**SIMPOSIO INTERNACIONAL DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS**

**COMISIÓN 1:** “**DISEÑO, OBTENCIÓN Y DESARROLLO DE FÁRMACOS DE ORIGEN NATURAL Y SINTÉTICO**”**.**

**Titulo: Formulación de un jarabe de *Capraria biflora* L.**

***Title: Formulacion of a syrup of* *Capraria biflora* *L*.**

Autores: Miguel Angel Alba de Armas1, Liliana Vicet Muro2, Mirtha Mayra González Bedia3 y Beatriz Monteagudo Jiménez4.

1: Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas. Cuba. [malba@uclv.edu.cu](mailto:malba@uclv.edu.cu)

2: Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas. Cuba. [lili@uclv.edu.cu](mailto:lili@uclv.edu.cu)

3: Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas. Cuba. [mmayra@uclv.edu.cu](mailto:mmayra@uclv.edu.cu)

4: Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas. Cuba. [beatrizmj96@nauta.cu](mailto:beatrizmj96@nauta.cu)

**Resumen:**

**Problemática:** No se dispone de una formulación líquida del extracto acuoso de las hojas de *Capraria biflora* L. que permita su administración oral como gastroprotector. **Objetivo:** Formular elextracto acuoso de *Capraria biflora* L. en forma de jarabe. **Métodos:** Caracterización físico-química del extracto acuoso: sólidos totales, índice de refracción, densidad, pH, análisis capilar, características organolépticas, tamizaje fitoquímico y contenido fenólico y de flavonoides. Diseño de experimento 23 para la formulación y elaboración del jarabe (extracto acuoso al 10 y 20 %, sacarosa al 65 y 85 % y elaboración a temperatura ambiente y 500C. Variables respuestas: índice de refracción, densidad relativa y pH). Evaluación de la estabilidad física por 30 días de los jarabes formulados. **Resultados:** La caracterización físico-química del extracto mostró resultados adecuados. Se detectó la presencia de fenoles y/o taninos, flavonoides, aminoácidos libres, alcaloides, saponinas y azúcares reductores. Contenido fenólico: 12.7 mg EAG/g ES y contenido de flavonoides: 6.84 µg QE/mg ES. El diseño de experimento evidenció disminución significativa del pH cuando se trabajó a altas concentraciones de sacarosa y/o altas temperaturas, del índice de refracción cuando se trabajó a altas temperaturas y de la densidad cuando la concentración de sacarosa es baja. A los 30 días se apreció que cuando la concentración de sacarosa se encuentra al 65 % los valores de pH son significativamente menores que a tiempo cero. **Conclusiones:** Las formulaciones que presentan 20 y 10 % de extracto acuoso de *Capraria biflora* L. respectivamente, 85 % de sacarosa y se elaboran a temperatura ambiente muestran resultados satisfactorios.

**Palabras claves:** extracto acuoso, jarabes,*Capraria biflora* L.

***Abstract:***

***Problem:*** *There is no liquid formulation of the aqueous extract of Capraria biflora L. leaves that allows its oral administration as a gastroprotective agent.* ***Objective:*** *To formulate the aqueous extract of Capraria biflora L. in the form of a syrup.* ***Methods:*** *Physico-chemical characterization of the aqueous extract: total solids, refractive index, density, pH, capillary analysis, organoleptic characteristics, phytochemical screening and phenolic and flavonoid content. Design of experiment 23 for the formulation and elaboration of the syrup (aqueous extract at 10 and 20%, sucrose at 65 and 85% and elaboration at room temperature and 50 oC. Response variables: refractive index, relative density and pH). Evaluation of the physical stability for 30 days of the formulated syrups.* ***Results:*** *The physical-chemical characterization of the extract showed adequate results. The presence of phenols and/or tannins, flavonoids, free amino acids, alkaloids, saponins and reducing sugars was detected. Phenolic content: 12.7 mg EAG/g ES and flavonoid content: 6.84 µg QE/mg ES. The design of the experiment showed a significant decrease in pH when working at high concentrations of sucrose and/or high temperatures, in the refractive index when working at high temperatures and in density when the concentration of sucrose is low. At 30 days it was observed that when the sucrose concentration is at 65%, the pH values ​​are significantly lower than at time zero.* ***Conclusions:*** *The formulations that present 20 and 10% aqueous extract of Capraria biflora L. respectively, 85% sucrose and are made at room temperature show satisfactory results.*

***Key words:*** *aqueous extract, syrups, Capraria biflora L.*

**Introducción:**

La especie *Capraria biflora* L. (*Schrophulareaceae*) es una planta que se ha estudiado poco a nivel mundial; sin embargo, en la Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas se ha llevado a cabo investigaciones sobre sus propiedades farmacológicas y toxicológicas (1-3). El extracto acuoso de las hojas de esta especie ha sido recomendado en afecciones que involucran episodios dolorosos o mediados por inflamación, lo cual fue comprobado en un extracto acuoso obtenido de sus hojas a diferentes dosificaciones (200, 400 y 800 mg/Kg) tanto en modelos de inflamación aguda (edema plantar por carragenina, migración leucocitaria) como crónica mediante la inducción de granulomas por discos de algodón (3,4). Dosis similares fueron evaluadas en modelos de úlcera gástrica por etanol e indometacina, lo cual demostró su efecto gastroprotector; así como en modelos de analgesia, donde se mostró su actividad a las dosis ensayadas (2,4).

A pesar de que se han llevado a cabo varias investigaciones con el extracto acuoso de las hojas de la especie *Capraria biflora* L*.*, nunca se ha formulado una forma farmacéutica líquida teniendo en cuenta las propiedades farmacológicas ya comprobadas en investigaciones anteriores, con el fin de que en un futuro pueda incorporarse al laboratorio de producción local de medicina natural y tradicional; de aquí se deriva el **problema científico** siguiente: A pesar de que se ha demostrado el potencial farmacológico del extracto acuoso de las hojas de la especie *Capraria biflora* L, especialmente como gastroprotector, así como su seguridad tanto en aplicaciones agudas como crónicas, no se dispone de ninguna formulación líquida que permita su administración oral.

Se plantea la siguiente **Hipótesis:** Es posible obtener un jarabe del extracto acuoso de las hojas de la especie *Capraria biflora* L*.* con calidad tecnológica y estabilidad física satisfactorias, que permita su empleo futuro como gastroprotector.

Con la realización del presente estudio se proponen los siguientes objetivos:

## Objetivo general

* Formular el extracto acuoso de las hojas de la especie *Capraria biflora* L*.* en forma de jarabe, con calidad tecnológica y estabilidad física satisfactorias.

## Objetivos específicos

1. Evaluar parámetros físico-químicos del extracto acuoso de las hojas de la especie en estudio para su futura estandarización.
2. Proponer los posibles componentes y aspectos del proceso tecnológico que puedan conducir a un jarabe tecnológicamente adecuado y físicamente estable.
3. Evaluar la influencia de variables de formulación y de metodologías de preparación en la calidad tecnológica y estabilidad física de los jarabes.

**Metodología:**

### **Recolección del material vegetal**

Las hojas de *Capraria biflora* L. fueron recolectadas entre los días 25, 26, 27 y 28 de enero del año 2019, en el poblado de Guayos perteneciente al municipio de Cabaiguán, provincia de Sancti-Spíritus. El material recolectado fue lavado con abundante agua potable y trasladado en bolsas de nylon negro al Laboratorio de Química Farmacéutica. Previo al procesamiento del material se realizó la comprobación botánica de la especie en la Universidad Central “Marta Abreu” de las Villas.

### **Secado y molinado del material vegetal**

Para su secado las hojas se lavaron con abundante agua potable, se esparcieron sobre secadores de malla plástica y se mantuvieron a la sombra durante 24 h. Seguidamente las hojas se extendieron en capas delgadas sobre bandejas metálicas y se sometieron a secado mediante calor artificial en la estufa a 40 ºC ± 1 0C con aire recirculado durante tres días. Durante el secado se removieron las hojas varias veces para evitar fermentaciones o contaminaciones microbiológicas.

Después de secado, se redujo el tamaño de partícula del material vegetal en el molino de cuchillas de cinco pulgadas, utilizando un tamiz de 1 mm para homogenizar el tamaño de partículas (3). Posteriormente se envasó el material molinado en bolsas de nylon negro bien cerradas.

Hasta la realización de los estudios siguientes el material seco, molinado y envasado se conservó en desecadora protegida de la luz en un lugar fresco.

## Obtención de los extractos acuosos

Se obtuvo un total de 10 extractos para su evaluación físico-química. Se pesó en la balanza analítica 20 g de la muestra vegetal seca y molinada y se transfirió a un balón de 500 mL. La droga se humectó con un volumen de 200 mL de agua destilada y se procedió a la extracción sólido-líquido (por reflujo) durante 30 minutos. Posteriormente se filtró en caliente utilizando papel de filtro, se lavó dos veces hasta completar 100 mL y se concentró mediante baño María a una temperatura de 100 ⁰C en una plancha eléctrica hasta quedar 40 mL para ajustar dosis (5).

### **Caracterización físico-química de los extractos para su futura estandarización**

Para la caracterización de los extractos se determinó los siguientes parámetros: características organolépticas, pH, índice de refracción, densidad relativa, sólidos totales y análisis capilar; según se establece en la Norma Ramal de Salud Pública # 312. (6)

### **Tamizaje fitoquímico**

Para evaluar la posible composición química de los extractos acuosos de las hojas de *Capraria biflora* L. en cuanto a metabolitos secundarios, se llevó a cabo el tamizaje fitoquímico siguiendo la técnica descrita por Miranda y Cuéllar. (7,8)

### **Determinación del contenido de fenoles totales**

Se determinó el contenido total de compuestos fenólicos en el extracto acuoso de las hojas de *Capraria biflora* L. empleando la reacción de Folin-Ciocalteau, según el método de Pekal (2014), utilizando ácido gálico como compuesto fenólico de referencia. (9)

**Determinación del contenido de flavonoides totales**

Se determinó el contenido de flavonoides totales en el extracto acuoso de las hojas de *Capraria biflora* L. según la metodología descrita en la literatura (9), utilizando como flavonoide de referencia la quercetina.

## Diseño de experimentos para el desarrollo del jarabe.

Se realizó un diseño de experimentos factorial 23 lo cual significa a dos niveles (uno alto y otro bajo) con tres factores (concentración del extracto, concentración de sacarosa y temperatura) y una réplica para cada uno. Se emplearon como componentes de las formulaciones los que se describen en la **tabla 1**. Los factores (independientes) utilizados se describen en la **tabla 2** con sus dos niveles (alto y bajo), y las 8 formulaciones que se obtienen se pueden observar en la **tabla 3**. El orden de selección de las formulaciones para su preparación fue aleatorio atendiendo al diseño experimental.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Componente** | **Concentraciones** | | **Función** |
| Extracto acuoso de las hojas de *Capraria biflora* L. | 10 % | 20 % | Ingrediente activo |
| Benzoato de sodio | 0.5 g | 0.5 g | Preservo |
| Sacarosa | 65 % | 85 % | Viscosante y edulcorante |
| Agua destilada | c.s.p 100 mL | c.s.p 100 mL | Vehículo |

**Tabla 1**. Componentes de la formulación, sus cantidades y sus funciones (fuente: elaboración propia)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Factor** | **Nivel alto** | **Nivel bajo** |
| Concentración del extracto | 20 mL | 10 mL |
| Concentración de sacarosa | 85 g | 65 g |
| Temperatura | 50 0C | ambiente |

**Tabla 2.** Factores (variables independientes) empleados en el diseño factorial 23 para el diseño de la formulación (fuente: elaboración propia)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Formulación** | **Concentración del extracto %** | **Concentración de sacarosa %** | **Temperatura 0C** |
| **1** | 10 | 65 | ambiente |
| **2** | 20 | 85 | 50 |
| **3** | 10 | 85 | 50 |
| **4** | 10 | 65 | 50 |
| **5** | 20 | 85 | ambiente |
| **6** | 20 | 65 | ambiente |
| **7** | 10 | 85 | ambiente |
| **8** | 20 | 65 | 50 |

**Tabla 3.** Niveles de cada uno de los factores que varían empleados en las 8 formulaciones obtenidas en el diseño factorial 23 (fuente: elaboración propia)

### **Control de la calidad tecnológica**

Las variables respuestas (variables dependientes) consideradas fueron: densidad relativa, índice de refracción y pH, para la evaluación del control de la calidad tecnológica a tiempo cero, además de realizarle a cada uno de los jarabes el tamizaje fitoquímico para corroborar de manera cualitativa la presencia de flavonoides y/o taninos, los cuales son los principales responsables de la posible actividad gastroprotectora que se les atribuye a dichos jarabes.

En el análisis de los resultados de las variables respuestas (dependientes) se utilizó el paquete de programas estadísticos STATGRAPHICS CENTURION XV versión 15.2.14 del 2007; y se realizó un ANOVA multifactorial teniendo en cuenta los factores independientes, para detectar efectos significativos se utilizó el método de la diferencia menos significativa de Fisher utilizando los intervalos LSD (de sus siglas en inglés Least Significant Difference).

Preparación de las formulaciones:

* Se pesó 0.5 g de benzoato de sodio.
* Se pipetearon 10 mL ó 20 mL del extracto en dependencia de la formulación correspondiente.
* Se incorporó el benzoato de sodio en el extracto hasta su completa disolución.
* Se completó volumen con los jarabes simples hasta 100 mL, seleccionando el jarabe correspondiente para cada una de las formulaciones.
* Se homogenizó la formulación y se filtró.
* Se envasó en frascos de color ámbar de 120 mL. Se conservó a temperatura ambiente y lugar fresco.

## Estudio de estabilidad física de los jarabes

A los 30 días de elaborados los jarabes y almacenados a temperatura ambiente; se les evaluó los siguientes parámetros: características organolépticas, pH, índice de refracción y la densidad relativa.

**Resultados y discusión:**

### **Recolección, secado y molinado del material vegetal**

En este trabajo se realizó, la identificación taxonómica del material vegetal por una especialista en la temática, como criterio seguro de su identidad botánica, observándose una total correspondencia entre las características del material recogido y la descripción botánica establecida en la literatura. (10)

La recolección del material se realizó de forma manual, pues es la técnica que se aconseja, tomando las partes aéreas y dejando ramas suficientes para garantizar nuevamente el desarrollo de la planta y así un uso sostenible de este recurso. El lavado cuidadoso con agua potable garantizó la limpieza del material vegetal. El secado de la planta se realizó mediante calor artificial (40 0C por tres días) que permitió eliminar suficiente cantidad de humedad, como para favorecer la conservación de la calidad de la droga y prevenir el deterioro de la misma, ya sea por enmohecimiento, acción de enzimas y/o bacterias y posibles alteraciones químicas. Esta operación resulta ventajosa pues, facilita los procesos de trituración necesarios para obtener una forma más conveniente para su comercialización y almacenamiento.

## Caracterización físico-química de los extractos

#### Características organolépticas. Color: pardo rojizo intenso. Olor: característico aromático de la especie. Sabor: Característico, agradable, no reseca las mucosas y brinda una buena sensación. Apariencia: transparencia definida. No se evidenció la presencia de precipitados, de partículas en suspensión, ni hubo separación de capas. Estos resultados coinciden con lo reportado en investigaciones precedentes (3,4).

|  |  |
| --- | --- |
| **Variables analizadas** | **Resultados** |
| pH | 5.867 ± 0.23 |
| Índice de Refracción | 1.34812 ± 0.0 |
| Densidad Relativa | 1.0376 ± 0.0 |
| Sólidos Totales (%) | 3.7956 ± 0.31 |

.

**Tabla 4.** Resultados de los valores numéricos de los métodos de ensayos (media aritmética ± desviación estándar **( ±** ***s*),** n = 10) (fuente: elaboración propia)

#### Análisis capilar:

Los resultados de los análisis capilares muestran que los extractos acuosos son vivamente coloreados, todos presentan una altura entre 11.4 cm y 12.7 cm teniendo entre todos un promedio de 12.2 cm de alto, por lo cual se clasifica en alta (altura de 8.0 cm en adelante), presentando franjas regularmente dentadas.

#### Los resultados de los parámetros químico-físicos evaluados que se muestran en la tabla 4 y del análisis capilar coinciden con lo reportado en investigaciones anteriores (11, 6, 5, 12, 13).

**Tamizaje fitoquímico**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Metabolitos** | **Ensayos** | **Extractos acuosos (1-10)** |
| Saponinas | Espuma | + |
| Flavonoides | Shinoda | + |
| Aminoácidos libres | Ninhidrina | + |
| Azúcares reductores | Fehling | ++ |
| Fenoles y/o taninos | Cloruro férrico | + |
| Alcaloides | Dragendorff | + |
| Mucílagos | Mucílagos | - |

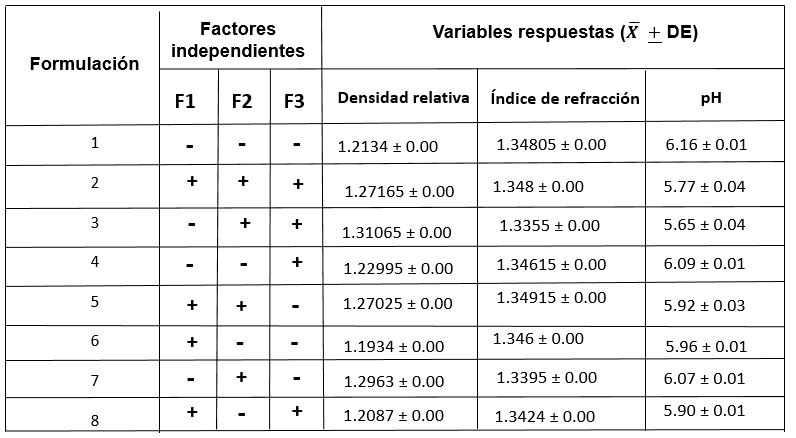
**Tabla 5.** Resultados del tamizaje fitoquímico de los extractos acuosos procedentes de las hojas de *Capraria biflora* L (fuente: elaboración propia)

Los resultados del tamizaje fitoquímico mostrados en la tabla 5 coinciden con lo reportado en la bibliografía (2-4, 14, 15).

**Determinación del contenido total de fenoles y flavonoides.**

El contenido total de compuestos fenólicos obtenido para el extracto acuoso de las hojas de *Capraria biflora L.* fue de 12.7 mg de ácido gálico equivalentes/g de extracto seco y el contenido total de flavonoides para dicho extracto fue de 6.84 µg de quercetina equivalentes/mg de extracto seco. Estos resultados cuantitativos corrobora la presencia de fenoles y flavonoides en el extracto, la cual se había determinado en el tamizaje de una manera cualitativa, justificando entonces su actividad gastroprotectora. Estos resultados no se corresponden con los ya reportados en investigaciones anteriores (4), por lo que se recomienda realizar una estandarización del contenido de ambos metabolitos para el extracto acuoso de las hojas de la especie en estudio.

## Evaluación de los jarabes de *Capraria biflora* L. obtenidas mediante diseño factorial 2³.

**Calidad tecnológica de los jarabes**

**Tabla 6.**Densidad relativa, índice de refracción y pH de las formulaciones obtenidas en el diseño factorial 23 (fuente: elaboración propia)

El análisis de varianza de estos resultados evidenció disminución significativa del pH cuando se trabajó a altas concentraciones de sacarosa y/o altas temperaturas, del índice de refracción cuando se trabajó a altas temperaturas y de la densidad cuando la concentración de sacarosa es baja.

No obstante a lo anterior se aprecia que los valores de densidad relativa, índice de refracción y pH de los jarabes en estudio, mostrados en la tabla 6, satisfacen los intervalos propuestos para los jarabes obtenidos de plantas medicinales que son elaborados en nuestro país y que se encuentran reportados en la literatura consultada (11).

#### Características organolépticas de los jarabes

Todas las formulaciones poseen **color** oscuro característico del extracto, aunque las que poseen un alto nivel de concentración del extracto son más oscuras que las que tienen un nivel bajo de esta concentración; tienen un **olor** agradable y característico también, un **sabor** dulce brindando una buena sensación al paladar, evidenciando que aquellas formulaciones que tienen un nivel alto de sacarosa presentan un sabor dulce más acentuado que las del nivel bajo, y una **apariencia viscosa** sin la presencia de precipitados ni de partículas en suspensión.

#### Tamizaje fitoquímico de los jarabes

Se realizó el tamizaje fitoquímico a cada una de las formulaciones elaboradas, en base a los ensayos de Shinoda y cloruro férrico, pues estos son los que evidencian la presencia de flavonoides y de fenoles y/o taninos, responsables de la posible actividad gastroprotectora que pudieran presentar los jarabes formulados; dando resultados positivos en todos los casos, lo cual corrobora una vez más la presencia de estos metabolitos.

**Estudio de estabilidad física de los jarabes**

En este estudio se evidencian importantes diferencias significativas en relación a los valores de pH, disminuyendo considerablemente en aquellas formulaciones donde la concentración de sacarosa se encuentra en un nivel bajo (65 %), lo cual nos permite decir que estas formulaciones no son estables desde el punto de vista físico a los 30 días de elaboradas. Teniendo en cuenta que pasado este tiempo se apreció en dichas formulaciones desprendimiento de gases y aspecto no transparente, nos hace pensar en una posible contaminación microbiana del jarabe, específicamente una posible fermentación alcohólica que, al ocurrir, según se reporta en la bibliografía, tiende a provocar disminución significativa del pH (16).

**Conclusiones**

1. La caracterización químico-física de los extractos acuosos de las hojas de *Capraria* *biflora* L. muestran resultados similares a los de otros extractos acuosos de administración oral reportados en el Formulario Nacional de Fitofármacos y Apifármacos.
2. Se corrobora cualitativamente la presencia de saponinas, flavonoides, azúcares reductores, aminoácidos libres, fenoles y/o taninos y alcaloides en los extractos acuosos de las hojas de *Capraria biflora* L.
3. La concentración de fenoles totales resultó ser de 12.7 mg EAG/g ES y la de flavonoides de 6.84 µg QE/mg ES, lo que justifica la actividad gastroprotectora del extracto acuoso demostrado en estudios anteriores.
4. Los componentes y tecnología de elaboración de los jarabes se propusieron sobre la base de formulaciones en esta forma farmacéutica reportadas en el Formulario Nacional de Fitofármacos y Apifármacos.
5. Al analizar los resultados del diseño factorial en el control de la calidad tecnológica de los jarabes, se debe destacar que a altas concentraciones de sacarosa y altas temperaturas de elaboración se observa una disminución significativa del pH, aunque el mismo se encuentra entre valores que permiten la utilización de las formulaciones por vía oral.
6. Las formulaciones donde se emplea la sacarosa a un nivel bajo (65 %) son inestables físicamente a los 30 días de elaboradas, lo que se evidencia por una disminución significativa del pH, posiblemente debido a una fermentación alcohólica de las mismas.
7. Teniendo en cuenta la calidad tecnológica y estabilidad física demostradas se propone para continuar su estudio las formulaciones 5 y 7, las cuales presentan 20 y 10 % de extracto acuoso de *Capraria biflora* L. respectivamente, 85 % de sacarosa y se elaboran a temperatura ambiente.

**Referencias bibliográficas**

1. Canto Darias M. Evaluación de la toxicidad por dosis repetida del extracto acuoso de las hojas de Capraria biflora L: Universidad Central" Marta Abreu" de Las Villas. 2013.

2. Mastrapa Rodriguez T. Actividad gastroprotectora de la fracción butanólica obtenida de hojas de Capraria biflora L: Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas. Facultad de Química-Farmacia. 2017.

3. Vicet Muro L. Contribución a la farmacología antiinflamatoria de la especie *Capraria biflora* L. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. 2009.

4. Valido A. Evaluación preclínica de la actividad antiinflamatoria y gastroprotectora del extracto acuoso a partir de las hojas de *Capraria biflora* L: Tesis de Maestría, Universidad Central Marta Abreu de Las Villas. 2011.

5. de Salud Pública NR. 309. Medicamentos de origen vegetal. Droga cruda. Métodos de ensayo vigentes. 1992.

6. de Salud Pública NR. 312. Extractos fluidos y tinturas. Métodos de ensayos. Minsap. 1991.

7. Miranda M, Cuéllar A. Farmacognosia y productos naturales. La Habana: Editorial Félix Varela. 2001.

8. Osorio E. Aspectos básicos de farmacognosia. Facultad de Química Farmacéutica de la Universidad de Antioquia. 2009.

9. Pękal A, Pyrzynska K. Evaluation of aluminium complexation reaction for flavonoid content assay. Food Analytical Methods. 2014; 7(9):1776-82.

10. Martínez Ramos CA, Pérez Reyes AJ, Huete R, Smith D. Evaluación en vivo de la actividad analgésica y antinflamatoria y formulación de un gel de extracto de *Capraria biflora* (perulera) en el periodo noviembre-mayo del 2014. 2014.

11. Pública MdS, Farmacias dNd. Formulario Nacional Fitofármacos y Apifármacos. Editorial Ciencias Médicas La Habana. 2010.

12. Padró Rodríguez L, López González T. Caracterización preliminar de tinturas al 10 % de Bixa orellana l. Rev Cub Quim. 2017;29(1).

13. ACHMAN LH, A.; KAING J. L. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. La Habana: Editorial Félix Varela. 2008

14. Miguel FT. Actividad gastroprotectora y toxicidad de una fracción clorofórmica obtenida del extracto acuoso de *Capraria biflora* L.: Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas. Facultad de Química-Farmacia.2018.

15. León M. Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de Plantago lanceolata (llantén menor) sobre la úlcera gástrica inducida en ratas: Tesis de Maestría, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2016.

16. Ocloo. F AG. Physical, chemical and microbiological changes in alcoholic fermentation of sugar syrup from cassava flour African Journal of Biotechnology. 2008;7 (2):164-8