerada para el lote 003 se realizó con 16 frascos utilizándose 8 para el estudio de estabilidad acelerada y 8 para la estabilidad a largo plazo.

Tabla No.73 Resultados de Estabilidad Física Acelerada.

Inicial	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses
pH=3.879	3.834	3.853	3.797	3.965
Densidad: 1.07956 g/mL	1.07458 g/mL	1.10054 g/mL	1.09534 g/mL	1.09623 g/mL
Viscosidad: 7.2cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps
Color: rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte
Olor: Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti
Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido
Partículas extrañas: Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.
Homogeneidad: Dispersión completa.	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa

Lote No. 003 Utilizando un frasco de vidrio ámbar a temperatura de 40° C

± 2°C.

Tabla No.74 Resultados de Estabilidad a Largo Plazo.

Inicial	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses
pH= 4.113	4.123	3.978	4.012	3.996
Densidad: 1.08976g/mL	1.09423 g/mL	1.08997 g/mL	1.09867 g/mL	1.10022 g/mL
Viscosidad: 7.2cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps
Color: rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte
Olor: Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti
Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido
Partículas extrañas: Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.
Homogeneidad: Dispersión completa.	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa

Lote No. 003 Utilizando un frasco de vidrio ámbar a temperatura de 25° C ± 2° C

Tabla No.75 Resultados de Estabilidad Física Acelerada.

Inicial	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses
pH= 4.024	4.054	3.978	4.044	4.014
Densidad: 1.09465g/mL	1.09756 g/mL	1.08867 g/mL	1.10153 g/mL	1.10023 g/mL
Viscosidad: 7.2cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps
Color: rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte
Olor: Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti
Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido
Partículas extrañas: Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.
Homogeneidad: Dispersión completa.	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa

Lote No. 003 Utilizando un frasco de vidrio transparente a temperatura de 40° C ± 2°C.

Tabla No.76 Resultados de Estabilidad a Largo Plazo.

Inicial	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses
pH= 4.101	4.078	3.998	4.101	3.998
Densidad: 1.08786g/mL	1.08925 g/mL	1.08987 g/mL	1.09879 g/mL	1.09954 g/mL
Viscosidad: 7.2cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps
Color: rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte
Olor: Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti
Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido
Partículas extrañas: Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.
Homogeneidad: Dispersión completa.	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa

Lote NO. 003 Utilizando un frasco de vidrio transparente a temperatura de 25° C ± 2°C.

Tabla No.77 Resultados de Estabilidad Física Acelerada.

Inicial	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses
Ph= 4.013	4.078	4.078	3.997	3.989
Densidad: 1.08679 g/mL	1.08967 g/mL	1.08967g/mL	1.08976 g/mL	1.05789 g/mL
Viscosidad: 7.2cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps
Color: rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte
Olor: Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti
Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido
Partículas extrañas: Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.
Homogeneidad: Dispersión completa.	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa

Lote No. 003 Utilizando un frasco de polietileno ámbar a temperatura de 40° C ± 2°C.

Tabla No.78 Resultados de Estabilidad a Largo Plazo.

Inicial	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses
pH= 4.056	4.068	4.067	4.102	4.089
Densidad: 1.09808 g/mL	1.09975 g/mL	1.08887 g/mL	1.09912 g/mL	1.09845 g/mL
Viscosidad: 7.2cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps
Color: rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte
Olor: Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti
Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido
Partículas extrañas: Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.
Homogeneidad: Dispersión completa.	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa

Lote No. 003 Utilizando un frasco de polietileno ámbar a temperatura de 25° C ± 2° C.

Tabla No.79 Resultados de Estabilidad Física Acelerada.

Inicial	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses
pH= 4.099	4.101	3.992	4.002	3.997
Densidad: 1.08099g/mL	1.08912 g/mL	1.08978 g/mL	1.09789 g/mL	1.10011 g/mL
Viscosidad: 7.2cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps
Color: rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte
Olor: Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti
Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido
Partículas extrañas: Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.
Homogeneidad: Dispersión completa.	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa

Lote No. 003 Utilizando un frasco de polietileno transparente a temperatura de 40° C ± 2°C.

Tabla No.80 Resultados de Estabilidad a Largo Plazo.

Inicial	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses
pH= 4.012	4.034	3.996	4.012	4.005
Densidad: 1.08099g/mL	1.08798 g/mL	1.09984 g/mL	1.10012 g/mL	1.10005 g/mL
Viscosidad: 7.2cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps	7.2 cps
Color: rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte	Rosa fuerte
Olor: Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti	Tuti-fruti
Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido	Sabor: Ligeramente ácido
Partículas extrañas: Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.	Ausencia de partículas.
Homogeneidad: Dispersión completa.	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa	Dispersión completa

Lote No. 003 Utilizando un frasco de polietileno transparente a temperatura de 25° C ± 2°C.

De la tabla 57 a la 80 se deduce que para cada uno de los frascos (vidrio transparente, vidrio ámbar, polietileno transparente, polietileno ámbar) los parámetros de pH, densidad, viscosidad, color olor, sabor y apariencia no presentan cambios significativos entre ninguno de los frascos en estudio en los intervalos de tiempo y a las temperaturas especificadas de 40°C y 25°C por la Norma Salvadoreña de Estabilidad. ⁽⁹⁾

La estabilidad física acelerada fue determinada luego de someter las muestras en estufa a 40°C ± 2°C y realizando las evaluaciones requeridas según la Norma Salvadoreña de la Estabilidad, por un período de 6 meses. Los resultados obtenidos en el estudio de estabilidad, proporcionan los ensayos positivos para determinar que la preformulación es estable durante dos años sin sufrir cambio físico alguno en sus características organolépticas. ⁽⁹⁾

Se optó por el frasco de polietileno transparente claro por ser este el de más bajo costo y el más práctico para la distribución en el mercado.

5.5 Resultado del Efecto Laxante de la Preformulación en Personas Adultas.

1. Estudios Clínicos.

El estudio clínico se realizó con una población factible y representativa de 100 personas con el objetivo de comprobar el efecto laxante que produce la suspensión, esta se efectuó en la Brigada Médica de Arena (Alianza Republicana Nacionalista) por un lapso de sesenta y cinco días; en los cuales dichas personas fueron medicadas, con las concentraciones de 5% Lote 005 y 8% Lote 004, se hizo uso del protocolo de control del paciente para cada persona sujeta a evaluación.

Los resultados obtenidos de la investigación preclínica se detalla a continuación:

Protocolo de Control al Paciente. (VER ANEXO 10)

Datos Clínicos de los Pacientes.

1) Consume usted medicamentos generales o específicamente laxantes? si/no
¿Cuáles?

Tabla No. 81 Consumo Poblacional de Medicamentos.

MEDICAMENTO	No. PERSONAS QUE LOS CONSUMEN
Antihipertensivos	21
Analgésicos	39
Hipoglucemiantes	14
Laxantes	23
Ninguno	3
Total de personas encuestadas	100

La representación gráfica de los valores tabulados son los siguientes:

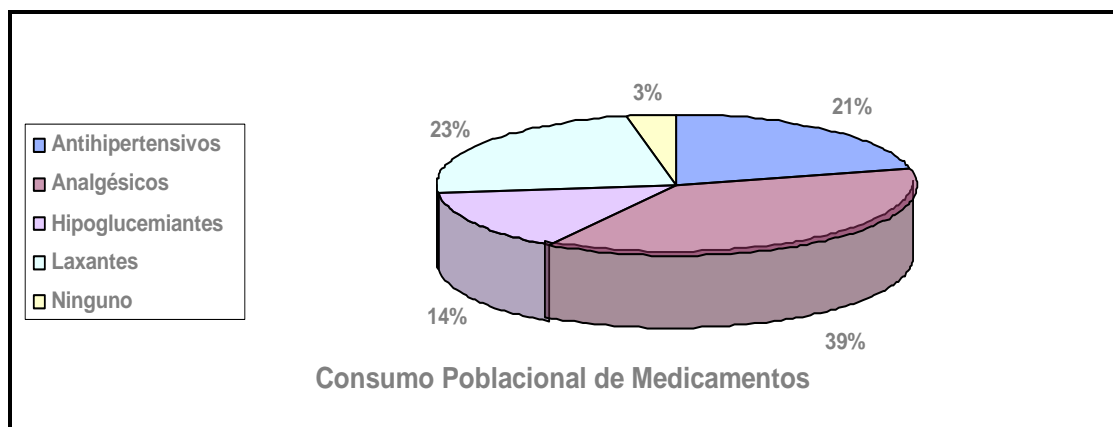


Figura No. 3 Gráfico de consumo poblacional de medicamentos

En la Brigada Médica de ARENA se encontró que el 39% de los pacientes consumen analgésicos, el 21% antihipertensivos, el 23% laxantes, el 14% hipoglucemiantes y el 3% no consumen ningún tipo de medicamento.

2. ¿Desde cuándo padece de estreñimiento?

Esta evaluación del período de padecimiento de la enfermedad se realizó bajo tres parámetros:

- a) Más de un año.
- b) Más de seis meses.
- c) Recientemente.

Los resultados obtenidos los presentamos a continuación:

Tabla No.82 Período de Padecimiento de Estreñimiento

PERIODO DE PADECIMIENTO	No. DE PERSONAS
MAS DE SEIS MESES	25
MAS DE UN AÑO	55
RECIENTEMENTE	20

Representado gráficamente:

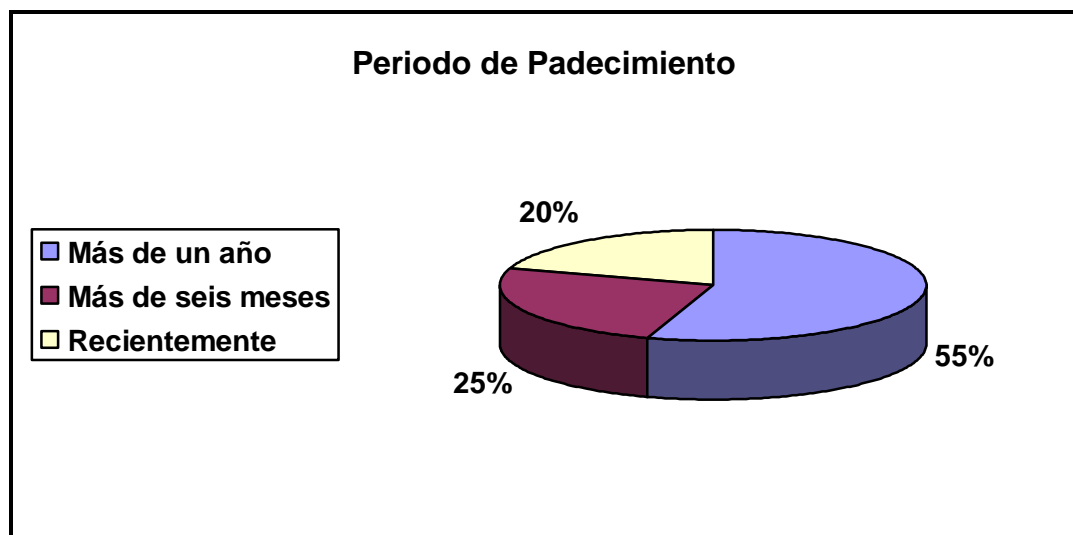


Figura No. 4 Gráfico de período de padecimiento de estreñimiento

Según la encuesta realizada el 55% de las personas tienen más de un año de padecimiento de estreñimiento, el 25% más de seis meses y el 20% recientemente.

La evaluación de las Características Organolépticas de la Preformulación laxante fue determinado bajo el grado de aceptación de sus características de olor, color y el sabor el cual fue considerado bajo tres aspectos:

- a) Aceptable
- b) Necesita Mejorar
- c) No Aceptable

Los resultados de la evaluación de las características organolépticas fueron los siguientes:

Tabla No. 83 Encuesta de Olor de la Suspensión

PARÁMETRO	No. DE PERSONAS
ACEPTABLE	83
NO ACEPTABLE	4
NECESITA MEJORAR	13

La representación gráfica se muestra a continuación:

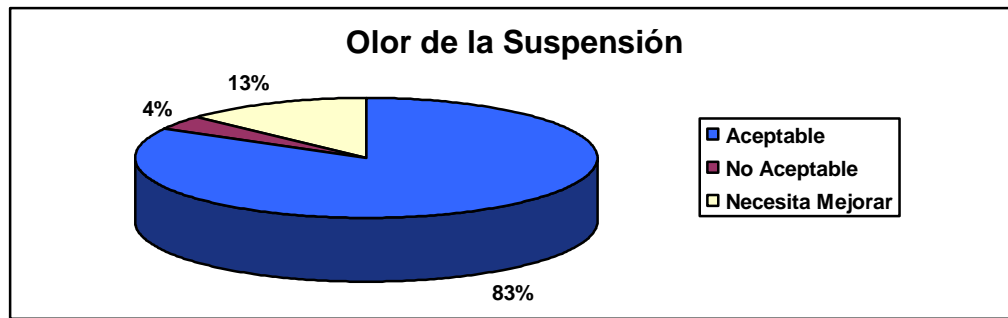


Figura No.5 Gráfico de encuesta del olor de la suspensión

De la encuesta realizada del olor de la suspensión el 83% de las personas les pareció aceptable, el 13% necesita mejorar y el 4% que no era aceptable.

Tabla No. 84 Encuesta de Color de la Suspensión

PARÁMETRO	No. DE PERSONAS
ACEPTABLE	92
NO ACEPTABLE	3
NECESITA MEJORAR	5

La representación gráfica es la siguiente:

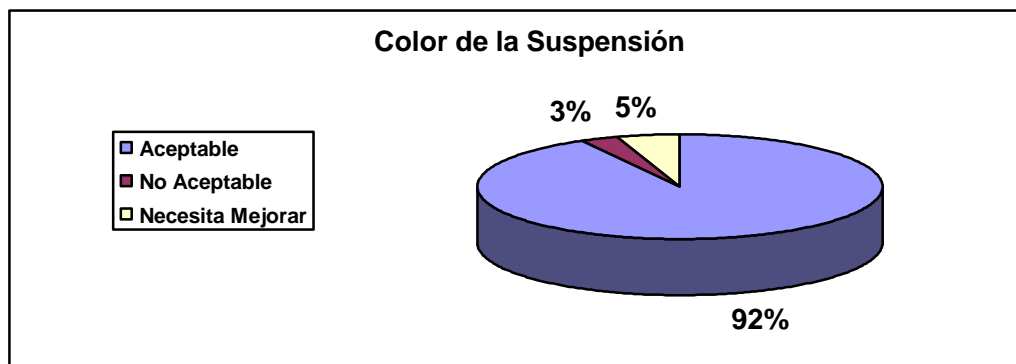


Fig. No. 6 Gráfico de encuesta del color de la suspensión

Según la encuesta realizada se pudo apreciar que el color de la suspensión fue aceptable para el 92% de las personas, el 5% necesita mejorar y el 3% no fue aceptable.

Tabla No. 85 Encuesta de Sabor de la Suspensión

PARÁMETRO	No. DE PERSONAS
ACEPTABLE	25
NO ACEPTABLE	13
NECESITA MEJORAR	62

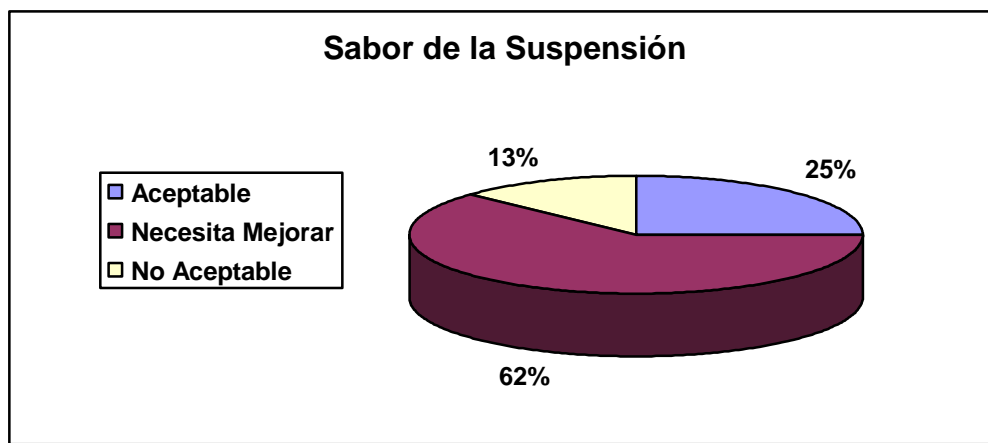


Fig. No. 7 Gráfico de encuesta del sabor de la suspensión

Según encuesta realizada se pudo apreciar que el sabor de la suspensión fue aceptable solamente para el 25% de las personas que la consumieron, el 62% dijo que necesitaba mejorar y el 13% que era no aceptable.

4. Efectividad.

La efectividad fue determinada por las dosis de 15 mL administradas a los pacientes durante la mañana y por la noche por un período de tres semanas. Las concentraciones utilizadas fueron de 5% y de 8% los resultados obtenidos se evaluaron bajo los siguientes parámetros:

Poca

Mucha

Nula

Tabla No. 86 Efectividad de la Suspensión en Concentración del 5%

PARÁMETRO	No. DE PERSONAS
MUCHA	0
POCA	7
NULA	93

La representación grafica se presenta a continuación:

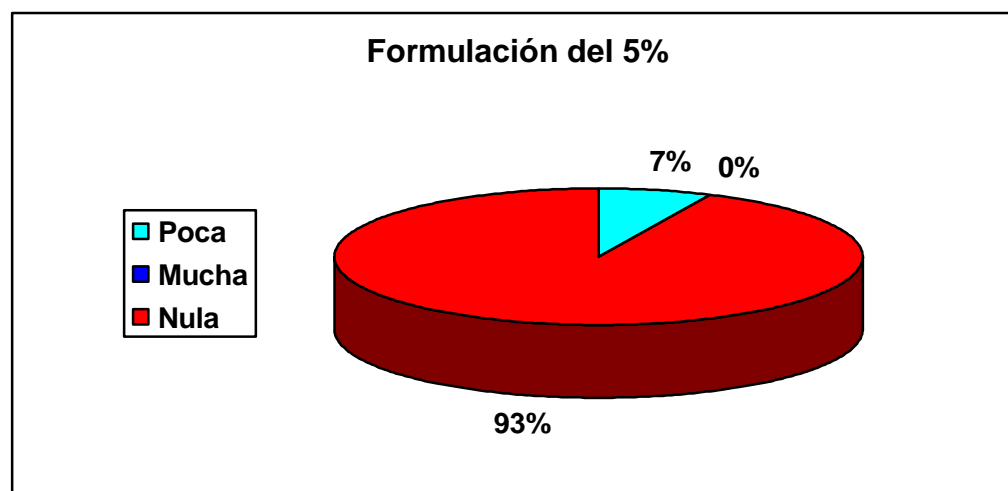


Fig. No. 8 Gráfico de la efectividad de la suspensión al 5%

Así mismo se encontró que la efectividad para la suspensión al 5% significó en un 93% efectividad nula, el 7% poca efectividad y ninguna persona obtuvo mucha efectividad.

Tabla No.87 Efectividad de la Suspensión en Concentración del 8%

PARÁMETRO	No. DE PERSONAS
MUCHA	4
POCA	79
NULA	17

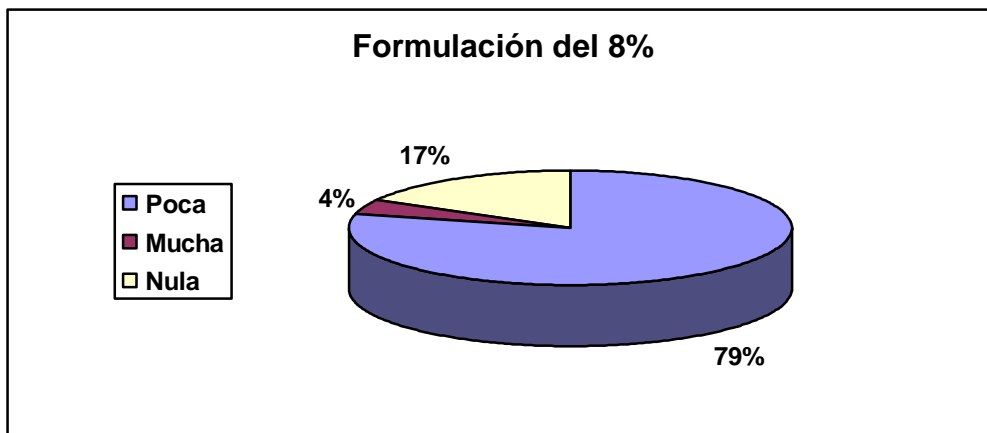


Fig. No. 9 Gráfico de la efectividad de la suspensión al 8%

Dentro de la efectividad de la suspensión del 8% el 79% de personas tuvieron poca efectividad, el 17% nula efectividad y el 4% ninguna efectividad.

Tabla No.88 Comparación de la efectividad de las preformulaciones del 5%

Concentración	Efectividad mucha	Efectividad poca	Efectividad Nula
5%	0	7	93
8%	4	79	17

Basándose en los resultados de la evaluación de cada una de las formulaciones podemos elaborar un cuadro comparativo donde se demuestra que la mayor efectividad es proporcionada por la formulación correspondiente al 8% de principio activo.

La representación gráfica comparativa de la efectividad de las dos preformulaciones se presenta a continuación:

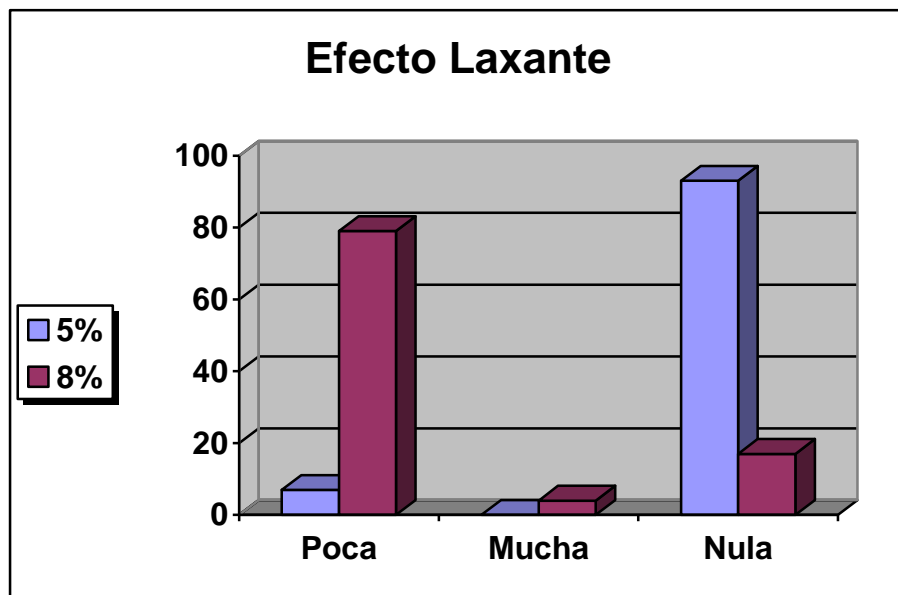


Fig. No. 10 Gráfico de comparación de la efectividad de las preformulaciones del 5% y 8%

En el gráfico se muestra la efectividad de la Preformulación en las 100 personas evaluadas clínicamente, los resultados mostrados por la formulación del 5% es en su mayoría nula y en los resultados de la formulación del 8% es en su mayoría poca.

De esta forma tomándose en cuenta los resultados del Estudio de Estabilidad, del Análisis Físico-Químico en el producto en proceso y terminado, el Análisis Microbiológico al producto terminado y los posteriores Estudios Preclínicos realizados con el lote 004 al 8%; se demuestra que la formulación resultante además de poseer una estabilidad garantizada por un periodo de dos años, posee un efecto laxante muy leve sobre el organismo humano que presenta esta sintomatología con la formulación de mas alta concentración.

CAPITULO VI
CONCLUSIONES

6.0 CONCLUSIONES

1. Las Pruebas Fitoquímicas realizadas comprueban la presencia de Glicósidos Saponínicos, Glicósidos Flavonoides, Glicósidos Antraquinónicos y taninos.
2. En el desarrollo de las pre-formulaciones realizadas el mesocarpo fue secado usando la luz solar directa, la cual proporcionó un secado mucho más homogéneo que como consecuencia incrementó en gran manera las propiedades mucilaginosas que posee el bagazo de la naranja al entrar este en contacto con el agua por lo que nos dificultó el poder elaborar una suspensión de mayor concentración como se demuestra al comparar la preformulación No.5 y No. 6 en la cual varía el proceso de secado.
3. Debido a la capacidad de hinchamiento del polvo de mesocarpo y su capacidad de mantenerse suspendido por si solo, no se utilizaron las materias primas Goma Xantan y Aereosil-200 ya que se consideraron innecesarias y la eliminación de estos nos facilita la técnica de elaboración y reduce los costos del producto.

4. Fue difícil eliminar el sabor levemente amargo que le confiere el principio activo a la formulación por las características ácidas y astringentes que le confieren el ácido galacturónico y los taninos.
5. La forma farmacéutica de suspensión no es la más adecuada para esta formulación debido a que la concentración de principio activo no puede aumentarse sin afectarse de gran manera el producto y así perder estas cualidades de una suspensión.
6. El producto de concentración al 8% es estable durante un periodo de dos años, luego de haber sido sometido a Estabilidad Acelerada durante un período de seis meses a temperatura de 40°C y a Estabilidad a Largo Plazo a condiciones ambientales normales, utilizando diferentes tipos de envases, según las especificaciones de la Norma Salvadoreña de Estabilidad de Medicamentos, no encontrándose cambio alguno en las propiedades físicas y organolépticas de la formulación.
7. El producto final al 8% cumple con los parámetros microbiológicos sometidos a evaluación, por lo cual se administró la fórmula laxante con total seguridad a personas con este padecimiento.

8. El Estudio Preclínico muestra que si bien hay un efecto laxante este es leve para la Formulación del 8% y prácticamente nulo para la Formulación del 5%, por lo cual no causa una incidencia grande y determinante sobre las personas que padecen de estreñimiento.

Por lo que no debe de darse como un tratamiento para personas que presentan de forma crónica este padecimiento.

9. La forma farmacéutica final obtenida luego de realizar el proceso de preformulación resultante fue la obtención de una Gel debido a la dispersión coloidal que se formo al aumentar la concentración de principio activo.

CAPITULO VII
RECOMENDACIONES

7.0 RECOMENDACIONES

Se recomienda:

1. Secar el mesocarpo de Naranja Agria bajo condiciones controladas y asépticas para lograr uniformidad en el secado del mesocarpo, garantizándose así una submuestra (Mesocarpo de Naranja Agria pulverizado) de consistencia y color aceptables para la conformación de un principio activo adecuado para la elaboración de la Formulación.
2. Utilizar molino industrial para la molienda del mesocarpo de la naranja y así lograr partículas de tamaño adecuado.
3. Planificar y llevar a cabo ensayos que conlleven a mejorar el sabor de la suspensión y así lograr enmascarar el sabor ácido presente a lo largo de la preformulación.
4. Realizar ensayos con colores y esencias diferentes que sean acordes a la naturaleza del principio activo, proveniente de la naranja.
5. Realizar estudios de estabilidad para todas las formulaciones, con el fin de llevar un criterio más amplio en cuanto al comportamiento del preparado farmacéutico a diferentes concentraciones.

6. Llevar a cabo al inicio y al final del estudio de estabilidad del producto la lectura de un espectro IR con el fin de compararlos y determinar si hubo cambios apreciables en el espectro durante la investigación.
7. Al mismo tiempo del estudio de Estabilidad Acelerada llevar a cabo el Estudio de Estabilidad a Largo Plazo por el tiempo que estipula la Norma Salvadoreña de dos años.
8. Esperar el resultado de la Estabilidad Acelerada y con el Estudio de Estabilidad a Largo Plazo antes de proseguir con el siguiente paso que corresponde al Estudio Clínico.
9. Ensayar con otra forma farmacéutica con el fin de poder incrementar la concentración del principio activo y así determinar si con ello se alcanza un efecto laxante realmente efectivo.
10. Que el Estudio Clínico sea dirigido a una población mayor y con un período de tratamiento más largo, para obtener información más amplia sobre la efectividad del efecto laxante del mesocarpo de naranja agria en personas adultas que padecen de estreñimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alonzo R. G., Remington Farmacia, Tomo 2, 19^a edición, Editorial Medica Panamericana, 1999.
 2. Barahona, Cardona, K. E. Rodríguez Orellana, A. L. 1995 “Aprovechamiento del extracto de Tamarindus indica en la obtención de preparados de uso dermatológico”. 23, 24 p. México.
 3. Bonilla G., Métodos Prácticos de Inferencia Estadística, 2^o Edición, 1992. El Salvador.
- Claus P., E. Y otros. 1968. Farmacognosia. 5 ed. Buenos Aires. Ar. El Ateneo. 77p.
- Colombo, "Control of physical properties in pharmaceutical forms, I Ed, 1976, 132-205 p.
- Domínguez J. A." Métodos de Investigación Fitoquímica ", Editorial Limusa. México.
- Gayon Sánchez, C. 1946. El Cultivo del Naranja y otras auranciáceas. 2 ed. México D. F. Editor Bartolome Trucco. p 15, 16, 31, 32, 35, 36, 214-217.
- Goodman Gilman, A. 1996. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9 ed. México D.F. Mc Graw-Hill interamericana. V.1. 985 p.
- Junta de Vigilancia de la Profesión Químico Farmacéutica, 2000, Norma Salvadoreña de Estabilidad de Medicamentos

Larousse CONSISO Ilustrado, Diccionario Enciclopédico, 1 1^o Edición. Julio 2001, México.

Morin, Ch. 1980. Cultivo de Cítricos. 2 ed. México D.F.. Editorial IICH.

Ortiz, P. 1965. Cosechas. La Agricultura Como Fuente de Vida. 2 ed. México D.F. Editorial Homero AA. 967 p.

The American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Society of Great Britain, 1986, Handbook of Pharmaceutical excipients A joint Publication of the American .

The Pharmacopeia Convention, The United States Pharmacopeia Twenty Seventh Edition (USP 27), The National Formulary Twenty Second Edition (NF22). 2004,

The Standard Method for Microbiological Analysis, 1980.

Rafols De, W. 1964. Aprovechamiento Industrial de Productos Agrícolas. 1 ed. Buenos Aires. Ar. Salvat Editores S.A. p53, 231-235, 240-242, 867-869.

Young Ken W, " Tratado de Farmacognosia ". Editorial Atlante.

[http: / www. ctv. es. / USERS / museonaranja / arxies. htm](http://www.ctv.es/USERS/museonaranja/arxies.htm) / (revision realizada Octubre del 2002).

GLOSARIO⁽¹⁰⁾

Albor: Albura, blancura. Luz del alba. Comienzo o principio de una cosa. Infancia o juventud.

Antocianina: Nombre genérico de los colorantes vegetales responsables del color de las flores y frutos. Son glucosidos y sustancias colorantes llamadas antocianidinas, que son compuestos relacionados por su constitucion con los colorantes amarillos derivados de la flavona.

Bagazo: Cáscara que queda despues de desecha la cápsula que contiene las semillas del lino. Residuo de las cosas que se exprimen para sacarles el zumo, como la naranja, caña de azúcar, etc. Este residuo se puede calcinar y obtener los mismos subproductos que de la madera (alquitranes). El Bagazo se utiliza fraudulentamente se ha empleado el bagazo de la caña de azúcar para la elaboración de papel.

Baya: Cualquier fruto que posea pulpa carnososa y jugosa rodeando a las semillas o constituida por el mesocarpo y el endocarpo. Por lo común esta recubierto de un pellejo fino y de colores intensos (hollejo) y tiene una forma redondeada o elipsoidal.

Coloide Hidrófilo: El cuerpo que al disgregarse en un líquido aparece como disuelto por la extremada pequeñitas de las partículas en que se divide, pero que se difunde con su disolvente si tiene que atravesar ciertas laminas porosas. Designa ahora a una dispersión de una sustancia en otra en la cual la sustancia dispersa se presenta en forma de partículas cuyo diámetro se puede limitar entre 0.001μ y 1μ ($1\mu = 1 \text{ micron} = 0.001\text{mm}$)

Cóncavo, va: Que tiene, respecto del que mira, la superficie más deprimida en el centro que por las orillas.

Confitería: Tienda donde se venden dulces.

Convexa, xo: Que tiene, respecto del que mira la superficie más prominente en el medio y decrece hacia los bordes o extremos.

Difusión: Acción y efecto de difundir o difundirse. Extender o derramar. Dicese propiamente de los fluidos.

Dilucidar: Aclarar y explicar un asunto, una proposición.

Embalaje: Acción y efecto de embalar, hacer balas. Caja o cubierta con que se resguardan los objetos que han de transportarse a puntos distantes.

Emisión: Acción y efecto de emitir. Expulsión de líquidos del cuerpo.

Endocarpo: Capa más interna del pericarpio. A menudo se presenta como una membrana delgada que recubre la cavidad de los lóculos o bien toma consistencia cartilaginosa, o se lignifica constituyendo el carozo.

Estreñimiento: Retardo evidente del tránsito intestinal, cuya característica principal es el aumento de consistencia de las heces y disminución en el número de deposiciones. Generalmente en el colon radica el retardo de las heces por perturbaciones en la válvula ileocecal.

Excretar: Acción y efecto de excretar. Expeler los excrementos. Eliminar de cuerpo sustancias producidas por algunas glándulas.

Exodermis: En las raíces de las plantas superiores, capa cortical subepidérmica, cuyas células contienen suberina en la pared; asume la función de tejido protector al desprenderse la epidermis.

Fármaco: Droga, medicamento.

Filogenia: Historia del desarrollo orgánico de una especie. Parte de la biología que estudia esta evolución y busca establecer el parentesco entre las especies.

Follaje : Hojas de los árboles.

Gajos : División interior de varias frutas : gajo de limón, naranja, etc.

Hermafrodita: Se entiende la coexistencia de órganos genitales masculinos y femeninos en un mismo individuo.

Hibridación: Producción de híbridos. la hibridación solo es posible entre las especies vecinas.

Hidráulico: Que funciona por medio del agua.

Hidrólisis: Es la escisión (lisis) de la molécula de agua (hidro) en sus dos elementos constitutivos : el hidrogeno y el oxigeno.

Homeópata: Dícese del medico que cura por medio de la homeopatía.

Homeopatía: Sistema terapéutico que consiste en curar las enfermedades por medio de sustancias capaces de determinar una afección análoga a la que se quiere combatir.

Inocuo: Dícese de aquello que no hace daño.

Laxante: Dicese del fármaco que en el individuo afecto de estreñimiento estimula la evacuación intestinal mediante la emisión de heces de consistencia normal o ligeramente mas fluida.

Mesocarpio: Sustancia carnososa contenida entre la epidermis y la película interna de ciertas frutas.

Morfología: Estudio de la forma de los seres orgánicos : morfología vegetal.

Mullir: Ahuecar, esponjar una cosa.

Naranja: Fruto del naranjo.

Neutralizar: Hacer neutral. Hacer neutra una disolución.

Partenocarpia: Fructificación sin fecundación, verificada natural o artificialmente para la obtención de frutos sin semilla.

Patología: Es aquella parte de la ciencia medica que trata de los procesos patológicos y de las enfermedades en general.

Polen: Polvillo fecundante de las flores.

Purgante: Es cualquier fármaco que promueva y acelere la expulsión de las heces ya sea favoreciendo los movimientos del peristaltismo intestinal, como flautificando el contenido del intestino.

Subproducto: Cuerpo obtenido de modo accesorio de la preparación química industrial o como residuo de una extracción.

Taxonomía: Ciencia biológica que estudia la clasificación de los seres vivos según sus afinidades morfológicas, fisiológicas, genéticas y filogenéticas.

ANEXOS

ANEXO 1

NARANJOS DULCES ⁽⁷⁾

El naranjo dulce es probablemente nativo del sudeste asiático, pero debido a que ha sido extensamente cultivado y seleccionado por varios siglos, no se encuentra en la actualidad formas silvestres.

Esta especie es la que domina en el mundo, con la excepción del Oriente donde el mandarinerero es el cítrico dominante. El naranjo dulce comprende los 2/3 de la producción total de cítricos en el mundo, producción que es alrededor de 25 millones de toneladas métricas por el año. ⁽⁷⁾

Es el grupo que mas variedad comprende, debido a la selección de hibridaciones que el hombre busca en mejoramiento de tan delicioso y notable fruto. Las características de este grupo son árbol vigoroso, en clima adecuado, templado o cálido; alcanza alturas de 10 a 14 metros, con copa frondosísima, pues no es raro en Valencia, España; sus hojas son oblongas y grandes, de primoroso color verde oscuro y brillante, enteras o denticuladas; de pecíolo escasamente halado; flores hermafroditas, de primoroso color blanco nieve o blanco marfil, según la variedad; con 18 a 20 estambres; pistilo que se destaca de la flor. Fruto esferoide, en algunos casos algo deprimido u oblongo; de piel lisa, delgada, amarillo-naranja, rojiza o no; esta piel esta, en algunas variedades, algo separada

de los gajos y en otras, muy pegada; tanto en un caso como en otro, es debido a que el mesocarpio es esponjoso o no. Las vesículas de aceite esencial apenas sobresalen de la piel y en otras variedades, estas vesículas están hendidas en la piel; los gajos son formados por ditocaptos amarillentos o anaranjados, rellenos de jugo agridulce, dulce o excesivamente dulce, perfumado y de excelente sabor. Es lento en fructificar en ejemplares obtenidos de semilla y sembrados directamente; se acelera la fructificación si son árboles de viveros injertados sobre naranjo agrio.

Ubicación Taxonómica. Se acepta solamente una especie para englobar a todos los naranjos dulces: *Citrus sinensis*.

Clasificación Hortícola. Se considera que los naranjos dulces se pueden clasificar, desde el punto de vista hortícola, en cuatro grupos naturales:

1. naranjos comunes;
2. naranjos de ombligo;
3. naranjos pigmentados;
4. naranjos no ácidos.

Naranjos comunes:

Este grupo comprende a los cultivares ordinariamente plantados en la Cuenca del Mediterráneo y que después se han extendido a diversas regiones del mundo. Estos cultivares cubren los 2/3 de la producción total de naranjos dulces. Estos se clasifican como precoces, Intermedios y tardíos, términos que hacen referencia a la estación de producción. A continuación se dan algunos ejemplos de cultivares de los diferentes grupos:

Precoces:

Marrs, Hamlin, Parson Brown, Cadenera, Mosambi, Salustiana.

Intermedios:

Pineapple, Homosasa, Jaffa, Shamouti.

Tardíos:

Berna, Pera, Valencia, Selecta.

Valencia.

Es el principal cultivar de este grupo. Sus frutos son medianos a grandes; oblongos a globosos; con ninguna o pocas semillas; con abundante jugo, algunas veces un tanto ácido. El fruto se mantiene por largo tiempo en el árbol sin deteriorarse y es considerado excelente para la industrialización.

Naranjos de ombligo:

Se distinguen de los naranjos de otros grupos por la presencia de un fruto rudimentario secundario incluido dentro del fruto principal. Muchos de los cultivares de este grupo no tienen semilla debido a la falta de polen funcional y a la ausencia de óvulos viables. De esta forma, la fructificación es partenocárpica.

Por lo general los frutos tienen textura del endocarpio crocante, el pericarpio es fácil de extraer, los segmentos son fácilmente separables, el sabor es bueno y la coloración externa anaranjada intensa.

Muchos de los cultivares de este grupo se han seleccionado a partir del naranjo Washington Navel también conocido como Bahía. Sus frutos son grandes, globosos a ovoides o elipsoides. Ombligo mediano a grande, a veces proyectándose fuera del fruto. Pericarpio medianamente grueso, pero tierno, de color anaranjado intenso y de superficie ligeramente rugosa. Endocarpio de color intenso, de textura fina, moderadamente jugoso y de buen sabor.

Naranjos pigmentados:

También conocidos como naranjos sanguíneos, por el color rojizo o rosado del endocarpio y, a veces del pericarpio. El color rojizo o rosado está asociado al desarrollo de pigmentos antocianicos, desarrollo que requiere de cierto número

de unidades térmicas acumuladas, de manera que en climas poco cálidos la coloración es menos intensa.

Algunos ejemplos de cultivares de naranjo pigmentado son: Doblefino, Sanguinello, Maltés Sanguíneo, Moro, Tarocco.

Naranjos no ácidos:

Constituyen un pequeño grupo de cultivares cuya fruta tiene muy bajo contenido en ácido, más o menos una décima parte del contenido de los naranjos comunes, por lo que su sabor es un poco insípido. Estos frutos son muy apreciados en los países árabes. Algunos cultivares de este grupo son: Sucreña, Succari, Maltes Meski.

ANEXO 2

PLANTAS MEDICINALES DESDE EL PUNTO DE VISTA BOTÁNICO. ⁽¹³⁾

Las plantas usadas en farmacia pueden ser:

- **Silvestres o espontáneas:** se reproduce bajo cualquier ambiente.
- **Cultivo**

Además existen otros términos como:

- **Indígenas:** son las que figuran en nuestra flora
- **Aclimatadas:** las que han sido introducidos en nuestro país.
- **Exóticas:** provienen del extranjero las cuales necesitan condiciones similares al lugar donde ellas estaban para poder desarrollarse.

A continuación veremos tres aspectos que son de mucha importancia para la

calidad de la materia prima:

- **Recolección de plantas medicinales.**
- **Conservación de plantas medicinales.**
- **Almacenamiento de plantas medicinales.**

RECOLECCIÓN DE PLANTAS MEDICINALES.

La cantidad de principios activos de una planta medicinal varia de acuerdo a los

siguientes características:

- **El órgano donde se encuentra.**
- **Edad de la planta.**
- **Época del año.**
- **La hora en que se lleva la recolección.**

La recolección de preferencia se debe hacer en época seca ya que en estas

condiciones facilita el secado y conservación de la droga. La hora en que debe

hacerse esta es preferiblemente en la mañana y en especial cuando se trata de

plantas que contienen aceites esenciales.

RECOLECCIÓN DE LAS DIFERENTES PARTES DEL VEGETAL.

Recolección de órganos subterráneos.

Raíces, rizomas, tubérculos.

Se recolectan fuera del periodo vegetativo, ya que en esta época poseen mayor

porcentaje de principios activos. En el caso de plantas perennes, se les recolecta siempre en verano. Las raíces gruesas son cortadas en rodajas o en

tiras longitudinales para facilitar su desecación posterior.

Corteza

Desde el punto de vista botánico es la región periférica del tallo o raíz. Las cortezas se recolectan al inicio del verano antes de la floración. Para su recolección hay que esperar que los árboles o arbustos tengan algunos años.

La corteza de las plantas viejas no se debe recolectar; porque posee pocas

cantidades de principios activos.

Hojas.

Estas deben ser recolectadas antes de la floración a veces se pueden hacer dos recolecciones por año; uno antes de la floración que lleva la mayor cantidad de principios activos y la segunda se hace tardía la cual posee menor cantidad de principios activos.

Flores.

A veces son recolectadas en botones, en la familia de los compuestos se recolectan generalmente los capítulos cerrados. En ciertos casos se recolectan los pétalos.

Frutos.

Los frutos secos son recolectados cuando están casi maduros; pero antes de que caigan espontáneamente.

Semillas.

Deben estar bien maduros; no es necesario que se abran espontáneamente.

Las semillas que proceden de frutos carnosos, deben limpiarse totalmente y luego secarse.

ANEXO 3

MATERIAL Y EQUIPO.

A) Material

1. Agitadores de vidrio.
2. Ampolla de separación
3. Aro metálico
4. Aparato de reflujo
5. Bandejas de Aluminio.
6. Baño de María
7. Beakers.
8. Bolsas Esteriles.
9. Bolsas plásticas de dos libras.
10. Espatulas de acero inoxidable.
11. Frasco lavador de polietileno.
12. Frascos de Nalgene.
13. Frascos de Polietileno ambar.
14. Goteros
15. Magneto.
16. Mortero.

17. Papel aluminio.
18. Papel filtro
19. Pinza de nuez
20. Pipetas Volumétricas de 1ml estériles.
21. Pipeteador.
22. Pístilo.
23. Placas de Petri esteriles.
24. Probetas.
25. Soporte universal
26. Tamiz #100.
27. Termómetro.
28. Tubos de ensayo
29. Tubos de dilución.
30. Vidrio reloj.

B) Equipo.

- | | | |
|---------------------------|-------------------|------------------|
| 1. Agitador de propela. | Marca: LIGHTNIN. | Modelo: DS1010. |
| 1. Auto Clave. | Marca: Yamato. | Modelo: SM510. |
| 2. Balanza Analítica. | Marca: Mettler. | Modelo: AE- 160. |
| 3. Balanza semi-analítica | Marca: Navigator. | Modelo: N1D110. |

4. Cuenta colonias Marca: QUEBEC (Reichert-Jung). Modelo: 3325

5. Estufa. Marca: Blue M(Electric Company). Modelo: B – 2730-Q.
6. Estufa. Marca: LAB-LINE INSTRUMENTS,INC Modelo: BC.- 3094.
7. Homogenizador.
8. Hot-plate/Stirrer. Marca: Corning. Modelo: PC- 420.
9. Incubadora. Marca: Elconap. Modelo: A-H-4.
10. Molino artesanal.

C) Reactivos.

1. Alcohol etílico 90%
2. Acido sulfúrico concentrado
3. Hidróxido de amonio concentrado
4. Hidróxido de sodio en perlas
5. Benceno
6. Alcohol etílico 45%
7. Tricloruro de hierro T.S
8. Dicromato de potasio T.S

D) Medios de cultivo.

1. Agar Nutritivo.
2. Agar Mackonkey.
3. Agar Papadextrosa.
4. Agar Peptonado.

E) Materia Prima.

1. Mesocarpo pulverizado
2. Agua Destilada.
3. Color rojo fresa.
4. Dióxido de Silicio Coloidal. (aerosil-200).
5. Esencia de Tuti-Fruti.
6. Glicerina.
7. Goma Xantan. (Keltrol T).
8. Metil paraben.
9. Propil paraben.
10. Sacarina sódica.
11. Sorbitol.

ANEXO 4

MODELO DE ETIQUETA PARA ESTUDIO DE ESTABILIDAD.

PRUEBA DE ESTABILIDAD	
Nombre del Producto:	_____
Forma Farmacéutica:	_____
Fecha de Fabricación:	_____
Número de Lote:	_____
Características Organolépticas:	_____

pH:	_____
Fecha:	_____
Temperatura:	_____
Periodo de Evaluación:	_____
Realizó:	_____

ANEXO 5

OBTENCION DE LA SUB-MUESTRA



Figura No.1 Mesocarpo seco y fragmentado



Figura No.2 Molienda del Mesocarpo



Figura No.3 Mesocarpo Molido



Figura No.4 Tamización de mesocarpo por tamiz #100



Figura No.5 Mesocarpo Tamizado

ANEXO 6.

MONOGRAFÍAS DE MATERIAS PRIMAS USADAS EN LA PREFORMULACIÓN

1. AGUA PURIFICADA.⁽¹⁾

Agua obtenida por destilación, tratamiento con resinas de intercambio iónico, ósmosis reversa o cualquier otro procedimiento adecuado; no contiene sustancias agregadas.

Advertencia: no usarla en preparaciones destinadas a la administración parenteral. Para estos fines, usar agua para inyección, agua bacteriostática o agua estéril para inyectables.

Preparación. Con agua que cumpla con las regulaciones EPA respecto del agua potable. El farmacéutico que prepara soluciones estériles, debe tener disponible agua recientemente destilada de calidad excepcionalmente buena, no sólo libre de todo desarrollo bacteriano o microscópico o de otros tipos, sino también de los procesos de los productos metabólicos resultantes del desarrollo de dichos microorganismos, puede seguir con provecho esas indicaciones. Los productos metabólicos suelen denominarse pirógenos y generalmente consisten en compuestos orgánicos complejos que causan reacciones febriles si se encuentran presentes en el solvente de sustancias medicinales para la administración parenteral.

Proceso de Destilación

Agua **1,000 vol**
Para obtener 750 vol

Destilar el agua en un aparato adecuado, provisto de un condensador estañado o de vidrio. Recoger los primeros 100 volúmenes y desechar esta porción. Recoger después 750 volúmenes y conservar el agua destilada en botellas; frascos con tapón de vidrio, que hayan sido lavados con vapor o agua destilada muy caliente inmediatamente antes de llenarlos. Los primeros 100 volúmenes se descartan para eliminar las sustancias volátiles extrañas que se encuentran habitualmente en el agua común y se recogen sólo 750 volúmenes, dado que el residuo que queda en el alambique contiene sólidos concentrados disueltos.

Descripción. Líquido claro, incoloro, inodoro e insípido.

Usos. Es un auxiliar farmacéutico (vehículo y solvente). Debe usarse para la preparación de las formas posológicas para administración interna (oral) así como para preparaciones farmacéuticas estériles de uso externo, como colirios y preparados dermatológicos, pero éstos deben esterilizarse antes de usar.

Siempre que se requiera agua para pruebas y ensayos oficiales, debe usarse esta agua purificada.⁽¹⁾

2.GOMA XANTAN. (Keltrol)⁽¹³⁾

Es una goma polisacárida de alto peso molecular producida por la fermentación de un cultivo puro de un carbohidrato con *xanthomonas campestris*, purificada luego por recuperación con alcohol isopropílico, secada y molida; contiene D-glucosa y D-manosa como las unidades hexosa dominantes, juntamente con ácido D-glucurónico, y se prepara como sal de sodio, potasio o calcio; rinde 4.2 a 5% de dióxido de carbono.

Descripción. Polvo blanco o de color crema, insípido, con suave olor orgánico; el polvo y las soluciones son estables a 25°C o menos; no tiene polimorfismo; las soluciones acuosas son neutras al tornasol.

Solubilidad. Un gramo en alrededor de 3 mL de alcohol; soluble en agua fría o caliente.

Usos. Es un coloide hidrófilo para espesar, suspender, emulsionar y estabilizar sistemas de base acuosa.

3. METIL PARABEN. ⁽¹³⁾

Sinonimos: **metil paraben, p-hidroximetilbenceno, metilhidroxibenzoato.**

Categoría funcional: **preservante antimicrobiano.**

Formula empirica: **C₈H₈O₃**

Peso molecular: 152.15 g/mol

Método de preparación.

El metilparaben es preparado por medio de la esterificación del ácido p-hidroxibenzoico con metanol.

Descripción.

Polvo blanco, casi inodoro, con ligero sabor quemante.

Solubilidad

Solvente (a 25°C)	g/100 g de solvente)
Agua	0.25
Metanol	59.00
Propilenglicol	22.00
Glicerina	1.70
Éter	23.00

Estabilidad y Condiciones de Almacenamiento.

Metilparaben debe ser almacenado en contenedores bien cerrados. Las soluciones acuosas con pH 3-6 pueden ser esterilizadas a 120°C por 20 minutos sin descomposición. Las soluciones son muy estables en el rango reportado tienen una pérdida menor del 10% de descomposición en un aproximado de 4 años en condiciones ambientales.

En soluciones con pH mayor de 8 están sujetas a hidrólisis (descomposición del 10% o mas después de 60 días a temperatura ambiente).

Incompatibilidades.

Las propiedades antimicrobianas son considerablemente reducidas en presencia de surfactantes anionicos, por ejemplo, aproximadamente el 80% de metilparaben presente en la fase acuosa esta como enlace y es inactivada en presencia de un 5% de tween 80. Se ha reportado absorción de metilparaben en los envases de plástico. En general los frascos de baja y alta densidad no absorben el metilparaben. El propilenglicol (30%) reduce esa absorción y esta sujeta a hidrólisis por álcalis débiles y ácidos fuertes.

Aplicaciones en Formulaciones farmacéuticas.

Es usada (0.05 a 0.25 %), solo ó en combinación con otros esteres de ácido p-aminobenzoico ó con agentes antimicrobianos; es usado como preservante en cosméticos, alimentos y en formulaciones farmacéuticas. Metilparaben 0.18% junto con el propilparaben 0.02% son usados para la preservación de drogas parenterales aumentando sus propiedades antimicrobianas, también se puede usar en combinación con 2-5% de propilenglicol.

4. PROPILPARABEN. ⁽¹³⁾

Sinónimos: propilparaben, propil hidroxibenzoato.

Categoría Funcional: preservante antimicrobiano.

Formula empírica: $C_{10}H_{12}O_3$

Peso molecular: 180.20 g/mol.

Método de preparación: propilparaben es preparado por la esterificación del ácido p- hidroxibenzoico con propanol.

Descripción: propilparaben es un polvo blanco, cristalino, inodoro, fino.

Solubilidad

Muy ligeramente soluble en agua fría .0.05% a 25°C, 0.3% en agua caliente a 80°C; rápidamente soluble en etanol 50%, propilenglicol al 25%, acetona o éter dietílico. Moderadamente soluble en benceno o tetracloruro de carbono.

Estabilidad y Condiciones de Almacenamiento.

Propilparaben debe ser almacenado en contenedores bien cerrados.

Soluciones acuosas con pH entre 3-6 pueden ser esterilizados a 120°C por 20 minutos sin sufrir descomposición. Las soluciones acuosas con pH entre 3-6 son estables(pierden menos del 10% de descomposición), arriba de cuatro años de almacenaje a temperatura ambiente. Soluciones acuosas con pH 8 ó con valor mas alto, están sujetos a una rápida hidrólisis (10 % o mas, almacenado después de sesenta días a temperatura ambiente.

Incompatibilidades.

Las propiedades antimicrobianas del propilparaben son reducidas en la presencia de surfactantes no iónicos. Adsorción del propilparaben se a reportado en envases plásticos; pero depende del tipo de plástico usado. Está sujeto a hidrólisis si se expone a bases débiles ó ácidos fuertes.

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas.

Propilparaben (0.05 ó 0.25%) solo ó en combinación con otros esteres del ácido p- hidroxibenzoico, con otros agentes antimicrobianos es usado como un preservante en preparaciones farmacéuticas. Como regla general se puede incrementar el efecto si combinamos con los esteres del ácido p- hidroxibenzoico la adición del 2-5% de propilenglicol.

5. GLICERINA. ⁽¹³⁾

Sinonimos: 1, 2, 3-propanotriol; glicerol.

Formula empirica: $C_3H_8O_3$

Peso molecular: 92.09 g/mol

Método de preparación.

Se obtiene en la producción de jabones y ácidos grasos a través de hidrólisis o por hidratación del propileno.

Descripción. Líquido-jarabe con un gusto dulzón; higroscópico.

Solubilidad. Completamente miscible con agua o alcohol; insoluble en muchos solventes no polares.

Usos.

Es un agente osmótico oral que reduce la presión intraocular. Se utiliza para interrumpir los episodios agudos de glaucoma y reducir la presión intraocular antes de la cirugía ocular. Dado que la glicerina es rápidamente metabolizada, produce poca diuresis. Los efectos adversos incluyen náuseas, vómitos, cefalea, confusión y desorientación. Se ha observado deshidratación severa, arritmias cardíacas y coma no cetósico hiperosmolar letal. Por lo tanto, la glicerina oral debe usarse cuidadosamente en la hipervolemia, en los estados de confusión mental y en las cardiopatías congestivas, y en las personas de edad avanzada, seniles, diabéticas y severamente deshidratadas. No se ha establecido su seguridad de uso durante el embarazo, en las mujeres que están dando de mamar y en los niños.

Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas.

Uso	Concentración (%)
Emoliente, humectante	arriba del 30%
Plastificante en film coating en tabletas	varia la concentración
Preservante en líquidos farmacéuticos	cerca del 20%
Solventes en formulaciones parenteral	arriba del 50%
Edulcorante en elixires hidroalcoholicos	arriba del 20% ^(4y5)

6. Sorbitol

Sinonimos: sorbita, D-sorbitol, D-Glucitol Sorbo.

Formula Empírica: $C_6H_{14}O_6$

Peso Molecular: 182.17 g/mol

Método de preparación.

Comercialmente, por reducción(hidrogenación) de ciertos azúcares, como la glucosa.

Descripción.

Polvo blanco, higroscópico, gránulos o copos, de sabor dulce; la forma habitual funde a alrededor de 96°C.

Solubilidad. Un gramo en aproximadamente 0.45 mL de agua; poco soluble en alcohol, metanol o ácido acético.

Usos. Es un diurético osmótico administrado por vía intravenosa en solución al 50%(p/p) para disminuir el edema, bajar la presión intraocular en el glaucoma. También se usa como laxante, edulcorante, humectante, plastificador y, en solución al 70% (p/p), como vehículo.

Estabilidad y Condiciones de Almacenamiento.

Sorbitol es relativamente químicamente inerte y compatible con la mayoría de excipientes. Sorbitol no se oscurece con la luz o se descompone a altas temperaturas, ni con la presencia de aminos.

Es no inflamable, no corrosivo y es no volátil, en concentraciones altas es un estabilizador de vitaminas y antibióticos.

Incompatibilidades.

La adición de polietilenglicol con agitación vigorosa con solución de sorbitol USP puede producir una masa gel con un punto de fusión de 35-40°C.

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas.

<u>Uso</u>	<u>Concentración(%)</u>
Sustituto de glicerina y propilenglicol	25-90
Húmedante	3-15
Vehículo para líquidos orales y tópicos	25-90
Edulcorante	25-90
Agente viscosante	25-90
Diluyente de inyectables	10-25
Plastificante para cubiertas de gelatina o celulosa	25-90 ^(4y5)

7. Sacarina Sódica

Sinónimos: Sacarina soluble, Gluside soluble, *o*-Benzosulfimida sódica.

Fórmula Empírica: $C_7H_4NNaO_3S$

Peso Molecular: 205.16 g/mol

Método de Preparación.

Se disuelve sacarina en una cantidad equimolar de hidróxido de sodio acuoso y la solución se concentra hasta la cristalización.

Solubilidad. Un gramo en 1.5 mL de agua o 50 mL de alcohol.

Usos.

Es un agente edulcorante y en las preparaciones con alto contenido alcohólico es una sustancia intensamente dulce.

Una porción equivalente de 60 mg es equivalente al poder edulcorante de 30 g de sacarosa. Se usa como edulcorante en vehículos, alimentos enlatados, bebidas y en dietas para diabéticos para reemplazar la sacarosa.

El poder edulcorante de la sacarina aumenta por dilución.

Estabilidad y Condiciones de Almacenamiento.

Guardarla en contenedores bien cerrados protegidos del aire.

Incompatibilidades.

No se describe alguna en la literatura.

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas.

Es usado como agente edulcorante en concentraciones del 0.01 %, es un sustituto de azúcar en preparaciones para diabéticos .^(4y5)

8. Dióxido de Silicio Coloidal. ⁽¹³⁾

Sinónimos: Aerosil-200

Fórmula Empírica: SiO₂

Peso molecular: 60.08 g/mol

Preparación.

Sílice submicroscópico sublimado preparado por hidrólisis en la fase vapor de un compuesto de silicios.

Descripción.

Polvo liviano, blanco, no granulado de tamaño de partículas extremadamente fino (alrededor de 15 nm), totalmente amorfo.

Solubilidad.

Insoluble en agua o ácidos (excepto el fluorhídrico), es disuelto en soluciones calientes de hidróxidos alcalinos.

os.

Es un adsorbente de humedad para comprimidos, deslizante y un agente de suspensión y espesante en preparaciones farmacéuticas.

Estabilidad y Condiciones de Almacenamiento.

El dióxido de silicio coloidal es higroscópico por lo que debe guardarse en contenedores bien cerrados.

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas.

- Agente de secado para materiales higroscópicos.
- Agente dispersante para líquidos, polvos y supositorios.
- Anti-adherente en procesos de compresión o encapsulación (0.1 –0.5%)
- Estabilizantes para emulsiones (1-5%).
- Agente suspensor (0.5-2%).^(4y5)

9. Esencias (*) ⁽¹³⁾

9.1 Esencia de Tutifruti.

Descripción: líquido transparente, rojiso-anaranjado, con olor característico.

Solubilidad: insoluble en agua, soluble en alcohol, éter y cloroformo.

pH: 4.0-6.0

Densidad: aproximadamente 1.0 g/mL

Índice de refracción: 1.410 -1.415

(*) Las monografías de las esencias fueron obtenidas de las especificaciones internas del departamento de Materias Primas de Laboratorios López S.A. de C.V.

9.2 Esencia de Naranja.

Descripción: líquido color amarillo, con olor característico.

Solubilidad: soluble en agua, muy poco soluble en alcohol, éter y cloroformo.

pH:5.0 – 7.0

ANEXO 7

CERTIFICADOS DE ANALISIS DE MATERIAS PRIMAS

CERTIFICADOS DE ANALISIS DE MATERIAS PRIMAS

CERTIFICATE OF ANALYSIS

(AM49)

N&A TUTTI-FRUTTI FL #17688

Customer Name: AMERICHEM PHARM. CORP.

Lot No: E19508

Appearance: A pale yellow clear liquid with a characteristic fruity aroma and flavor.

Contents: All flavor ingredients contained in this product are approved in a regulation of the Food and Drug Administration, or in a reliable published industry list. It also contains propylene glycol.

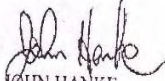
<u>Test</u>	<u>Method</u>	<u>Specifications</u>	<u>Results</u>
Aroma/Flavor	Internal Method	Passes	PASS
Specific Gravity	25°C/FCC IV Ed.	1.0200 - 1.0400	1.0328
Refractive Index	20°C/FCC IV Ed	1.4300 - 1.4380	1.4359

Flashpoint: 200

Storage: In original, unopened containers at 40-80°F. Avoid prolonged exposure to light, heat, air and moisture.

Shelf Life: Under the above conditions, 1 year.

We recommend re-evaluation by organoleptic or analytical means upon expiration of the shelf life period. Continued use of the product beyond the period specified and the determination that the product remains usable is the responsibility of the purchaser.

Approved by: 
JOHN HANKE
QUALITY ASSURANCE



Certificate of Analysis

PRODUCT: METHYL HYDROXY BENZOATE

ESPECIFICATION: BP (METHYL PARABEN)

BATCH No: 01M0105

PAKING: Tambor 25 Kg

EXPORTER: Salicilates-Chem

ITEM	SPECIFICATION
Results	As per BP standar
Identification	A – melting range : 126.5 °C B – infra red Absorption spectrophotometry : Positive C – Chromatograms spot: Complies D – Complies
Appearance of solution	Clear and not more intensely coloured than reference solution BY 6
Acidity	0.05 ml of 0.1 N NaOH required
Related substances	Less than 0.5 %
Sulphated Ash	0.02180 %
Assay	99.51 %
Remarks	The product complies with BP Standard

Certificate of Analysis

REFERENCE: **PROPILPARABENO**
ESPECIFICATION: **BP2003 / NF22 / FCCIV**
BATCH No. **PP601004**
EXPORTER: **MACO EXPORT**

PAKING: **TAMBOR 50 Kg**

ITEM	RESULTS
Identificación	Corresponde
Clareza y color de la solución	Corresponde al testeo
Punto de fusión	97.500 Deg. C
Contenido:	
Sustancias relativas	< 2,0 %
Sulfato	< 100 ppm
Ph	< 0,1
Contenido	100,080 % w/w
Perdida por secar	0,230 % w/w
Solubilidad	Corresponde al testeo
Acidez	0.02 ml de 0.1 m
Impurezas org. Volat.	Corresponde al testeo

Importadores y Distribuidores de Materias Primas para Industrias Farmacéuticas y Alimenticias
Por este medio conformamos que este lote cumple con las exigencias de calidad de nuestra orden y certificamos que los datos corresponden a la información enviada por el fabricante y garantiza a la vez, la no alteración físico-química de las materias primas. Esta información no libera de hacer su propio control una vez recibida la mercancía

San Salvador: Agosto-2005


International Coordinator

Lic. Audelia Monterrosa.

Certificate of Analysis

PRODUCT:	Goma Xanthan USP23
BATCH NO:	040911633
PACKING:	Bolsas de 25 Kg
PRODUCER:	ZHEJIAN SHENDA
ORIGIN:	CHINA

Appearance	Whitish, free flowing powder
Identification	Complies
Content (dry basis)	105.0%
Granular	Pass 80 mesh > 95% Pass 60 mesh = 100%
Viscosity	1305 cps
pH 1%	7.1
Ash	8.54%
Moisture	9.8%
Acetone Acid	1.5%
Heavy Metal	< 20 ppm
Lead	< 2 ppm
Arsenic	< 2 ppm
Mercury	< 1 ppm
Cadmium	< 1 ppm
Other polysaccharide	Ph, Eur. Test conforms
Total plate count	< 500/g
E. Coli 25/g	Negative
Coliforms 25/g	Negative
Salmonella 25/g	Negative
Saphylococcus aureus	Negative
Moulds	Max. 50/g
Yeast	Max. 50/g
Enterococcus feacalis	Negative
Viable cells of xanthomonas campestris	Negative
FINAL RESULT: THIS BATCH IS CONFORMING STANDAR OF USP23	

Importador y Distribuidor de Materias Primas para Industrias Farmacéuticas, Alimenticias e Industriales.

DRY (503) 275 9000

CERTIFICATE OF ANALYSIS

ORDER NO. 028/2004 DD. 11.02.04

3.000 kg Sacarina Sodica BP98/USP24, malla 20- 40

BATCH No. 31205

Identification	complies
Melting point of isolated saccharin	228.2-229.0 °C
Appearance	white crystals
Content (anhydrous substance)	99.73 %
Loss on drying	13.27 %
Ammonium salts	less than 5 ppm
Arsenic	less than 2 ppm
Benzoate & salicylate	no precipitate or violet color appears
Heavy metals	less than 10 Pb < 0.48 Mg < 30 Cu < 0.8 Cd < 0.03 Hg < 0.01 Fe < 0.65
Free acid or alkali	complies with BP USP DAB
Readily carbonizable substances	not more intensely colored than reference
P-Toluene sulfonamide	less than 10 ppm
O-Toluene sulfonamide	less than 10 ppm
Selenium	≤ 30 ppm
Related substance	without complies with DAB
Clarity and color solution	colorless
Organic volatiles	without complies with USP
PH value	7.0
Benzoic P-Sulfonamide	less than 25 ppm
Mesh size	20 - 40 mesh



ROQUETTE

CERTIFICADO DE ANALISIS

PAGINA 1

LC 1 EEHE

NEOSORB 70/70 B - SIROP DE SORBITOL

DESTINATARIO GIBSON / SALVADOR

421110 E

FACTURA..... WUJ94CB

CONTRATO... D40794S

ORDEN..... FR7522/05

LOTE..... E311R

FECHA DE CADUCIDAD

01 JUL 2010

USP/NF

DESCRIPCION

SOLUCION VISCOSA, TRANSPARENTE Y
SIN COLOR, SABOR DULCE

ASPECTO

TEST DE IDENTIFICACION- A

TEST DE IDENTIFICACION- B

CONFORME
CONFORME
CONFORME

PH EN SOLUCION

5,0

AZUCARES REDUCTORES

AZUCARES REDUCTORES

CONTENIDO EN AGUA

CENIZAS SULFATADAS

NICKEL

%
ML
%
%
PPM

< 0,10
> 12,80
29,7
< 0,100
< 1,00

CERTIFICATE OF ANALYSIS

re.: our Invoice No. V-02/0039/01/06
P.O.No. 16/10/2002

20.000 kilos net of GLYCERINE 99,5 % BP/USP

Batch No.	D 20102 GL
Quantity:	20.000 kilos net
Glycerol Content:	99.8 % wt
Moisture:	0,20 % wt
Specific Gravity, 25/25°C:	1.2615
Colour:	7.5 APHA
Residue on ignition:	0.004 % wt
Chloride:	< 10 ppm
Sulphate:	< 20 ppm
Arsenic:	0.005 ppm
Heavy metals (as Pb):	< 5 ppm
Chlorinated Compound:	< 30 ppm
Fatty Acid and Ester,	0.08 ml of 0.5 N NaOH/50g

All details as received from our supplier / manufacturer.

DANGSCHAT GMBH

pp. *Kart Meede*

ANEXO 8

PESADO DE MATERIAS PRIMAS.



Figura No.6 Pesado de Sólidos en
Balanza Analítica



Figura No.7 Pesado de líquidos
en Balanza semi-analítica



Figura No.8 Pesado de Colorante rojo fresa

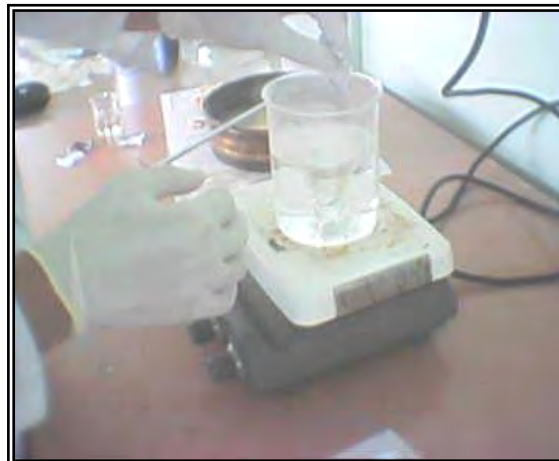


Figura No. 9 Disolución de
Parabenos



Figura No.10 Incorporación de Color

Suspensión coloreada

Agitador de propela



Figura No.11 Homogenización(1500rpm)



Figura No.12 Agitador de propela



Figura No.13 Controles de Equipo Agitador de propela



Figura No.14 Hélice de Propela





Figura No.16 Llenado de frascos con suspensión laxante

ANEXO 9.

ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO



Figura No.17 Laboratorio de Análisis Microbiológico



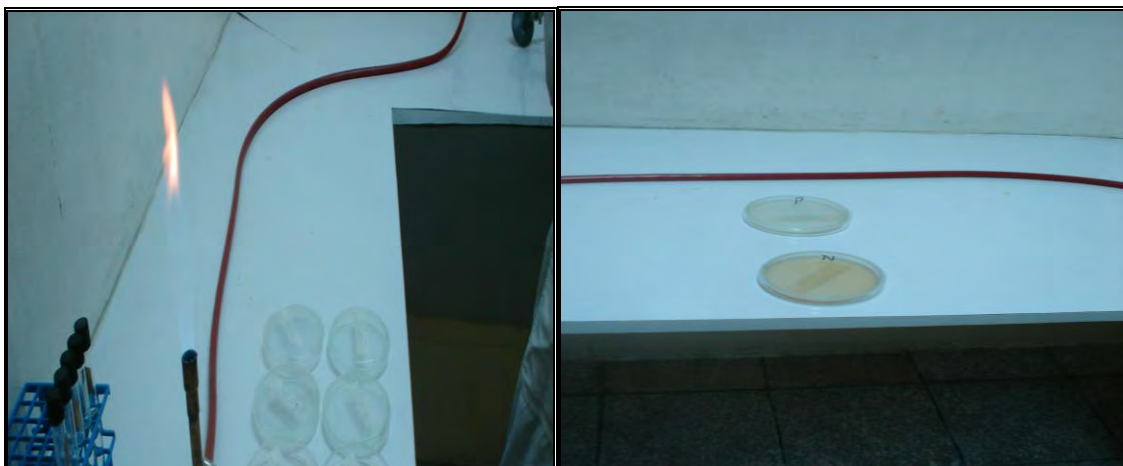
Figura No.18 Autoclave



Figura No. 19 Toma de Muestra



Figura No.20 Diluciones

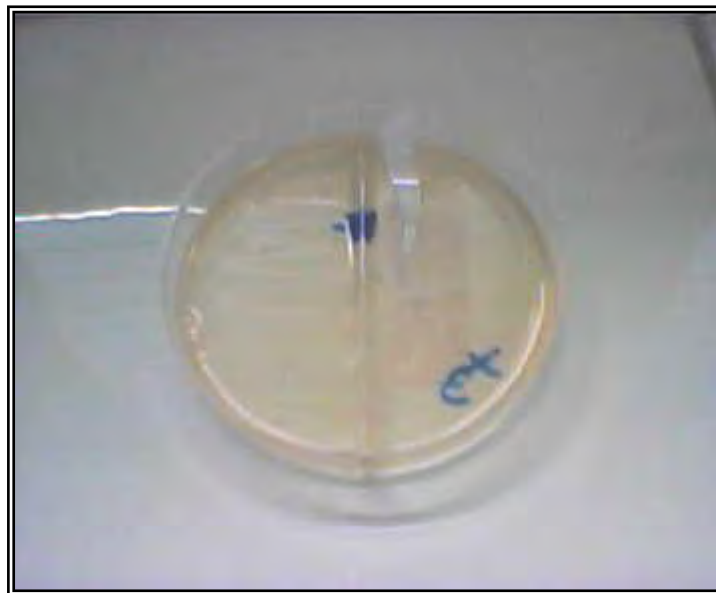


--
Figura No.21 Sembrado



Figura No.22 Incubadora.

Resultados de Placas Microbiológicas



Figuras No.23 Recuento Total de Aerobios Mesofilos



Figura No.24 Recuento Total de Hongos y Levaduras



Figura No.25 Determinación de E. Colí.



Figura No.26 Determinación de Salmonella-Shiguela

ANEXO 10

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**

PROTOCOLO DE CONTROL DE PACIENTE

Fecha:_____

No._____

Departamento:_____

Nombre de la Unidad de

Salud:_____

DATOS DEL PACIENTE.

Nombre:_____

Edad:_____

Sexo:_____ **Dirección:** _____

_____ **Teléfono:** _____

DATOS CLÍNICOS

¿Toma medicamentos generales o laxantes? (Si/No)_____

¿Cuáles?_____

¿Desde cuando padece de estreñimiento?_____

DATOS SOBRE LA FORMULA LAXANTE

CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

Color: _____

Olor: _____

Sabor: _____

Tiempo de duración del tratamiento: _____

EFFECTIVIDAD(5% y 8%):

Poca: _____ **Mucha:** _____ **Nula:** _____

Dosis en la que obtuvo el efecto laxante: _____

Sugerencias: _____

Conclusiones: _____

**Médico Responsable de la Evaluación
(Firma /Sello)**

ANEXO 11

NORMA SALVADOREÑA
DE ESTABILIDAD
DE MEDICAMENTOS

ELABORADA BAJO LA ADMINISTRACIÓN
DE LA JUNTA DIRECTIVA DE LA
PROFESIÓN QUIMICO FARMACEUTICA

PERIODO

1998 - 2000

DICIEMBRE /2000

Esta Norma denominada: Norma Salvadoreña Recomendada de Estabilidad de Medicamentos, fué elaborada por el Comité Técnico Químico Farmacéutico, integrado por los siguientes miembros:

Nombre:	Institución:
Lic. Concepción Chávez de Chávez	J.V.P.Q.F.
Lic. Lilian Carreño	Fac. de Q.Q. y F.F. U.E.S.
Lic. Regina de Zeñaya	C.S.S.P.
Lic. Oscar Pérez Martínez	INQUIFAR
Lic. Teresa de Sánchez	C.S.S.P.
Dra. Elizabeth Banegas de Salazar	Asesor J.V.P.Q.F.
Dra. Lily Hasbúm de López	Asesor J.V.P.Q.F.

FECHA: MAYO DEL 2000

Todo cambio realizado a esta norma será debidamente documentado para ser analizado por el Comité.

**COMITÉ TÉCNICO
QUÍMICO FARMACEUTICO**

1. **TITULO :**
"N.S. DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS".
2. **OBJETIVO.**
Establecer los requisitos para llevar a cabo y reportar los estudios de estabilidad de medicamentos, proporcionando evidencia documentada de cómo las características físicas, fisico-químicas, microbiológica y biológicas del medicamento varían con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales como: temperatura, humedad y luz, en esa forma se establece el período de vencimiento y las condiciones de almacenamiento para el producto.
3. **CAMPO DE APLICACION.**
Esta norma se aplica a los establecimientos nacionales y extranjeros que se dedican a la fabricación de medicamentos, para demostrar la vida útil de estos al momento del registro sanitario.
4. **DEFINICIONES.**
 - 4.1 **ESTABILIDAD.**
Es la propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso las características físicas, químicas, fisico-químicas, microbiológicas y biológicas entre los límites especificados.
 - 4.2 **ESTUDIOS DE ESTABILIDAD.**
Pruebas que se efectúan a un medicamento para determinar el período de vencimiento y las condiciones de almacenamiento en que sus características físicas, químicas, fisico-químicas y biológicas, se mantengan dentro de límites especificados, bajo la influencia de diversos factores ambientales como temperatura, humedad y luz.
 - 4.3 **CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO PARTICULARES.**
Las condiciones especificadas y diferentes a las condiciones normales de almacenamiento, las cuales se indican en la etiqueta del medicamento.
 - 4.4 **CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO NORMALES.**
La conservación de los medicamentos en locales secos (no más de 65% de humedad relativa), bien ventilados, a temperatura ambiente (entre $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$), al abrigo de la luz intensa y de olores extraños u otras formas de contaminación.
 - 4.5 **CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO EXTREMAS.**
Son aquellas condiciones que exceden de las condiciones normales de almacenamiento.

- 4.6 ESTABILIDAD ACELERADA:
Estudios diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológicas o el cambio físico de un medicamento, por medio del empleo de condiciones extremas de almacenamiento, con el fin de establecer un período de vida útil tentativo.
- 4.7 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD A LARGO PLAZO. (TIEMPO REAL).
Son aquellos en que se evalúan las características físicas, químicas, fisico-químicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante el período de vencimiento bajo condiciones de almacenamiento normales o particulares.
- 4.8 ESTUDIOS DE ESTANTERIA.
Estudios diseñados para verificar la estabilidad del medicamento a partir de lotes de producción almacenados, en las condiciones normales o particulares establecidas.
- 4.9 FECHA DE VENCIMIENTO.
Fecha que se indica en el material de envase primario y secundario y que determina el período de vida útil del medicamento, calculado a partir de la fecha de fabricación.
- 4.10 PERIODO DE VENCIMIENTO.
Es el tiempo estimado durante el cual el lote del producto permanece dentro de las especificaciones si se conserva bajo condiciones de almacenamiento normales o particulares. Este período no debe exceder de 5 años.
- 4.11 PERIODO DE VIDA UTIL TENTATIVO.
Es el período de vida útil provisional que la Junta de Vigilancia de la Profesión Químico Farmacéutica, autoriza en base a los resultados de estabilidad acelerada presentados en el paquete de registro del producto.
- 4.12 FORMA FARMACÉUTICA.
Combinación de uno o más fármacos con otras sustancias químicas para administrar al organismo con el fin de alcanzar su acción terapéutica que facilite una adecuada dosificación, conservación y administración.
- 4.13 FÁRMACO.
Toda sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.
- 4.14 LOTE.
Cantidad de un fármaco o medicamento que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad.

- 4.15 LOTE PILOTO.
Fabricación de un medicamento haciendo uso de un procedimiento previamente estandarizado y que represente aquel que será utilizado durante la producción rutinaria.
- 4.16 LOTE DE PRODUCCIÓN.
Lote destinado para los fines de comercialización.
- 4.17 MEDICAMENTO.
Toda sustancia o compuesto de origen natural o sintético que bajo una forma farmacéutica y dosis adecuada posee propiedades curativas, preventivas o de diagnóstico.
- 4.18 MÉTODO ANALÍTICO DE ESTABILIDAD.
Método analítico cuantitativo basado en las características químicas estructurales o en las propiedades biológicas de cada fármaco de un medicamento, capaz de distinguir cada ingrediente activo de otras sustancias y de sus productos de degradación de manera que el fármaco puede ser cuantificado con exactitud y precisión.
- 4.19 PROTOCOLO DE ESTABILIDAD.
Conjunto de indicaciones relativas al manejo de las muestras, a las pruebas, métodos analíticos y condiciones de estudio de estabilidad referentes a: almacenamiento, tiempo, temperatura, humedad, luz y frecuencia de los análisis.
- 4.20 ENVASE O EMPAQUE PRIMARIO.
Recipiente o material que está en contacto directo con el medicamento.
- 4.21 ENVASE O EMPAQUE SECUNDARIO.
Todos aquellos componentes que forman parte del empaque en el cual se comercializa el producto y que no está en contacto directo con este.
- 4.22 VALIDACIÓN.
Acción de probar que cualquier material, procedimiento, actividad, equipo o sistema empleado en la fabricación o control debe lograr los resultados para los cuales se destina.
Todo método analítico tiene que ser validado cumpliendo con las características de linealidad, exactitud, precisión, reproducibilidad y/o repetibilidad y especificidad.
- 4.23.1 LINEARIDAD, de un sistema o método analítico es su habilidad para asegurar que los resultados analíticos, los cuales pueden ser obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática bien definida, son proporcionales a la concentración de la sustancia dentro de un intervalo determinado.

- 4.22.2 EXACTITUD, de un método analítico es la concordancia entre un valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia. Se expresa como el porcentaje de recobro obtenido del análisis de muestras a las que se les ha adicionado cantidades conocidas de la sustancia.
- 4.22.3 PRECISIÓN, de un método analítico es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento de muestreo se aplica repetidamente a una muestra homogénea del producto. Usualmente se expresa en términos de desviación estándar o del coeficiente de variación.
- 4.22.4 REPRODUCIBILIDAD, es la precisión de un método analítico expresado como la concordancia entre determinaciones independientes, realizadas bajo condiciones diferentes en cuanto a: analistas, laboratorios y equipos. Se puede obtener la reproducibilidad en el mismo laboratorio con su equipo, variando al analista y el día de la prueba.
- 4.22.5 REPETIBILIDAD, es la precisión de un método analítico expresado como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas bajo las mismas condiciones de: analistas, tiempo, equipo e instalaciones.
- 4.22.6 ESPECIFICIDAD, es la característica de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente a la sustancia de interés y no a otros componentes de la muestra.
- 4.23 REPROCESO: Operaciones realizadas sobre un lote de material defectuoso para adecuarlo a los estándares de calidad establecidos.
- 4.24 POTENCIA: Es la actividad terapéutica real de un principio activo y que se mide por pruebas adecuadas de laboratorio, comparada en iguales condiciones con estándares apropiados. La potencia es directamente proporcional a la concentración.

5. ESTUDIO DE ESTABILIDAD.

Cuando en un medicamento se evalúe su estabilidad debe realizarse bajo condiciones de: Estabilidad acelerada y simultáneamente bajo condiciones a largo plazo.

5.1 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA.

Se aplica para el registro de un medicamento o modificaciones a las condiciones de registro; se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o tres lotes de producción con la formulación y el material de empaque primario, sometido a registro, de acuerdo al siguiente cuadro:

MEDICAMENTO CON FARMACOS CONOCIDOS MONOFARMACOS Y ASOCIACIONES	
TIEMPO 90 DIAS	
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	INTERVALOS ANALITICOS
40°C ± 2°C con 75% ± 5% de humedad relativa para formas farmacéuticas sólidas.	Inicial 30 días 60 días 90 días
40°C ± 2°C para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	Inicial 30 días 60 días 90 días
25°C ± 2°C para todas las demás formas farmacéuticas.	Inicial 90 días

MEDICAMENTO CON FARMACOS NUEVOS MONOFARMACOS Y ASOCIACIONES	
TIEMPO 180 DIAS	
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	INTERVALOS ANALITICOS
40°C ± 2°C con 75% ± 5% de humedad relativa para formas farmacéuticas sólidas.	Inicial 30 días 60 días 90 días 180 días
40°C ± 2°C para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	Inicial 30 días 60 días 90 días 180 días
25°C ± 2°C para todas las demás formas farmacéuticas.	Inicial 90 días 180 días

5.1.1 El empaque primario de un medicamento con un fármaco fotosensible debe proporcionar: protección a la luz y demostrar que el producto es estable. Para esto se debe evaluar un lote conservado bajo condiciones de luz natural o luz artificial que semejen condiciones naturales, durante un tiempo de 3 meses con análisis inicial y final.

5.1.2 Si el medicamento en particular no puede cumplir con los requisitos de tiempo, humedad o temperatura descritas en el numeral 5.1 y 5.1.1 realizar estudios de estabilidad a largo plazo bajo condiciones particulares y el tiempo en que se propone conservar y/o usar el producto.

5.2 ESTABILIDAD A LARGO PLAZO

Se efectúan en tres lotes pilotos o de producción a Temperatura ambiente ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) o a las condiciones particulares por un período mínimo igual al período de caducidad tentativo, para confirmarlo analizar cada tres meses durante el primer año, cada seis meses durante el segundo año y después anualmente, de acuerdo al siguiente cuadro:

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	INTERVALOS ANALITICOS
$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (Temperatura Ambiente)	
Primer año	3 - 6 - 9 - 12 meses
Segundo año	18 - 24 meses
Tercer año	Cada 12 meses

5.3 ESTUDIOS DE ESTANTERÍA

Se aplica en las condiciones normales o particulares establecidas y el numero de lotes que se deben analizar es el siguiente:

NUMERO DE LOTES FABRICADOS POR AÑO	LOTES ANALIZADOS POR AÑO
1 a 20	1
Mas de 20	2

- 5.4 Cambios significativos a la fórmula o al proceso de fabricación originales del medicamento registrado, se deben justificar con un estudio de estabilidad acelerada en por lo menos dos lotes que se demuestre que el medicamento es tan estable como el original al que se le puede asignar el mismo vencimiento que el medicamento tenía antes de la modificación.
- 5.5 Cuando un lote de medicamento sea reprocesado, se debe tener toda la información del reproceso firmada por el químico farmacéutico responsable. Cuando el reproceso implique cambios significativos respecto al proceso original, se debe confirmar la estabilidad del lote bajo condiciones aceleradas que demuestren que el reproceso no modifica las especificaciones del producto.
- 5.6 Para justificar cualquier cambio en el tipo de material de empaque primario, químicamente diferente, se debe llevar a cabo un estudio de estabilidad.
- 5.7 Los resultados de los estudios de estabilidad serán admitidos en papel membretado del laboratorio fabricante, firmados por el profesional responsable del departamento que realizó el estudio y el regente del laboratorio. Se admitirán estudios de estabilidad de un laboratorio de referencia firmado por el director técnico y su regente.
- 5.8 Para medicamentos importados, la documentación debe ser firmada por el profesional responsable del laboratorio fabricante y por el químico farmacéutico responsable del registro en el país.
- 5.9 Todos los análisis que se llevan a cabo durante el estudio de estabilidad de cualquier medicamento, deben hacerse por duplicado y reportarse con métodos indicativos de estabilidad.
- 5.10 Un estudio de estabilidad debe contar con la siguiente información:
- 5.10.1 Información General**
- 5.10.1.1 Nombre comercial y genérico del producto.
 - 5.10.1.2 Forma farmacéutica y concentración.
 - 5.10.1.3 Fabricante del Producto.
 - 5.10.1.4 Objetivo del estudio de estabilidad.
- 5.10.2 Información Relativa de Lotes Evaluados.**
- 5.10.2.1 Número de Lote (mínimo 3 lotes).
 - 5.10.2.2 Fecha de Fabricación.
 - 5.10.2.3 Fórmula cuali-cuantitativa del producto.
 - 5.10.2.4 Tamaño del lote.
- 5.10.3 Descripción del Material de Envase y Empaque.**
- 5.10.3.1 Empaque primario.
 - 5.10.3.2 Sistema de cierre.

- 5.10.4 Especificaciones del producto.**
- 5.10.5 Metodología Analítica para cada parámetro evaluado.**
- 5.10.6 Validación del método analítico.**
- 5.10.7 Tablas de resultados con sus fechas de análisis.**
- 5.10.8 Ensayo de estabilidad.**
 - 5.10.8.1 Condiciones de almacenamiento.
 - 5.10.8.2 Intervalos analíticos.
 - 5.10.8.3 Fecha de muestreo.
 - 5.10.8.4 Para medicamentos que deben ser reconstituidos datos de estabilidad de la formulación tanto antes como después de la reconstitución.
 - 5.10.8.5 Evaluación y Análisis de los datos.
 - 5.10.8.6 Conclusiones. Propuesta de fecha de vencimiento.
 - 5.10.8.7 Bibliografía.
- 5.11 Cuando se cambie el método analítico durante el estudio de estabilidad, se debe demostrar que los dos métodos son equivalentes mediante el proceso de validación.

6.0 EVALUACIONES DE LOS MEDICAMENTOS

El estudio de estabilidad de un medicamento, debe incluir las pruebas para las características mencionadas en cada una de las formas farmacéuticas. Cuando el medicamento no requiere de alguna de las pruebas indicadas, se deberá sustentar técnicamente su eliminación.

Las sustancias relacionadas y/o productos de degradación, se determinaran cuando la monografía lo establezca. Si este no fuere el caso, se debe aplicar un método que permita evidenciar la ausencia de productos de degradación.

PARAMETROS A EVALUAR

- 6.1 **Tabletas y grageas:** Concentración de fármaco, características organolépticas, desintegración ó disolución, humedad cuando proceda.
- 6.2 **Cápsulas:** Concentración del fármaco, características organolépticas del contenido y de la cápsula, desintegración ó disolución, humedad cuando proceda.
- 6.3 **Emulsiones:** Concentración del fármaco, características organolépticas, viscosidad y límites microbianos. Cuando proceda: prueba de eficacia de conservadores y/o valoración de los mismos, esterilidad y prueba de irritabilidad ocular o en piel, en análisis inicial y final. Todos los estudios deben llevarse a cabo en muestras en contacto con el tapón para determinar si existe alguna interacción entre ellos, que afecte la estabilidad del producto.

- 6.4 Soluciones y suspensiones: Concentración del fármaco, características organolépticas, pH, límites microbianos y cuando proceda: suspendibilidad (en suspensiones), pérdida de peso (envase de plástico), prueba de eficacia de conservadores y/o valoración de los mismos, esterilidad, materia particulada y prueba de irritabilidad ocular o en piel, estas se deben llevar a cabo en análisis inicial y final. Todos los estudios deben de llevarse a cabo en muestras en contacto con el tapón para determinar si existe alguna interacción, que afecte la estabilidad del producto.
- 6.5 Polvos y liofilizados: Concentración del fármaco, características organolépticas, humedad y cuando proceda prueba de eficacia de conservadores y/o valoración de los mismos, esterilidad, estas se deben llevar a cabo en análisis inicial y final. Si el producto es para reconstituir, se debe preparar de acuerdo a las instrucciones indicadas en la etiqueta y los parámetros a examinar durante el periodo de conservación recomendado son: concentración del fármaco, características organolépticas y pH.
- 6.6 Aerosoles y nebulizadores: Concentración del fármaco, dosis de aspersión (mg/acción de la válvula), características organolépticas, tamaño de partícula (suspensiones). Se debe considerar las especificaciones para límites microbianos.
- 6.7 Cremas, geles, pastas y ungüentos (pomadas): Concentración del fármaco, características organolépticas, homogeneidad, penetrabilidad, viscosidad, pH y límites microbianos. Cuando proceda: prueba de eficacia de conservadores y/o valoración de los mismos, tamaño de partícula, pérdida de peso (envase de plástico), esterilidad, irritabilidad ocular o en piel, estas pruebas se deben de llevar a cabo en análisis inicial y final.
- 6.8 Supositorios y óvulos: concentración del fármaco, temperatura de fusión, características organolépticas, disolución y/o tiempo de licuefacción.
- 6.9 Si existen otros parámetros físicos, químicos o biológicos del medicamento no mencionados en esta norma que se vean afectados durante el estudio de estabilidad, se deben de determinar de acuerdo a la bibliografía internacional reconocida y armonizada.
- 6.10 Para las formas farmacéuticas no incluidas en esta norma, las pruebas físicas, fisicoquímicas, químicas, microbiológicas y biológicas que se deben efectuar durante un estudio de estabilidad son las indicadas en la bibliografía internacional.
- 6.11 Para obtener un periodo de vencimiento tentativo de 24 meses se requiere, que los datos analíticos de los Estudios de Estabilidad Acelerada (véase 5.1) demuestren que no hay cambios en los límites de las especificaciones, definidos como:
- 6.11.1 Potencia Inicial, no menor al límite inferior especificado

- 6.11.2 Productos de degradación.
- 6.11.3 pH
- 6.11.4 Disolución.
- 6.11.5 Apariencia y propiedades físicas.
- 6.11.6 Límites microbiológicos y biológicos.
Estos datos deben de ser confirmados con Estudio de Estabilidad a largo plazo.
(véase 5.2)

- 6.12 Una vez finalizado el estudio de estabilidad a largo plazo deben remitirse los resultados obtenidos a la J.V.P.Q.F. en un periodo no mayor de seis meses, para confirmar el periodo de vencimiento tentativo de 24 meses.

- 6.13 El período de vencimiento será asignado por el fabricante y autorizado por el C.S.S.P., previo dictamen de la J.V.P.Q.F.

- 6.14 La fecha de vencimiento tentativo de 24 meses asignado por el fabricante, puede ser ampliada cuando el fabricante lo justifique, con la presentación de Estudios de Estabilidad a Largo Plazo de tres lotes de Producción. (véase 5.2)

- 6.15 En el caso en que un medicamento se indique por el fabricante para ser utilizado adicionado de otro, como en el caso de parenterales, vitaminas, entre otros, la mezcla debe ser estudiada de acuerdo a lo indicado en el etiquetado, en cuanto a la estabilidad de los fármacos.

- 6.16 Tratándose de productos biológicos, además de los parámetros en la forma farmacéutica descrita, se requiere evaluar su potencia como actividad biológica, de acuerdo a lo que establecen las Farmacopeas y sus suplementos o en su defecto la bibliografía internacional reconocida y la propia de investigación del fabricante.

- 6.17 Cuando un medicamento tiene la misma fórmula cualitativa en el mismo material de envase, en presentaciones con diferentes concentraciones del fármaco, se deben de presentar los resultados del estudio de estabilidad de las presentaciones con la menor y mayor concentración del fármaco.

- 6.18 Queda a criterio de J.V.P.Q.F.; si el estudio de estabilidad presentado de productos importados sean confirmados mediante análisis realizados en El Salvador.

- 6.19 Para medicamentos con fármacos nuevos durante los estudios clínicos de fases I, II, III, y IV se deben guardar muestras del material clínico y analizar al inicio, cuando menos una vez al tiempo máximo de duración del estudio.

7.0 **BIBLIOGRAFIA**

- Farmacopea Americana 24 Edición y suplementos.
- Norma de estabilidad de México, Chile, Venezuela y Guatemala.
- Willing Srdney Tuckerman Murria Good Manufacturing Practices for
Pharmaceuticals. 2ª Ed. Marcel Dekker.

FIN DE LA NORMA