



**UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA**  
*La Universidad Católica de Loja*

**FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES**

**CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

**Diseño y desarrollo de gotas orales en solución a base de extractos naturales como coadyuvante en el tratamiento del insomnio**

Trabajo de integración curricular previo a la obtención del título de:

**BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA**

**Autora:** Mendoza Zaruma, Yomara Stefania

**Director:** Sarango Granda, Paulo Cesar

LOJA

2023



*Esta versión digital, ha sido acreditada bajo la licencia Creative Commons 4.0, CC BY-NY-SA: Reconocimiento-No comercial-Compartir igual; la cual permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra, mientras se reconozca la autoría original, no se utilice con fines comerciales y se permiten obras derivadas, siempre que mantenga la misma licencia al ser divulgada. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>*

2023

## **Aprobación del director del Trabajo de Integración Curricular**

Loja, 27 de junio de 2023

Magister,

Claudia Teresa Cruz Erazo

**Director de la carrera de Bioquímica y Farmacia**

Ciudad.-

De mi consideración:

Me permito comunicar que, en calidad de director del presente Trabajo de Integración Curricular denominado: Diseño y desarrollo de gotas orales en solución a base de extractos naturales como coadyuvante al tratamiento del insomnio realizado por Yomara Stefania Mendoza Zaruma ha sido orientado y revisado durante su ejecución, así mismo ha sido verificado a través de la herramienta de similitud académica institucional, y cuenta con un porcentaje de coincidencia aceptable. En virtud de ello, y por considerar que el mismo cumple con todos los parámetros establecidos por la Universidad, doy mi aprobación a fin de continuar con el proceso académico correspondiente.

Particular que comunico para los fines pertinentes.

Atentamente,

Director: Ph.D. Paulo Cesar Sarango Granda.

C.I.: 1105339442

Correo electrónico: pcsarango@utpl.edu.ec

### **Declaración de autoría y cesión de derechos**

Yo, Yomara Stefania Mendoza Zaruma, declaro y acepto en forma expresa lo siguiente:

Ser autor (a) del Trabajo de Integración Curricular denominado: Diseño y desarrollo de gotas orales en solución a base de extractos naturales como coadyuvante en el tratamiento del insomnio, de la carrera de Bioquímica y Farmacia, específicamente de los contenidos comprendidos en: Marco Teórico, Materiales y Métodos, Resultados y Discusiones, siendo Ph.D. Paulo Cesar Sarango Granda, director del presente trabajo; también declaro que la presente investigación no vulnera derechos de terceros ni utiliza fraudulentamente obras preexistentes. Además, ratifico que las ideas, criterios, opiniones, procedimientos y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo, son de mi exclusiva responsabilidad. Eximo expresamente a la Universidad Técnica Particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones judiciales o administrativas, en relación a la propiedad intelectual de este trabajo.

Que la presente obra, producto de mis actividades académicas y de investigación, forma parte del patrimonio de la Universidad Técnica Particular de Loja, de conformidad con el artículo 20, literal j), de la Ley Orgánica de Educación Superior; y, artículo 91 del Estatuto Orgánico de la UTPL, que establece: "Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado que se realicen a través, o con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad", en tal virtud, cedo a favor de la Universidad Técnica Particular de Loja la titularidad de los derechos patrimoniales que me corresponden en calidad de autor/a, de forma incondicional, completa, exclusiva y por todo el tiempo de su vigencia.

La Universidad Técnica Particular de Loja queda facultada para ingresar el presente trabajo al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública, en cumplimiento del artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

.....

Autor: Yomara Stefania Mendoza Zaruma.

C.I.: 1104150436

Correo electrónico: yomarasmz2000@gmail.com

### **Dedicatoria**

A mis abuelitos, José Raúl Zaruma Rojas y Dolores María Ortega Castro por su enseñanza de perseverancia y de buenos valores.

A mi mami, Sonia Margoth Zaruma Ortega y mi papi Nixon Geovanni Mendoza Veintimilla por brindarme su apoyo en cada travesía, siempre sostener mi mano, darme aliento y fé en cada proceso de mi vida.

A mi papi de crianza Gerardo Hosmany Morocho Yaguana, quien es guía y acompañante en mi caminar.

A mis hermanas, Yasmania Alejandra Morocho Zaruma, Geovanna Margoth Mendoza Zaruma y sobrino Hosmany Alejandro León Morocho, por su tiempo y paciencia.

A aquellas personas que la vida universitaria me las puso en el camino, por brindarme su apoyo constante en los días buenos y malos.

## **Agradecimiento**

**“Dios es nuestro amparo y nuestra fortaleza, nuestra ayuda segura en momentos de angustia...” (Salmo 46:1)**

Gracias a Dios y a la Virgen del Cisne por concederme salud y vida, ser mi luz y mantenerme en pie para poder llegar a cumplir esta meta propuesta.

Asimismo, a la Universidad Técnica Particular de Loja que me permitió conocer excelentes profesionales que han sabido guiarme y educarme.

Y de manera especial, mi agradecimiento muy sincero al Ph.D. Paulo Cesar Sarango Granda, docente, amigo y tutor de mi trabajo de investigación, quien me supo brindar los conocimientos y apoyo incondicional para llegar a finalizar el presente trabajo.

Jahua Ñan, grupo de danza en el cual inicié a temprana edad, mi agradecimiento a todos sus integrantes por su compañerismo, amistad y momentos únicos compartidos.

## Índice de contenido

Carátula.....	I
Aprobación del director del Trabajo de Integración Curricular .....	II
Declaración de autoría y cesión de derechos .....	III
Dedicatoria.....	V
Agradecimiento.....	VI
Índice de contenido .....	VII
Índice de tablas .....	X
Índice de figuras .....	X
Resumen .....	1
Abstract.....	2
Introducción .....	3
Capítulo uno .....	5
Marco Teórico .....	5
1.1 Insomnio .....	5
1.1.1 Fases Del Sueño .....	5
1.1.2 Tipos de insomnio .....	5
1.1.3 Epidemiología .....	6
1.1.4 Farmacoterapia y reacciones adversas .....	7
1.2 Medicina natural y tradicional, en el tratamiento del insomnio .....	8
1.3 <i>Valeriana officinalis</i> L.....	9
1.4 <i>Passiflora mollissima</i> Khunt. L.h.Bailey. ....	10
1.5 Extractos de plantas con fines farmacológicos.....	12
1.5.1 Soluciones de administración oral.....	12
Capítulo dos .....	14
Materiales y Métodos .....	14
2.1 Obtención de materia prima .....	14
2.2 Estudio de preformulación .....	14

<b>2.2.1 Identificación de los principios activos naturales</b> .....	14
<b>2.2.2 Solubilidad del principio activo</b> .....	15
<b>2.2.3 Determinación de la densidad relativa del principio activo</b> .....	15
<b>2.2.4 Compatibilidad entre excipientes</b> .....	15
<b>2.2.5 Estudio de compatibilidad entre principio activo y excipientes: diseño factorial 2<sup>2</sup></b> .....	16
<b>2.2.5.1 Elaboración y acondicionamiento de muestras</b> .....	17
<b>2.2.6 Análisis de datos</b> .....	17
<b>2.2.7 Formulación</b> .....	18
<b>2.2.8 Proceso de fabricación</b> .....	18
<b>2.2.9 Control de calidad del producto</b> .....	19
<b>2.2.9.1 Evaluación organoléptica</b> .....	19
<b>2.2.9.2 Evaluación físico-química</b> .....	19
<b>Capítulo tres</b> .....	20
<b>Resultados y discusiones</b> .....	20
<b>3.1 Identificación de los principios activos naturales</b> .....	20
<b>3.2 Solubilidad del principio activo</b> .....	21
<b>3.3 Densidad relativa del principio activo</b> .....	21
<b>3.4 Compatibilidad entre excipientes</b> .....	22
<b>3.5 Estudio de compatibilidad <i>compatibilidad entre principio activo y excipientes: diseño factorial 2<sup>2</sup></i></b> .....	23
<b>3.6 Formulación</b> .....	28
<b>3.6.1 Control de calidad del producto terminado</b> .....	29
<b>3.6.1.1 Evaluación organoléptica y físico-química</b> .....	29
<b>Conclusiones</b> .....	30
<b>Recomendaciones</b> .....	31
<b>Referencias</b> .....	32
<b>Apéndice</b> .....	36

**Apéndice A. Certificados de análisis .....36**

### Índice de tablas

Tabla 1 Taxonomía de la especie <i>Valeriana officinalis</i> L. <sup>a</sup> .....	9
Tabla 2 Taxonomía de la especie <i>Passiflora mollissima</i> Khunt. L.H.Bailey <sup>a</sup> .....	11
Tabla 3 Condiciones experimentales para la identificación de compuestos activos de extractos naturales por TLC.....	14
Tabla 4 Categorización de solubilidad basada en valoración descriptiva <sup>a</sup> .....	15
Tabla 5 Diseño factorial 2 <sup>2</sup> .....	16
Tabla 6 Acondicionamiento de muestras .....	17
Tabla 7 Cromatografía en capa fina de los extractos naturales .....	20
Tabla 8 Solubilidad entre principio activo y excipientes.....	21
Tabla 9 Evaluación físico-químico de la compatibilidad entre excipientes .....	22
Tabla 10 Control organoléptico de la evaluación de las mezclas de excipientes .....	23
Tabla 11 Matriz de las mezclas.....	24
Tabla 12 Mezclas del análisis factorial 2 <sup>2</sup> .....	24
Tabla 13 Control organoléptico y físico-químico de las formulaciones .....	25
Tabla 14 Densidad de las formulaciones.....	26
Tabla 15 Fórmula porcentual de la solución oral .....	28
Tabla 16 Control físico y químico de la fórmula optimizada .....	29

### Índice de figuras

Figura 1 <i>Valeriana officinalis</i> L. Aspecto general .....	10
Figura 2 <i>Passiflora mollissima</i> Khunt.L.H.Bailey. Aspecto general.....	11
Figura 3 Manufactura de gotas orales en solución a base de extractos naturales.....	18
Figura 4 Color del producto mediante Chir.ag.....	29
Figura 5 Certificado de análisis de <i>Valeriana officinalis</i> L. ....	36
Figura 6 Certificado de análisis de <i>Passiflora mollissima</i> Khunt. L.H. Bailey .....	37

## Resumen

El insomnio es un trastorno del sueño muy frecuente en la población, se caracteriza por la perturbación del sueño alterando el descanso reparador y afectando a las actividades diurnas, su tratamiento se basa en benzodiazepinas, hipnóticos que generan dependencia y síndrome de tolerancia. El objetivo de la investigación es desarrollar gotas orales en solución a base de *Valeriana officinalis* L y *Passiflora mollissima* Khunt. L.H.Bailey como coadyuvante al tratamiento del insomnio, enfocado en el uso de medicina ancestral desde la fitoterapia. Para ello, se realizan estudios de formulación y preformulación mediante diseño factorial  $2^2$  y herramientas de análisis estadísticos como ANOVA y Tukey ayudando a la elección de la fórmula más estable. Los resultados revelaron la formulación 3 como la más idónea exhibiendo un olor afrutado con sabor dulce, de aspecto traslúcido libre de partículas y precipitados, de color Nogal #723717; pH  $5.83 \pm 0.007$ , densidad de  $1.02 \pm 0.000$  y la presencia de los compuestos bioactivos. La fórmula optimizada cumple con los parámetros organolépticos y físico-químicos descritos según la normativa, brindando así un producto de calidad.

*Palabras clave:* solución, *Valeriana officinalis* L, *Passiflora mollissima* Khunt. L.H.Bailey.

### Abstract

Insomnia is a very frequent sleep disorder in the population, it is characterized by sleep disturbance, altering restful sleep and affecting daytime activities, its treatment is based on benzodiazepines, hypnotics that generate dependence and tolerance syndrome. The objective of the research is to develop oral drops in solution based on *Valeriana officinalis* L and *Passiflora mollissima* Khunt. L.H.Bailey as an adjunct to the treatment of insomnia, focused on the use of ancestral medicine from phytotherapy. For this, formulation and pre-formulation studies are carried out using a factorial design  $2^2$  and statistical analysis tools such as ANOVA and Tukey, helping to choose the most stable formula. The results revealed formulation 3 as the most suitable exhibiting a fruity odor with a sweet flavor, translucent in appearance free of particles and precipitates, Walnut color #723717; pH  $5.83 \pm 0.007$ , density of  $1.02 \pm 0.000$  and the presence of bioactive compounds. The optimized formula complies with the organoleptic and physical-chemical parameters described according to the regulations, thus providing a quality product.

*Keywords:* solution, *Valeriana officinalis* L, *Passiflora mollissima* Khunt. L.H.Bailey.

## Introducción

El sueño es considerado un proceso fisiológico en el cual el cuerpo descansa y atraviesa de 4 a 5 ciclos de aproximadamente 90 a 120 minutos cada uno, repitiéndose durante las ocho horas recomendables para descansar, en ese proceso atravesamos la fase lenta: NREM (sin movimiento ocular rápido) y la rápida REM (movimiento ocular rápido) (Velayos et al., 2007).

El insomnio se caracteriza por la perturbación de sueño, alterando involuntariamente el descanso reparador y como consecuencia a ello se generan varios trastornos que afectan las actividades diurnas (Sarraís & De castro Manglano, 2007). Existe una prevalencia elevada principalmente en personas con edad avanzada que al menos 1 vez en su vida han sufrido problemas de insomnio (Monti, 2002).

Los usos de los tratamientos farmacológicos como benzodiazepinas e hipnóticos no benzodiazepínicos ayudan a mitigar y disminuir el trastorno, sin embargo, acarrear efectos secundarios como: fatiga, cansancio, ansiedad, falta de energía, un alto potencial de dependencia, desarrollo de tolerancia y síndrome de abstinencia afectando a la salud física y mental del paciente (Rosas-Gutiérrez et al., 2013). Tomando en cuenta los efectos adversos y la necesidad poblacional de tratar el insomnio, se ha incrementado el uso de sustancias naturales como lo son las plantas medicinales, su propiedad sedante y tranquilizante ayuda a la inducción del sueño relajando el sistema nervioso y el cerebro, actúan aumentando la cantidad de GABA un principal neurotransmisor que a su vez disminuye la actividad nerviosa del cerebro (Sarraís & De castro Manglano, 2007).

Los estudios de las especies Valeriana (*Valeriana officinalis* L.), Pasiflora (*Passiflora mollissima* Khunt, L.H.Bailey) en ensayos *in vitro* e *in vivo* han demostrado tener una acción directa neurosedante gracias a la presencia de flavonoides y alcaloides, suprimiendo significativamente el incremento de ansiedad, el estrés e insomnio favoreciendo así la conciliación inmediata del sueño y prolongando las fases del sueño profundo de manera natural sin necesidad de aumentar la dosis habitual (Mayorga et al., 2020; Ocampo Pérez & Coppens d'Eeckenbrugge, 2017; Shinjyo et al., 2020).

Las soluciones orales son preparaciones líquidas que poseen uno o varios principios activos logrando una distribución uniforme y una rápida absorción del principio activo, la versatilidad en la dosificación aumenta su uso y genera una mejor respuesta terapéutica. La formulación de las soluciones orales está mediada por el uso de un diseño experimental factorial el cual permite encontrar los excipientes más favorables y adecuados que brinden una buena estabilidad, biodisponibilidad y mejore sus propiedades organolépticas (Lozano, 2012).

Actualmente, en el mercado son aprovechadas al máximo por los consumidores al poseer precios más accesibles, tener una vía de administración más factible y ser altamente eficaces. Por ello, la importancia de esta investigación radica en disminuir los problemas del insomnio ocasionados por diversas causas en la población en general mediante el uso de la medicina ancestral enfocándose en la generación de una solución en gotas orales que contenga una mezcla de plantas medicinales por tener una acción sinérgica y complementaria, sus resultados estarán inmersos en utilidad de la fitoterapia y actuarán no solo como inductores del sueño, sino que además tendrán acción sedante.

En esta investigación se realizaron estudios de preformulación y formulación empleando diseños experimentales factoriales. La identificación cualitativa de los principios activos mediante cromatografía en capa fina fue realizado, al igual que demás parámetros de control que garantizaron la calidad del producto terminado.

## Capítulo uno

### Marco Teórico

#### 1.1 Insomnio

##### 1.1.1 Fases del sueño

El sueño es considerado un proceso fisiológico en el cual el cuerpo descansa y atraviesa de 4 a 5 ciclos de aproximadamente 90 a 120 minutos cada uno que a su vez se van repitiendo durante las ocho horas recomendables para descansar, existiendo una posibilidad de despertarse entre un ciclo y otro, no obstante, cada ciclo está compuesto por cinco fases del sueño de la I a la IV es fase lenta o NREM y la V o REM es la fase rápida, cada fase en coordinación siguen un orden específico (Velayos et al., 2007).

El sueño lento o NREM (non rapid eye movement) se caracteriza por no generar movimientos oculares rápidos e inicia en la etapa I de adormecimiento comprendida los 10 primeros minutos de sueño siguiendo con un sueño ligero en la etapa II cuando el cuerpo se va desprendiendo de su alrededor y así se adentra inicialmente al sueño profundo en la etapa III cuando los músculos ya se encuentran relajados y la persona raramente se mueve, finalmente, se logra obtener un sueño completamente profundo en la etapa IV ocupando la mayor parte de la noche y se debe tener en cuenta que se puede manifestar sonambulismo y enuresis (Sarrais & De castro Manglano, 2007).

Por otra parte, en la fase REM (rapid eye movement) ocurren movimientos oculares rápidos e involuntarios mientras nuestros ojos están cerrados, esto sucede una vez que se haya alcanzado la actividad máxima cerebral y por ende se presentará respiración acelerada, ritmo cardíaco y presión arterial aumentadas, su inicio se da a partir de los 90 minutos de haber conciliado el sueño y su duración va aumentando en cada ciclo, asimismo, se presentan los sueños acompañados de figuras, siluetas, colores iniciando un proceso de memoria y aprendizaje (Castellanos et al., 2022; Sarrais & De castro Manglano, 2007).

##### 1.1.2 Tipos de insomnio

El insomnio es un trastorno del sueño que afecta de manera significativa la calidad de vida de las personas al dificultar el conciliar o mantener el sueño imposibilitando así al cuerpo

en poder descansar, el insomnio también se puede generar por diversas situaciones del paciente como, por ejemplo: sensación de malestar general, cambios en el rendimiento sociolaboral o escolar, alteraciones del ánimo o del carácter, preocupaciones, obsesiones o miedos (Anzures, 2010).

La Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño encierra 4 subtipos al insomnio primario: (I) Insomnio psicofisiológico (situaciones emocionales, decesos de familiares), (II) Percepción inadecuada del sueño (paradójico, queja grave de conciliación), (III) insomnio idiopático (inicio desde infancia, sin factor desencadenante), (IV) Higiene inadecuada del sueño (actividades diarias que imposibilitan buena calidad del sueño y necesitan mantenerse atentos durante el día) (Anzures, 2010).

El insomnio secundario depende de una enfermedad médica, afecciones psiquiátricas o bien el uso de medicamentos, de esta manera, encontrando 4 subtipos de insomnio: insomnio debido a trastornos mentales, insomnio debido a fármacos o tóxicos, insomnio debido a problemas médicos, insomnio debido a consumo de sustancias de abuso (García et al., 2011).

Los tipos de insomnio según el momento que se manifiestan, dan como resultado problemas para conciliar el sueño, según la duración de los síntomas y se distinguen 3 tipos. Insomnio transitorio cuyo lapso dura menos de 2 semanas, insomnio agudo o a corto plazo con una duración entre 2 semanas y 6 meses e insomnio crónico cuando los síntomas se presentan más de 6 meses (Benetó & Gómez, 2006).

### **1.1.3 Epidemiología**

Actualmente, los trastornos del sueño son problemas de la población en general, pero en un estudio epidemiológico realizado por la Fundación Nacional para el Estudio del Sueño y la Organización Gallup demostraron que en una entrevista de 1000 personas el 36% padecían insomnio durante el año, adicional a ello 1 de cada 4 dio a conocer que padecía insomnio crónico sin obtener un sueño reparador acompañado de fatiga y el 27% indicó que su insomnio era ocasional por problemas de estrés. No obstante, estudios realizados por (Márquez & Chiquete, 2013) indicó que de 128 individuos el 11,3% consideran haber tenido

insomnio, la diferencia radica en los porcentajes según el sexo, 14,4% en mujeres y 7,8 en hombres. En registros de consultas médicas más del 50% de pacientes demuestran su malestar al padecer de insomnio si se les pregunta, un 30% lo menciona por iniciativa propia y un 5% acude con el objetivo primordial de recibir algún tipo de tratamiento (Márquez & Chiquete, 2013; Monti, 2002).

En general existe una alta prevalencia de insomnio, no obstante, los porcentajes de ésta varían de acuerdo con la región, edad, sexo y situación socio económica.

#### **1.1.4 Farmacoterapia y reacciones adversas**

Hoy en día los principales medicamentos son los hipnóticos por ser iniciadores e inductores del sueño con propiedades ansiolíticas, miorelajantes, anticonvulsivantes, hipnóticas y anestésicas son catalogados de primera elección, dentro de este grupo tenemos los benzodiacepinas (Midazolam, Triazolam, Lorazepam, Clonazepam, Diazepam, Alprazolam) y los fármacos Z o hipnóticos no benzodiacepínicos (Zolpidem, Zopiclona, Zaleplón, Rozerem) ambos grupos terapéuticos son eficaces para el tratamiento del insomnio a corto plazo debido a sus características de rápida absorción, buena inducción del sueño y larga duración del efecto (Marin et al., 2021).

El mecanismo de acción inicia con el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central (SNC), GABA (ácido gamma aminobutírico) cuyo receptor  $GABA_A$  está acoplado a un canal iónico selectivo para iones cloro, al ser abundante en el SNC su activación estará mediada por benzodiacepinas (agonistas no selectivos del complejo GABA) e hipnóticos no benzodiacepínicos (agonistas selectivos del complejo GABA). La acción farmacológica que llevan estos 2 grupos de fármacos dependerá del tipo de unidad alfa que contenga el receptor  $GABA_A$  y de esta manera se regulará las acciones anticonvulsivas, hipnóticas y sedantes (Rosas-Gutiérrez et al., 2013).

Los medicamentos indicados para el insomnio presentan varios efectos no deseados que afectan a la salud física y mental del paciente, evitando que exista una mejora de los síntomas y por consiguiente empeorando el cuadro clínico, entre las reacciones adversas más destacadas tenemos la inducción de dependencia física y psicológica, desarrollo de

tolerancia, afección en la memoria (problemas de aprendizaje), estado de relajación muscular provocando caídas mayormente en adultos mayores (Hernández Fernández et al., 2007; Sarrais & De castro Manglano, 2007), síndrome de abstinencia presentando síntomas como ansiedad, cefalea, anorexia, insomnio, náuseas y vómitos, tras la interrupción abrupta del tratamiento (Vicente Sánchez et al., 2013).

## **1.2 Medicina natural y tradicional, en el tratamiento del insomnio**

Desde la antigüedad la medicina tradicional ha implicado el uso de plantas medicinales como un potente recurso terapéutico. En el Ecuador, la relación entre las tradiciones culturales y la etnobotánica han sido un punto clave para el aprovechamiento de la flora ecuatoriana. Actualmente, se ha reportado 5172 especies en el Ecuador (Balslev et al., 2008).

Se ha identificado que las plantas medicinales son mayormente utilizadas para tratar enfermedades del sistema digestivo (cólicos, diarrea, dolor abdominal, gases, gastritis) en un 32,5%, inflamación en general (infecciones agudas y graves) con un 18,9%, enfermedades del sistema nervioso (insomnio, dolor de cabeza, alteraciones nerviosas) en un 13,6% y enfermedades de la piel y del tejido celular (acné, quemaduras, manchas) con un 11,6% (Gallegos Zurita, 2016).

Sin duda existe una gran variedad de plantas medicinales con uso fitoterapéutico para el tratamiento del insomnio, las más importantes y reconocidas por la población en general son la valeriana (*Valeriana officinalis* L.), el toronjil (*Melissa officinalis* L.), la pasiflora (*Passiflora incarnata* L.), el lúpulo (*Humulus lupulus* L.) y la amapola (*Eschscholzia californica* Cham.). Dichas drogas poseen compuestos como flavonoides y alcaloides que actúan sobre el SNC y el complejo GABA, por ello se le confieren las características de sedantes e inductoras del sueño, antidepresivas, neurpotectoras, tranquilizantes (Kutschker, 2011).

Al contrario de muchos somníferos de síntesis química que se utiliza para el tratamiento del insomnio a corto y largo plazo, los usos de plantas medicinales no requieren un aumento de su dosis habitual ya que generan un efecto inmediato e inducen el sueño de

manera natural sin generar ninguna reacción de somnolencia a la mañana siguiente, tampoco interfieren en el aprendizaje o la memoria y lo más fundamental es que no causan ningún tipo de dependencia (Gallegos Zurita, 2016).

### 1.3 *Valeriana officinalis* L.

*Valeriana officinalis* L. o comúnmente denominada “valeriana” es una hierba perenne con una altura de 1 a 2 m, forma fuertes rizomas de 2 a 3 cm con largas raíces laterales; tallo estolitario, erecto, y surcado, presenta flores pequeñas agrupadas en inflorescencia característicamente de color blanco o rosado; con pequeñas semillas de 5 mm (Carrasco et al., 2009). Se distribuye por toda Europa, Asia y Norte América además de estar presente en varias regiones del mundo (Shinjyo et al., 2020). Su hábitat son los bosques húmedos y al borde de corrientes de agua, desde las llanuras hasta las zonas submontañosas (Shinjyo et al., 2020).

**Tabla 1**

*Taxonomía de la especie Valeriana officinalis L<sup>a</sup>*

<b>Reino</b>	Plantae
<b>División</b>	<i>Magnoliophyta</i>
<b>Clase</b>	<i>Magnoliopsida</i>
<b>Subclase</b>	<i>Asteridae</i>
<b>Orden</b>	<i>Dipsacales</i>
<b>Familia</b>	<i>Caprifoliaceae</i>
<b>Subfamilia</b>	<i>Valerianoideae</i>
<b>Género</b>	<i>Valeriana</i>
<b>Especie</b>	<i>Officinalis</i>
<b>Epíteto específico</b>	<i>Valeriana officinalis</i>
<b>Autor epíteto específico</b>	Carl von Linneo

*Nota:* <sup>a</sup>Nandhini et al. (2018).

Investigaciones realizadas por (Nandhini et al., 2018) indican que *V. officinalis* L. contiene entre 150-200 componentes químicos, destacando los flavonoides, alcaloides, lignanos y el más abundante el ácido valerianico; en su raíz y rizomas predominan dos grupos los Sesquiterpenos del aceite volátil como ácido valerianico, valeranona, valeranal, ésteres

de kesilo y los Valepotriatos en ellos tenemos el valtrato, didrovaltrato, acevaltrato e isovaleroxihidrovaltrato.

### Figura 1

*Valeriana officinalis* L. Aspecto general



Nota: Adaptado de *Valeriana officinalis*:

Fitoquímica, farmacología y terapéutica  
(p, 98-107), por A. Villar, 2001, Revista  
Farmacia Profesional, 15(9).

El extracto de *V. officinalis* L. posee un fuerte aroma característico gracias al ácido isovalérico y el isovalerato de bornilo. Se considera a los sesquiterpenos de aceite volátil, flavonoides y alcaloides como parte responsable de los efectos de la valeriana al ser generadores de su actividad biológica (Nandhini et al., 2018).

En la medicina natural se ha implementado el uso de la raíz de *V. officinalis* L en infusiones y como medicamento fitoterapéutico apto para tratar diversas afecciones y aplicarlas como sedantes, espasmódicos, estimulantes del sueño, anticonvulsivo, ansiolítico, antidepresivo, además ayuda para problemas digestivos e infecciones del tracto urinario (Kutschker, 2011).

#### 1.4 *Passiflora mollissima* Khunt. L.h.Bailey.

*Passiflora mollissima* Khunt. L.H.Bailey. popularmente llamada Pasiflora es una enredadera, tallos verdes y finos que crecen a partir de un rizoma y de sus raíces, es perenne

cuya altura es de 8 a 9 m, sus hojas están divididas en tres lóbulos dentados con flores aromáticas y grandes de aproximadamente 5 cm de diámetro, de color rosado en la parte central, su fruto es característico como baya de color amarillento y una vez maduro toma un color naranja (Bonilla Morales et al., 2015). La especie *Passiflora mollissima* Khunt. L.H.Bailey se encuentra distribuida esencialmente en las regiones andinas Colombia, Ecuador, Perú, Bolivia, aunque también se encuentra en Africa, Asia Oriental y poblaciones asilvestradas cerca de Tenancingo, Estado de México (Dhawan et al., 2004).

**Tabla 2**

*Taxonomía de la especie Passiflora mollissima Khunt. L.H.Bailey<sup>a</sup>*

<b>Reino</b>	Plantae
<b>División</b>	Magnoliophyta
<b>Clase</b>	Magnoliopsida
<b>Subclase</b>	Dilleniidae
<b>Orden</b>	Violales
<b>Familia</b>	Passifloraceae
<b>Subfamilia</b>	Passifloroideae
<b>Género</b>	Passiflora
<b>Especie</b>	Mollissima
<b>Epíteto específico</b>	Passiflora mollissima
<b>Autor epíteto específico</b>	Khunt. L.H.Bailey

Nota: <sup>a</sup>Conabio (2016)

**Figura 2**

*Passiflora mollissima* Khunt.L.H.Bailey. Aspecto general



Nota: Adaptado de Biodiversidad virtual por Ramón Gómez, 2009, (<https://www.biodiversidadvirtual.org/herbarium/Passiflora-mollissima-%28Kunth%29-L.H.Bailey-img20756.html>).

En la composición de los extractos de la Pasiflora se resaltan los flavonoides y alcaloides especialmente harmano, harmol y harmina, además los flavonoides, glucósidos, alcaloides, compuestos fenólicos y constituyentes volátiles han sido considerados como los primordiales fitoconstituyentes pues gracias a estos compuestos la planta tiene diversas propiedades que son aprovechadas a nivel fitoterapéutico (Dhawan et al., 2004).

La Pasiflora ha sido usada y cultivada para varios fines como el aprovechamiento alimenticio y por otro lado el uso medicinal al poseer efectos medicinales asociados a componentes sedativos, antiansiedad y antioxidantes o para su comercialización dentro de la industria cosmética (Bonilla Morales et al., 2015).

### **1.5 Extractos de plantas con fines farmacológicos**

La existencia de las plantas con un valor determinado de potencial farmacológico ha sido estudiada para evaluar los tipos de componentes y principio activo que les otorgan la variabilidad de sus propiedades siendo eficaces de manera natural en el ser humano.

El extracto de la Raíz de *Valeriana officinalis* L. ayuda para un modelo de tratamiento que incluye la terapia individual de corte cognitivo conductual y la terapia de relajación controlando la ansiedad ocasionada por el síndrome de abstinencia en pacientes con dependencia a sustancias psicoactivas (Kutschker, 2011). El extracto hidroalcohólico de la raíz de Valeriana ha demostrado que reduce a gran escala los niveles de estrés agudo inducido en *Rattus norvegicus* (Ocampo Pérez & Coppens d'Eeckenbrugge, 2017). Ensayos clínicos en ratones de experimentación indicaron que el uso del extracto de la hoja de *Passiflora mollissima* Khunt. L.H.Bailey. indujo la relajación e inhibición de la ansiedad, generando un efecto ansiolítico positivo (Berrocal, 2020).

#### **1.5.1 Soluciones de administración oral**

Las soluciones orales son preparaciones líquidas que poseen uno o varios principios activos dispuesto en un vehículo apropiado para ser ingeridas sin diluir o por previa dilución. Tienen grandes ventajas al disponer de una vía de administración fácil, eficaz y rápida, tiene varios recursos para enmascarar olores y sabores mejorando así sus propiedades organolépticas, su dosis puede ser ajustada de manera factible adecuado según el peso,

edad y estado del paciente. Un estudio realizado ha dado a conocer que los preparados líquidos orales están conformados por aproximadamente 12 excipientes diferentes, principalmente posee la sustancia activa que dará vida a la formulación, un vehículo siendo el componente mayoritario y su elección estará mediada según la naturaleza del principio activo; cosolventes o tensoactivos para mejorar la solubilidad y estabilidad; correctores organolépticos como edulcorantes en caso de desear un sabor dulce, colorantes, aromatizantes para mejorar el olor del producto; conservantes para evitar el crecimiento bacteriano y aumentar su durabilidad y otros excipientes como reguladores de pH, antioxidantes, antiespumantes o viscosizantes (Lozano , 2012)

El control de calidad de soluciones orales líquidas reúne aspectos importantes para la aceptación y uso del producto, por ello, los ensayos verifican y garantizan la correcta elaboración de este, a su vez cumpliendo con criterios de aceptación según la Real Farmacopea Española.

Se deberá evaluar las propiedades organolépticas básicas como el sabor, olor, color, textura en caso de que se observe alguna turbidez o la presencia de partículas en suspensión ayudando a la evaluación subjetiva del proceso. Por otro lado, los ensayos como pH, densidad, viscosidad informarán si la formulación está encaminada correctamente y el producto va cumpliendo con las normas establecidas (Lozano, 2012).

## Capítulo dos

### Materiales y Métodos

#### 2.1 Obtención de materia prima

Los extractos de Valeriana y Pasiflora fueron los principios activos [active pharmaceutical ingredient (api)] naturales empleados en este estudio. Estos apis se adquirieron de los Laboratorios PhitOther (Bogotá, Colombia); los certificados de análisis se detallan en el **apéndice A**.

#### 2.2 Estudio de preformulación

##### 2.2.1 Identificación de los principios activos naturales

La cromatografía en capa fina [Thin Layer Chromatography (TLC)] consistió en la separación de los componentes de las muestras para comprobar que los principios activos se encuentren en los extractos. 2 ml de cada extracto (valeriana y pasiflora) fueron concentrados a 40°C durante 48 horas; el concentrado fue resuspendido con 1 mL de Etanol 98% con un capilar se tomaron 10 µL de la dilución sobre una placa cromatográfica 20x20 cm y 1 mm espesor de gel sílice (fase normal). Las condiciones experimentales se detallan en la (**tabla 3**). Se registraron los Rf y se los comparó según los resultados de (Wosch et al., 2017; Z. Nagara & Y. Saour, 2018).

#### Ecuación 1

Fórmula de factor de retardo (rf)

$$R_f = \frac{\text{Distancia desde el origen hasta el compuesto}}{\text{Distancia que ha recorrido el solvente}}$$

Nota: Tomado de (Ciura et al., 2017).

**Tabla 3**

Condiciones experimentales para la identificación de compuestos activos de extractos naturales por TLC

Condición	<i>Valeriana officinalis</i> L.	<i>Passiflora mollissima</i> Khunt.L.H.Bailey
Eluyente	Hexano:Acetato:Ácido acético 6.5 : 3.5 : 0.5	Acetato:Acetona:ácido acético:Agua 6 : 1 : 1.5 : 1.5
Longitud de onda	254	365

### 2.2.2 Solubilidad del principio activo

La evaluación de la solubilidad del api se realizó en términos descriptivos, acorde con las indicaciones realizadas en la (USP 33, 2011) (**tabla 4**). Los solventes evaluados en este estudio fueron el etanol 40%, propilenglicol y agua purificada.

**Tabla 4**

*Categorización de solubilidad basada en valoración descriptiva<sup>a</sup>*

<b>Término descriptivo</b>	<b>Volúmenes aproximados de solvente en milímetros por gramo de sustancia</b>
Muy soluble	<1
Fácilmente soluble	De 1 a 10
Soluble	De 10 a 30
Moderadamente soluble	De 30 a 100
Poco soluble	De 100 a 1.000
Muy poco soluble	De 1.000 a 10.000
Prácticamente insoluble	>10.000

*Nota:* <sup>a</sup>USP 33 (2011).

### 2.2.3 Determinación de la densidad relativa del principio activo

La densidad relativa de los diferentes apis se realizaron a través de la técnica del picnómetro (**ecuación 2**) según (Arias, 2017). La prueba se la realizó por triplicado, de ambos extractos y se la corroboró con el resultado del certificado del COA de los apis.

#### **Ecuación 2**

*Fórmula de densidad relativa*

$$\rho = \frac{M2 - M0}{M1 - M0} \times \rho_w$$

M0: Masa del picnómetro vacío  
M1: Masa del picnómetro con agua  
M2: Masa del picnómetro con el líquido a investigar  
Pw: Densidad del agua

### 2.2.4 Compatibilidad entre excipientes

Se realizaron diferentes combinaciones entre excipientes candidatos empleados en la formulación de soluciones y evaluar su compatibilidad, para ello se fabricaron lotes de 120

mL de 4 formulaciones (fórmulas placebo), fueron dispensados en viales de 10 ml y sometidos a temperaturas de 30°C y 40°C.

Para evaluar la compatibilidad de los excipientes se aplicaron controles organolépticos y físico químicos, al momento de su fabricación y después de 30 días. El análisis de datos se explicaron en la sección **2.3.6**.

### **2.2.5 Estudio de compatibilidad entre principio activo y excipientes: diseño factorial 2<sup>2</sup>**

El presente trabajo se realizó con un diseño factorial 2<sup>2</sup> consistiendo en 2 factores (A, B) a 2 niveles, diferenciándolos con los signos “+” y “-” dando un resultado de 4 formulaciones diferentes, de tal forma que la composición general de las mezclas se detallan en la (**tabla 5**).

Los factores evaluados estuvieron enfocados en:

**A:** Cosolvente

**B:** Edulcorante

**Tabla 5**

*Diseño factorial 2<sup>2</sup>*

<b>Función</b>	<b>Factores</b>	<b>Nivel</b>	<b>%</b>	<b>Cantidad p/v</b>
<b>A: Cosolvente</b>	Etanol	<b>A+</b>	*	*
	Propilenglicol	<b>A-</b>	*	*
<b>B: Edulcorante</b>	Glicerol	<b>B+</b>	*	*
	Sorbitol	<b>B-</b>	*	*
Conservante	Sorbato de potasio	/	*	*
Antioxidante y regulador de pH	Ácido ascórbico	/	*	*
Aromatizante	Esencia de cereza	/	*	*
Inductor del sueño	Melatonina	/	*	*
	<i>Valeriana officinalis L.</i>	/	6,472	3,24
API	<i>Passiflora mollissima</i>	/	34,67	17,33
	Khunt. L.H.Bailey	/		
Vehículo	Agua Purificada	/	c.s.p	c.s.p

*Nota:* \* información suplementaria a secreto industrial

### 2.2.5.1 Elaboración y acondicionamiento de muestras

Se prepararon 120 ml de las mezclas, y fueron distribuidas en 24 viales, selladas y envueltas con papel aluminio; finalmente, fueron sometidas a temperaturas de 30°C y 40°C por 30 días (**tabla 6**).

**Tabla 6**

*Acondicionamiento de muestras*

Nº de Viales	Mezclas	Cantidad por Vial	Condiciones
12	Todas	10 mL	30°C
12	Todas	10 mL	40°C

### 2.2.6 Análisis de datos

Para evaluar la compatibilidad de las muestras tanto entre excipientes como entre api/excipientes se aplicaron controles organolépticos y físico químicos, al momento de su fabricación y después de 30 días de haber sido sometidas a 30°C y 40°C.

Los parámetros de evaluación de las compatibilidades se dividieron en cualitativos y cuantitativos:

En términos cualitativos se incluyeron: (i) evaluación organoléptica; (ii) identificación de los compuestos bioactivos por TLC. La evaluación organoléptica fue valorada en cuanto al aspecto (translúcido, opaco y turbio), color (compatibilidad entre excipientes: transparente, ligeramente transparente, oscura; compatibilidad api/excipientes: nogal transparente, nogal ligeramente transparente, nogal oscuro), olor (fuerte, afrutado, inodoro) y, sabor (amargo, dulce, insípido, ácido e intenso); la identificación de compuestos bioactivos se valoró en presencia/ausencia.

En términos cuantitativos se incluyeron: (i) pH y, (ii) densidad. Se aplicó el cociente entre el error absoluto de las diferentes mediciones y el valor real de esta ó también conocido como porcentaje de error relativo (%ER); y un análisis de varianza (ANOVA) para determinar el grado de significancia de los resultados en cada una de las formulaciones.

### 2.2.7 Formulación

Las gotas orales optimizadas se obtuvieron en base a los lineamientos de los ensayos de preformulación, y se elaboró una cantidad de 100 mL de formula.

Cada 100 ml contiene:

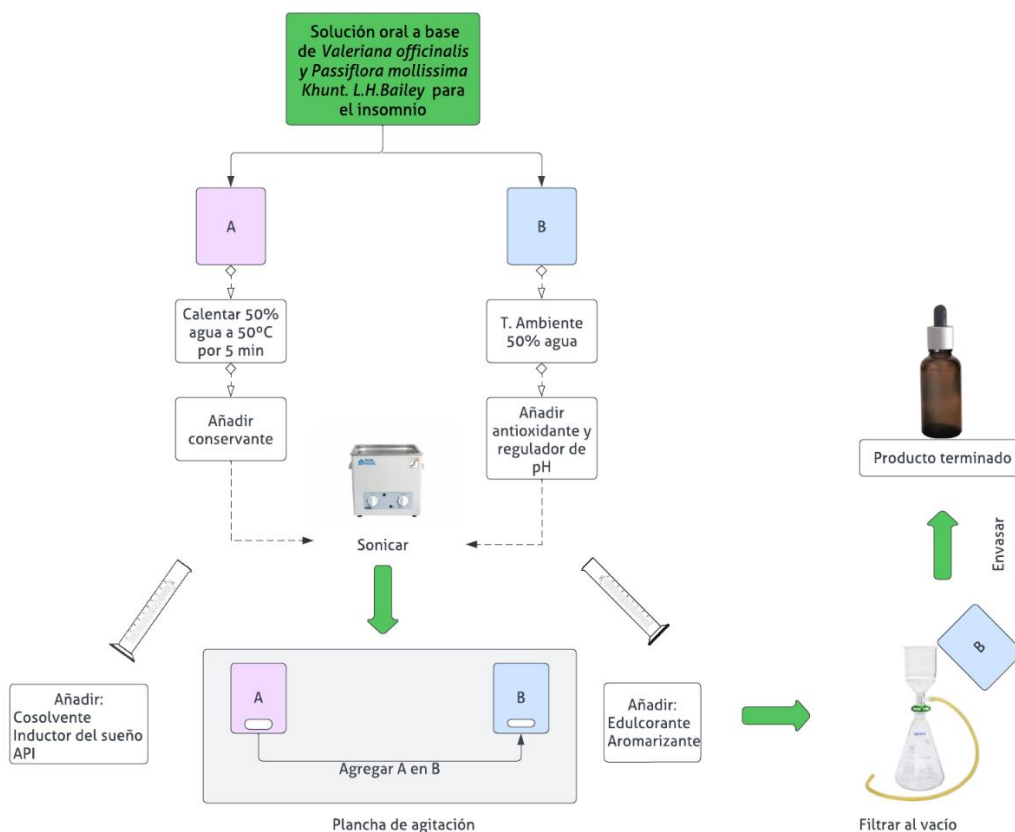
Extracto de <i>Valeriana officinalis</i> L.....	6,472%
Extractor de <i>Passiflora mollissima</i> Kunth. L.H.Bailey.....	34,67%
Excipientes .....	C.S.p

### 2.2.8 Proceso de fabricación

La manufactura se llevó a cabo tomando en cuenta la solubilidad de los principios activos y las pruebas de compatibilidad realizadas a través del diseño experimental (**Figura 3**).

**Figura 3**

*Manufactura de gotas orales en solución a base de extractos naturales*



## **2.2.9 Control de calidad del producto**

**2.2.9.1 Evaluación organoléptica.** Las características organolépticas nos brindaron un amplio panorama sobre el resultado del producto, viéndose principalmente implicados los sentidos, por ello las propiedades evaluadas fueron: color, olor, sabor, apariencia.

- Color: Se colocó 10 ml en un vial y se realizó la visualización de la muestra fijándose en la coloración, transparencia, si existía o no algún tipo de precipitado o partículas suspendidas en el medio.
- Olor: Se colocó la muestra en un vaso de precipitación, se procedió a percibir realizando leves movimientos de derecha a izquierda y con ello se evaluó la presencia del olor fuerte, leve o moderado.
- Sabor: Con la pipeta pasteur se midió 1 ml de la solución y se degustó para determinar la intensidad y tolerabilidad en el gusto.
- Apariencia: Se colocó la muestra en un vaso de precipitación y se la contrapuso a la luz, con ello, se determinó si es traslucido u opaco.

### **2.2.9.2 Evaluación físico-química.**

- Evaluación del pH: Se colocó la muestra en un vaso de precipitación, se introdujo el electrodo, se procedió a medir el pH utilizando el pHmetro previamente calibrado, este procedimiento se lo realizó por triplicado.
- Evaluación de la densidad: Se realizó acorde con lo indicado en la sección **2.3.3.**, este procedimiento fue por triplicado.

## Capítulo tres

### Resultados y discusiones

#### 3.1 Identificación de los principios activos naturales



Los resultados de la identificación de los extractos naturales de *Valeriana officinalis* L y *Passiflora mollissima* Khunt, L.H.Bailey mediante cromatografía en capa fina indicaron la presencia de compuestos activos.

*Valeriana officinalis* L. presentó una molécula con  $R_f = 0.63$  mm el cual comparándolo con estudios de (Z. Nagara & Y. Saour, 2018), de moléculas identificadas en valeriana, aquella con  $R_f: 0.60$  mm representa la presencia del Valtrato, compuesto que se encuentra dentro de la acción farmacológica de la Valeriana. En el mismo contexto, y tras el uso de hexano:acetato:ácido acético como eluyente se evidenciaron también la presencia del ácido hidrovalérico, resultado similar obtenido en los estudios realizados por (Rabi'u & Hassan, 2018). Sin embargo, para este estudio solamente identificaremos la presencia o ausencia del Valtrato.

*Passiflora mollissima* Khunt, L.H.Bailey evidenció la presencia de varios componentes con  $R_f$  de 0.42 mm, 0.48 mm, 0.57 mm y 0.65 mm; estudio realizados en algunas especies del género *Passiflora*, como los realizados por (Wosch et al., 2017), sugieren la presencia de isovitexina, una flavona que será empleada para la indentificación en nuestro estudio.

**Tabla 7**

*Cromatografía en capa fina de los extractos naturales*

<i>Valeriana officinalis</i> L.	<i>Passiflora mollissima</i> Khunt. L.H.Bailey
	
254 mm	365 mm

*Nota:* El primer gráfico indica la banda pintada al Rf: 0.63 mm obtenida mediante Luz UV 254 nm. El segundo gráfico expone Rf: 0.42 mm, Rf: 0.48 mm, Rf: 0.57 mm, Rf: 0.65 mm, sus bandas fueron visualizadas a Luz UV 365 nm.

### 3.2 Solubilidad del principio activo

Los ensayos de solubilidad han permitido evaluar la capacidad que tienen los extractos para disolverse en determinados vehículos. Asimismo, brindan un punto de partida para los posteriores estudios de compatibilidad y finalmente la obtención de la formulación adecuada.

Los resultados obtenidos se realizarán según los lineamientos de la USP 33 (**tabla 8**), de esta manera se determinó que ambos extractos son fácilmente solubles en propilenglicol (1:1), valeriana es fácilmente soluble en etanol 40% (1:1) y agua purificada (1:1), mientras que el extracto de pasiflora fue soluble en etanol 40% (1:10) e insoluble en agua purificada.

**Tabla 8**

*Solubilidad entre principio activo y excipientes*

Extracto	Etanol 40°	USP 33	Propilenglicol	USP 33	Agua purificada	USP 33	T°
<i>Valeriana officinalis</i> L.	1:1	FS	1:1	FS	1:1	FS	TA
	1:1	/	1:1	FS	1:1	I	
<i>Passiflora mollissima</i> Khunt. L.H.Bailey	1:5	/	1:5	/	1:5	I	
	1:10	S	1:10	/	1:10	I	TA
	1:15	/	1:15	/	1:15	I	
	1:20	/	1:20	/	1:20	I	

FS: Fácilmente soluble      I: Insoluble      TA: Temperatura ambiente  
S: Soluble

### 3.3 Densidad relativa del principio activo

*Valeriana officinalis* L. presentó una densidad media de  $0,927 \pm 0,002$  y *Passiflora mollissima* Khunt, L.H.Bailey de  $0,935 \pm 0,010$ , resultado comparable con el CoA emitido por el proveedor del producto, **apéndice A**.

### 3.4 Compatibilidad entre excipientes

La compatibilidad de los excipientes se evaluaron en términos organolépticos y físico químicos al inicio de su formulación y después de 30 días sometidas a 30 °C y 40 °C. Se aplicó el %ER a los valores obtenidos de las formulaciones en cuanto a pH y densidad; se consideran los resultados como idóneos a aquellos que se encuentren entre el 98 – 102%. Los resultados se visualizan en la (tabla 9).

**Tabla 9**

*Evaluación físico-químico de la compatibilidad entre excipientes*

Parámetros	Mezclas	T0		T1		
		TA	30°C	%ER	40°C	%ER
pH	1	5,33 ± 0,007	5,40 ± 0,000	98.59	5,40 ± 0,007	98.69
	2	5,37 ± 0,000	5,47 ± 0,000	98.14	5,48 ± 0,007	98.1
	3	5,80 ± 0,007	5,87 ± 0,000	98.71	5,86 ± 0,000	98.88
	4	5,52 ± 0,007	5,62 ± 0,007	98.19	5,61 ± 0,014	98.28
Densidad	1	1,05 ± 0,000	1,07 ± 0,000	98.57	1,06 ± 0,000	99.05
	2	1,05 ± 0,000	1,07 ± 0,000	98.1	1,07 ± 0,000	99.05
	3	1,09 ± 0,000	1,11 ± 0,021	98.17	1,11 ± 0,000	98.17
	4	1,12 ± 0,000	1,13 ± 0,007	99.55	1,13 ± 0,007	99.55

*Nota:* Resultados expresados en media y desviación estándar (N=3)

La prueba estadística de ANOVA y prueba Tukey aplicada a los resultados de pH (valor de  $p < 0.0001$ ) y densidad ( $p < 0.05$ ) indican diferencias estadísticamente significativas en cada una de las mezclas tras ser sometidas a 30°C y 40°C, lo que sugiere la presencia de cambios físico químicos en la constitución de cada mezcla; sin embargo, estos cambios producidos en las mismas no son lo suficientemente fuertes para representar una alteración crítica. Tras la evaluación estadística ANOVA mas Tukey entre los resultados obtenidos de cada mezcla y sus especificaciones según normativas (pH=6.5 ± 1; densidad= 1.03 ± 0.002 g/ml) (Bernal et al., 2017; Mohanasundaram et al., 2021) no encontramos diferencias estadísticamente significativas para el pH (F1:  $p=0.06$ ; F2:  $p=0.07$ ; F3:  $p=0.34$ ; F4:  $p=0.13$ ), en el caso de la densidad si encontramos diferencias estadísticamente significativas tomando

en cuenta que los resultados obtenidos no se ajustan en su totalidad a la especificación, sin embargo esto es corregido posteriormente tras la incorporación de los diferentes APIs.

La evaluación organoléptica se detalla en la (tabla 10). Los resultados obtenidos demostraron que no habían cambios significativos en cuanto al aspecto, color, olor y sabor de las mezclas.

**Tabla 10**

*Control organoléptico de la evaluación de las mezclas de excipientes*

Parámetros	Mezclas	T0		T1		
		TA	30°C	%ER	40°C	%ER
Color	1	T	LT	/	LT	/
	2	T	LT	/	LT	/
	3	T	LT	/	LT	/
	4	T	LT	/	LT	/
Olor	1	A	A	/	A	/
	2	A	A	/	A	/
	3	A	A	/	A	/
	4	A	A	/	A	/
Sabor	1	D	D	/	D	/
	2	D	D	/	D	/
	3	D	D	/	D	/
	4	D	D	/	D	/
Aspecto	1	TR	TR	/	TR	/
	2	TR	TR	/	TR	/
	3	TR	TR	/	TR	/
	4	TR	TR	/	TR	/

T: Transparente

D: Dulce

LT: Ligeramente transparente

TR: Traslúcido

A: Afrutado

*Nota:* Resultados expresados en media y desviación estándar (N=3)

### 3.5 Estudio de compatibilidad *compatibilidad entre principio activo y excipientes:* *diseño factorial 2<sup>2</sup>*

El análisis del diseño factorial constó de 2 factores evaluando 2 niveles (2<sup>2</sup>) obteniendo así un total de 4 mezclas con 3 repeticiones para cada una. La matriz desarrollada

proporcionó una mayor información para la obtención de nuestra fórmula optimizada. El resultado de la matriz del análisis factorial se la visualiza en la **tabla 11**. Asimismo, los componentes usados en cada mezcla se detallan en la **tabla 12**.

**Tabla 11**

*Matriz de las mezclas*

Mezcla	Factores	
	A	B
1	+	+
2	+	-
3	-	+
4	-	-

**Tabla 12**

*Mezclas del análisis factorial 2<sup>2</sup>*

Componentes	%	Mezclas			
		1	2	3	4
Etanol 40°	*	*	*		
Propilenglicol	*			*	*
Glicerol	*	*		*	
Sorbitol	*		*		*
Sorbato de potasio	*	*	*	*	*
Ácido ascórbico	*	*	*	*	*
Esencia de cereza	*	*	*	*	*
Melatonina	*	*	*	*	*
Valeriana officinalis L.	6,472	*	*	*	*
Passiflora mollissima Khunt, L.H.Bailey	34,67	*	*	*	*
Agua	c.s.p	*	*	*	*

c.s.p: Cantidad suficiente para.

Las 4 formulaciones fueron sometidas a pruebas físico-químicas y organolépticas, así como a temperaturas de 30°C y 40°C durante 30 días, posterior a ello, se evaluó mediante cromatografía en capa fina la presencia del principio activo en cada formulación para descartar si existió degradación de los compuestos. El resultado se visualiza en la **tabla 13**.

**Tabla 13***Control organoléptico y físico-químico de las formulaciones*

Parámetros	Mezclas	T0		T1		
		TA	30°C	%ER	40°C	%ER
pH	1	5,66 ± 0,014	5,78 ± 0,007	97.97	5,80 ± 0,000	97.53
	2	5,58 ± 0,007	5,70 ± 0,007	97.85	5,70 ± 0,000	97.76
	3	5,83 ± 0,007	5,94 ± 0,000	98.03	5,94 ± 0,000	98.03
	4	5,75 ± 0,007	5,85 ± 0,000	98.17	5,86 ± 0,000	98
Densidad	1	1,00 ± 0,000	1,00 ± 0,000	100	1,01 ± 0,007	97.53
	2	1,01 ± 0,000	1,00 ± 0,014	100.99	1,00 ± 0,007	100.99
	3	1,02 ± 0,000	1,02 ± 0,021	100.49	1,03 ± 0,000	99.02
	4	1,02 ± 0,000	1,03 ± 0,007	100.49	1,03 ± 0,000	99.02
Color	1	NT	NT	/	NT	/
	2	NT	NT	/	NT	/
	3	NT	NT	/	NT	/
	4	NT	NT	/	NT	/
Olor	1	A	A	/	A	/
	2	A	A	/	A	/
	3	A	A	/	A	/
	4	A	A	/	A	/
Sabor	1	AM	AM	/	AM	/
	2	I	I	/	I	/
	3	D	D	/	D	/
	4	I	I	/	I	/
Aspecto	1	TR	TR	/	TR	/
	2	TR	TR	/	TR	/
	3	TR	TR	/	TR	/
	4	TR	TR	/	TR	/
Identificación de api	1	P	AU	/	AU	/
	2	P	AU	/	AU	/
	3	P	P	/	AU	/
	4	P	AU	/	AU	/
NT: Notal transparente		AM: amargo		TR: Traslúcido		
A: Afrutado		I: Insípido		P: Presente		
		D: Dulce		AU: Ausente		

*Nota:* Resultados expresados en media y desviación estándar (N=3)

**Tabla 14***Densidad de las formulaciones*

Fórmula	30°C	40°C
	<i>p valor</i>	
1	0.05	0.02
2	0.11	0.11
3	0.05	0.05
4	0.003	0.003

La prueba estadística de ANOVA y prueba Tukey aplicada a los resultados de pH (valor de  $p < 0.0001$ ) señalan diferencias estadísticamente significativas entre las formulaciones recién preparadas frente a aquellas que fueron almacenadas durante 30 días a 30°C y 40 °C. Cabe mencionar que dentro de las especificaciones para el pH de las soluciones este se encuentra en el valor de  $6.5 \pm 1$  (Bernal et al., 2017) tras el análisis estadístico comparativo de los resultados de las formulaciones frente a la especificación correspondiente dan como resultado un valor de  $p > 0.05$  (F1:  $p=0.23$ ; F2:  $p=0.17$ ; F3:  $p=0.40$ ; F4:  $p=0.31$ ), indicando de esta manera que las 4 formulaciones se encuentran dentro de la especificación requerida.

Los resultados estadísticos de la densidad de la solución (**tabla 14**) no revelan diferencias estadísticamente significativas en la formulación 2 y 3, sometidas a ambas temperaturas, con un valor de  $p > 0.05$ . La formulación 1 no evidenció diferencias a 30°C mientras que a 40°C se encontraron diferencias (valor  $p$ : 0.02). La formulación 4 presentó diferencias estadísticamente significativas en las temperaturas evaluadas, con un valor de  $p$ : 0.003. Según (Mohanasundaram et al., 2021) sugiere que las soluciones orales contemplen una especificación aproximada de  $1.03 \pm 0.002$  g/ml. En un análisis estadístico aplicando ANOVA y Tukey a los resultados obtenidos de las diferentes formulaciones comparándolas con los valores de las especificaciones se evidenciaron cambios significativos en la densidad de las formulaciones 1 ( $p$  valor  $< 0.0001$ ) y 2 ( $p$  valor: 0.01) lo que sugiere posibles incompatibilidades entre los excipientes con el principio activo. Según (Robles, 2011), señala que el principal interés de las propiedades de las materias primas de uso farmacéutico radican

en que la combinación de este genere un producto terminado con los objetivos terapéuticos deseados por lo tanto la compatibilidad entre api y excipientes brinda mayor estabilidad a la formulación. Los resultados de las fórmulas 3 y 4 no demostraron diferencias estadísticamente significativas ( $p$  valor  $>0.05$ ) en términos de densidad en dichas formulaciones almacenadas a 30°C y 40°C durante 30 días.

Los resultados organolépticos: olor, color, sabor, aspecto, se detallan en la **tabla 13**, en la misma se logra constatar que la formulación 3 cumple con los criterios de aceptación necesarios para su administración; estos criterios fueron desarrollados por el formulador y comprobados en una población voluntaria a la cual fue sometido el producto de prueba (n=12). La evaluación de los resultados se desarrollaron en términos cualitativos. Los agentes organolépticos constituyen un importante campo de los excipientes farmacéuticos, abarcan un amplio rango de aditivos responsables de colorear, saborear, endulzar y texturizar formulaciones, estos agentes desempeñan un rol importante en los productos farmacéuticos y cosméticos debido a su capacidad de aumentar la elegancia y estética de una formulación para administración en pacientes (Patil et al., 2018).

La identificación del principio activo se desarrolló a través de TLC en donde se evaluó la presencia o ausencia del compuesto bioactivo (Valeriana= valtrato, Passiflora= isovitexina) después de 30 días de almacenamiento del producto a 30°C y 40 °C. Los resultados obtenidos demostraron ausencia de los compuestos bioactivos en las formulaciones 1, 2 y 4 lo que sugiere una posible degradación de los mismos a las temperaturas evaluadas; por otro lado en la formulación 3 se logró evidenciar la presencia de los compuestos de interés a 30°C, sin embargo, las muestras de dicha formulación no mostraron presencia de los componentes bioactivos tras el almacenamiento a 40°C, lo que indica una posible degradación de los mismos en esta temperatura evaluada. Los productos naturales a menudo son propensos al deterioro sobre todo durante el almacenamiento lo que se traduce en una pérdida del componente activo, la producción de metabolitos sin actividad y en casos especiales la producción de metabolitos tóxicos; durante el proceso de fabricación de productos naturales los componentes activos están expuestos a diferentes reacciones de degradación como

oxidación, hidrólisis, fotodegradación, isomerización, entre otras, que plantean un problema de estabilidad a los productos (Thakur et al., 2011). La temperatura y humedad son los dos factores que principalmente afecta la calidad y estabilidad de un producto a base de hierbas; las reacciones químicas aumentan entre dos y tres veces más tras la variación de temperatura, la presencia de humedad aumenta la tasa de descomposición del api por hidrólisis; es por ello que las fitoformulaciones a menudo sufren degradaciones durante el almacenamiento (Thakur et al., 2011; Zhao et al., 2023).

### 3.6 Formulación

La fórmula optimizada se diseñó y desarrolló en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, mediante un diseño factorial  $2^2$ , de tal manera que se logró obtener la combinación adecuada entre los excipientes y los principios activos. La formulación que presentó mejores resultados fue la F3 lo que la convierte en la formulación candidata propuesta por este estudio; la formulación final se expresa en la (tabla 15).

**Tabla 15**

*Fórmula porcentual de la solución oral*

Función	Factores	%
API	<i>Valeriana officinalis</i> L.	6,472
	<i>Passiflora mollissima</i> Khunt. L.H.Bailey	34,67
Cosolvente	Propilenglicol	*
Inductor del sueño	Melatonina	*
Antioxidante y regulador de pH	Ácido ascórbico	*
Conservante	Sorbato de potasio	*
Modificadores organolépticos	Edulcorante	*
	Aromatizante	*
Vehículo	Agua	c.s.p

*Nota:* \* información suplementaria a secreto industrial

### 3.6.1 Control de calidad del producto terminado

**3.6.1.1 Evaluación organoléptica y físico-química.** En cuanto a las propiedades organolépticas, la solución oral exhibió un olor afrutado con sabor dulce, de aspecto translúcido libre de partículas y precipitados, de color Nogal #723717; pH  $5.83 \pm 0.007$ , valorándolo conjuntamente con los resultados de (Bernal et al., 2017) pH  $6.5 \pm 1$  demuestra similitud encontrándose dentro del rango permitido, se debe tomar en cuenta que en las soluciones orales un pH alto no será tolerado por el tracto gastrointestinal y por consiguiente presentará un sabor desagradable, de esta manera el resultado obtenido indica un pH seguro y digerible. Estudios realizados por (Mohanasundaram et al., 2021) demostraron que la densidad de las soluciones están en un rango de  $1.03 \pm 0.002$ , al ser comparado con nuestro resultado  $1.02 \pm 0.000$  se observa que no hay variación y no sobre pasa los límites de aceptación de una solución. Los resultados se detallan en la tabla 16.

**Figura 4**

Color del producto mediante Chir.ag



**Tabla 16**

*Control físico y químico de la fórmula optimizada*

Parámetros	Control	Resultado	Rango
Propiedades físicas	pH	$5.83 \pm 0.007$	$6.5 \pm 1^a$
	Densidad	$1.02 \pm 0.000$	$1.03 \pm 0.02^b$
Propiedades químicas	Identificación del api	Presencia	Presencia

Nota: <sup>a</sup>(Bernal et al., 2017); <sup>b</sup>(Mohanasundaram et al., 2021)

### **Conclusiones**

Los resultados de este estudio permitieron desarrollar y obtener una solución a base de *Valeriana officinalis* L y *Passiflora mollissima* Khunt, L.H.Bailey que puede ser administrada en forma de gotas orales como coadyuvante al tratamiento del insomnio. La formulación obtenida presenta un aspecto traslúcido libre de partículas, olor afrutado, sabor dulce, color nogal #723717, con un pH y densidad adecuados para su administración; la identificación de los apis indican que la formulación desarrollada debe mantenerse en un lugar fresco y seco no superiores a 30°C para mantener su integridad.

### **Recomendaciones**

Implementar el análisis mediante cromatografía líquida (HPLC) o cromatografía de gases como parte de la valoración cuantitativa de los principios activos.

Emplear diseños experimentales factoriales en donde se evalúen una mayor cantidad de factores para asegurar una fórmula más estable.

Evaluar como posible factor crítico a los excipientes que cumplen la función de antioxidantes.

Realizar estudios de estabilidad a largo plazo tanto de excipientes como de las mezclas finales.

## Referencias

- Anzures, M. (2010). *Manifestaciones clínicas y diferenciación de los tipos de insomnio. Segunda parte.* 15(3), 171-178.
- Balslev, H., De la Torre, L., & Marcía, M. (2008). *Enciclopedia de las Plantas Útiles del Ecuador.* 1-3.
- Benetó, A., & Gómez, E. (2006). Historia clínica, básica y tipos de insomnio. *Unidad de Sueño. Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital Universitario La Fe*, 18(1), 9-15.
- Bernal, V., Erto, A., Giraldo, L., & Moreno-Piraján, J. (2017). Effect of Solution pH on the Adsorption of Paracetamol on Chemically Modified Activated Carbons. *Molecules*, 22(7), 1032. <https://doi.org/10.3390/molecules22071032>
- Bonilla Morales, M. M., Aguirre Morales, A. C., & Agudelo Varela, O. M. (2015). Morfología de Passiflora: Una guía para la descripción de sus especies. *Revista de Investigación Agraria y Ambiental*, 6(1), 91. <https://doi.org/10.22490/21456453.1266>
- Carrasco, M. C., Vallejo, J. R., Pardo-de-Santayana, M., Peral, D., Martín, M. Á., & Altimiras, J. (2009). Interactions of *Valeriana officinalis* L. and *Passiflora incarnata* L. in a patient treated with lorazepam: INTERACTION OF VALERIANA OFFICINALIS L. AND LORAZEPAM. *Phytotherapy Research*, 23(12), 1795-1796. <https://doi.org/10.1002/ptr.2847>
- Castellanos, K. N.-H. T., Baños, A. J. L., Garma, J. J. C., Sánchez, S. D. J., Vázquez, C. I. D., & de Tomasi, J. B. (2022). *Síndrome de retraso de la fase del sueño: Una revisión bibliográfica.* 65(1). <https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2022.65.1.08>
- Ciura, K., Dziomba, S., Nowakowska, J., & Markuszewski, M. J. (2017). Thin layer chromatography in drug discovery process. *Journal of Chromatography A*, 1520, 9-22. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2017.09.015>
- Dhawan, K., Dhawan, S., & Sharma, A. (2004). Passiflora: A review update. *Journal of Ethnopharmacology*, 94(1), 1-23. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.02.023>

- Gallegos Zurita, M. (2016). Las plantas medicinales: Principal alternativa para el cuidado de la salud, en la población rural de Babahoyo, Ecuador. *Anales de la Facultad de Medicina*, 77(4), 327. <https://doi.org/10.15381/anales.v77i4.12647>
- García, O. P., Díaz, M. M., Contreras, A. E. R., Capuleño, I. A., & Rosenthal, L. (2011). *Insomnio, estrés y cannabinoides*. 34(3), 211-218.
- Hernández Fernández, C., Ristol Pont, J., Estivill, E., Batista Miranda, J. E., & López Aramburu, M. A. (2007). Importancia de la nocturia y su impacto en la calidad del sueño y en la calidad de vida en el paciente con hiperplasia benigna de próstata. *Actas Urológicas Españolas*, 31(3). <https://doi.org/10.4321/S0210-48062007000300010>
- Kutschker, A. (2011). Revisión del género Valeriana (Valerianaceae) en Sudamérica austral. *Gayana. Botánica*, 68(2), 244-296. <https://doi.org/10.4067/S0717-66432011000200016>
- Manual de tecnología farmacéutica*. (2012). Elsevier Health Sciences Spain.
- Marin, G., Del Mauro, J., Marin, L., Urtasun, M. A., Marin, G., Nucher, D., Dacher, C., Diaz Perez, D., & Cañás, M. (2021). Consumo de benzodiazepinas y fármacos Z en una organización de la seguridad social nacional argentina: ¿uso racional o excesivo? *Salud Colectiva*, 17, e3583. <https://doi.org/10.18294/sc.2021.3583>
- Márquez, M., & Chiquete, E. (2013). *Frecuencia de insomnio y sus consecuencias diurnas en pacientes mexicanos: Subanálisis del estudio EQUINOX*. 14(6), 314-320.
- Mayorga, M., Fischer, G., Melgarejo, L. M., & Parra-Coronado, A. (2020). Growth, development and quality of Passiflora tripartita var. Mollissima fruits under two environmental tropical conditions. *Journal of Applied Botany and Food Quality*, 93, 66-75 Pages. <https://doi.org/10.5073/JABFQ.2020.093.009>
- Mohanasundaram, S., Rutter, P., Fox, A., Wood, K., & Roldo, M. (2021). Reduction of oral liquid controlled drugs discrepancy in day-to-day practice. *International Journal of Pharmacy Practice*, 29(4), 356-361. <https://doi.org/10.1093/ijpp/riab029>
- Monti, D. J. M. (2002). *Actualización sobre la incidencia y las causas del insomnio primario y secundario*. 18.

- Nandhini, S., Narayanan, K. B., & Ilango, K. (2018). VALERIANA OFFICINALIS: A REVIEW OF ITS TRADITIONAL USES, PHYTOCHEMISTRY AND PHARMACOLOGY. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(1), 36. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2017.v11i1.22588>
- Ocampo Pérez, J., & Coppens d'Eeckenbrugge, G. (2017). Morphological characterization in the genus *Passiflora* L.: An approach to understanding its complex variability. *Plant Systematics and Evolution*, 303(4), 531-558. <https://doi.org/10.1007/s00606-017-1390-2>
- Patil, A., Bhide, S., Bookwala, M., Soneta, B., Shankar, V., Almotairy, A., Almutairi, M., & Narasimha Murthy, S. (2018). Stability of Organoleptic Agents in Pharmaceuticals and Cosmetics. *AAPS PharmSciTech*, 19(1), 36-47. <https://doi.org/10.1208/s12249-017-0866-2>
- Rabi'u, A. K., & Hassan, A. M. (2018). *Aislamiento de derivados del ácido valerénico a partir de la valeriana raíces (Valeriana officinalis L.)*. 5(1), 93-100.
- Robles, L. V. (2011). *Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos*.
- Rosas-Gutiérrez, I., Simón-Arceo, K., & Mercado, F. (2013). Mecanismo celular y molecular de la adicción a benzodiazepinas. *Salud Mental*, 36(4), 325. <https://doi.org/10.17711/SM.0185-3325.2013.039>
- Sarrais, F., & De castro Manglano, P. (2007). *El insomnio*. 30(1), 121-134.
- Shinjo, N., Waddell, G., & Green, J. (2020). Valerian Root in Treating Sleep Problems and Associated Disorders—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*, 25, 2515690X2096732. <https://doi.org/10.1177/2515690X20967323>
- Thakur, L., Ghodasra, U., Patel, N., & Dabhi, M. (2011). Novel approaches for stability improvement in natural medicines. *Pharmacognosy Reviews*, 5(9), 48. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.79099>


- Velayos, J. L., Moleres, F. J., Irujo, A. M., Yllanes, D., & Paternain, B. (2007). Bases anatómicas del sueño. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 30. <https://doi.org/10.4321/S1137-66272007000200002>
- Vicente Sánchez, M. P., Macías Saint-Gerons, D., Fuente Honrubia, C. de la, González Bermejo, D., Montero Corominas, D., & Catalá-López, F. (2013). Evolución del uso de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España durante el período 2000-2011. *Revista Española de Salud Pública*, 87(3), 247-255. <https://doi.org/10.4321/S1135-57272013000300004>
- Wosch, L., Santos, K. C. dos, Imig, D. C., & Santos, C. A. M. (2017). Comparative study of *Passiflora taxa* leaves: II. A chromatographic profile. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 27(1), 40-49. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2016.06.007>
- Z. Nagara, Z., & Y. Saour, K. (2018). Phytochemical and Pharmacological Study of Valepotriates in *Valeriana officinalis* L. F. Valerianeceae Cultivated in Iraq. *Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences ( P-ISSN 1683 - 3597 E-ISSN 2521 - 3512)*, 24(1), 1-10. <https://doi.org/10.31351/vol24iss1pp1-10>
- Zhao, Q., Van den Brink, P. J., Xu, C., Wang, S., Clark, A. T., Karakoç, C., Sugihara, G., Widdicombe, C. E., Atkinson, A., Matsuzaki, S. S., Shinohara, R., He, S., Wang, Yingying, X. G., & De Laender, F. (2023). Relationships of temperature and biodiversity with stability of natural aquatic food webs. *Nature Communications*, 14(1), 3507. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38977-6>

## Apéndice

### Apéndice A. Certificados de análisis

Figura 5

Certificado de análisis de Valeriana officinalis L



CERTIFICADO DE ANÁLISIS DE PRODUCTO TERMINADO  
F-CC-04 v.08

<b>NOMBRE:</b>	VALERIANA (ra)	<b>LOTE:</b>	2100518
<b>N.C.</b>	Valeriana officinalis L	<b>FECHA FABRICACIÓN:</b>	20/01/2022
		<b>FECHA VENCIMIENTO:</b>	20/01/2025
		<b>ANÁLISIS No:</b>	22-1788
<b>SOLVENTE:</b>	PHITOE-X-WOH		

PRUEBA	MÉTODO	ESPECIFICACIÓN v.03	RESULTADOS	
<b>1. Características Organolépticas</b>				
Aspecto	PR-CFQ-05	Líquido fluido	Líquido fluido	
Color	PR-CFQ-05	Ambar a Café oscuro	Ambar	
Olor	PR-CFQ-05	Característico	Característico	
Sabor	PR-CFQ-05	Ligeramente amargo	Ligeramente amargo	
<b>2. Físico-Químicos</b>				
Solubilidad en Agua:	PR-CFQ-05	Muy soluble a Soluble	Muy Soluble	
Solubilidad en Etanol 96%:	PR-CFQ-05	Facilmente soluble a Moderadamente soluble	Moderadamente Soluble	
Solubilidad en Cloroformo:	PR-CFQ-05	--	--	
		Valor Mínimo	Valor Máximo	
Densidad Rel. (20 °C)	PR-CFQ-05	0,890	0,950	0,927
pH: (20 °C)	PR-CFQ-05	5,5	7,5	6,0
Índice de Refracción: (20 °C)	PR-CFQ-05	1,340	1,380	1,364
Sólidos Totales (1g/1,5h/105 °C)	PR-CFQ-05	0,0%	10,0%	2,0%
Prctaje de Humedad (1g/1,5h/105 °C)	PR-CFQ-05	--	--	--
Grado Alcohólico GL (15 °C)	PR-CFQ-05	40,0	60,0	56,0
<b>3. Microbiológicas</b>				
Mesófilos Aerobios: (≤100UFC/mL)	PR-CMB-12	100	<	--
Mohos y Levaduras: (≤10UFC/mL)	PR-CMB-12	10	<	--
Coliformes totales: (<10UFC/mL)	PR-CMB-12	0	<	--


  

Este documento solo es válido en su versión original.

**OBSERVACIONES:**  
Si se trata de un extracto fluido PHITOE-X-WOH, en el que el grado alcohólico es mayor o igual a 55°GL, no se realiza pruebas microbiológicas. Durante su vida útil puede presentar cambio de color lo cual corresponde a las características propias de los productos naturales. No regresar producto al recipiente original. Después de abierto, utilizar en el menor tiempo posible.

**CONCEPTO:**  
El producto CUMPLE con todas las especificaciones de calidad establecidas para su aceptación. Se aprueba para su comercialización, uso y distribución.

Fecha aprobación 24/01/2022



✓ AprobadoFinal

Rechazado

Camilo Andrés Roldán  
Químico







Figura 6

Certificado de análisis de *Passiflora mollissima* Khunt. L.H. Bailey

Este documento sólo es válido en su versión original



**CERTIFICADO DE ANÁLISIS DE PRODUCTO TERMINA**  
 F-CC-04 v.07

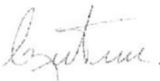
<b>NOMBRE:</b> PASSIFLORA (p.ae) <b>N.C.:</b> <i>Passiflora mollissima</i>	<b>LOTE:</b> 20021 <b>FECHA FABRICACIÓN:</b> 07/05/2020 <b>FECHA VENCIMIENTO:</b> 07/05/2023 <b>ANÁLISIS No.:</b> 20-0483
<b>Solvente:</b> PHITOEEX-WOH	

PRUEBA	METODO	ESPECIFICACION v. 04	RESULTADOS	CONCEPTO
<b>1. Características Organolépticas</b>				
ASPECTO:	PR-CC-05	Líquido fluido	Líquido fluido	Cumple
COLOR:	PR-CC-05	Verde a Café-amarillento a rojizo	Café amarillento	Cumple
OLOR:	PR-CC-05	Característico	Característico	Cumple
SABOR:	PR-CC-05	Ligeramente Ardiente	Ligeramente ardiente	Cumple
<b>2. Físico-Químicos</b>				
Solubilidad en Agua:	PR-CC-05	Muy soluble a Soluble	Muy soluble	Cumple
Solubilidad en Etanol 96%:	PR-CC-05	Muy soluble a Soluble	Muy soluble	Cumple
Solubilidad en Cloroformo:	PR-CC-05	No Aplica	No aplica	N.A.
Solubilidad en Sin Acido dil:	PR-CC-05	No Aplica	No aplica	N.A.
Solubilidad en Sin Alcalina dil:	PR-CC-05	No Aplica	No aplica	N.A.
Densidad:	PR-CC-05	0.9000 g/ml - 1.0500 g/ml a 20°C	0.9201 g/ml	Cumple
pH:	PR-CC-05	5.0 - 7.5 a 20°C	6.099	Cumple
Índice de Refracción:	PR-CC-05	1.3500 - 1.3750 a 20°C	1.363	Cumple
Sólidos Totales (1g/1h/105 oC)	PR-CC-05	1.0% - 5.0%	1.65	Cumple
Pérdida por secado (1g/1h/105 oC)	PR-CC-05	No Aplica	No aplica	N.A.
Grado Alcohólico (15 oC)	PR-CC-05	40°GL - 60°GL A 15°C	58	Cumple
<b>3. Microbiológicas</b>				
Mesófilos Aerobios	PR-CC-04	No Aplica	No Aplica	N.A.
Mohos y Levaduras	PR-CC-04	No Aplica	No Aplica	N.A.
Coliformes Totales	PR-CC-04	No Aplica	No Aplica	N.A.
<b>4. Otros</b>				
No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	N.A.

**OBSERVACIONES:**  
 Si se trata de un extracto fluido PHITOEEX-WOH, en el que el grado alcohólico es mayor o igual a 55°GL, no se realizan pruebas microbiológicas. Durante su vida útil puede presentar cambio de color y precipitado, lo cual corresponde a las características propias de los productos naturales. Proteger de la exposición directa a la luz. No regresar líquido al recipiente. Después de abierto, utilizar en el menor tiempo posible.


**CONCEPTO:**  
 El producto cumple con todas las especificaciones de calidad establecidas para su aceptación. Se aprueba para su comercialización, uso y distribución.


**FIRMA AUTORIZADA**



**ERIKA GUTIERREZ A**  
 Jefa de Control de Calidad

Fecha: 08/05/2020 10:40:00 a



  
 CO-SC-2469-1

